

Précis d'allergologie



Retrouvez tous
nos derniers
ouvrages

Sur le site www.elsevier-masson.fr et découvrez
l'ensemble de notre catalogue.

Scannez-moi pour accéder à
notre librairie en ligne



www.elsevier-masson.fr

Précis d'allergologie

Pr Gisèle Kanny

Professeur de médecine interne, immunologie clinique et allergologie au centre hospitalier régional et universitaire de Nancy et à la faculté de médecine, maïeutique et métiers de la santé, université de Lorraine.

Dr Abdallah Khelifi Touhami

Docteur en médecine, spécialiste en pneumologie et allergologie à Aix-en-Provence

Dr Christine André-Botté

Docteur en médecine, spécialiste en biologie, chef du service Immunologie au pôle Laboratoires du centre hospitalier régional et universitaire de Nancy et coordinatrice régionale d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle auprès de l'agence régionale de santé du Grand Est.

Dr Jane-Laure Danan

Docteur en sciences de la vie et de la santé, titulaire d'un master en pédagogie et sciences de l'éducation et directrice de l'Institut européen du thermalisme situé à faculté de médecine, maïeutique et métiers de la santé, université de Lorraine.

Préface du Pr Henry Coudane

Postface du Pr Loïc Chalmel

Elsevier Masson

ELSEVIER

Elsevier Masson SAS, 65, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex, France

Précis d'allergologie, sous la direction de Gisèle Kanny.

© 2024 Elsevier Masson SAS

ISBN : 978-2-294-77586-4

e-ISBN : 978-2-294-77697-7

Tous droits réservés, y compris ceux relatifs à la fouille de textes et de données, à l'entraînement de l'intelligence artificielle et aux technologies similaires.

Note de l'éditeur : Elsevier adopte une position neutre en ce qui concerne les conflits territoriaux ou les revendications juridictionnelles dans le contenu qu'il publie, y compris dans les cartes et les affiliations institutionnelles.

Les praticiens et chercheurs doivent toujours se baser sur leur propre expérience et connaissances pour évaluer et utiliser toute information, méthodes, composés ou expériences décrits ici. Du fait de l'avancement rapide des sciences médicales, en particulier, une vérification indépendante des diagnostics et dosages des médicaments doit être effectuée. Dans toute la mesure permise par la loi, Elsevier, les auteurs, collaborateurs ou autres contributeurs déclinent toute responsabilité pour ce qui concerne la traduction ou pour tout préjudice et/ou dommages aux personnes ou aux biens, que cela résulte de la responsabilité du fait des produits, d'une négligence ou autre, ou de l'utilisation ou de l'application de toutes les méthodes, les produits, les instructions ou les idées contenus dans la présente publication.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photo-copillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée. Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. 01 44 07 47 70.

PRÉFACE

L'ouvrage collectif coordonné par la Professeure Gisèle Kanny est intitulé *Précis d'allergologie*. L'autrice et les co-auteurs ont d'emblée fait le pari d'aborder les affections allergiques dans un champ original et peu connu, celui d'une pathologie sociétale. L'allergie est en effet un modèle de maladie environnementale qui constitue une véritable épidémie des temps modernes. Il faut cependant que nous puissions vivre en harmonie avec les substances qui font partie de notre écosystème. Nos réponses immunitaires développent des mécanismes complexes d'adaptation vis-à-vis de la flore saprophyte à la surface de nos organismes, des particules microbiologiques présentes dans l'air que nous respirons (pollens, moisissures) et enfin des aliments nécessaires à notre nutrition.

Cette intolérance immunologique aux substances naturellement présentes dans ce nouvel écosystème constitue l'atopie.

Les conséquences sont nombreuses dans les nouveaux tableaux cliniques rencontrés. L'allergie constitue un modèle extraordinaire de maladies environnementales qui garde sur le plan physiopathologique une part de mystères : pourquoi nos réactions sont-elles différentes vis-à-vis d'allergènes (tels que les pollens de bouleau, de graminées) que nous respirons depuis des siècles ou à des aliments (lait, blé, œuf, poisson) que nous consommons aussi depuis des siècles ? C'est l'intérêt de cet ouvrage de répondre à ces questions dans un nouveau paradigme : celui du changement de notre environnement atmosphérique, domestique ou professionnel.

Au-delà de la chronicité de certaines manifestations allergiques, les professionnels de santé et la société doivent faire face au risque de l'urgence allergique et de sa prise en charge en étant en capacité de mobiliser rapidement les compétences nécessaires à la gestion des situations critiques mettant en jeu le pronostic vital.

L'intérêt majeur de cet ouvrage est la clarté de la présentation. Il s'adresse non seulement aux professionnels spécialisés (peu nombreux dans la nouvelle discipline qu'est l'allergologie) mais aussi à tous les professionnels de santé qui participent à la prise en charge des pathologies allergiques et enfin et surtout aux étudiants des filières médicales et de la santé.

Il s'adresse aussi aux chirurgiens qui posent actuellement en France environ 100000 prothèses de genou et 180000 prothèses de hanche : quelles seront les conséquences pathologiques sur le développement des « allergies » (métal, métalloïdes) dans les 20 prochaines années ? Cet ouvrage permet aux chirurgiens de comprendre les mécanismes mystérieux et complexes des maladies allergiques à travers les modifications sociétales car les auteurs ont eu pour objectif de rendre toutes choses plus simples et accessibles à des non-spécialistes de la discipline.

La méthodologie d'utilisation de ce manuel qui se veut sortir d'une simple accumulation des connaissances vers l'émergence des compétences est un atout indéniable pour l'apprentissage et l'appropriation des savoirs.

Les auteurs ont parfaitement rempli leur mission. Cet ouvrage est sous-tendu par des études scientifiques multidisciplinaires mais reste accessible à tous les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de ces nouvelles pathologies aux multiples facettes.

Enfin et surtout par ses qualités pédagogiques, il constitue pour celles et ceux que la loi qualifie d' « usagers » c'est à dire les « patients » qui nous honorent de leur confiance, une mine riche d'informations qui leur permettra de se sentir parfaitement impliqués dans leur parcours de soin et de santé.

Professeur émérite Henry Coudane

Chirurgien des hôpitaux

Doyen honoraire de la faculté de médecine de Nancy, université de Lorraine

Past-président de l'Académie nationale de chirurgie

LES AUTEURS

Gisèle Kanny est professeur de médecine interne, immunologie clinique et allergologie au centre hospitalier régional et universitaire de Nancy et à la faculté de médecine, maïeutique et métiers de la santé, université de Lorraine. Elle est responsable du laboratoire d'hydrologie et climatologie médicales.

Abdallah Khelifi-Touhami est docteur en médecine, spécialiste en pneumologie et allergologie, à Aix-en-Provence. Ses domaines d'expertise sont les maladies respiratoires rares et immunoallergiques, les pathologies du sommeil.

Christine André-Botté est docteur en médecine, spécialiste en biologie. Elle est chef du service Immunologie au pôle Laboratoires du centre hospitalier régional et universitaire de Nancy et coordinatrice régionale d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle auprès de l'agence régionale de santé du Grand Est.

Jane-Laure Danan est docteur en sciences de la vie et de la santé, titulaire d'un master en pédagogie et sciences de l'éducation. Elle est directrice de l'Institut européen du thermalisme situé à la faculté de médecine, maïeutique et métiers de la santé, université de Lorraine.

ABRÉVIATIONS

AAE	alvéolite allergique extrinsèque
AASQA	association agréée de surveillance de la qualité de l'air
ABPA	aspergillose bronchopulmonaire allergique
ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
ACR	arrêt cardiorespiratoire
ACT	<i>Asthma Control Test</i>
AD	aérosol-doseur
ADAM33	<i>a disintegrin and metallopeptidase 33</i>
ADCC	cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps (<i>antibody-dependent cellular cytotoxicity</i>)
ADN	acide désoxyribonucléique
AFPRAL	Association française pour la prévention des allergies
AGEP	pustulose exanthémateuse aiguë généralisée (<i>acute generalized exanthematous pustulosis</i>)
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
AIRE (gène)	<i>autoimmune regulator</i>
ALD	affection de longue durée
AMM	autorisation de mise sur le marché
AMPc	adénosine-3'5'-monophosphate cyclique
ANCA	anticorps anticytoplasmique des polynucléaires
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
Anti-H ₁	antihistaminique spécifique du récepteur H ₁
AP	asthme professionnel
APECED	polyendocrinopathie autoimmune de type 1 (<i>autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy</i>)
APSI	allergènes préparés spécialement pour un individu
APT	<i>atopy patch-test</i>
ARIA	rhinite allergique et son impact sur l'asthme (<i>allergic rhinitis and its impact on asthma</i>)
ARN	acide ribonucléique
ATS	American Thoracic Society
BCD	bronchodilatateurs de courte durée d'action
BCR	récepteur des lymphocytes B (<i>B-cell receptor</i>)
BNP	<i>brain natriuretic peptide</i>
BPCO	bronchopneumopathie chronique obstructive
C3Nef	facteur C3 néphritique
CAP	conjonctivite allergique perannuelle
CAS	conjonctivite allergique saisonnière
CCD	<i>cross-reactive carbohydrate determinant</i>
CCR4	<i>C-C chemokine receptor type 4</i>

CFTR	<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
CGRP	peptide relié au gène de la calcitonine (<i>calcitonin gene-related peptide</i>)
CIC	<i>containing immune complexes</i>
CM-CSFR	<i>cellular macrophage-colony-stimulating factor receptor</i>
CEI	conseiller(ère) médical(e) en environnement intérieur
CMF	cytométrie en flux
CMH II	complexe majeur d'histocompatibilité de classe II
CMV	cytomégalovirus
CO	monoxyde de carbone
CO ₂	dioxyde de carbone
CO ₂ e	équivalent de dioxyde de carbone
ConA	concanavaline A
COV	composé organique volatil
COX	cyclo-oxygénase
COX1	cyclo-oxygénase-1
CPA	cellule présentatrice d'antigène
CPAM	caisse primaire d'assurance maladie
CPP	comité de protection des personnes
CPT	capacité pulmonaire totale
CRAT	Centre de référence sur les agents tératogènes
CRF	capacité résiduelle fonctionnelle
CRP	protéine C réactive (<i>C-reactive protein</i>)
CRRMP	comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles
CSI	corticostéroïde inhalé
CSO	corticostéroïde oral/corticothérapie orale
CSS	<i>Chronic Sinusitis Survey</i>
CV	capacité vitale
CVF	capacité vitale forcée
cysLT	cystéinyl leucotriène
DA	dermatite atopique
DAF	facteur accélérant le déclin (<i>decay-accelerating factor</i>)
DAMP	motif moléculaire associé aux dégâts (<i>damage-associated molecular pattern</i>)
DAO	diamine oxydase
DCI	dénomination commune internationale
DCV	dyskinésie/dysfonctionnement des cordes vocales
DDB	dilatation des bronches
DEM	débit expiratoire moyen
DEM	dose érythémateuse minimale
DEP	débit expiratoire de pointe
DLCO	capacité de diffusion du monoxyde de carbone (diffusion libre du monoxyde de carbone)
DMD	discussion multidisciplinaire
DP	dose provocante
DRESS	éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (<i>drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i>)
EAACI	Académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique (European Academy of Allergy and Clinical Immunology)

EBV	<i>Epstein-Barr virus</i>
ECG	électrocardiogramme
ECP	protéine cationique des éosinophiles (<i>eosinophil cationic protein</i>)
EDN	neurotoxine dérivée des éosinophiles (<i>eosinophil-derived neurotoxin</i>)
EDTA	acide éthylène diamine tétra-acétique
EFR	exploration fonctionnelle respiratoire
EIM	effet indésirable médicamenteux
ELFE	Étude longitudinale française depuis l'enfance
ELISA	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EPO	peroxydase d'éosinophile (<i>eosinophil peroxidase</i>)
EPOS 2020	European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020
EPX	peroxydase des éosinophiles (<i>eosinophil peroxidase</i>)
EREFS	Endoscopic Reference Score
ERS	European Respiratory Society
ETFAD	European Task Force on Atopic Dermatitis
EuFoREA	European Forum for Research and Education in Allergy
EVA	échelle visuelle analogique
FASL	<i>fatty acid synthase ligand</i>
FC	fréquence cardiaque
FDA	Food and Drug Administration
FeNO	fraction exhalée du monoxyde d'azote
fMLP	formyl méthionyl leucyl phénylalanine
FODMAP	<i>fermentable oligo-, di-, monosaccharides, and polyols</i>
FR	fréquence respiratoire
GALT	<i>gut-associated lymphoid tissue</i>
GATA3	<i>trans-acting T-cell-specific transcription 3</i>
GCSF	facteur de stimulation des colonies de granulocytes (<i>granulocyte colony-stimulating factor</i>)
GEPA	granulomatose éosinophilique avec polyangéite
GES	gaz à effet de serre
GIEC	Groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat
GINA	Global Initiative for Asthma
GM-CSF	facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages (<i>granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>)
GMPc	guanosine monophosphate cyclique
GNC3	glomérulonéphrite à dépôts de C3
GVH	réaction de rejet (<i>graft-versus-host</i>)
HACCP	<i>hazard analysis and critical control point</i>
HAP	hydrocarbure aromatique polycyclique
HAS	Haute Autorité de santé
HCFC	hydrochlorofluorocarbure
HCSP	Haut Comité de la santé publique
HEPA (filtre)	filtre à air à haute efficacité (<i>high-efficiency particulate air filter</i>)
HERG	<i>human ether-à-go-go related gene</i>
HHV	<i>Herpes simplex virus</i>
HLA	antigène des leucocytes humains (<i>human leukocyte antigen</i>)
HPF	champ de haute puissance (<i>high-power field</i>)
HPS	hématoxyline, phloxine, safran (coloration)
HRBNS	hyperréactivité bronchique non spécifique

ICAM	molécule d'adhésion intercellulaire (<i>intercellular adhesion molecule</i>)
ICDRG	International Contact Dermatitis Research Group
IDP	inhalateur-doseur pressurisé
IDR	intradermoréaction
IEC	inhibiteur de l'enzyme de conversion
IFN	interféron
Ig	immunoglobuline
IgE	immunoglobuline de classe E (<i>erythema-wheal reaction-inducing immunoglobulin</i>)
IgEs	immunoglobuline E spécifique
IL	interleukine
ILC	cellule lymphoïde innée (<i>innate lymphoid cell</i>)
IM	intramusculaire
IMC	indice de masse corporelle
INCO	information du consommateur sur les denrées alimentaires
INRS	Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles
PMA-iono	PMA + ionomycine
IPEX (syndrome)	<i>immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy X-linked syndrome</i>
IPP	incapacité permanente partielle
IPP	inhibiteur de la pompe à protons
IRM	imagerie par résonance magnétique
ISAM	International Society for Aerosols in Medicine
ITA	immunothérapie allergénique
IV	voie intraveineuse
IVSE	voie intraveineuse en seringue électrique
JAK	inhibiteur de Janus kinase
KCA	kératoconjonctivite atopique
KCO	coefficient de transfert du monoxyde de carbone
KCV	kératoconjonctivite vernale
LABA	β 2-agoniste de longue durée d'action (<i>long-acting β adrenoceptor agonist</i>)
LAMA	antimuscarinique de longue durée d'action (<i>long-acting muscarinic antagonist</i>)
LBA	lavage bronchoalvéolaire
LOAEL	plus petite dose qui déclenche une réaction (<i>lowest-observed-adverse-effect level</i>)
LTB ₄	leucotriène B ₄
LTC ₄	leucotriène C ₄
LTP	protéine de transfert de lipides (<i>lipid transfer protein</i>)
LTRA	antagoniste des récepteurs des leucotriènes (<i>leukotriene receptor antagonist</i>)
LTT	test de transformation lymphocytaire (<i>lymphocyte transformation test</i>)
MALT	tissu lymphoïde associé aux muqueuses (<i>mucosa-associated lymphoid tissue</i>)
MASP	<i>mannose-associated serine protease</i>
MBP	protéine basique majeure (<i>major basic protein</i>)

MBPA	mycose bronchopulmonaire allergique
MCT	<i>mast cell tryptase</i>
MCTC	<i>mast cell tryptase and chymase</i>
MDPH	maison départementale pour les personnes handicapées
MEC	matrice extracellulaire
MFF	facteur de fusion des macrophages (<i>macrophage fusion factor</i>)
MICI	maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MIF	facteur d'inhibition des macrophages (<i>macrophage migration inhibitory factor</i>)
MMP-9	métalloprotéinase matricielle 9 (<i>matrix metalloproteinase 9</i>)
MPO	myéloperoxydase
MS	mastocytose systémique
NAAGA	N-acétyl aspartyl glutamique
NANCe	système excitateur non adrénergique (<i>non-adrenergic, non-cholinergic excitatory</i>)
NANCI	système inhibiteur non adrénergique (<i>non-adrenergic non-cholinergic inhibitory</i>)
NARES	rhinite non allergique à éosinophiles (<i>non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome</i>)
NET	nécrolyse épidermique toxique
NET	piège extracellulaire neutrophile (<i>neutrophil extracellular trap</i>)
NFS	numération de formule sanguine
NK	tueur naturel (<i>natural killer</i>)
NO	monoxyde d'azote
NO ₂	dioxyde d'azote
NOAEL	plus petite dose qui n'a pas déclenché de réaction (<i>no-observed-adverse-effect level</i>)
O ₃	ozone
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONAP	Observatoire national des asthmes professionnels
ORL	oto-rhino-laryngologie
OSCoUr®	Organisation de la surveillance coordonnée des urgences
PAA	plan d'action annuel
PAF	facteur d'activation plaquettaire (<i>platelet-activating factor</i>)
PAI	plan d'accueil individualisé
PAM	peptide antimicrobien
PAMP	motif moléculaire associé aux pathogènes (<i>pathogen-associated molecular pattern</i>)
p-ANCA	anticorps anticytoplasmique des polynucléaires de type périnucléaire
PAP	plan d'action personnalisé
PAR-2	<i>protease-activated receptor 2</i>
PAR-4	<i>protease-activated receptor 4</i>
PAREO (score)	prurit, anosmie, rhinorrhée, éternuements, obstruction
PARS	<i>Pediatric Asthma Risk Score</i>
PCIE	pneumopathie chronique idiopathique à éosinophile
PGD2	prostaglandine D2
PGE2	prostaglandine E2
PHA	phytohémagglutinine A
PHS	pneumopathie d'hypersensibilité

PI	interaction pharmacologique (<i>pharmacological interaction</i>)
PID	pneumopathie interstitielle diffuse
PLG	plasminogène
PLOR	score hyperactivité oculaire (Prurit, Larmolement, Rougeur, Oedème)
PM	particule en suspension (<i>particulate matter</i>)
PMA	phorbol 12-myristate 13-acétate
PNNS	Programme national nutrition santé
ppb	partie par milliard (<i>part per billion</i>)
PPC	pression positive continue
PPD	p-phénylène diamine
PR	<i>pathogenesis-related</i>
PRR	récepteur de reconnaissance de motifs moléculaires (<i>pattern recognition receptor</i>)
PTD	p-toluènediamine
RADS	syndrome d'irritation aiguë des bronches (<i>reactive airways dysfunction syndrome</i>)
RAEP	risque allergique prévisionnel d'exposition aux pollens
RANTES	<i>regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted</i>
RAST	<i>radioallergosorbent test</i>
RAV	Réseau d'allergovigilance
Raw	différence de pression/débit
RCA	réunion collégiale d'asthme
RCMG	réaction cutanée médicamenteuse grave
REMA	réseau espagnol des mastocytoses (Red Española de Mastocitosis)
RGO	reflux gastro-œsophagien
Rint	résistance pulmonaire par interruptions
RMP	rash maculopapuleux
RNSA	Réseau national de surveillance aérobiologique
ROAT	test ouvert d'application répétée (<i>repeated open application test</i>)
RSDI	<i>DyNaChron Rhinosinusitis Disability Index</i>
RSOM-31	<i>Rhinosinusitis Outcome Mesure</i>
SALT	tissu lymphoïde associé à la peau (<i>skin-associated lymphoid tissue</i>)
SAMA	syndrome d'activation mastocytaire
SAO ₂ AA	saturation en oxygène en air ambiant
SAO ₂	saturation artérielle en oxygène
SAOS	syndrome d'apnée obstructive du sommeil
SARS-CoV2	coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (<i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>)
SCF	<i>stem cell factor</i>
SCORAD	score clinique de dermatite atopique (<i>scoring atopic dermatitis</i>)
SDRIFE	<i>symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema</i>
SEIPA	syndrome d'entérocologie induite par les protéines alimentaires
SEP	sclérose en plaques
SFORL	Société française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou
SHM	syndrome d'hypersensibilité induite par les médicaments
SHUa	syndrome hémolytique et urémique atypique
SJS	syndrome de Stevens-Johnson (<i>Stevens-Johnson syndrome</i>)
SNOT-22	<i>Sinonasal Outcome Test 22</i>
SO ₂	anhydride sulfureux/dioxyde de soufre

SPLF	Société de pneumologie de langue française
sRaw	mesure des résistances spécifiques
STAT6	<i>signal transducer and activator of transcription 6</i>
TAB	test d'activation des basophiles
TCR	récepteur des lymphocytes T (<i>T-cell receptor</i>)
TDBH	test de dégranulation de basophiles humains
TEN	nécrolyse épidermique toxique (<i>toxic epidermal necrolysis</i>)
TGAP	taxe générale sur les activités polluantes
TGF- β	<i>transforming growth factor β</i>
Th	cellule T auxiliaire (<i>T helper</i>)
THIQ	tétra-hydro-isoquinoline
TIMP	inhibiteur des métalloprotéinases matricielles (<i>tissue inhibitor of metalloproteinases</i>)
TIR	trypsine immunoréactive
TLCO	transfert du monoxyde de carbone
TLR	récepteur de type toll (<i>toll-like receptor</i>)
TNF	facteurs de nécrose tumorale (<i>tumor necrosis factors</i>)
TOGD	transit œso-gastro-duodénal
TOSS	<i>total ocular symptom score</i>
TPC	test de provocation conjonctivale
TSLP	lymphopoïétine stromale thymique (<i>thymic stromal lymphopoietin</i>)
TTL	test de transformation lymphocytaire
TVO	trouble ventilatoire obstructif
UV	ultraviolet
UVA	ultraviolet A
UVB	ultraviolet B
VA	volume alvéolaire
VCAM	molécule d'adhésion cellulaire vasculaire (<i>vascular cell adhesion molecule</i>)
VEGF	facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (<i>vascular endothelial growth factor</i>)
VEMS	volume expiratoire maximal seconde
VGEF	facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (<i>vascular endothelial growth factor</i>)
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
VIP	peptide vasoactif intestinal (<i>vasoactive intestinal peptide</i>)
VITAL	<i>voluntary incidental trace allergen labelling</i>
VPN	valeur prédictive négative
VPP	valeur prédictive positive
VR	volume résiduel
VRS	virus respiratoire syncytial
VVP	voie veineuse périphérique

Guide d'utilisation de l'ouvrage

Mots clés : apprendre à apprendre ; savoirs ; savoir-faire ; apports d'information directs, indirects ; quiz ; cas cliniques ; diriger soi-même son apprentissage.

Comment utiliser ce manuel

- Comment utiliser ce manuel et rendre pérennes les apprentissages ?

De nombreux manuels et sources d'informations sont disponibles de manière instantanée, à disposition de tous les publics et en particulier des étudiants en santé.

- À qui s'adresse ce nouveau manuel ?
- À quoi servira ce nouveau précis d'allergologie, pour quoi faire et en faire quoi ?
- À quoi vont servir toutes ces connaissances théoriques et surtout comment les mobiliser en situation de soins ?

Au 1^{er} Janvier 2022, la démographie des professionnels de santé est la suivante : 230 143 dont 99 457 médecins généralistes et 637 644 infirmiers [1]. Les médecins allergologues sont au nombre de 330 en France, ce qui est une densité très faible eu égard à la fréquence des maladies allergiques qui concernent 25 % de la population. Ce fait justifie la nécessité d'une formation de tous les professionnels de santé à l'allergologie qui est une spécialité reconnue depuis 2016 en France [2].

Cet ouvrage est un outil au service des populations cibles à qui il s'adresse :

- étudiants en médecine ;
- professionnels de santé exerçant dans les services d'allergologie ;
- médecins traitants ;
- médecins spécialistes d'organe confrontés à une problématique d'allergologie ;
- médecins urgentistes ;
- étudiants en spécialité d'allergologie : Diplôme d'Études Spécialisées (DES), Formation Spécialisée Transversale (FST), capacité, Diplômes Universitaires (DU, Diplômes Inter-Universitaires (DIU) ;
- étudiants en pratiques avancées – mention pathologies chroniques stabilisées ;
- professionnels de santé prenant soin de personnes allergiques ;
- mais aussi à tout citoyen concerné par les pathologies environnementales et allergiques : les patients, leur entourage, les employeurs, les collectivités et les décideurs en santé.

Ce manuel offre différentes possibilités de lecture et de niveau d'appropriation des connaissances. Il a été conçu par un panel d'experts, tant au niveau des chapitres abordés que de la méthodologie de son usage. L'objectif est de faciliter, par une présentation se voulant claire et maniable le diagnostic et le traitement des affections allergiques courantes.

Le postulat est qu'avant l'appropriation et l'emmagasinement de connaissances, il convient d'apprendre à apprendre. Ce n'est que de cette manière que les savoirs théoriques seront pérennes et deviendront « compétences » mobilisables et adaptables aux diverses situations cliniques.

Ce paradigme d'apprentissage a considérablement modifié la relation enseignant-apprenant. Il a aussi grandement modifié les pratiques pédagogiques et l'enseignement dans leur ensemble. Il sous-tend que le lecteur, l'étudiant ou l'apprenant, doit mieux appréhender son rapport à l'apprentissage et doit apprendre l'autonomie. Cela signifie aussi que la « capacité d'apprendre » n'est plus une simple locution qui décrit la propriété d'un apprentissage, propriété relative à la manière dont cet apprentissage est conduit, mais un terme descriptif d'une caractéristique particulière de l'apprenant : il est « autonome », c'est-à-dire qu'il sait apprendre et surtout comment apprendre en fonction de sa propre capacité à s'approprier les savoirs théoriques et à les mobiliser à bon escient. C'est en cela que les pratiques mises en place dans cet ouvrage ont pour visée le développement de sa propre capacité à apprendre. Ainsi, les chapitres de ce manuel sont des repères pour l'apprentissage, les cas cliniques et les points clés sont autant d'occasions de mobiliser les savoirs théoriques en situation. Les activités proposées ont pour but de permettre à l'apprenant d'acquérir les savoirs et les savoir-faire indispensables pour définir QUOI et COMMENT apprendre.

Dans le contenu de cet ouvrage figurent des apports d'information directs (exposés), des apports indirects (explicitation des contenus, fiches focus, cas cliniques, schémas et illustrations, etc.). Les exercices d'acquisition des savoirs théoriques proposés sont des temps de découverte d'information : analyse a posteriori d'activités d'apprentissage que l'on vient de mémoriser jusqu'aux cas cliniques permettant de découvrir par des essais et des erreurs comment s'y prendre pour diriger soi-même son apprentissage.

Chaque chapitre se termine par des références bibliographiques qui permettront autant que de besoin d'aller chercher une information plus particulière.

Pour que votre apprentissage soit efficace et efficient, il convient de mieux vous connaître et vous poser une question préliminaire : comment optimiser votre temps de travail et de mémorisation ?

- je mémorise mieux en faisant des fiches ;
- je mémorise mieux en faisant des schémas ;
- je mémorise mieux en lisant ;
- je mémorise mieux en écoutant ;
- je mémorise mieux en récitant ;
- je mémorise et plus longtemps si j'ai été confronté(e) aux situations sur le terrain.

Apprendre à apprendre

L'objectif des auteurs est de rendre le lecteur autonome face aux contenus proposés. Il doit apprendre l'autonomie. Cela signifie la « capacité d'apprendre ». Ce n'est plus un terme qui décrit la propriété d'un apprentissage, propriété relative à la manière dont cet apprentissage est conduit, mais un terme descriptif d'une caractéristique particulière de l'apprenant : il est « autonome », c'est-à-dire qu'il sait apprendre.

Les chapitres de cet ouvrage sont des repères pour l'apprentissage ; il conviendra de déterminer quelle est la meilleure méthode pour vous permettre de vous approprier ces contenus, en fonction de la manière la plus pertinente, adaptée à qui vous êtes, quels objectifs vous poursuivez et quel sens vous donnez à ces éléments.

Parmi ces connaissances figurent des apports d'information directs (exposés), des apports indirects (explicitation des contenus fondamentaux). Les contenus théoriques sont des connaissances incontournables et majeures.

Concept de compétence

La compétence se définit comme un savoir agir en situation. Guy Le Boterf propose la définition suivante : « La compétence est la mobilisation ou l'activation de plusieurs savoirs, dans une situation et un contexte donnés [3]. » Il distingue plusieurs types de compétence :

- savoirs théoriques (savoir comprendre, savoir interpréter) ;
- savoirs procéduraux (savoir comment procéder) ;
- savoir-faire procéduraux (savoir procéder, savoir opérer) ;
- savoir-faire expérientiels (savoir y faire, savoir se conduire) ;
- savoir-faire sociaux (savoir se comporter, savoir se conduire) ;
- savoir-faire cognitifs (savoir traiter l'information, savoir raisonner, savoir nommer ce que l'on fait, savoir apprendre).

Cette conception de l'apprentissage a bouleversé la pédagogie et l'enseignement. Elle a permis de développer la pédagogie active, les exercices utilisant la simulation dans des cas concrets, le matériel clair, pertinent et utile dont vous avez besoin pour apprendre et d'établir une bonne raison de le retenir.

Plus vous savez comment quelque chose vous sera bénéfique à long terme, plus votre mémoire aura de chances de le prioriser.

Mobiliser ses compétences en situation

Dans les chapitres suivants, vous allez continuer l'analyse stratégique en analysant vos forces et vos faiblesses. Nous vous encourageons à développer un rapport plus profond avec les mots, la terminologie. Les points clés, les fiches focus, les fiches pratiques constituent les outils proposés pour ce faire.

Il convient d'adopter une démarche proactive de recherche de l'information dont vous avez besoin, non seulement lors de votre apprentissage, mais aussi sur le terrain, lors du colloque singulier avec le patient.

Allez chercher l'information manquante là où elle est; lorsque vous en avez besoin, utiliser le plan de l'ouvrage!

Les fiches focus et les fiches pratiques vous aideront à cibler les éléments fondamentaux, citons pour exemple :

- les fiches focus en immunologie :
 - mastocytes et basophiles,
 - système du complément;
- les fiches focus en allergologie générale :
 - dosage de la tryptase sérique,
 - dosage des IgE spécifiques,
 - test d'activation des basophiles;
- les fiches pratiques en allergologie générale :
 - protocole de soins et d'urgence;
- les fiches focus en allergie alimentaire :
 - œsophagite à éosinophiles,
 - gastroentérite et colite à éosinophiles,
 - syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA),
 - maladie cœliaque;
- les fiches pratiques en allergie alimentaire :
 - allergènes alimentaires à déclaration obligatoire,
 - substances allergéniques dispensées d'étiquetage,
 - régime pauvre en histamine, etc.

Ce sont autant d'exemples d'outils qui vous aideront dans le travail de synthèse préliminaire à la mémorisation dans le temps.

Les quiz à la fin de chaque chapitre vous permettront de tester vos connaissances rapidement et de façon ludique. Beaucoup d'étudiants craignent de se tester parce qu'ils n'apprécient pas de voir leurs faiblesses exposées (peur qui remonte très loin, généralement à notre passé scolaire). Mais pourtant, les tests sont incontournables! Il n'y a pas d'apprentissage sans évaluation et pas d'évaluation possible sans apprentissage.

Mieux se connaître et reconnaître ses compétences dans l'apprentissage est essentiel. Ceci nécessite des réponses à quelques questions simples pour identifier ses points forts et ses faiblesses.

Savoir se confronter à soi-même ou la répétition espacée

Dans la technique d'apprentissage, il convient de répartir les sessions d'apprentissage de manière qu'un temps s'écoule avant de reprendre le travail d'appropriation. Par exemple, nous pouvons vous préconiser d'avoir des sessions de travail un jour sur deux, il convient de passer d'un mode de pensée « concen-

tré » à un mode de pensée « diffus » ; la répétition espacée est entièrement basée sur ce principe. C'est l'idée d'examiner les informations régulièrement.

Ron et Marty Hale-Evans écrivent : « Notre mémoire est à la fois magnifique et pathétique. Elle est capable de prouesses incroyables, mais elle ne fonctionne jamais tout à fait comme nous le souhaiterions. Idéalement, nous pourrions nous souvenir de tout instantanément, mais nous ne sommes pas des ordinateurs. Nous piratons notre mémoire avec des outils comme les palais de la mémoire, mais de telles techniques nécessitent des efforts et du dévouement. La plupart d'entre nous abandonnent et nous sous-traitons notre mémoire à des smartphones, des ordinateurs compatibles avec le *cloud* ou de vieux stylos et papiers. Il y a un compromis... une technique d'apprentissage appelée répétition espacée qui organise efficacement l'information ou la mémorisation et la rétention peut être utilisée pour atteindre un rappel presque parfait [4] » (figure 1.1).

La façon exacte dont vous chronométrez et espacerez vos séances de révision dépendra de certains facteurs :

- le type de connaissances que vous devez mémoriser ;
- la quantité de détails que vous devez connaître ;
- combien de temps vous voulez les garder frais dans votre esprit.

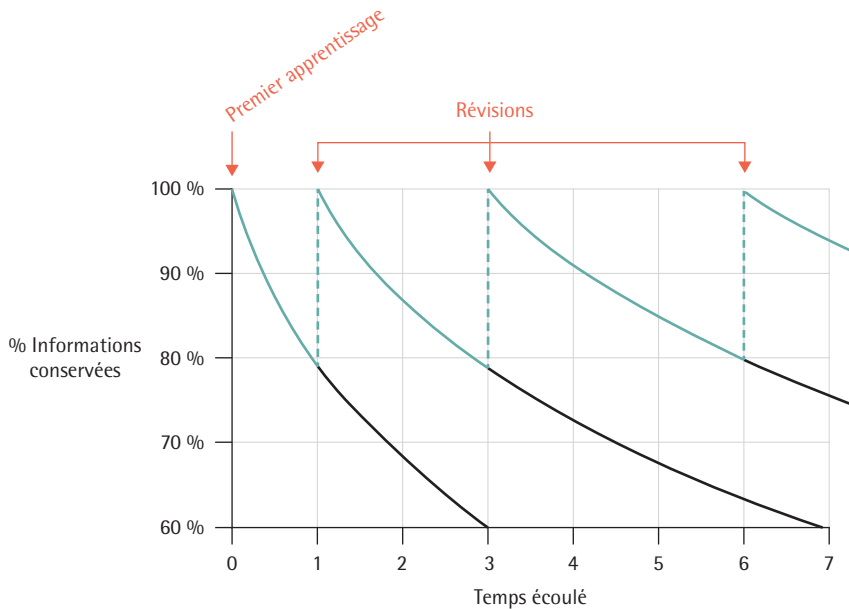


FIGURE 1.1. Courbe de l'oubli et effet de l'apprentissage espacé pour remédier à l'oubli d'après Hermann Ebbinghaus (1850–1909).

Et si, d'autres informations vous perturbent ou vous distraient, vous devrez probablement travailler et vous tester davantage pour que votre apprentissage reste solide.

Ces quelques recommandations ont une fonction de guidage, non seulement du point de vue « de l'acquisition des compétences », mais surtout pour vous permettre de développer des processus amenant le professionnel que vous êtes à agir avec pertinence, compétence et éthique en situation : c'est-à-dire à être compétent.

Quiz

La caractéristique de l'apprenant est qu'il est, c'est-à-dire qu'il sait apprendre et surtout apprendre en fonction de sa propre capacité à s'approprier les et à les à bon escient. La se définit comme un savoir-agir en situation. Évaluer ses connaissances permet d'identifier ses et ses faiblesses.

Que retenir ?

- Avant l'appropriation et l'emmagasinement de connaissances, il convient d'**apprendre à apprendre**.
- Les activités proposées dans ce manuel ont pour but de permettre à l'apprenant d'acquérir les **savoirs** et les **savoir-faire** indispensables pour définir QUOI et COMMENT apprendre.
- Dans cet ouvrage, figurent des **apports d'information directs** (exposés), des apports **indirects** (explicitation des contenus fondamentaux).
- Les **quiz** à la fin de chaque chapitre vous permettront de tester vos connaissances rapidement et de façon ludique, les **cas cliniques** de découvrir par des essais et des erreurs comment s'y prendre pour **diriger soi-même son apprentissage**.
- Chaque chapitre se termine par des références bibliographiques qui permettront autant que de besoin d'aller chercher une information plus particulière.

Références

- [1] Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Démographie des professionnels de santé (<https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/demographie-des-professionnels-de-sante>).
- [2] Décret n° 2016-1597 du 25 novembre 2016 relatif à l'organisation du troisième cycle des études de médecine et modifiant le code de l'éducation. 2016-1597 nov. 25, 2016 (<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT00003347939>).
- [3] Le Boterf G. Développer et mettre en œuvre la compétence. Comment investir dans le professionnalisme et les compétences. Paris: Éditions Eyrolles; 2018.
- [4] Hale-Evans R, Hale-Evans M. Mindhacker. 60 Tips, Tricks, and Games to Take Your Mind to the Next Level. New Jersey: John Wiley & Sons; 2011.

Introduction

Mots clés : allergologie ; hypersensibilité de mécanisme immunologique ; maladie environnementale ; tolérance ; atopie ; marche naturelle de la maladie atopique.

L'allergologie est une science qui étudie les manifestations pathologiques (allergies) survenant lors de l'exposition d'un organisme à une substance sensibilisante appelée « allergène ». L'allergie est une réaction d'hypersensibilité de mécanisme immunologique. Elle peut concerner tous les systèmes : cardiovasculaire, cutanéomuqueux, respiratoire et digestif. L'allergologie est une discipline jeune encore insuffisamment enseignée. Les maladies allergiques interrogent les médecins traitants ou spécialistes, les professionnels de santé et les étudiants.

L'allergie constitue un modèle de maladie environnementale : une véritable épidémie des temps modernes [1]. Pour vivre en harmonie avec les substances normalement présentes dans notre écosystème, notre système immunitaire développe des processus de tolérance que ce soit vis-à-vis de la flore saprophyte, qui couvre les interfaces entre notre organisme, vis-à-vis des particules microbiologiques présentes dans l'air que nous respirons comme les pollens et les moisissures, les aliments nécessaires à notre nutrition. Cette intolérance immunologique aux substances naturellement présentes dans notre écosystème constitue l'atopie. Elle consiste en une prédisposition individuelle et familiale à développer des maladies à des substances de notre environnement sous forme d'asthme ou rhinite, dermatite atopique ou allergie alimentaire. Elle a été définie par Peppys comme l'anormale facilité à synthétiser des IgE spécifiques vis-à-vis d'allergènes naturels par des voies naturelles [2].

Les tableaux cliniques varient avec l'âge et constituent la marche naturelle de la maladie atopique. Ainsi, la fréquence de la dermatite atopique prédomine dans la petite enfance, l'asthme chez le grand enfant, l'œdème laryngé à l'adolescence et le choc anaphylactique à l'âge adulte. Les maladies allergiques ont des retentissements importants sur la qualité de vie des personnes [3]. Le diagnostic se construit sur la base de l'interrogatoire, l'analyse fine de la sémiologie et l'enquête étiologique s'appuyant sur des tests *in vivo* et *in vitro*. Les difficultés posées par la recherche de l'étiologie sont accentuées

par la complexité de l'influence des facteurs de vie, d'habitat, les conditions de travail, la pollution, etc. Cette approche modifie la démarche diagnostique traditionnelle.

Notre environnement a changé que ce soit au niveau atmosphérique, domestique ou professionnel. Si des allergies à des substances qui pourraient être qualifiées d'exotiques peuvent s'expliquer par l'absence d'adaptation immunologique de nos populations occidentales à des protéines qu'elles n'avaient pas jusqu'alors l'habitude de côtoyer (ambroisie, arachide, kiwi, lupin, cannabis, etc.), la question est posée quant à l'origine du développement de réactions allergiques aux aéroallergènes tels que les pollens de bouleau, de graminées, d'herbacées, allergènes que nous respirons depuis des siècles ou à des aliments de notre régime de base tels que le lait, le blé, l'œuf ou le poisson.

La première description du « rhume des foins » date de 1828, faite par le médecin anglais John Bostock (1773–1846). Sa fréquence va progressivement augmenter pour atteindre 20 % dans les années 1960. Dans les années 1870, est souligné le rôle des pollens de graminées au Royaume-Uni et des pollens d'ambroisie aux États-Unis. Dans les années 1920, des changements majeurs en matière d'hygiène publique surviennent avec la chloration de l'eau qui conduit à la diminution des pathologies infectieuses transmises par les eaux (typhoïde, choléra, helminthiases, etc.). Parallèlement, la prévalence des maladies allergiques augmente. Le système lymphocytaire Th1 est moins sollicité par les germes microbiens, la balance immunologique penche vers un profil Th2 facilitant la synthèse d'IgE spécifiques. Les éléments environnementaux pouvant expliquer l'émergence de l'allergie aux pollens sont des changements agricoles tels que la mise en jachère des champs, l'implantation d'une graminée à forte pollinisation, l'ivraie d'Italie du fait de l'augmentation des troupeaux de vaches laitières, la prolifération de l'ambroisie dans les champs labourés aux États-Unis. Il est intéressant de noter que la rhinite à l'ambroisie a été déclarée problème majeur de santé publique en 1946 aux États-Unis avec décision d'éradication de cette plante. En 1966, Touraine et al. attirent l'attention sur la prolifération de l'ambroisie en région lyonnaise et son risque allergique [4]. Cette plante a colonisé le sillon rhodanien et son expansion se poursuit sur le territoire français [5]. En 2017, l'observatoire régional de la santé estime que 660 000 personnes sont allergiques en région Auvergne-Rhône-Alpes et que l'allergie à l'ambroisie est à l'origine de 41 millions d'euros de frais de santé supplémentaire par an. Il faudra attendre 2017 pour qu'un arrêté prescrivant la destruction obligatoire de l'ambroisie soit publié en France, 71 ans plus tard [6]. L'Observatoire des espèces à enjeux pour la santé humaine a publié le 3 octobre 2023 les premières observations de la chrysomèle de l'ambroisie (*Ophraella communa*) aux alentours de Lyon [7]. C'est un élément prometteur pour la maîtrise de cette maladie. En effet, ce coléoptère est un agent de lutte biologique contre l'ambroisie. Il est probable que son introduction en France soit liée à la proximité de sa zone d'établissement dans le nord de l'Italie. À noter que son introduction à Milan en 2013 a réduit de 80 % les émissions de pollens.

Dans les années 1960, on note une augmentation de prévalence de l'asthme pédiatrique qui était jusqu'alors une pathologie rare. Les constats sont similaires dans différents pays développés : Europe, États-Unis, Australie, Nouvelle-Zélande, Japon, etc. Le rôle des acariens qui ont proliféré dans nos habitations est identifié par test cutané : leur lieu de vie idéal est la literie (température à 27 °C, humidité relative de 70 % et nourriture à disposition : les squames humaines). La situation est aggravée par la cohabitation au domicile de plus en plus fréquente avec des animaux domestiques, en particulier du chat. La pathologie émergente qu'est l'asthme infantile s'inscrit en miroir des modifications de nos conditions de vie avec un confinement grandissant, une présence de l'enfant à domicile plus longue face à la télévision et aux écrans avec pour conséquence une exposition plus forte aux allergènes intérieurs, une augmentation de la sédentarité qui ne permet le développement optimal de l'appareil respiratoire du fait de la diminution de l'activité physique. Dans les années 1990, l'allergie à la blatte est rapportée dans les populations pauvres des États-Unis.

L'allergie alimentaire était anecdotique jusqu'en 1995, date à laquelle elle va se développer, en particulier l'allergie à l'arachide. À ce jour, la prévalence est estimée à 3,5 % chez l'adulte et 8 % chez l'enfant. En 2006, est décrite pour la première fois une allergie à un sucre, l'oligosaccharide galactose- α -1, 3-galactose (α -Gal), découvert initialement comme responsable de réactions anaphylactiques à un anticorps monoclonal utilisé en cancérologie, le cétuximab [8]. L'année suivante, ce sucre est incriminé dans les allergies anaphylactiques retardées aux viandes, survenant 6 à 8 heures après leur ingestion. Le constat que ces réactions surviennent préférentiellement dans les zones géographiques d'infestation par les tiques conduit à découvrir que les morsures de tiques sont le *primum movens* de cette nouvelle allergie. Ces observations démontrent comment l'écosystème peut influencer sur la tolérance immunitaire. Plus récemment, la sensibilisation IgE à l' α -Gal a été suspectée d'être un facteur de risque de l'athérosclérose coronarienne [9].

Face à l'explosion du nombre de maladies allergiques, les médecins, biologistes et chercheurs ont cherché dans l'intimité des molécules la séquence responsable de la réaction. Un produit responsable de réactions allergiques est composé de parties allergéniques et d'autres non. Les allergènes ont été décrits de façon très précise au niveau moléculaire dans l'objectif de développer des traitements ciblés. La question qui demeurait était : pourquoi nos organismes développaient-ils des réactions adverses à ces molécules avec lesquelles nous cohabitons en bonne intelligence depuis des siècles ?

Lors de l'ouverture des frontières entre l'Europe de l'Est et celle de l'Ouest, les études épidémiologiques ont montré sur des populations génétiquement proches que la prévalence des maladies allergiques était plus importante en Europe de l'Ouest. Différents facteurs pouvant expliquer cette dichotomie ont été identifiés tels que le rôle de la pollution automobile et en particulier des particules diesel, les différences du microbiote digestif influençant l'émergence des allergies alimentaires. Les recherches en laboratoire ont confirmé que certains polluants étaient des promoteurs de l'allergénicité et que la flore saprophyte qui

couvre les interfaces cutanéomuqueuses de notre organisme avait un rôle clé dans l'acquisition de la tolérance à l'écosystème [10]. Les facteurs environnementaux qui expliquent l'augmentation des maladies allergiques sont pluriels : changements des conditions d'hygiène (théorie hygiéniste), sédentarisation avec pour corollaire une respiration plus superficielle et une faible sollicitation de la musculature lisse, présence des animaux domestiques au domicile, modifications du microbiote en lien avec l'utilisation de traitements antibiotiques, pollution atmosphérique. Les polluants de l'air influent sur l'expression de la maladie allergique. Ainsi, les particules diesel favorisent la polarisation allergique, le CO₂ augmente la production de pollens, le NO₂, certains composés organiques volatiles (COV), l'ozone, le SO₂ augmentent l'intensité de la réponse bronchique à l'allergène et induisent une hyperréactivité bronchique non spécifique.

Les maladies allergiques ont un impact sociétal important. La société doit savoir maîtriser le risque allergique dans notre environnement pour permettre l'accueil optimal en milieu scolaire et professionnel d'une personne allergique, en veillant à la qualité de l'air extérieur et intérieur, par l'étiquetage des allergènes alimentaires à déclaration obligatoire, etc. Les allergies ont un impact émotionnel et sur la qualité de vie des individus affectés ainsi que sur leur entourage. Elles induisent de l'anxiété, des difficultés d'intégration sociale et une baisse des performances scolaires et professionnelles. La psychologie des patients, de leurs parents et de leur entourage, parfois culpabilisés, est une dimension à prendre en considération lors de la prise de décisions thérapeutiques vis-à-vis de l'affection allergique à traiter.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit la santé environnementale comme les aspects de la santé humaine, y compris la qualité de la vie, déterminés par les facteurs physiques, chimiques, biologiques, sociaux, psychosociaux et esthétiques de notre environnement [11]. Elle concerne également la politique et les pratiques de gestion, de résorption, de contrôle et de prévention des facteurs environnementaux susceptibles d'affecter la santé des générations actuelles et futures. L'évolution rapide des pathologies environnementales justifie l'adaptation de notre système de santé, la nécessité d'innover et la mise en place de pratiques innovantes en santé [12]. L'augmentation importante de la prévalence des pathologies allergiques, la nécessaire formation de médecins spécialistes pouvant prendre en charge la complexité des situations et développer la recherche dans ce domaine, l'adaptation de l'organisation territoriale de la santé à ce nouvel enjeu de santé publique justifient la formation d'infirmiers de pratiques avancées en allergologie répondant aux besoins de qualité des soins et de sécurité des patients [13].

Une autre préoccupation constante des médecins prescripteurs et des personnels dispensant les thérapeutiques est celle d'une allergie non atopique, une allergie à une substance non présente naturellement dans notre environnement telle que l'allergie médicamenteuse. Ils devront s'assurer que le patient n'a pas d'antécédents allergiques à la molécule nécessaire au traitement de l'affection pour laquelle il consulte et mettre en œuvre en cas d'allergie avérée un traitement de substitution.

Cet ouvrage est un outil à la disposition des étudiants et professionnels de santé confrontés à une problématique d'allergologie. Il présente les connaissances académiques et propose des fiches pratiques utiles et utilisables dans l'exercice professionnel. Il est également un outil au service de tout citoyen concerné par les pathologies environnementales et allergiques qu'il soit patient ou impliqué dans la prise en charge sociétale de ces maladies.

Quiz

L'allergie est une maladie Les facteurs qui expliquent l'augmentation des maladies allergiques sont les changements des conditions d'hygiène (théorie), la, la présence des domestiques au domicile, les modifications du , la atmosphérique.

Que retenir ?

- L'**allergologie** est une science qui étudie les manifestations pathologiques survenant lors de l'exposition d'un organisme à une substance sensibilisante appelée « allergène ».
- L'allergie est une réaction d'**hypersensibilité de mécanisme immunologique**.
- L'allergie est un modèle de **maladie environnementale**.
- Pour vivre en harmonie avec les substances normalement présentes dans notre écosystème, notre système immunitaire développe des processus de **tolérance**, que ce soit vis-à-vis de la flore saprophyte, des particules microbiologiques présentes dans l'air et des aliments.
- L'**atopie** est une intolérance immunologique aux substances naturellement présentes dans notre écosystème.
- Les tableaux cliniques varient avec l'âge et constituent la **marche naturelle de la maladie atopique**.
- Les facteurs environnementaux expliquent l'augmentation des maladies allergiques : changements des conditions d'hygiène (théorie hygiéniste), sédentarisation, présence d'animaux domestiques au domicile, modifications du microbiote, pollution atmosphérique.

Références

- [1] Platts-Mills TAE. The allergy epidemics: 1870-2010. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:3-13.
- [2] Pepys J. Types of allergic reaction. *Clin Exp Allergy* 1973;3:491-506.
- [3] Baiardini I, Braido F, Brandi S, Canonica GW. Allergic diseases and their impact on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:419-29.
- [4] Touraine R, Cornillon J, de Poumeyrol B. Pollinose et Ambrosia. La diffusion actuelle d'Ambrosia dans la région lyonnaise. Son rôle dans les maladies par allergie pollinique. Publications de la Société Linnéenne de Lyon 1966;35:279-85.
- [5] Ambroisie Risque., 2021, <https://ambroisie-risque.info>.

- [6] Décret n° 2017-645 du 26 avril 2017 relatif à la lutte contre l'ambroisie à feuilles d'armoise, l'ambroisie trifide et l'ambroisie à épis lisses. avr.26, 2017 (www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000034503018).
- [7] France F. Ophraella communale est arrivée en France ! Ambroisie Risque., 2023, <https://ambroisie-risque.info/ophraella-communale-est-arrivee-en-france>.
- [8] Platts-Mills T, Li R, Keshavarz B, Smith A, Wilson J. Diagnosis and management of patients with the α -Gal syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:15–23.e1.
- [9] Wilson JM, Nguyen AT, Schuyler AJ, Commins SP, Taylor AM, Platts-Mills TAE, et al. IgE to the mammalian oligosaccharide galactose- α -1,3-galactose is associated with increased atheroma volume and plaques with unstable characteristics – Brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38:1665–9.
- [10] Murrison LB, Brandt EB, Myers JB, Hershey GKK. Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development. *J Clin Invest* 2019;129:1504–15.
- [11] Plan d'action en faveur de l'environnement et de la santé dans la Région européenne : deuxième Conférence européenne sur l'environnement et la santé : Helsinki (Finlande), 20-22 juin 1994 (<https://iris.who.int/handle/10665/347387>).
- [12] Danan JL, Boulangé M, Coudane H, Kanny G. De la nécessité d'innover à l'émergence de pratiques innovantes en santé. *Hegel* 2014;3:279–86.
- [13] Danan JL, Guyon G, Dury C, Petit N, Coudane H, Kanny G. Infirmier de pratique avancée en allergologie : quelle formation et quelles compétences ? *Rev Fr Allergol* 2015;55:23–30.

3

Immunologie

Mots clés : réponse innée immédiate non spécifique ; réponse adaptative spécifique ; plusieurs types d'hypersensibilités ; hypersensibilité immédiate ; explorations de l'hypersensibilité.

Système immunitaire

Immunité innée

L'immunité innée est la première ligne de défense non spécifique de l'organisme vis-à-vis d'agents extérieurs. Elle est déclenchée de façon immédiate et est composée de deux barrières :

- une barrière physicochimique externe constituée par la peau, les muqueuses et les sécrétions (peptides antimicrobiens [PAM], etc.) ;
- une barrière biologique impliquant des cellules (cellules dendritiques, macrophages, monocytes et polynucléaires neutrophiles) et des protéines particulières (cytokines proinflammatoires, chimiokines, protéines du complément). Récemment, différents types de cellules assurant cette réponse innée ont été identifiés : les cellules lymphocytaires innées de type 1 (lymphocytes proches des Th1, sécrétant de l'interféron γ), de type 2 (lymphocytes proches des Th2 sécrétant plutôt de l'IL-5 et IL-13) et de type 3 (lymphocytes proches des Th17/Th22 sécrétant IL-17 et IL-22). Ces lymphocytes, présents dans les tissus, sont capables de produire rapidement une première ligne de défense après une agression.

Par ailleurs, les cellules impliquées dans la première ligne de défense (cellules dendritiques, macrophages, etc.) possèdent différents récepteurs de type PRR (*pattern recognition receptor*) notamment les TLR (*toll-like receptor*) qui vont interagir avec les molécules de pathogènes (*pathogen-associated molecular patterns* [PAMP]) ou des molécules associées à des dommages cellulaires endogènes (DAMP : *damage-associated molecular patterns*), réguler la réponse inflammatoire et conduire à l'activation de la réponse lymphocytaire. Selon le ligand (lipopolysaccharides bactériens, ADN, ARN, etc.) et les cellules impliquées, différents types de TLR peuvent être activés

régulant la réponse innée immédiate (sécrétion de cytokines inflammatoire de type I, d'IFN) et orientant une réponse adaptative particulière. Les ligands de TLR sont utilisés notamment comme adjuvants vaccinaux pour moduler la réponse immune.

Immunité adaptative

L'immunité adaptative est une réponse immunologique spécifique, humorale et cellulaire qui permet une protection plus tardive mais durable. Les cellules présentatrices d'antigènes et les lymphocytes sont l'armature de cette défense. Elle varie selon l'agent étranger et selon qu'il s'agit d'un premier ou second contact. Chaque individu possède un répertoire étendu et spécifique de réponse immunitaire; un premier contact générera des cellules mémoires qui permettront lors d'un second contact une réponse adaptée plus rapide et plus efficace.

La cible de cette réponse immunitaire est appelée « antigène ». Il s'agit généralement de glycoprotéines complexes (structure primaire ou secondaire) ou de peptides. Ces antigènes, quand ils sont capables de déclencher une réponse immune, sont dits « immunogènes »; en cas de réponse allergique on parlera d'allergène.

Les acteurs majeurs de la réponse adaptative sont les lymphocytes T et B qui possèdent respectivement des récepteurs spécifiques, TCR (*T-cell receptor*) et BCR (*B-cell receptor*), et sont capables de reconnaître toute une variété d'antigènes cibles. Ce répertoire immunologique est constitué grâce à des réarrangements génétiques aléatoires lors de la maturation lymphocytaire.

Ainsi, des lymphocytes naïfs lorsqu'ils sont confrontés à un antigène cible reconnu, directement pour les lymphocytes B ou via des cellules présentatrices d'antigène (CPA) pour les lymphocytes T, vont subir un processus de différenciation particulier en fonction du climat cytokinique ambiant. Des lymphocytes T spécifiques CD4⁺ (lymphocytes T auxiliaires [*T helper cell*]) et CD8⁺ (lymphocytes cytotoxiques) vont apparaître. Cette différenciation aboutira également à la formation de lymphocytes mémoires à durée de vie longue.

La reconnaissance des épitopes cibles, présentés par les CPA, passe par la reconnaissance des molécules HLA de classe II présentes sur des cellules spécialisées pour les lymphocytes T CD4 et de classe I présentes sur toutes les cellules nucléées et les plaquettes pour les lymphocytes T CD8 ainsi que des molécules dites « de costimulation » (CD80 et CD86) présentes sur les CPA.

Il existe différents types de réponses adaptatives « polarisations » selon le type d'antigènes, leurs modalités de reconnaissance, ainsi que les cytokines présentes, sécrétées par les différents types cellulaires (monocytes, lymphocytes activés, macrophages, plaquettes, cellules endothéliales et/ou cellules dendritiques).

Parmi les réponses T auxiliaire (*T helper* [Th]), on peut distinguer des réponses effectrices (Th1, Th2 Th17, Th9, Th22) ou suppressives (Treg) :

- **réponse de type Th1**, quand la polarisation des lymphocytes, essentiellement en présence d'IL-12 voire d'IFN γ , l'engage vers la sécrétion d'IFN γ permettant

une réponse de type hypersensibilité retardée, de $\text{TNF}\alpha$, de l'IL-2 stimulant les lymphocytes CD8 cytotoxiques. C'est une voie privilégiée pour une réponse plutôt de type *cellulaire* vis-à-vis d'agents infectieux intracellulaires (bacille de

la tuberculose, etc.) et une réponse antitumorale;

- **réponse de type Th2**, quand la polarisation des lymphocytes l'engage, en présence d'IL-4, vers la sécrétion d'IL-4 stimulant la production d'IgE, IL-5 stimulant la production d'éosinophiles, IL-6 stimulant la production de plasmocytes à la base de la réponse humorale, IL-10, IL-13. Cette réponse permet la différenciation des lymphocytes B et la production d'anticorps, notamment les anticorps de type IgE impliqués dans l'allergie immédiate. Cette réponse est également adaptée à l'immunité antiparasitaire;

- **réponse de type Th17**, quand la polarisation des lymphocytes l'engage, en présence d'IL-9 et d'IL-23, vers la sécrétion d'IL-17, IL-22, IL-26, $\text{TNF}\alpha$. Ce type de polarisation est développé en réponse à des infections bactériennes ou mycosiques, également dans des pathologies inflammatoires ou autoimmunes (psoriasis, polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaques [SEP] ou maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [MICI]);

- **réponse de type Th9**, quand la polarisation des lymphocytes l'engage, en présence d'IL-4 et de $\text{TGF}\beta$, vers la sécrétion d'IL-9. Ces lymphocytes Th9 interviendraient dans les défenses antiparasitaires et antitumorales. Ils sont également produits en cas d'inflammation ou de réactions atopiques (dermatite atopique, asthme) ou autoimmunes (MICI, SEP);

- **réponse de type Th22**, quand la polarisation des lymphocytes l'engage en présence d'IL-6 vers la sécrétion d'IL-22. Cette réponse est adaptée à l'immunité antiparasitaire et peut également conduire à une réaction allergique. L'IL-22 intervient dans la régulation de la réponse inflammatoire en agissant sur différents types cellulaires dont les cellules épithéliales dans les dermatites atopiques;

- **réponse de type Threg (*regulator*)**, quand la polarisation des lymphocytes l'engage, en présence de $\text{TGF}\beta$ également d'IL-2, IL-21, vers la sécrétion de $\text{TGF}\beta$ et d'IL-10. Il s'agit d'une réponse plutôt suppressive : ces lymphocytes régulateurs participent au mécanisme de tolérance du soi.

Mécanismes de la tolérance et régulation des réponses immunes

Notion de répertoire

Grâce à la recombinaison somatique, les lymphocytes T et B sont capables de produire des milliards de récepteurs (TCR et BCR) capables de reconnaître différents épitopes. Chaque récepteur n'est donc pas codé par un ADN prédéterminé mais issu d'une recombinaison génétique aléatoire se produisant au cours de la maturation lymphocytaire dans les organes lymphoïdes primaires. Ensuite, lorsqu'un lymphocyte naïf spécifique d'un antigène donné reconnaît ce dernier au niveau d'organes lymphoïdes secondaires, il subit une activation, une expansion clonale qui le transforme en lymphocytes effecteurs CD4^+ ou CD8^+ et mémoires.

La génération d'un répertoire aléatoire de reconnaissance antigénique par les lymphocytes est contrôlée par un mécanisme de tolérance centrale et périphérique qui évite la dérive de réactivité vis-à-vis d'antigènes du soi et du soi élargi. En effet, dès la période embryonnaire et néonatale, l'organisme entre en contact avec ses antigènes (soi) et des antigènes commensaux, alimentaires (soi élargi)... et apprend à les tolérer car non associés à une réaction inflammatoire comme pourraient l'être des antigènes microbiens pathogènes.

Notion de tolérance

Les mécanismes de tolérance ne sont pas innés mais se développent dès la vie embryonnaire. Ils concernent la tolérance vis-à-vis d'antigènes du soi ou d'allergènes. Ces mécanismes peuvent être séparés en deux types : centraux (thymus et moelle osseuse) et périphériques.

Tolérance centrale

Au niveau du thymus, les lymphocytes T (T pour thymus) vont subir une maturation au cours de laquelle s'exprime leur TCR associé à CD4 ou CD8 qui permettra l'interaction avec les molécules HLA (classe II pour CD4 et classe I pour CD8). Ces TCR sont générés de façon aléatoire conduisant à une multitude de lymphocytes avec des TCR différents reconnaissant des antigènes du soi et des antigènes étrangers. On distingue au niveau thymique une sélection positive et une sélection négative de ces lymphocytes :

- la sélection positive dans le cortex thymique permet de ne garder viables que les lymphocytes dont le TCR est capable de reconnaître correctement les molécules du système HLA ;
- la sélection négative survenant ensuite dans la médulla permet l'élimination des lymphocytes reconnaissant fortement les antigènes du soi présentés par les cellules thymiques, cellules dendritiques ou macrophages. À ce niveau existe une régulation par le gène *AIRE* (*autoimmune regulator*) qui permet aux cellules thymiques d'exprimer des épitopes du soi et ainsi de réguler le mécanisme de tolérance. Un déficit de ce gène *AIRE* est la cause d'une polyendocrinopathie autoimmune APECED (*autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy*) de transmission autosomique récessive qui associe à des degrés phénotypiques variables : candidose cutanéomuqueuse chronique, hypoparathyroïdie et insuffisance surrénalienne et diabète. Peuvent échapper à cette délétion clonale thymique des lymphocytes dirigés contre des autoantigènes non exprimés, non présentés, au niveau thymique, également des lymphocytes pour lesquels la reconnaissance du soi est de faible avidité.

Pour les lymphocytes B (B pour *bone marrow*, « moelle osseuse »), l'éducation centrale a lieu au niveau de la moelle osseuse. Les lymphocytes B immatures acquièrent leur récepteur BCR. De la même façon que pour les lymphocytes, les lymphocytes B hyperréactifs pour des épitopes du soi sont éliminés. Seuls les lymphocytes B non ou peu réactifs vis-à-vis d'antigènes du soi sont libérés au niveau péri-phérique.

Tolérance périphérique

Les lymphocytes gagnent les organes lymphoïdes secondaires périphériques (ganglions, rate organes du MALT [*mucosa-associated lymphoid tissue*]) pour subir une deuxième sélection impliquant essentiellement l'expression des signaux de costimulation exprimés par les cellules présentatrices d'antigène (CD82/CD86) et les lymphocytes T régulateurs. Ces derniers ont pour fonction d'éliminer les lymphocytes autoréactifs qui peuvent provenir du thymus (on parle de Treg naturel ou nTreg) ou se développer en périphérie à partir de ThCD4⁺ (on parle de Treg inductible ou iTreg).

Réponse anti-infectieuse et vaccinale

Deux types d'antigènes sont distingués : les antigènes thymodépendants (ou T-dépendants) et les antigènes thymoindépendants (ou T-indépendants). Les antigènes thymodépendants ont besoin de l'intervention des lymphocytes T pour déclencher la production d'anticorps par les lymphocytes B. La plupart des antigènes protéiques appartiennent à cette catégorie. Les antigènes thymoindépendants sont capables de stimuler la production d'anticorps par les lymphocytes B sans l'aide des lymphocytes T. Ce sont généralement des composés de grande taille, présentant de nombreuses sous-unités répétées, comme les polysaccharides capsulaires bactériens de *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* type b ou des streptocoques du groupe B. Les antigènes thymoindépendants sont peu immunogènes chez les enfants de moins de 2 ans. Leur immunogénicité peut être augmentée en les transformant en antigènes thymodépendants par le couplage à une protéine porteuse. Ce phénomène est utilisé pour préparer les vaccins conjugués, comme le vaccin contre *H. influenzae* type b dans lequel le polysaccharide d'intérêt (thymoindépendant) est couplé à l'anatoxine diphtérique, à l'anatoxine tétanique ou à une autre protéine porteuse (antigènes thymodépendants).

Classification et physiopathologie des hypersensibilités

La classification se réfère toujours à la fameuse classification de Gell et Coombs de 1963 définissant 4 types d'hypersensibilités allergiques ([tableau 3.1](#)) [1, 2].

Les mécanismes d'hypersensibilité se déroulent classiquement en deux phases :

- une phase de sensibilisation lors d'un premier contact avec l'antigène cible, phase asymptomatique qui permet le recrutement d'effecteurs immunologiques;
- puis phase effectrice lors d'un second contact avec la même cible antigénique, phase symptomatique qui apparaît dans des délais variables selon le mécanisme impliqué.

TABLEAU 3.1. Classification des hypersensibilités immunes selon celle de Gell et Coombs, 1963.

	Type I	Type II	Type III	Type IV			
				IVa	IVb	IVc	IVd
Mécanisme	IgE Mastocytes	IgG ou IgM Cytotoxique Phagocytes, cellules NK	IgG Complément Complexes immuns	Lymphocytes Th1 Macrophages IFN γ TNF α	Lymphocytes Th2 Éosinophiles IL-5 IL-4 IL-13	Lymphocytes T cytotoxiques et NK Perforine Granzyme	Neutrophiles CXCL8 GM-CSF
Cibles antigéniques	Antigènes solubles	Cellule	Antigènes solubles	Antigènes présentés par les cellules présentatrices ou stimulation lymphocytaire T directe	Antigènes présentés par les cellules présentatrices ou stimulation lymphocytaire T directe	Antigènes présentés par les cellules présentatrices ou stimulation lymphocytaire T directe	Antigènes solubles
Délais d'apparition des symptômes	Immédiat De quelques min à 6–8 h pour l'allergie alimentaire aux viandes	1 à 16 j	De 6 h à 10 j	Différé De 6 h à plusieurs jours			
				1 à 21 j	1 à plusieurs jours pour l'exanthème maculopapuleux 2 à 6 semaines pour DRESS	1 à 2 j 4 à 28 j pour SJS/TEN	1 à 2 j
Pathologies rencontrées	Rhinite allergique Asthme Anaphylaxie	Hémolyse Neutropénie Thrombopénie	Maladie sérique Urticaire Vascularite Lupus Polyarthrite rhumatoïde Cryoglobulinémie	Eczéma Dermatite de contact IDR à la tuberculine	Asthme chronique Exanthème maculopapuleux avec éosinophilie (DRESS)	SJS TEN	AGEP Maladie de Behçet

AGEP : *acute generalized exanthematous pustulosis*; DRESS : *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*; IDR : intradermoréaction; SJS : syndrome de Stevens-Johnson (*Stevens-Johnson syndrome*); TEN : nécrolyse épidermique toxique (*toxic epidermal necrolysis*).

Gell P, Coombs R. The classification of allergic reactions underlying disease. Gell PGH, Coombs RRA (éd.). Clinical Aspects of Immunology. Oxford : Blackwell, 1963; 317-37.

Type I

L'hypersensibilité de type I, ou allergie immédiate, représente la majorité des manifestations cliniques d'allergie (urticaire, rhinite, asthme, choc anaphylactique, etc.); elle est induite par des anticorps de type IgE reconnaissant des allergènes spécifiques. Cette reconnaissance est suivie d'une activation cellulaire (mastocytes, basophiles) responsable des manifestations cliniques. L'atopie désigne un terrain génétique prédisposant à la survenue de manifestations allergiques de type immédiat à des substances de l'environnement. Elle est définie par l'anormale facilité à synthétiser des anticorps IgE spécifiques vis-à-vis d'allergènes naturels entrant en contact avec l'organisme par les voies naturelles. L'histoire naturelle de l'atopie se caractérise par son évolution appelée « marche atopique » qui débute dans les premières années de vie par l'allergie alimentaire et la dermatite atopique et évolue vers une allergie respiratoire avec rhinite et asthme.

Le terme d'anaphylaxie définit une réaction systémique touchant 2 ou plus de 2 organes ou systèmes, potentiellement sévère et même létale. Elle peut être de mécanisme IgE-dépendant ou non allergique. Elle peut survenir dans le contexte d'un terrain atopique (acariens, pollens, moisissures, aliments) ou non, par réaction IgE-dépendante (médicament, venin d'hyménoptères) ou histaminolibération non spécifique. L'hypersensibilité immédiate de type I passe par une production exagérée d'IgE spécifiques vis-à-vis d'allergènes particuliers et une inflammation subaiguë ou chronique des tissus cibles, ces réactions pouvant être majorées par des cofacteurs irritants, non spécifiques et environnementaux.

Cellules impliquées dans l'hypersensibilité de type I

Les mastocytes tissulaires et les basophiles circulants sont les principaux acteurs de l'hypersensibilité immédiate; ils sont issus d'une cellule souche médullaire pluripotente et partagent un récepteur membranaire de forte affinité pour les IgE (FcεRI). Mais ils ont d'autres caractéristiques qui les positionnent non seulement comme acteurs de l'allergie immédiate mais également des défenses innées.

Mastocytes

Les mastocytes sont des cellules tissulaires présentes au niveau des tissus conjonctifs et muqueux, au voisinage des vaisseaux sanguins. Elles quittent la moelle osseuse immatures et poursuivent leur maturation une fois sur site. Leur durée de vie est de plusieurs mois. La maturation tissulaire repose essentiellement sur le SCF (*stem cell factor*) sécrété par les fibroblastes, les cellules endothéliales voire certaines cellules tumorales; son récepteur au niveau du mastocyte est le CD117; d'autres cytokines influent également sur la différenciation mastocytaire, telles les cytokines IL-3, IL-6, IL-9, IL-10, etc. Le mastocyte apparaît ainsi comme une cellule pouvant répondre à des signaux de l'immunité innée et adaptative, capable de relarguer des médiateurs de l'inflammation. De nombreuses cytokines et chimiokines peuvent être synthétisées par les mastocytes :

IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-16, TNF α , VEGF, TGF β , MIP-1 α , MCP-1, etc. Son rôle est essentiel dans les réactions d'hypersensibilité immédiate. Il participe également à une réponse anti-infectieuse (helminthes), au processus d'autoimmunité et de cicatrisation tissulaire.

Le phénotype des mastocytes est caractérisé par la présence du récepteur pour le SCF (c-Kit ou CD117), de récepteurs de forte affinité pour les IgE (Fc ϵ RI) mais également de récepteurs de cytokines (IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10), de récepteurs de chimiokines (CCR3, CCR5, CXCR2, CXCR4), de récepteur pour le complément (C3a/C5a), MRGPRX2 (substances cationiques, neuropeptide P, quinolones, curares, vancomycine, morphine, etc.) et récepteur de faible affinité pour les IgE (Fc ϵ RII ou CD23) pour le fragment Fc des IgE ainsi que des récepteurs de faible affinité pour l'extrémité Fc des IgG.

On distingue au moins 2 types de mastocytes, ceux présents dans les muqueuses (tractus respiratoire et gastrointestinal) appelés MCT (tryptase) et ceux présents plutôt dans le derme et tissus périvasculaires nommés MCTC (tryptase + chymase + carboxypeptidase).

L'activation des mastocytes est explorée par des tests cutanés.

Basophiles

Les basophiles sont des cellules sanguines représentant moins d'1 % des polynucléaires (moins de 1 G/L). Ils quittent la moelle osseuse matures et sont capables de migrer vers un site inflammatoire. Ils ont une durée de vie de quelques jours. C'est sous l'influence de l'IL-3 voire de l'IL-5 que le progéniteur commun est orienté vers la voie des basophiles et acquiert le CD123 (récepteur de l'IL-3). La présence de GM-CSF stimule la croissance et la différenciation des basophiles ainsi que leur survie ; il réprime la différenciation mastocytaire.

Le phénotype des basophiles est caractérisé par la présence de récepteurs de cytokines (IL-3R et CM-CSFR), de récepteurs de chimiokines (CCR2 et CCR3), de récepteurs du complément (CD11b, CD11c, CD35, CD88), de récepteurs de prostaglandines (CRTH2), de récepteur de forte affinité (Fc ϵ RI) et de faible affinité (Fc ϵ RII ou CD23) pour le fragment Fc des IgE ainsi que des récepteurs de faible affinité pour l'extrémité Fc des IgG. Contrairement au mastocyte, le basophile ne synthétise qu'un nombre limité de cytokines (IL-4, IL-3 principalement).

Ces cellules peuvent être explorées par un test cellulaire, le test d'activation des basophiles.

Anticorps impliqués dans l'hypersensibilité de type I

Les IgE (*erythema-wheal reaction-inducing immunoglobulin*) ont été appelées initialement « réagines ».

Ces immunoglobulines sont constituées de 2 chaînes légères identiques et de 2 chaînes lourdes identiques présentant 3 domaines. Elles sont physiologiquement impliquées dans les défenses antiparasitaires (helminthes). Elles sont libres dans le sérum ou fixées sur des cellules porteuses de récepteurs spécifiques. Elles

sont présentes en très faibles concentrations au niveau sérique (5 à 200 ng/mL) où leur demi-vie libre est courte (2 à 5 jours) alors qu'une fois fixées sur des récepteurs cellulaires, elles peuvent persister 3 à 4 semaines. Elles ne traversent pas la barrière placentaire.

Les deux principaux types de récepteurs du fragment Fc des IgE sont :

- des récepteurs de forte affinité (FcεRI) situés principalement sur les mastocytes et basophiles mais aussi d'autres cellules : cellules dendritiques, cellules de Langerhans cutanées, polynucléaires éosinophiles et neutrophiles, macrophages, lymphocytes NK, etc.;
- des récepteurs de faible affinité (FcεRII ou CD23) situés sur de nombreux types cellulaires : polynucléaires éosinophiles, neutrophiles, basophiles, monocytes/macrophages, plaquettes, lymphocytes, cellules dendritiques, mastocytes, etc.

Allergènes cibles de l'hypersensibilité de type I

Les allergènes capables de ponter les IgE fixées sur les récepteurs FcεR des mastocytes/basophiles sont **multivalents**. Ils pénètrent par ingestion (trophallergènes, médicaments), inhalation (pneumallergènes : poussières, moisissures, pollens, poils d'animaux, etc.), contact (médicaments, cosmétiques, aliments, etc.), injection (médicaments, venins d'insectes).

Certains allergènes sont des **panallergènes**, des protéines ubiquitaires, dont la structure est conservée et commune à plusieurs espèces (tropomyosines, profilines, PR, protéines de stockage, etc.). Il peut exister des **réactions croisées** entre allergènes, expliquant des manifestations allergiques déclenchées par des sources différentes (allergènes inhalés et alimentaires notamment).

Les allergènes ont des caractéristiques physicochimiques spécifiques en matière de structure (primaire, secondaire), de taille et de stabilité au chauffage ou aux sucs gastriques. Les méthodes de purification des allergènes se sont développées passant des **extraits**, aux **fractions** d'allergènes puis aux constituants purifiés et, enfin, grâce aux progrès de la biologie moléculaire aux allergènes **recombinants** permettant d'isoler les cibles précises des IgE spécifiques.

Un allergène est dit **majeur** lorsqu'il est reconnu par des IgE spécifiques chez plus de 50 % des patients allergiques, **mineur** lorsqu'il est reconnu par moins de 50 % des patients allergiques à cette source allergénique. Une source peut contenir plusieurs allergènes (majeurs et/ou mineurs).

Déroulement de l'hypersensibilité de type I

L'hypersensibilité de type I se déroule en 2 phases : une phase de sensibilisation et une phase effectrice.

Phase de sensibilisation : premier contact avec l'allergène

L'allergène est pris en charge par des cellules présentatrices d'antigène au niveau des tissus frontières avec l'environnement (peau, muqueuse) qui assurent sa présentation aux lymphocytes CD4 au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Sous l'influence d'IL-4, IL-5 et IL-13, les lymphocytes T

se différencient en Th2 qui à leur tour sécrètent des cytokines (IL-4, IL-10, IL-13) induisant l'orientation des lymphocytes B vers la synthèse d'IgE spécifiques de l'allergène. Ces IgE vont se fixer, par leur fragment Fc, au niveau de récepteurs membranaires dédiés **FcεRI** et **FcεRII** essentiellement sur des mastocytes et basophiles.

Phase effectrice : second contact avec l'allergène

Les allergènes cibles reconnus par des IgE spécifiques vont induire le pontage de deux IgE sur les membranes cellulaires provoquant ainsi l'activation des mastocytes et basophiles responsables des manifestations cliniques immédiates. Une cascade de réactions se produit :

- **dégranulation cellulaire et libération immédiate de médiateurs préformés** : tryptase, histamine, héparine, facteurs chimiotactiques comme l'ECF-A ; cliniquement, cette dégranulation immédiate est responsable des premiers symptômes de l'hypersensibilité immédiate (vasodilatation, hyperperméabilité vasculaire, bronchoconstriction) observés dès les premières minutes du contact avec l'allergène ;
- **synthèse de médiateurs dérivés de l'acide arachidonique** : prostaglandines, thromboxane, leucotriènes, facteur d'activation plaquettaire (*platelet-activating factor* [PAF]) et synthèse de cytokines (IL-4, IL-6, TNFα). Cette seconde production de médiateurs après une dizaine de minutes prolonge les effets initiaux de la dégranulation et initie une phase retardée par l'attraction locale et l'activation des leucocytes. Les monocytes/macrophages, les autres polynucléaires et les plaquettes interviendront dans un second temps provoquant une réaction semi-tardive (vers la 6^e heure) avec la synthèse de différentes cytokines et chimiokines (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-16, TNFα, VEGF, TGFβ, etc.) qui entretiennent l'inflammation et permettent le recrutement d'une réponse lymphocytaire (Th1, Th2 Th17, Treg, etc.) et le remodelage tissulaire en cas d'activation chronique par un allergène.



Attention !

L'activation des mastocytes et basophiles peut être dépendante d'IgE spécifiques mais également passer par d'autres mécanismes selon les récepteurs impliqués. Le mécanisme peut être immunologique avec des anticorps de type IgG, des complexes immuns ou après interaction avec des lymphocytes T (IL-3, IL-4, IL-5). Cette activation peut également avoir un support non immunologique par lésion cellulaire directe (stress physicochimique), par contact avec des substances endogènes (médiateurs, anaphylatoxine du complément [C3a, C5a], chimiokines, etc.), par contact avec des substances exogènes dites histaminolibératrices (lectine, polymyxine, codéine, anesthésique, venins, etc.) ou en réponse à une infection via les récepteurs de type toll (*toll-like receptors* [TLR]). Cette activation non immunologique peut majorer un mécanisme immunologique.

L'activation de mastocytes et basophiles peut être modulée par l'expression des FcεRI (présence d'IL-4, concentration des IgE totales), par le nombre de mastocytes présents dans les tissus :

- augmentation du nombre des mastocytes (mastocytose, rhinite allergique, asthme, parasitoses, hémopathies, insuffisance rénale);
- diminution du nombre de mastocytes (mutation du gène *c-Kit* régulant la maturation des progéniteurs).

Type II

L'hypersensibilité de type II, dite « cytotoxique », repose sur deux acteurs originaux, les antigènes membranaires ou intracellulaires (non solubles), d'une part, et les effecteurs cytotoxiques impliquant des anticorps d'isotypes IgG ou IgM, d'autre part. Ce mécanisme d'action est impliqué dans les cytopénies autoimmunes ou alloimmunes (post-transfusion ou par incompatibilité fœtomaternelle), dans certaines pathologies autoimmunes comme le syndrome de Goodpasture, les dermatoses bulleuses. Ce type de réaction est impliqué dans les rejets hyperaigus de greffon.

En allergologie, les hypersensibilités de type II concernent essentiellement des réactions médicamenteuses à l'origine de cytopénies induites comme les anémies hémolytiques induites soit par un anticorps cytotoxique spécifique d'un médicament qui se fixe sur la membrane cellulaire (pénicilline, céphalosporine, quinine, phénylbutazone, etc.), soit par la modification des antigènes membranaires qui deviennent immunogènes (α-méthyl DOPA). D'une façon générale, la reconnaissance de l'antigène cible (antigène du soi, antigène exogène ou antigène du soi modifié) par des anticorps spécifiques provoque l'activation du complément et la lyse de la cellule porteuse de l'antigène cible.

Type III

Les hypersensibilités de type III sont également nommées « maladies à complexes immuns ». Trois groupes de pathologies sont distingués :

- infections chroniques ou persistantes (lèpre, hépatite virale B);
- pathologies autoimmunes (lupus, polyarthrite rhumatoïde, polymyosites);
- pathologies secondaires à l'inhalation de matériel antigénique (poumon de fermier, maladie des éleveurs d'oiseau).

L'hypersensibilité est portée par des IgG spécifiques qui lorsqu'elles se lient à la cible antigénique forment des complexes qui activent le complément. Les complexes immuns s'accumulent et créent des lésions tissulaires.

Type IV

L'hypersensibilité de type IV, ou hypersensibilité retardée, a pour modèle historique le phénomène de Koch, ou hypersensibilité tuberculinique, décrit

en 1891. L'injection intradermique de tuberculine induit un infiltrat de cellules mononucléées, lymphocytes, monocytes et macrophages 24 à 48 heures plus tard.

Les cibles antigéniques sont plurielles : haptènes pour les allergies de contact et allergies médicamenteuses, protéines exogènes, micro-organisme (bactéries ou parasites) donnant des aspects de granulomatoses, virus, allogreffe (réaction de rejet [*graft-versus-host* [GVH]), protéines du soi (pathologie autoimmune), cellules tumorales (l'hypersensibilité de type IV est également un mécanisme de défense antitumorale). Il s'agit dans tous les cas d'une réponse immunitaire à médiation cellulaire mais les effecteurs et les régulateurs des pathologies observées sont hétérogènes; pour ces raisons, certaines classifications secondaires ont été décrites [2].

Phase de sensibilisation

Lors de la phase de sensibilisation, l'antigène cible est présenté par les cellules présentatrices, dans les organes lymphoïdes périphériques aux lymphocytes T naïfs. En présence d'IL-2, ces lymphocytes naïfs évoluent en T auxiliaires de type Th1 et T mémoires.

La présentation de l'antigène peut se faire de trois manières différentes :

- soit il s'agit d'une molécule de petite taille (haptène) qui va se lier de façon covalente avec un peptide endogène pour former un néoantigène qui sera présenté par des cellules présentatrices d'antigène avec les molécules HLA aux lymphocytes correspondants;
- soit l'antigène interagit de façon non covalente avec les molécules HLA ou directement avec les récepteurs de lymphocytes sans intervention de cellule présentatrice. C'est ce qui est observé lors des réactions à la carbamazépine chez les patients porteurs de l'allèle HLA B*15:02 ou A*31:01. Cette réaction est également appelée « interaction pharmacologique » (*pharmacological interaction* [PI]) et peut survenir dès la première exposition sans phase de sensibilisation;
- soit l'antigène en se fixant sur la molécule HLA de façon non covalente induit un changement de conformation spatiale de cette dernière et une modification de la liaison des peptides endogènes qui sont alors présentés au TCR des lymphocytes T comme étrangers en induisant une réponse immune dite « répertoire altéré ». C'est ce que l'on observe lors des réactions à l'abacavir pour les patients porteurs de l'allèle HLA B*57:01.

D'autres mécanismes ont également été proposés, comme une exposition antérieure à un pathogène qui pourrait entraîner la production de lymphocytes T mémoires ayant une réactivité croisée avec certains médicaments ou encore un défaut des mécanismes régulateurs pour les lymphocytes T régulateurs.

Phase effectrice

La phase effectrice de l'hypersensibilité retardée débute plusieurs heures après un nouveau contact avec l'antigène sensibilisant et conduit à l'activation de lymphocytes T cytotoxiques et lymphocytes Th1 entraînant la sécrétion de

différentes molécules par les lymphocytes cytotoxiques (perforines, granzymes), cytokines (IL-2, IFN γ , TNF α , IL-18) et chimiokines (IL-8, CXCL-9-10-11, CXCR3, facteur d'inhibition des macrophages [*macrophage migration inhibitory factor* (MIF)], facteur de fusion des macrophages [*macrophage fusion factor* (MFF)], facteurs chimiotactiques) par les lymphocytes Th1. Il s'ensuit l'activation locale des lymphocytes CD4 et CD8 ainsi que des macrophages entraînant les lésions au niveau de la zone de contact. En cas de persistance de l'antigène dans les macrophages du fait de la stimulation chronique des lymphocytes T et la libération de cytokines, il peut se produire la formation de granulomes à cellules épithélioïdes. Dans la dermatite de contact, différents allergènes peuvent être rencontrés (ciment, teintures, antiseptiques, sparadrap, cosmétiques, caoutchouc, etc.) mais également des allergènes impliqués dans l'hypersensibilité immédiate. Ainsi, le latex peut être la cause d'une réaction aiguë induite par les IgE spécifiques et également de manifestations différées à médiation cellulaire.

On distingue d'autres formes d'hypersensibilité retardées selon les délais d'apparition et le type de symptômes, le type d'antigène impliqué ou la nature de l'infiltrat cellulaire :

- l'hypersensibilité IVb qui résulte d'une activation de la voie Th2 avec, lors de la phase effectrice, sécrétion d'IL-4 IL-5 IL-13 et recrutement d'éosinophiles. Cliniquement, sont distingués l'exanthème maculopapuleux survenant 7 à 10 jours après une prise médicamenteuse (plus rapidement en cas de réintroduction) et le DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) qui apparaît 2 à 6 semaines après l'introduction du traitement;
- l'hypersensibilité IVc est particulière dans sa phase effectrice du fait de l'action des lymphocytes cytotoxiques et NK migrant dans les tissus cibles (peau, foie) et libérant différentes molécules (perforine, granzyme B, FASL [*fatty acid synthase ligand*], granulysine, IFN γ) qui vont induire le recrutement de monocytes et polynucléaires. Ce mécanisme est impliqué dans le syndrome de Stevens-Johnson (nécrolyse épidermique toxique), dans l'érythème pigmenté fixe (*drug induced liver injury*);
- l'hypersensibilité IVd résulte d'une activation de type Th1 et Th17 dans laquelle les lymphocytes stimulent une réaction inflammatoire induite par les polynucléaires neutrophiles entraînant la production de chimiokines (CXCL8, GM-CSF) et les lymphocytes 17 libérant IL-17 et IL-22 pour une action synergique avec les kératinocytes. Ce type de réaction est impliquée dans la pustulose exanthématique aiguë généralisée (*acute generalized exanthematous pustulosis* [AGEP]) ou le psoriasis pustuleux, la maladie de Behçet.

Facteurs modulant la réponse immunitaire

La prévalence des maladies allergiques augmente en fonction du niveau d'industrialisation des pays. Ce constat signe l'influence des modes de vie et de l'environnement mais également de l'évolution des modalités de diagnostic et de

prise en charge des maladies allergiques. Se distinguent les éléments endogènes, propres à l'individu qui sont modulés par l'épigénétique et les phénomènes exogènes environnementaux (exposition aux allergènes, modification des allergènes, etc.). Sont connus les prédispositions à l'atopie (réponse inflammatoire de type Th2 avec production de cytokines IL-4, IL-5, IL-13, etc.), les groupes HLA prédisposant à des allergies médicamenteuses, etc. L'épigénétique est la modalité d'expression des gènes. Elle correspond à des modifications qui touchent les protéines de structure de l'ADN (histone, nucléosome) ou l'ADN lui-même (méthylation, acétylation). Certaines modifications épigénétiques sont réversibles et influencées par l'environnement cellulaire, d'autres persistent même en l'absence du facteur qui les a déclenchées. L'épigénétique est physiologique : elle permet à nos cellules, bien qu'elles partagent le même ADN, de se différencier en cellules spécifiques (peau, neurone, etc.) lors de l'embryogénèse. L'épigénétique peut conduire à des pathologies cancéreuses, autoimmunes, allergiques.

Pollution

La pollution atmosphérique et notamment les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) contenus dans les particules d'échappement diesel contribuent à l'augmentation de la prévalence de l'asthme et jouent un rôle adjuvant dans le développement et l'exacerbation de l'inflammation allergique en orientant la réponse immune vers un profil Th2. L'environnement peut agir sur l'épigénome en modulant les modalités de réponse immune. Ainsi, les études ont montré que l'exposition tabagique in utero serait associée à l'asthme. Les modifications des allergènes (association aux microparticules, déformation des allergènes) et les caractères épigénétiques des populations sont incriminés.

Infection

Les liens entre allergies et infections sont complexes. Les infections, notamment respiratoires, orientent vers un diagnostic différentiel des manifestations allergiques. Devant des symptômes cutanés faisant suspecter une allergie à la pénicilline, il est important d'exclure une infection active. L'allergie respiratoire provoque une inflammation des voies respiratoires provoquant l'apoptose cellulaire, la libération d'ADN et la sécrétion d'interféron γ de type I pouvant avoir un rôle délétère sur les défenses anti-infectieuses. La classique théorie hygiéniste suggère que le défaut d'exposition précoce des organismes à des agents infectieux commensaux tend à détourner le système immunitaire vers des cibles telles que des autoantigènes ou des antigènes de l'environnement. Dans les pays développés, le système immunitaire serait moins exposé aux infections stimulant une réponse de type Th1 qui a un mécanisme protecteur de l'allergie et favoriserait la réponse Th2 (IL-4) avec la sécrétion d'IgE.

Microbiote

Le microbiote intestinal agit sur notre réponse immune et réduit les risques de développer une allergie. Cette régulation passe en partie par les cellules lymphoïdes innées (*innate lymphoid cells* [ILC]) qui participent à la première ligne de défense de l'organisme ; elles ont été classées en 3 catégories ou types. Dans l'intestin, les ILC1 ont un rôle antibactérien par la synthèse d'IFN γ et jouent un rôle dans la survenue des MICI ; les ILC2 ont un rôle antiparasitaire avec l'IL-13, peuvent stimuler la production d'IgE et d'IL-4 et favoriser l'activation des mastocytes. Les ILC3 ont une action prédominante sur les agents pathogènes extracellulaires via les IL-17 et IL-22 et jouent un rôle dans les MICI. Elles ont été étudiées au niveau bronchique et cutané : leur production d'IL-17 contrôle l'hyperréactivité bronchique et celle d'IL-22 la prolifération des kératinocytes dans le psoriasis plus particulièrement. Le microbiote intestinal joue un rôle important dans la régulation des ILC. Des anomalies du microbiote agissent sur les ILC2 qui stimulent la synthèse d'IgE et l'activation mastocytaire.

Ainsi, l'utilisation de certains probiotiques peut prévenir l'apparition de manifestations allergiques ou diminuer les manifestations cliniques d'allergie (dermatite atopique, eczéma, rhinite) ou d'intolérance alimentaire (gluten, lactose).

Nutriments

Les nutriments peuvent induire des réactions d'hypersensibilités à type d'allergies alimentaires ou de réactions d'intolérance non immunologique (voir [chapitre 9](#)). Les vitamines participent à l'équilibre immunitaire, la vitamine A stimule les Treg et diminue la voie Th2. Des déficits en vitamine D ont été corrélés à l'incidence des allergies alimentaires. Les régimes de types méditerranéens (riches en fibres, en vitamines et antioxydants) diminueraient la réponse Th2 contrairement aux régimes occidentaux (riches en graisses et pauvres en fibres).

Médicaments

Les médicaments peuvent induire des allergies de différents types (voir [chapitre 11](#)). Ils peuvent provoquer des hypersensibilités immédiates IgE-dépendantes ou non. Certains médicaments (quinolones, curares, morphine, etc.) interagissent directement avec le récepteur MRGPRX2 des mastocytes et provoquent leur dégranulation. Dans les hypersensibilités de type II, les molécules médicamenteuses peuvent modifier les protéines du soi et provoquer des cytopénies. Certaines hypersensibilités peuvent se déclarer dès la première administration d'une molécule. Ceci peut se rencontrer du fait d'une réaction croisée avec un épitope déjà rencontré, comme la sensibilisation à l'épitope glucidique α -Gal et l'administration d'une biothérapie par cétuximab comportant cet épitope. Certaines hypersensibilités de type IV peuvent survenir dès la première utilisation d'un traitement quand le mécanisme de présentation de l'haptène interfère directement avec les molécules HLA (abacavir et HLA*57:01) : c'est le concept PI.

Antigènes et allergènes

Définitions et nomenclature

Antigénicité et immunogénicité

Une molécule est dite « immunogène » si elle est capable d'induire une réponse immune spécifique alors que l'antigénicité est la capacité à être reconnu par le système immunitaire. Un haptène est un antigène qui a lui seul ne peut induire une réponse immunitaire mais peut être reconnu par des anticorps ou récepteurs cellulaires TCR ou BCR.

Épitope et paratope

Un épitope (déterminant antigénique) est une partie de molécule qui peut être reconnue par la partie variable d'un anticorps ou d'un récepteur cellulaire (BCR ou TCR) appelée « paratope ». Sont distingués :

- des épitopes B, capables d'être reconnus par un anticorps ou un récepteur BCR des lymphocytes B. Il peut s'agir d'une structure primaire séquentielle ou d'un épitope conformationnel; dans ce cas, des repliements moléculaires permettent l'apparition d'un déterminant antigénique constitué de structures distantes. Les épitopes B peuvent être thymodépendants nécessitant l'interaction avec des lymphocytes T auxiliaires pour activer le lymphocyte B;
- les épitopes T (protéines ou glycoprotéines en général) peuvent être présentés par les molécules HLA de classe I aux TCR des lymphocytes CD8 (courts peptides endogènes de moins de 10 acides aminés) ou présentés par les molécules HLA de classe II des cellules présentatrices d'antigène aux TCR des lymphocytes CD4 (polypeptides de 10 à 25 acides aminés).

Un antigène est une molécule complexe, en général une protéine, une glycoprotéine ou un sucre, qui peut posséder plusieurs épitopes linéaires et conformationnels.

Allergène et nomenclature

Un allergène est un antigène exogène capable d'induire des manifestations cliniques d'allergie. Les allergènes sont dits « moléculaires » quand ils peuvent être obtenus par recombinaison génétique.

L'évolution rapide du nombre des allergènes identifiés ainsi que les divers moyens d'obtention de molécules purifiées ont conduit à une nomenclature internationale et à la création de banques de données régulièrement actualisées [3] :

- la première lettre indique les moyens d'obtention de l'allergène : n pour « native », p pour « purifié », r pour « recombinant » ;
- les trois lettres suivantes correspondent au genre ;
- espace ;
- la lettre suivante correspond à celle de l'espèce ;
- espace ;
- un chiffre arabe est assigné pour l'ordre de découverte (identification).

Pour exemple, les allergènes principaux du pollen de bouleau (*Betula verrucosa*) se nomment Bet v 1 qui est une PR10 et Bet v 2 qui est une profiline, la tropomyosine de crevette selon l'espèce : Pen a 1 (*Penaeus aztecus*) ou Pen i 1 (*Penaeus indicus*), l'allergène principal de l'arachide (*Arachis hypogaea*) sous forme recombinante est Ara h 2.

Allergènes recombinants

Les allergènes naturels purifiés sont de composition hétérogène variant selon la matière première et le mode de production. La production d'allergènes moléculaires par recombinaison génétique, dits « allergènes recombinants », permet d'obtenir des épitopes de qualité se caractérisant par leur pureté, homogénéité, reproductibilité, l'absence de réactivité croisée du fait de l'absence de CCD (*cross-reactive carbohydrate determinant*) en particulier pour les allergènes végétaux et les venins d'hyménoptère. La cible peptidique permet d'identifier précisément les IgE spécifiques dirigées vis-à-vis d'un épitope de l'allergène et de caractériser le spectrotype de sensibilisation et l'existence de réactivités croisées entre allergènes. Leur utilisation pour la recherche d'IgE spécifique conduit à des tests ayant une forte valeur diagnostique comme c'est le cas pour Ara h 2 pour l'allergie aux arachides [4].

Allergies croisées et panallergènes

Certains patients peuvent présenter des réactions vis-à-vis de plusieurs cibles antigéniques. Il peut s'agir de réactions croisées vis-à-vis d'un panallergène présent sur les différentes cibles ou de polyimmunisation.

Il convient de distinguer :

- la réactivité croisée in vitro : l'IgE spécifique se fixe à des épitopes proches structurellement appartenant à des allergènes différents ;
- la sensibilisation croisée in vivo diagnostiquée par tests cutanés : les IgE spécifiques présentes sur les mastocytes cutanés sont pontées par l'allergène ;
- la réaction croisée ou allergie croisée : la personne réagit cliniquement à différents allergènes présentant des épitopes communs.

Détecter une réactivité ou une sensibilisation croisée ne signifie pas que la personne a une allergie croisée. L'allergie croisée est 5 à 7 fois moins fréquente que la sensibilisation croisée.

Lorsque plusieurs cibles allergéniques déclenchent des manifestations, il convient de rechercher le rôle d'un panallergène qui est une protéine ubiquitaire retrouvée dans des groupes de taxonomies différentes telles que les tropomyosines (acariens, crevettes), les profilines (pollens de bouleaux, de graminées, fruits rosacées, latex, arachide), protéines PR (*pathogenesis-related*) en particulier PR10, protéines de stockage (albumine, etc.), protéines LTP (protéines de transfert de lipides [*lipid transfer proteins*]) à haut risque anaphylactique. Ainsi, les allergies aux pollens sont associées à des allergies à certains fruits

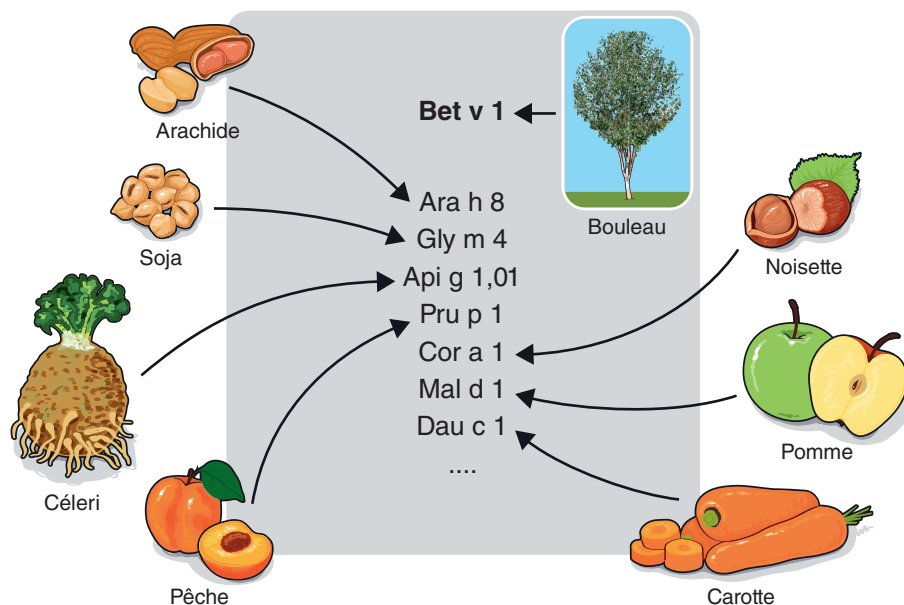


FIGURE 3.1. Allergènes thermolabiles homologues de Bet v 1 (PR10) rencontrés dans les fruits et légumes responsables d'allergie croisées pollens/fruits.
Illustration de Carole Fumat.

ou légumes car contenant un panallergène de la famille des PR10 et profilines telles que pollen de bouleau (Bet v 1, Bet v 2) et pomme (Mad d 1, Mad d 2) ou noisette (Cor a 1, Cor a 2) (figure 3.1).

Dans tous les cas, les tests biologiques pratiqués devront être confrontés à la clinique pour s'assurer de leur pertinence.

Quiz

Un mécanisme d'hypersensibilité se déroule en 2 phases : une phase de lors d'un premier contact avec l'antigène cible et une phase lors d'un second contact qui est la phase L'activation des mastocytes et basophiles peut être ou non.

Un est un exogène capable d'induire des manifestations cliniques d'allergie. Un est un antigène qui a lui seul ne peut induire une réponse immunitaire. Un est une protéine ubiquitaire retrouvée dans des groupes d'allergènes de taxonomies différentes. Un est un allergène moléculaire produit par recombinaison génétique.

Que retenir ?

- La réponse immunologique se déroule classiquement en 2 phases. La première est une **réponse innée immédiate non spécifique** impliquant des barrières physicochimiques, des molécules spécifiques (complément, chimiokines, cytokines, etc.) et des cellules immunitaires dédiées (cellules lymphocytaires innées). La seconde est une **réponse adaptative spécifique**, cette dernière, supportée par les lymphocytes, comporte classiquement 2 temps : la sensibilisation et la réponse effectrice.
- On distingue **plusieurs types d'hypersensibilités** selon que le mécanisme implique une réponse dépendante des immunoglobulines (IgE ou autre), les complexes immuns, le système du complément ou des cellules.
- Les cibles allergéniques sont variées (protéines, haptènes, glycoprotéines, sucres, métaux, etc.), présentes dans des substances environnementales ou des médicaments.
- Une **hypersensibilité immédiate** peut être IgE-dépendante mais également non immunologique comme lors de la dégranulation mastocytaire après stimulation de récepteurs particuliers (récepteur MRGPRX2, récepteur des opiacés, etc.).
- Les **explorations de l'hypersensibilité** peuvent être cliniques (tests cutanés, tests de réintroduction) et/ou biologiques (recherche de stigmates d'une activation biologique, identification de mécanismes spécifiques par le dosage d'IgE spécifiques ou les tests cellulaires fonctionnels in vitro). Ces explorations permettent de mettre en évidence des sensibilisations, réactivités croisées, sensibilités apportant une aide au diagnostic mais doivent toujours être interprétées dans le contexte clinique de chaque patient.

Fiche focus 1

Mastocytes, basophiles

Les mastocytes au niveau tissulaire et les basophiles dans le sang sont les principaux acteurs de la réponse Th2 de l'hypersensibilité immédiate IgE-dépendantes et non IgE-dépendantes. L'activation de ces

cellules peut être liée au pontage de leur récepteur IgE spécifique par des allergènes, mais également à l'action d'autres récepteurs expliquant les hypersensibilités non IgE-dépendantes ([tableau 3.2](#)).

TABLEAU 3.2. Caractéristiques des basophiles et des mastocytes.

	Basophiles	Mastocytes
Précurseur	Cellule souche hématopoïétique CD34 ⁺	
Site de maturation	Moelle osseuse	Tissus conjonctifs
Taille (diamètre)	12 µm	15 à 30 µm
Noyau	Segmenté	Ovale ou rond
Granules (aspects)	Larges et peu nombreux	Petits et nombreux
Localisation principale	Sang périphérique	Tissus (peau essentiellement)
Durée de vie	Quelques heures à quelques jours	Quelques semaines (mois)
Facteurs de différenciation	IL-3 (IL-5)	SCF
Phénotype/ récepteurs	FcεRI TLR-1, TLR-9, TLR-10 R de cytokines (IL-8, IL-3R ou CD123, GM-CSFR [CD116], IL-1R [CD121], IL-2R [CD25], IL-4R [CD124], IGNγR [CD119]) R de chimiokines (CCR2 R de MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, CCR3 R de MCP-3, MCP-4, etc., MIP-1αR, etc.) R du complément (R pour C3a et C5a) R de prostaglandines (CRTH2) FcγRII	FcεRI TLR-3 CD117 (c-Kit ou récepteur SCF) R de cytokines (IL-8, IL-3 [CD123], IL-4 [CD124], IL-5, IL-9, IL-10) R de chimiokines (CCR3, CCR5, CXCR2, CXCR4) R du complément (R pour C3a et C5a) Fcγ R MRGPRX2 (R substances cationiques, neuroleptique P, quinolones, curares, vancomycine, morphine, etc.) R pour les opiacés
Contenu des granules	Préformés : histamine complexée avec les protéoglycanes (peu de tryptase) Néoformés : IL-13, IL-4, CD40, LTC4 (pas de PGD2)	Préformés : tryptase, histamine, protéoglycanes Néoformés : PGD2, ILTC4, TNFα, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-16, GM-CSF, TNFα, VEGF, TGFβ, MIP-1α, MCP-1

SCF : *stem cell factor*.

Fiche focus 2

Éosinophiles

Les polynucléaires éosinophiles sont des cellules majoritairement tissulaires, moins de 5 % des polynucléaires éosinophiles sont circulants. Elles sont issues d'un progéniteur myéloïde pluripotent. L'orientation vers la lignée éosinophile débute par l'apparition du récepteur de l'IL-5 (CD125) et s'achève, en 3 à 5 jours, sous l'influence de l'IL-3, du GM-CSF et de l'IL-5 mais également des chimiokines éotaxine et molécules RANTES (*regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted*). Sous l'action de l'IL-5, les éosinophiles matures rejoignent la circulation sanguine dans laquelle ils ont une demi-vie courte (moins de 24 heures) avant de rejoindre les sites tissulaires (tractus gastrointestinal, thymus, etc.) sous l'action de signaux tels que d'IL-5, les molécules RANTES ou l'éotaxine.

Les éosinophiles possèdent différents récepteurs membranaires pour :

- les cytokines (IL-3, IL-5, IFN α , TNF α);
- les chimiokines;
- les molécules d'adhésion;
- les fractions du complément;
- des immunoglobulines IgA, IgG également IgE;
- des molécules *toll-like* (*toll* récepteurs endosomaux TLR-3, -7, -8 et -9).

L'activation des éosinophiles est induite par l'IL-3, IL-5 et le GM-CSF libérés par les lymphocytes Th2 (allergie IgE dépendante, réponse antiparasitaire). S'ensuivent des modifications conformationnelles et fonctionnelles qui induisent :

- la migration vers les sites inflammatoires;
- l'allongement de la demi-vie jusqu'à plusieurs jours;
- la cytotoxicité avec des effets bénéfiques (antihelminthes, antibactériens, antitumoraux) mais aussi des effets délétères (bronchoconstriction sous l'action de la MBP (*major basic protein*), agrégation plaquettaire par la peroxydase d'éosinophile (*eosinophil peroxidase* [EPO]));

- l'expression de marqueurs membranaires (CD69, CD44, CD54, CD162, CD11b) et des récepteurs pour les cytokines et chimiokines;

- la sécrétion de :
 - médiateurs comme les leucotriènes (leucotriène C4),
 - protéines toxiques comme la protéine cationique des éosinophiles (*eosinophil cationic protein* [ECP]),
 - peroxydase (éosinoperoxydase ou EPO) qui, en produisant de molécules oxydantes, a un effet toxique pour les microorganismes,
 - collagénase,
 - MBP (*major basic protein*), qui a un effet toxique sur les membranes cellulaires et parasitaires,
 - cytokines, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TGF α , IFN γ modulant la réponse inflammatoire Th2 sur le site inflammatoire.

Les éosinophiles peuvent être des cellules initiateuses de l'activation lymphocytaire et assurer la présentation de l'allergène par les molécules HLA de classe II.

Au total, les éosinophiles ont un rôle dans les défenses antiparasitaires (helminthes), un rôle protecteur dans le processus allergique (capacité de métaboliser l'histamine, de phagocyter les complexes immuns allergènes IgE spécifiques) mais sont également impliqués dans des situations pathologiques : éosinophilie associée aux rhinites et asthme allergique, granulomatose éosinophilique (vascularite à ANCA), à l'œsophagite à éosinophiles, la cystite à éosinophiles, etc. L'activation des éosinophiles, qu'elle soit initiée par un mécanisme allergique ou non, provoque des restructurations tissulaires secondaires aux sécrétions de ces derniers.

Fiche focus 3

Système du complément

Le système du complément est un ensemble de protéines, circulantes et membranaires qui, par clivages successifs, aboutissent au clivage de C3 et permettent la phagocytose et la lyse cellulaire. Il s'agit d'un pilier de la réponse immunitaire innée et adaptative ou de l'hypersensibilité.

Cascades d'activation (figure 3.2)

La majorité des protéines du complément sont présentes sous formes inactives. Leur activation est une succession de clivages enzymatiques qui convergent toutes vers la formation de C3 convertase. Par convention lors du clivage de la protéine inactive, les deux fragments obtenus sont désignés par a et b.

On distingue 3 voies d'activation du complément :

- la voie classique (dépendante des anticorps);
- la voie alterne (élément de l'immunité innée anti-infectieuse);
- la voie des lectines ou voie des mannoses qui aboutissent toutes à la formation de C5 convertase.

La **voie classique** est déclenchée par la liaison de la protéine C1q avec le fragment Fc de certaines immunoglobulines (IgG1, IgG2, IgG3 ou IgM) liées à un antigène cible. Cette liaison aboutit à la formation de sérines estérases C1r et C1s. Ces dernières, par leurs actions sur C2 et C4,

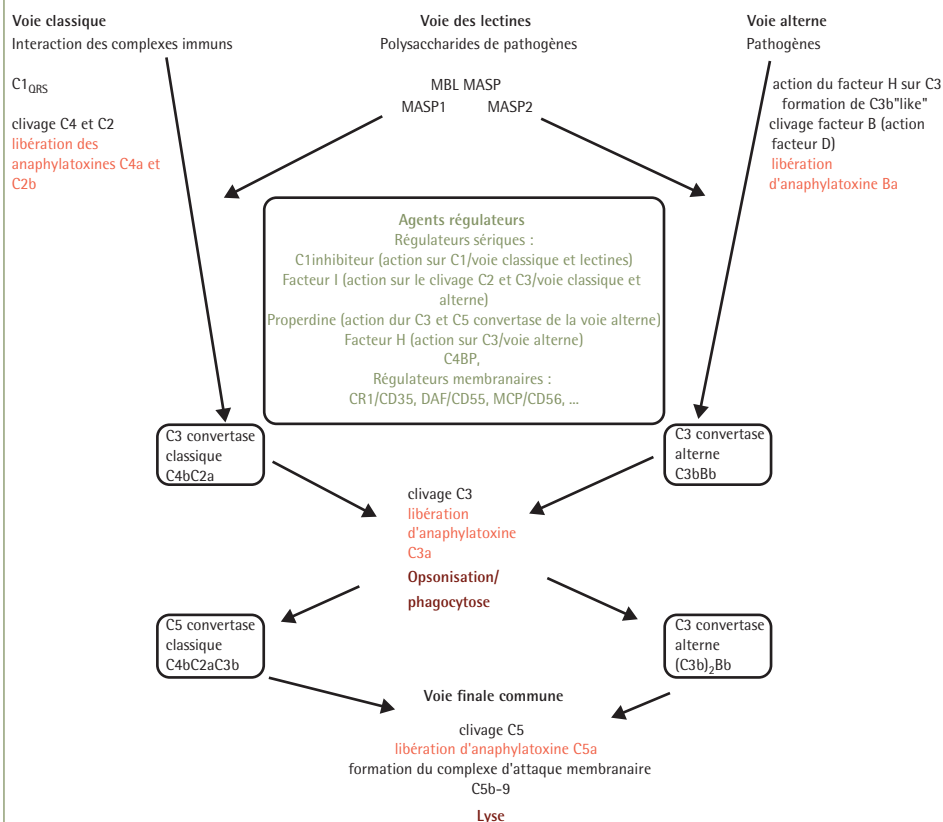


FIGURE 3.2. Schéma synthétique des cascades d'activations du système du complément.



aboutissent à une C3 convertase classique ou C4bC2a qui peut à son tour agir sur C5 pour former une C5 convertase classique ou C4bC2aC3b.

La **voie alterne** s'enclenche lors de la liaison de pathogènes directement avec C3 pour former, après action du facteur H et du facteur D sur le facteur B, une C3 convertase alterne ou C3bBb puis une C5 convertase alterne (C3b)₂Bb. Dans cette voie, la properdine est un acteur important d'amplification et de stabilisation moléculaire.

La **voie des lectines** est initiée par la MBL (*mannose-binding protein*) et les MASP (*mannose-associated serine proteases*). Ces protéines en présence des polysaccharides des pathogènes aboutissent à la formation de C3 convertase classique C4bC2a (action de MASP1 sur C4 et C2) ou alterne C3bBb (action de MASP2 sur C3) et en conséquence de C5 convertase comme les voies précédentes.

In fine, les C5 convertases produites enclenchent une voie finale commune jusqu'à la production d'un complexe d'attaque membranaire (*membrane attack complex* [MAC]) (C5b-C9) qui permettra la formation de pores sur les membranes cellulaires cibles (cellules ou pathogènes).

L'activation du complément a différentes conséquences possibles : l'opsonisation d'agents pathogènes via C3b, l'inflammation induite par les anaphylatoxines (C3a, C5a), la production des complexes immuns ou la lyse cellulaire par le complexe d'attaque membranaire (C5b-C9) en réponse à des agents pathogènes ou une réaction adaptative impliquant des complexes immuns.

Indications des explorations du complément

Les tests de première intention (dosage CH50, C3 et C4) permettent de balayer gros-

sièrement les voies classique et alterne; avec le dosage du C1 inhibiteur, ce sont les seuls tests inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale jusqu'en 2023.

Des tests plus spécifiques sont nécessaires dans certaines pathologies :

- syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) : recherche d'un déficit en facteur B, facteur H, facteur I, ou MCP (CD46), d'anticorps antifacteur H et dosage C5b-9;
- glomérulonéphrites à dépôts de C3 (GNC3) : recherche d'une activation de la voie alterne, dosage facteur H, facteur I et recherche d'anticorps antifacteur H, recherche de facteur C3 néphritique (C3Nef) pour les glomérulonéphrites membranoprolifératives de type II (à dépôts denses);
- contexte autoimmun comme le lupus : consommation des facteurs de la voie classique (CH50, C3 et C4 abaissés) et, en seconde intention, recherche de déficit d'une protéine précoce de la voie classique (C1q, C1r, C1s, C4, C2) et d'autoanticorps anti-C1q ou anti-C3b;
- angioedème bradykinique : recherche d'un déficit pondéral et fonctionnel en inhibiteur de la C1 estérase et d'autoanticorps anti-C1 inhibiteur (voir [chapitre 8](#));
- susceptibilité aux infections bactériennes à germes encapsulés (méningites, pneumonies, septicémies, infections ORL) notamment à méningocoques : recherche d'un déficit en facteur du complément (C3, C5, C6, C7, C8, C9 ou properdine);
- hémoglobinurie paroxystique nocturne : recherche d'un déficit en facteur accélérant le déclin (*decay-accelerating factor* [DAF]) ou CD55 et CD59 (facteur intervenant dans la régulation de la cascade du complément);
- hypersensibilité de type III : dosage des complexes immuns circulants et recherche d'une consommation des facteurs du complément.

Références

- [1] Gell P, Coombs R. The classification of allergic reactions underlying disease. Gell PGH, Coombs RRA (éd.). *Clinical Aspects of Immunology*. Oxford : Blackwell, 1963 ; 317-37.
- [2] Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, Akdis M, Chivato T, del Giacco S, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy* 2023;78:2851-74.
- [3] International Union of Immunological Societies, Allergen Nomenclature Sub-Committee. Allergen nomenclature (<https://allergen.org/treeview.php>).
- [4] Codreanu F, Collignon O, Roitel O, Thouvenot B, Sauvage C, Vilain AC, et al. A novel immunoassay using recombinant allergens simplifies peanut allergy diagnosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:216-26.

Pour en savoir plus

- Arock M. Similitudes et différences entre les mastocytes et le polynucléaire basophile. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004;44:23-36.
- Couissinier-Paris P. Étude de l'activation du polynucléaire éosinophile : Apport des méthodologies classiques et récentes à la caractérisation d'une cellule complexe. *Presse Med* 2006;35:125-34.
- Frémeaux-Bacchi V, Ngo S, Bordereau P, Poulain N, Roncelin S, Blouin J, et al. Exploration du complément : actualités 2012. *Rev Fr Lab* 2012;2012:31-7.
- Gaudenzio N. FcεRI et MRGPRX2 régulent différemment la dynamique de dégranulation des mastocytes. *Rev Fr Allergol* 2018;58:101-5.
- Haute Autorité de santé. Examens permettant l'exploration des différents composants du système du complément. Saint-Denis: HAS; 2023. www.has-sante.fr/jcms/p_3483189/fr/examens-permettant-l-exploration-des-differents-composants-du-systeme-du-complement.
- Kahn JE, Ackermann F, Prin L, Capron M, Legrand F, Bletry O. L'éosinophile : de la physiologie à la démarche diagnostique. *Rev Mal Respir Actual* 2011;3:102-7.
- Krishnaswamy G, Kelley J, Johnson D, Youngberg G, Stone W, Huang SK, et al. The human mast cell: functions in physiology and disease. *Front Biosci* 2001;6:D1109-27.
- Michel M, Serrano E, Vitte J, Mezouar S. Mastocytes et basophiles. *Rev Francoph Lab* 2020;2020:32-7.
- Moneret-Vautrin DA. Le dosage de la protéine cationique des éosinophiles est-il un marqueur utile pour l'interniste ? *Rev Med Int* 2006;27:679-83.
- Renoux M. Les mastocytes. Origine, cytologie, localisation et variétés, propriétés. *Rev Fr Allergol. Immunol Clin* 1997;37:465-78.
- Rosain J, Ngo S, Bordereau P, Poulain N, Roncelin S, Martins PV, et al. Déficits en protéines du complément et pathologies humaines. *Ann Biol Clin* 2014;72:271-80.
- Sadallah S, Schifferli JA. Maladies et complément. *Rev Med Suisse* 2018;14:752-6.
- Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield JH, Carter MC, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: A consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;157:215-25.
- Yun Y, Kanda A, Kobayashi Y, Van Bui D, Suzuki K, Sawada S, et al. Increased CD69 expression on activated eosinophils in eosinophilic chronic rhinosinusitis correlates with clinical findings. *Allergol Int* 2020;69:232-8.

4

Allergologie générale

Mots clés : hypersensibilité ; IgE-dépendante ; non-IgE-dépendante ; anaphylaxie ; réaction pseudo-allergique, hypersensibilité ; lymphocytaire ; mécanisme complexe ; bilan allergologique ; tests cutanés, tests biologiques ; traitement, protocole de soins d'urgence.

Manifestations cliniques

Hypersensibilité immédiate

Tableaux cliniques

Après une phase silencieuse biologique de sensibilisation correspondant à la synthèse des IgE spécifiques et à leur fixation sur les mastocytes et basophiles, la réexposition à l'allergène induit une réaction clinique dans les minutes qui suivent le contact. La liaison allergène-IgE spécifiques induit la dégranulation des basophiles et des mastocytes et la libération de médiateurs préformés (histamine, tryptase, etc.), responsables de la phase immédiate de la réaction dans les minutes suivant l'exposition. Dans un second temps, la synthèse de médiateurs néoformés (leucotriènes, prostaglandine, PAF acéther, etc.) induit la phase semi-tardive dans les 6 heures suivant l'exposition allergénique (voir [chapitre 3](#)). Les organes cibles de la réaction allergique peuvent varier au cours de la vie.

Manifestations cutanéomuqueuses

La réaction allergique immédiate IgE-dépendante se présente sous la forme d'une urticaire aiguë ou d'un œdème, dans les minutes suivant le contact avec l'allergène. L'urgence allergique est l'œdème laryngé qui se caractérise par une difficulté subite à respirer avec sensation d'étouffement, une dyspnée inspiratoire et une hypersalivation. Le premier signe qui attire l'attention est la voix rauque et la dysphonie. Lorsque le patient est porteur d'une dermatite atopique, le contact avec l'allergène auquel il est allergique se manifeste par un érythème prurigineux auquel fait suite une poussée d'eczéma dans les 6 à 24 heures suivantes. La conjonctivite est souvent associée à la rhinite allergique. Le score clinique de la conjonctivite est quantifié en attribuant une valeur de 0 à 3 aux 4 symptômes que sont le prurit, le larmolement, la rougeur et l'œdème selon que le signe soit absent, léger, modérément gênant ou très gênant (voir [chapitre 5](#)).

Manifestations respiratoires

Asthme

Une crise d'asthme allergique peut survenir après inhalation d'un aéroallergène mais également après l'ingestion de trophallergènes (allergènes alimentaire). Les symptômes évocateurs d'asthme sont une gêne respiratoire, une sensation d'étouffement, d'oppression thoracique, une dyspnée sifflante prédominante au temps expiratoire, une toux sèche (voir [chapitre 7](#)). L'auscultation thoracique met en évidence des râles sibilants et, dans les formes graves, un silence auscultatoire. L'asthme aigu par allergie alimentaire, lié notamment à l'ingestion d'arachide et de fruits à coque, se caractérise par sa rapidité de survenue, avec un tableau clinique parfois très sévère dans les minutes suivant l'ingestion de l'aliment.

Le diagnostic d'asthme est confirmé en dehors de l'urgence par la mesure du débit expiratoire de pointe et la courbe débit-volume qui identifie un syndrome obstructif (voir [chapitre 7](#)).

Rhinite

Les symptômes principaux de la rhinite allergique (voir [chapitre 6](#)) sont le prurit, la rhinorrhée, les éternuements et la sensation d'obstruction nasale. Le score d'hyperréactivité nasale (score PAREO) peut être calculé en affectant à chacun de ces 5 symptômes un chiffre de 0 à 3 selon que le signe soit absent, léger, modérément gênant ou très gênant. Les troubles de l'olfaction sont absents ou modérés dans la rhinite allergique.

Manifestations digestives

Les réactions anaphylactiques IgE-dépendantes comportent souvent une symptomatologie digestive immédiate se caractérisant par des nausées, des vomissements en jet, des douleurs abdominales et/ou une diarrhée aiguë.

Choc anaphylactique

Le choc anaphylactique est un choc hypovolémique avec pression veineuse centrale basse. Il survient quelques minutes à 30 minutes après le contact avec l'allergène déclenchant, à l'exception des allergies aux viandes liées à la présence d'IgE spécifiques d'un sucre, l' α -Gal, dont la survenue est plus tardive (6 à 8 heures). Le signe initial pathognomonique est le prurit des paumes des mains et des plantes des pieds, du cuir chevelu. D'autres symptômes vont apparaître affectant différents organes et systèmes à des degrés variables :

- **signes cutanés** : urticaire aiguë, œdème ou rash écarlate ;
- **signes cardiovasculaires** : tachycardie sinusale, hypotension, impression de mort imminente, troubles du rythme, voire un arrêt cardiaque immédiat (anaphylaxie cardiaque) ;
- **signes respiratoires** : toux, gêne respiratoire haute par œdème laryngé, gêne respiratoire basse par spasme bronchique et hypersécrétion de mucus avec, à l'auscultation, un « bruit de pigeonier », cyanose qui signe la gravité ;
- **signes digestifs** : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée ;

- **autres signes** : conjonctivite, rhinite, transpiration, hypersalivation.

Le risque léthal est estimé à 10 % en l'absence de traitement. Sous traitement, le choc a une évolution cyclique sur 2 à 24 heures. Le tableau clinique du choc en cours d'anesthésie est décapité de tout prodrome et se manifeste par un collapsus nu avec risque d'arrêt cardiaque, par un bronchospasme serré (véritable mur bronchique à l'essai d'insufflation). La tachycardie est absente sous traitement par β -bloqueurs.

La sévérité des manifestations cliniques est évaluée en utilisant la classification de Ring et Messmer qui définit 4 stades de gravité selon les symptômes présentés [1] (tableau 4.1).

Facteurs favorisants

Certains facteurs favorisent l'expression clinique de la maladie. Ainsi, l'effort peut être le facteur déclenchant d'une anaphylaxie alimentaire (le blé est l'aliment le plus souvent en cause). La prise de certains médicaments comme les β -bloqueurs, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II, l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des facteurs favorisant l'expression clinique de l'allergie alimentaire IgE-dépendante et influençant sa gravité.

L'existence de comorbidités, en particulier cardiovasculaire et coronarienne, est un facteur de risque de gravité d'un choc anaphylactique, d'un asthme ou d'un œdème laryngé.

TABEAU 4.1. Classification des manifestations anaphylactiques de Ring et Messmer, 1977.

Grade	Symptômes
I	Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire avec ou sans œdème
II	Atteinte modérée d'au moins 2 organes avec signes cutanéomuqueux et/ou digestifs et/ou cardiovasculaires
III	Atteinte sévère d'au moins 2 organes menaçant la vie et imposant une thérapeutique spécifique : collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme. Les signes cutanéomuqueux peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée de la tension artérielle
IV	Arrêt circulatoire et/ou respiratoire

Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977 ; 309 : 466-9.

Diagnostic différentiel : réactions pseudoallergiques ou fausses allergies

Les réactions pseudoallergiques miment cliniquement les maladies allergiques. Les cellules et les médiateurs incriminés sont les mêmes, mais leur mise en jeu relève d'un mécanisme non immunologique. Une libération non spécifique

d'histamine peut se produire lors de la stimulation des mastocytes par des agents physiques (froid, chaleur, pression, effort), des aliments histaminolibérateurs (poisson, porc, charcuterie, fraise) ou par des médicaments comme la vancomycine, la codéine et les morphiniques.

La libération de leucotriènes, métabolites de la voie de l'acide arachidinique par blocage de la voie de la cyclo-oxygénase (mécanisme d'action des AINS), explique l'apparition de poussées d'urticaire, d'œdème, de rhinite et/ou d'asthme chez les patients intolérants lors d'une prise d'aspirine ou d'AINS. La triade de Fernand-Widal associe une intolérance à l'aspirine, un asthme et une polypose nasosinusienne.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine favorisent la survenue d'œdèmes, de toux, voire de crise d'asthme, du fait du blocage de la dégradation de la bradykinine par l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Les mêmes effets peuvent être observés avec les inhibiteurs des récepteurs à l'angiotensine II.

Il convient de distinguer l'angioœdème allergique de l'angioœdème héréditaire par déficit fonctionnel ou pondéral en C1 inhibiteur (types I ou II), hormono-dépendant de type III ou d'angioœdèmes acquis (voir [chapitre 8](#)). La durée d'évolution de ce type d'œdème impliquant la bradykinine est plus longue : 24–96 heures. Il s'agit d'un œdème de couleur plutôt blanche, non prurigineux, plus douloureux (sensation de tension) que prurigineux. Il survient par crises au niveau cutanéomuqueux, laryngé ou abdominal. Il est résistant au traitement par corticoïdes. Son traitement en phase aiguë repose sur l'administration d'acide tranexamique et en cas de sévérité d'antagonistes des récepteurs B2 de la bradykinine (icatibant) et/ou de concentré de C1 inhibiteur.

Les principaux diagnostics différentiels de la rhinite allergique sont les rhinites vasomotrices et la rhinite non allergique à éosinophiles (voir [chapitre 6](#)).

La conjonctivite allergique IgE-dépendante doit être distinguée de la kératoconjonctivite atopique et de la kératoconjonctivite printanière, qui répondent à des mécanismes différents et justifient une prise en charge ophtalmologique spécifique (voir [chapitre 5](#)).

Les patients présentant une mastocytose ou un syndrome d'activation mastocytaire (SAMA) sont à risque de réactions d'histaminolibération non spécifique.

Hypersensibilité de type II

L'hypersensibilité de type II, dite « cytotoxique », est responsable de la destruction d'une lignée sanguine induite par la liaison d'anticorps spécifiques de type IgG ou IgM à un antigène fixé sur la membrane cellulaire (le plus souvent un médicament), ce qui active le complément (voir [chapitre 3](#)).

Selon la lignée atteinte, les signes cliniques sont ceux d'une agranulocytose, anémie ou thrombopénie.

Hypersensibilité de type III

Les signes cliniques de l'hypersensibilité de type III sont liés aux lésions tissulaires induites par les complexes immuns. Ce mécanisme est impliqué dans certaines allergies médicamenteuses, comme la maladie sérique (voir [chapitre 11](#)), et dans les pneumopathies interstitielles (poumon d'éleveurs d'oiseaux, poumon de fermier) (voir [chapitre 7](#)).

Hypersensibilité retardée de type IV

L'hypersensibilité de type IV ou hypersensibilité retardée met en jeu des lymphocytes T sensibilisés à l'antigène (voir [chapitre 3](#)). Les réactions cliniques surviennent 24 à 72 heures après le contact avec l'allergène. Elle est impliquée dans les réactions d'hypersensibilité microbienne (tuberculine, candidine). L'expression clinique la plus fréquente est l'eczéma de contact (voir [chapitre 8](#)).

Réactions d'hypersensibilité de mécanisme complexe

La cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps (*antibody-dependent cellular cytotoxicity* [ADCC]) est impliquée dans certaines hépatites médicamenteuses (acide tiénilique, iproniazide, etc.). Certaines réactions sont inclassables, comme les éosinophilies médicamenteuses, les fièvres médicamenteuses dont on postule qu'elles reflètent une activation des macrophages avec libération d'IL-1, l'induction de maladies autoimmunes comme le lupus médicamenteux induits.

Éléments du diagnostic en allergologie

Interrogatoire

L'interrogatoire est la pierre angulaire du diagnostic. L'analyse précise des circonstances de survenue d'une réaction allergique immédiate est essentielle pour identifier l'allergène déclenchant. L'étude de l'environnement du patient, des consommations alimentaires et/ou médicamenteuses dans les 12 heures précédant la réaction (réactions tardives ou allergie aux viandes) est primordiale. L'enquête étiologique est plus complexe en cas de symptômes chroniques (asthme, dermatite atopique ou manifestations digestives chroniques). Elle analysera l'environnement domestique, professionnel, scolaire et de loisir de la personne allergique, ses habitudes nutritionnelles sur la base de l'enquête catégorielle alimentaire.

Bilan biologique d'orientation

En cas de réaction anaphylactique, le dosage de la tryptase sérique est recommandé : son augmentation signe la dégranulation des mastocytes et permet

d'orienter le diagnostic. Son augmentation est corrélée à la gravité de l'accident. Le pic sérique est atteint 15 à 60 minutes après l'accident anaphylactique et diminue progressivement dans les 10 heures suivantes. Dans les chocs sévères, elle est encore élevée 24 heures plus tard, autorisant un prélèvement différé après le traitement de l'urgence allergique (voir [fiche focus 1](#)). Le dosage de l'histamine n'est plus recommandé en raison de sa courte durée de vie avec un pic à 2–5 minutes, son catabolisme en moins d'une heure, la complexité des conditions préanalytiques pour éviter l'histaminolibération non spécifique des basophiles, sa dégradation accélérée lors de la prise de certains médicaments tels que l'héparine ou pendant la grossesse rendent l'interprétation des résultats difficile.

Examen clinique

À distance d'une réaction allergique aiguë, l'examen clinique est normal. Dans les formes chroniques d'allergie IgE-dépendante, l'examen évaluera les scores cliniques de la dermatite atopique (voir [chapitre 8](#)), de la conjonctivite (voir [chapitre 5](#)), de la rhinite ou de l'asthme (voir [chapitre 7](#)).

Enquête catégorielle alimentaire

L'enquête catégorielle alimentaire consiste dans le recueil précis des ingérats du patient (aliments solides et boissons) pendant une semaine (voir [chapitre 9](#)).

Tests cutanés

Les tests cutanés visent à reproduire au niveau de la peau la réaction allergique dans l'objectif de déterminer l'allergène incriminé dans la réaction. Ces tests explorent l'hypersensibilité immédiate et retardée. Leur positivité signe une sensibilisation mais pas nécessairement une allergie, qui se définit par la survenue d'une réaction clinique lors du contact avec l'allergène.

Le site de réalisation des tests cutanés doit être équipé d'un chariot d'urgence contenant le matériel nécessaire au traitement d'une réaction anaphylactique aiguë. Les traitements antihistaminiques sont interrompus au moins 8 jours avant la réalisation des tests pour explorer l'hypersensibilité immédiate (prick-tests et intradermoréaction [IDR]). Les traitements à base de corticoïdes locaux sont arrêtés au moins 7 jours avant la réalisation des tests qui explorent l'hypersensibilité retardée. Il est recommandé d'interrompre si possible la corticothérapie systémique 2 à 4 semaines avant. À noter que si une personne développe une réaction d'eczéma sous traitement corticoïde et/ou immunosuppresseurs, il est probable que les tests explorant l'hypersensibilité retardée soient positifs malgré le traitement. Il convient également d'éviter l'exposition solaire et aux ultraviolets (UV) des zones cutanées où seront posés les tests car elle réduit la réactivité cutanée.

Prick-test

Le prick-test explore la réactivité des mastocytes cutanés. Il consiste en une poncture épidermique. Il peut être réalisé avec une aiguille épidermique ou une lancette spécifique. L'allergène est déposé sur la peau soit sous forme d'extraits commerciaux, soit sous forme native, en particulier pour les aliments. Ces tests sont réalisés en peau saine sur la face antérieure de l'avant-bras ou au niveau du dos, en particulier chez l'enfant. Ils sont espacés d'au moins 2 cm de façon à ne pas créer d'interférence entre les réactions aux différents prick-tests réalisés. Le site de dépose est matérialisé par un trait et l'allergène identifié par écrit. Il existe 2 techniques (figure 4.1) :

- avec une aiguille à IDR (27 G) présentée obliquement (45°) par rapport au plan cutané : l'épiderme est piqué en le soulevant au travers de la solution, en prenant soin de ne pas faire saigner ;
- avec un dispositif spécifique appelé « lancettes » justifiant une pression verticale qui peut induire une réaction dermographique non spécifique du fait de la pression.

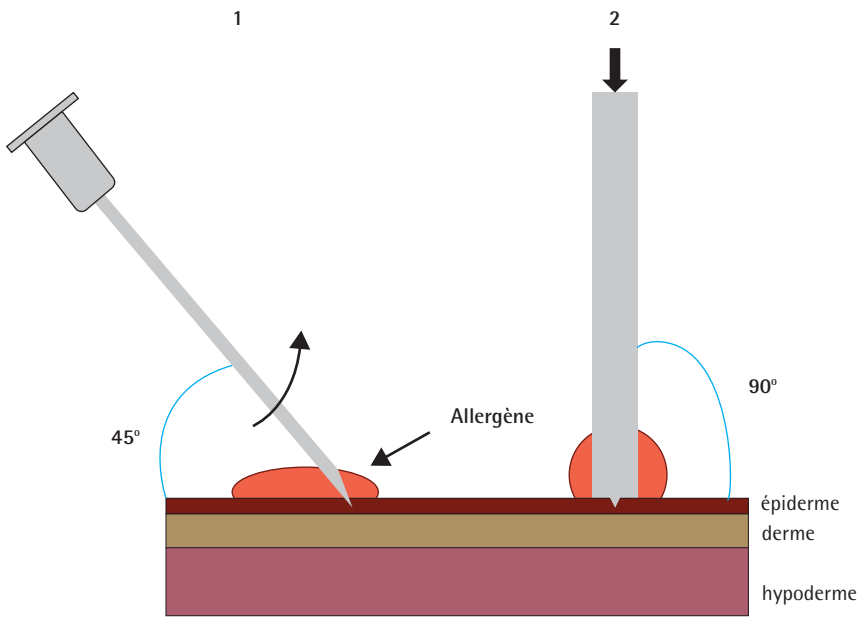


FIGURE 4.1. Technique du prick-test avec une aiguille à intradermoréaction (1) ou une lancette spécifique (2).

Une aiguille différente est utilisée pour chaque allergène. La technique *prick-to-prick* est parfois utilisée pour les aliments natifs et consiste à piquer l'aliment et la peau ensuite.

De façon systématique, sont réalisés pour évaluer la réactivité cutanée individuelle du patient :

- un témoin positif utilisant soit de l'histamine (10 mg/mL) qui explore la réactivité cutanée, soit du phosphate de codéine (9 %), qui est une substance histaminolibératrice explorant la capacité des mastocytes à libérer de l'histamine et la réactivité cutanée. Ces témoins seront non réactifs en cas de prise antérieure d'antihistaminiques;
- un témoin négatif utilisant du sérum physiologique ou la solution de dilution des extraits allergéniques qui explore l'existence d'une réactivité cutanée non spécifique : dermatographe.

La lecture du test a lieu 15 à 20 minutes plus tard (figure 4.2). Un test positif se traduit par l'apparition d'une papule d'au moins 3 mm, d'un érythème et d'un prurit (triade de Lewis). La taille de la papule est mesurée avec une règle millimétrée. Le test est considéré comme positif si la papule a un diamètre au moins égal à 50 % du témoin positif avec un témoin négatif non réactif.

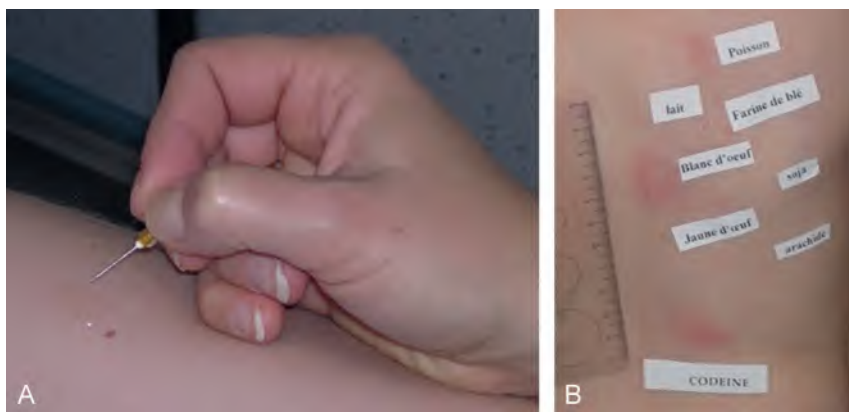


FIGURE 4.2. Prick-tests aux aliments chez un enfant.

Intradermoréactions

Les tests par IDR sont utilisés pour explorer l'hypersensibilité immédiate aux venins d'hyménoptères (voir chapitre 10), immédiate et retardée aux médicaments injectables (voir chapitre 11). Ils sont réalisés sur la face externe des bras ou le dos. Le volume injecté est de 0,04 mL, ce qui induit une papule d'environ 5 mm. Les IDR sont réalisées de façon séquentielle, en diminuant d'une dilution par palier de 30 minutes si l'IDR précédente est négative. Le témoin négatif est du sérum physiologique. La réaction est considérée comme positive si le diamètre de la papule à 20 minutes est au moins égal au double de la papule initiale. Une lecture retardée à 24–48 heures permet d'explorer les réactions d'hypersensibilité retardée, en particulier aux médicaments.

Patch-tests ou tests épicutanés ou épidermotests

Les allergènes sont appliqués sous occlusion sur le dos sur peau saine pendant 48 heures. Les patch-tests consistent en l'application dans une cupule de 8 mm de diamètre de l'allergène [2]. La lecture est réalisée 30 minutes après avoir

enlevé les patch-tests ; une seconde lecture est faite à 72–96 heures voire 7 jours pour certains allergènes comme les corticoïdes. La concentration de l'allergène et le véhicule utilisé sont standardisés pour chaque allergène par l'International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG).

Les **patch-tests** sont utilisés pour explorer l'eczéma de contact et certaines allergies médicamenteuses (voir [chapitres 8 et 11](#)).

L'échelle d'évaluation des patch-tests est la suivante :

- – réaction négative ;
- + ? érythème discret, douteux ;
- + érythème + infiltration discrète et papules éventuelles ;
- ++ érythème, infiltration, papules et vésicules ;
- +++ érythème intense + infiltration, vésicules coalescentes, parfois bulle ;
- Ir aspect irritatif.

Les *atopy patch-tests* (APT) ([figure 4.3](#)) sont utilisés pour évaluer les réactions d'hypersensibilité aux pneumallergènes et aliments [3, 4]. Ils consistent en la pose d'une cupule de 12 mm de diamètre sur la peau du dos. Le temps d'occlusion est de 48 heures. La lecture est faite 20 minutes et 24 heures après le retrait des cupules. L'échelle d'évaluation des APT est la suivante selon les critères internationaux révisés par l'European Task Force on Atopic Dermatitis (EFTAD) :

- – réaction négative ;
- ? érythème seul, douteux ;
- + érythème + infiltration ;
- ++ érythème + quelques papules ;
- +++ érythème + papules nombreuses ou diffuses ;
- ++++ érythème + vésicules.

Les APT sont particulièrement intéressants pour explorer une dermatite atopique et les formes digestives d'allergie alimentaire.

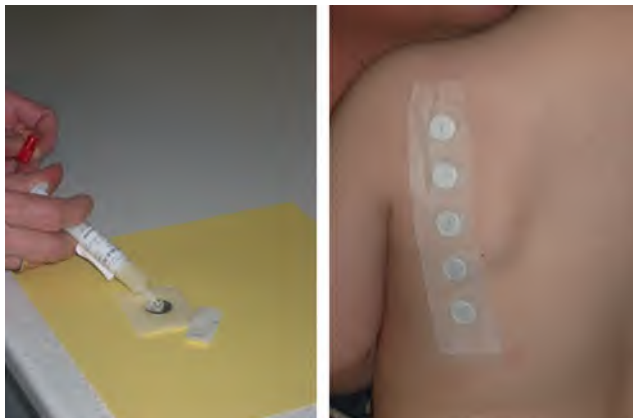


FIGURE 4.3. Technique du patch-test.

D'autres tests de contact ont été développés :

- test ouvert d'application répétée (*repeated open application test* [ROAT]) ,qui consiste à appliquer le produit suspecté 2 fois par jour sur la face antérieure de l'avant-bras, au même endroit dans un carré de 3 à 5 cm de côté pendant 7 à 15 jours [5]. Un produit placebo peut être appliqué sur l'autre bras pour réaliser un test en insu. Il est interrompu lorsqu'une réaction survient;
- test semi-ouvert, qui consiste à appliquer les produits fournis par le patient dont les propriétés irritantes sont suspectées [6]. Une petite quantité du produit est appliquée à l'aide d'un coton-tige sur une zone (1 cm²) de la peau; on la laisse sécher complètement, on vérifie l'absence de signes d'urticaire de contact, puis on la recouvre d'un ruban adhésif perméable. Les lectures sont effectuées de la même manière que pour les patch-tests. Des réactions immédiates peuvent apparaître après 20 à 30 minutes, comme un signe d'urticaire de contact;
- test ouvert, qui consiste en l'application du produit pur ou dilué sur la peau de la face antérieure de l'avant-bras et à le laisser sécher. Il est recommandé comme première étape pour tester les produits apportés par le patient. Les lectures sont effectuées pendant les 30 à 60 minutes suivant l'application, afin de détecter une réaction immédiate. Une deuxième lecture est réalisée à J3–J4. Un résultat négatif au test ouvert peut s'expliquer par une pénétration insuffisante et permet de procéder dans un second temps à un test épicutané occlusif;
- le photopatch-test est indiqué pour l'exploration des photoallergies et de la photosensibilité liées à l'utilisation de médicaments systémiques. Les allergènes sont appliqués par patch-tests en double au niveau du dos. Après 24–48 heures d'occlusion, une série de tests est irradiée avec 5J/cm² d'UVA, voire UVB tandis que l'autre est protégée de la lumière. Chez un patient photosensible, il est recommandé de déterminer d'abord sa réactivité à la lumière UV (phototests effectués le jour de l'application des patches). La dose d'UV pour l'irradiation du site de test doit être de 75 % de la dose d'érythème minimale du patient. Les lectures sont faites avant et immédiatement après l'irradiation, puis 2 jours plus tard. Le résultat d'un test photopatch est positif lorsqu'il n'y a pas de réaction sur le site non irradié et qu'il y a une réaction positive sur le site irradié. Des réactions positives dans les 2 séries de tests conduisent au diagnostic d'allergie de contact.

Tests biologiques

Les examens biologiques contribuent au diagnostic des maladies allergiques. Leur prescription et leur interprétation a fait l'objet de recommandations [7].

Dosage de la tryptase sérique

La tryptase sérique doit être dosée lors d'une réaction immédiate systémique pour identifier une dégranulation mastocytaire (voir [fiche focus 1](#)). Un nouveau

dosage est effectué à distance de la phase aiguë à la recherche d'éléments évoquant une mastocytose systémique (MS) ou un SAMA [8].

Dosage des IgE spécifiques (voir [fiche focus 2](#))

Les tests de détection multiallergénique, dits « tests de dépistage », recherchent la présence d'IgE spécifiques à des panels d'allergènes fréquents : pneumallergènes (pollens, acariens, moisissures, phanères d'animaux et/ou des trophallergènes (lait, œuf, arachide, soja, blé, poisson, etc.). Ce sont des tests qui peuvent être réalisés en première intention par le médecin non allergologue. Un test positif établit l'existence d'IgE spécifiques vis-à-vis d'un allergène du mélange mais ne fait pas le diagnostic d'allergie, un test négatif n'élimine pas l'allergie chez le patient testé. Certains types d'allergie comme les allergies à forme digestive peuvent ne pas être associés à la présence d'IgE spécifiques circulantes.

La recherche d'IgE spécifiques par test unitaire peut être réalisée en seconde intention par l'allergologue après la réalisation des tests cutanés. La concentration sérique en IgE spécifiques d'un allergène est corrélée avec le risque de manifestations cliniques, mais ne permet pas de prédire la présence d'une allergie au niveau individuel.

Test d'activation des basophiles

Le test d'activation des basophiles explore la capacité qu'a un allergène à induire la dégranulation de ces cellules (voir [fiche focus 3](#)). Il reproduit in vitro la réaction allergique au niveau des basophiles présents dans le sang du patient. Il peut constituer un examen utile, notamment lorsque les tests cutanés et le dosage des IgE spécifiques ne sont pas réalisables. Il ne s'agit pas d'un examen de pratique courante.

Test d'activation lymphocytaire

Le test de transformation lymphocytaire (TTL) est un test biologique qui explore l'hypersensibilité retardée. Ce test est basé sur le fait que les lymphocytes sensibilisés à un antigène se transforment en lymphoblastes et prolifèrent lors d'une exposition à cet antigène. Les lymphocytes sont mis en milieu de culture pendant 3 à 7 jours [9]. Ce test n'est pas réalisé en routine mais par des laboratoires spécialisés. Le témoin positif est une substance mitogène (lectine, phytohémagglutinine A [PHA], concanavaleine A (ConA), des anticorps dirigés contre des récepteurs d'activation des lymphocytes (anti-CD2 ou anti-CD3), PMA-iono); le témoin négatif est une culture isolée des cellules mononucléées. La technique de référence pour mesurer la réponse proliférative des lymphocytes T utilise la thymidine tritiée qui est une base nucléotidique incorporée par les cellules pendant la phase S de la synthèse de l'ADN. Ces tests sont actuellement réalisés en cytométrie de flux.

Tests de provocation

Différents types de tests de provocation sont envisageables en fonction de la situation clinique : oral, respiratoire, nasal, oculaire ou par injection (médicament). Ils sont réalisés par une équipe médicale compétente en allergologie disposant des moyens matériels et d'un environnement assurant la sécurité de leur réalisation [10]. Ils sont de préférence réalisés en double insu (allergène versus placebo).

Principes thérapeutiques en allergologie

Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique vise à traiter les symptômes aigus de la réaction d'hypersensibilité. Ces différentes modalités seront abordées dans les chapitres spécifiques d'organe en fonction du tableau clinique et du mécanisme immunologique impliqué (voir [chapitre 12](#)).

Éviction

Au moment de la réaction, la suspicion clinique du rôle d'un médicament, d'un pneumallergène ou d'un aliment conduit à interrompre immédiatement l'exposition, cela est possible, avant d'affiner le diagnostic étiologique par le bilan allergologique.

Au décours de ce bilan après identification de l'allergène en cause, le premier traitement est préventif avec la mise en place des mesures d'éviction de l'allergène lorsque cela est possible. Ce traitement vise à prévenir l'apparition de nouvelles réactions allergiques. Il peut s'agir de mesures d'éviction de pneumallergènes domestiques ou professionnels (voir [fiches pratiques 3, 4 et 5](#), [chapitre 13](#)), de l'aliment incriminé, du médicament ou d'une classe médicamenteuse.

Traitement de l'urgence allergique

Les trois urgences allergiques sont le choc anaphylactique, l'œdème laryngé et l'asthme aigu grave [11]. Le malade est étendu tête basse et jambes surélevées s'il n'y a pas de symptômes évoquant un asthme ou un œdème laryngé. Sinon, il convient de le mettre en position semi-assise, jambes surélevées. La personne risque de réaction allergique grave sera porteuse d'une trousse d'urgence comprenant 2 stylos autoinjecteurs d'adrénaline, un corticoïde orodispersible anti-H1, un spray de β_2 -mimétique avec chambre d'inhalation et un antihistaminique. Le protocole de soin et d'urgence explique l'utilisation des médicaments en cas d'urgence en fonction des symptômes constatés (voir [fiche pratique](#)). Dans tous les cas, l'appel en urgence d'un médecin est nécessaire. Le numéro d'urgence est le 15 le 112 sur un téléphone mobile et en Europe. En cas de voyage à l'étranger, convient de noter au préalable le numéro d'appel des urgences dans le pays visité.

L'hospitalisation s'impose même si l'évolution apparaît favorable car il y a risque d'aggravation secondaire en raison de l'évolution biphasique de la réaction anaphylactique avec réaggravation lors de la phase semi-tardive.

L'adrénaline (voir [chapitre 12](#)) est le médicament à administrer en priorité. Elle a des effets bathmotropes, chronotropes, dromotropes et inotropes positifs, augmente les résistances vasculaires et la perfusion coronaire, améliore le retour veineux, est bronchodilatatrice, diminue les spasmes utérins et digestifs. En phase préhospitalière, l'injection intramusculaire est réalisée au niveau de la moitié antéroexterne de la cuisse. Les stylos autoinjecteurs facilitent son utilisation et permettent une plus grande rapidité d'action.

La liberté des voies aériennes doit être assurée avec parfois nécessité d'une intubation orotrachéale ou d'une trachéotomie.

Le choc anaphylactique est un choc hypovolémique et justifie un remplissage vasculaire (10 à 20 mL/kg de cristalloïdes). Les β_2 -mimétiques en chambre d'inhalation seront utilisés en cas d'asthme. Les antihistaminiques ne sont pas le traitement de première intention de la réaction anaphylactique à risque vital. À noter qu'ils améliorent le confort du patient lorsque l'urgence vitale est traitée en réduisant le prurit, l'urticaire et la rhinite. L'utilisation précoce de corticoïdes systémiques permet de prévenir la phase semi-tardive, 4 à 6 heures plus tard. Ils pourraient prévenir les réactions biphasiques.

Le traitement de la réaction anaphylactique est protocolisé selon le grade de sévérité ([figure 4.4](#)).

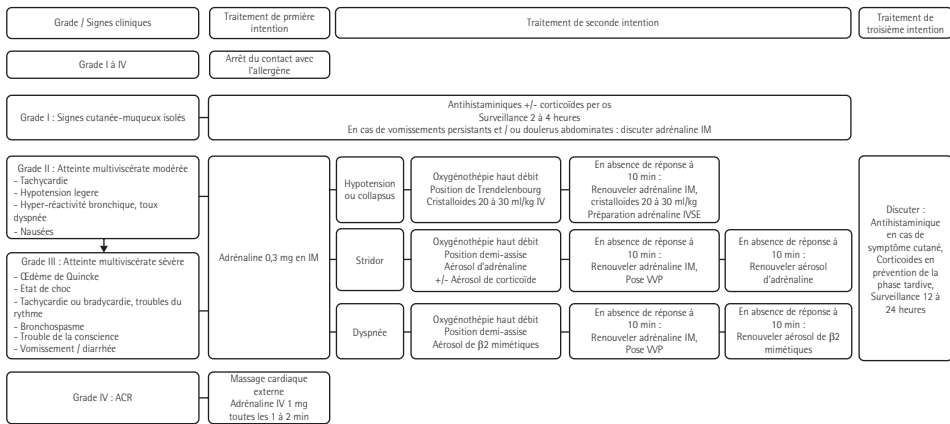


FIGURE 4.4. Protocole de prise en charge de l'anaphylaxie en fonction du grade de sévérité.

ACR : arrêt cardiorespiratoire; IM : intramusculaire; IV : intraveineux; IVSE : intraveineux en seringue électrique; VVP : voie veineuse périphérique.

D'après Lefèvre S, Mertes PM, Kanny G. L'anaphylaxie : de la physiopathologie au traitement. J Eur Urgences Réa 2015; 27 : 97-104.

Immunothérapie allergénique

L'immunothérapie allergénique (voir [chapitre 12](#)) vise à rétablir la tolérance immunitaire vis-à-vis de l'allergène. Elle consiste en l'administration de doses progressivement croissantes de l'allergène. Ce traitement peut être mis en place par voie sublinguale en utilisant des extraits allergéniques standardisés pour

traiter les allergies respiratoires, par voie sous-cutanée pour traiter les allergies aux venins d'hyménoptères, par voie orale pour les allergies alimentaires. Son efficacité est jugée par l'amélioration des scores cliniques et la diminution des prises médicamenteuses. Il n'y a pas de marqueurs biologiques de son efficacité.

Quiz

Le choc anaphylactique est un choc Le signe initial pathognomonique est le et du cuir chevelu. Le choc anaphylactique en cours d'anesthésie est décapité de tout et se manifeste par un nu avec risque d'....., par un serré (véritable mur bronchique à l'essai d'insufflation). La est absente sous traitement par β -bloquants.

Que retenir?

- Les allergies peuvent être de type I (**IgE-dépendante**), de type II (**cytotoxique**), de type III (**immuns complexes avec activation du complément**), de type IV (**lymphocytaire**) ou de **mécanisme complexe** comme la cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps.
- Le **bilan allergologique** comporte l'interrogatoire, l'examen clinique, la réalisation de tests cutanés, si besoin biologiques, voire d'un test de provocation ou de réintroduction.
- La **thérapeutique** est l'éviction de l'allergène, le traitement symptomatique, le port d'une trousse d'urgence avec protocole de soins si risque vital, l'immunothérapie allergénique qui correspond en l'administration de doses progressivement croissantes de l'allergène pour établir une tolérance immunitaire.

Fiche focus 1

Dosage de la tryptase sanguine

La tryptase est une enzyme (endopeptidase) sécrétée spécifiquement par les mastocytes. Il s'agit d'une protéase à sérine. Ces cellules produisent plusieurs isoformes de tryptase. Les deux principales sont l' α -tryptase sécrétée en continu et la β -tryptase libérée lors de la dégranulation mastocytaire. La tryptase n'a pas de rôle particulier dans la physiopathogénie de la réaction anaphylactique. Par contre, l'augmentation de son taux au niveau sanguin est un marqueur de l'activation mastocytaire.

Dosage de la tryptase sérique ou plasmatique

Du fait de sa stabilité et de sa demi-vie d'élimination de 2 heures, le dosage de la tryptase circulante est un marqueur de choix pour l'exploration de la réaction anaphylactique; le pic sérique a lieu 15 à 60 minutes après le début des manifestations cliniques (figure 4.5).

Les dosages sont effectués sur sérum ou plasma. Les prélèvements sont rapidement décantés et conservés entre 2 et 8 °C ou congelés si l'analyse ne peut être réalisée dans les 48 heures. La méthode la plus utilisée dose les deux isoformes en technique

fluoro-immuno-enzymatique. Les résultats sont exprimés en $\mu\text{g/L}$ ou ng/mL ; les valeurs dites « normales » sont inférieures à 11 $\mu\text{g/L}$. La tryptasémie basale est variable d'un individu à l'autre mais relativement stable chez un même individu.

NB : le dosage de l'histamine plasmatique n'est plus indiqué et est devenu obsolète dans la nomenclature des actes de biologie médicale depuis 2015. Ceci en raison des difficultés techniques liées à :

- la demi-vie de l'histamine dans le plasma qui est très courte, de l'ordre de 2 minutes;
- le risque de faux positifs par histaminolibération non spécifique lors du transport et du stockage du tube dans de mauvaises conditions;
- le risque de faux négatifs en cas de grossesse ou d'une héparinothérapie (activité diamine oxydase augmentée).

Indications et interprétation du dosage

Les taux de tryptase peuvent être augmentés lors :

- d'une réaction anaphylactique IgE-dépendantes ou non;

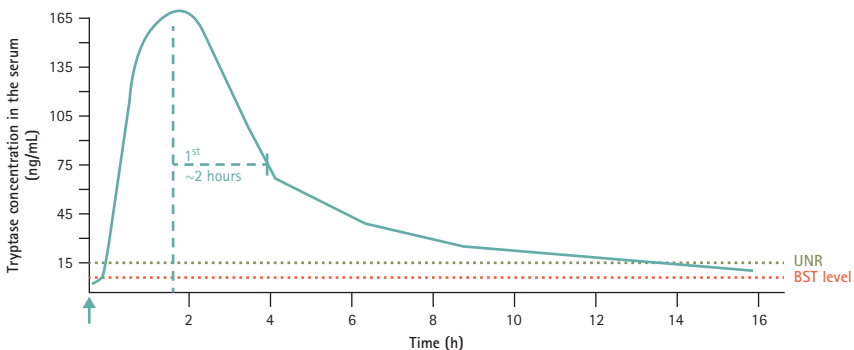


FIGURE 4.5. Cinétique des taux de tryptase sérique après une réaction anaphylactique.

D'après Valent P, Hoermann G, Bonadonna P, Hartmann K, Sperr WR, Broesby-Olsen S, et al. The normal range of baseline tryptase should be 1 to 15 ng/mL and covers healthy individuals with H α T. J Allergy Clin Immunol Pract 2023; 11 : 3010-20.





- d'une pathologie mastocytaire : mastocytose, SAMA [12];
- d'hyper-alpha-tryptasémie;
- de certaines hémopathies malignes [13].

Les taux augmentent avec l'âge et peuvent s'élever en cas d'insuffisance rénale, de certains syndromes hyperéosinophiliques, de pathologies cardiovasculaires ou d'helminthiases chroniques.

Anaphylaxie

La tryptase doit être dosée à deux temps :

1. sur un prélèvement effectué au moment de la réaction anaphylactique (bien noter l'heure du prélèvement par rapport au début de la réaction), si possible entre 1 et 2 heures après le début de la réaction;

2. sur un prélèvement réalisé à distance de l'épisode clinique, permettant d'évaluer le taux de base de tryptase. En cas de taux basal élevé dans les premiers jours après la réaction anaphylactique, il est conseillé de refaire le dosage 4 à 6 semaines plus tard [14]. Le dosage à l'état basal a pour objectif de rechercher une anomalie mastocytaire associée (mastocytose, SAMA, hypertryptasémie familiale).

Dans l'exploration du choc anaphylactique, les deux dosages de tryptase au moment de la réaction et à l'état basal sont interprétés concomitamment. C'est l'augmentation des taux dans les suites immédiates du choc qui signera la dégranulation mastocytaire [15]; pour cela l'élévation transitoire des taux de tryptase doit être au moins de :

$1,2 \times (\text{taux de base}) + 2 \mu\text{g/L}$ ou supérieur à $1,35 \times (\text{taux de base})$

La sévérité clinique de la réaction est corrélée au taux de tryptase; des manifestations frustes peuvent ne pas être associées à une

élévation significative du taux de tryptase.

Désordres mastocytaires : mastocytoses systémiques, syndrome d'activation mastocytaire (SAMA)

Les mastocytoses systémiques correspondent à une prolifération de mastocytes le plus souvent secondaires à une dérégulation de l'activité c-kit (CD117, récepteur du SCF [*stem cell factor*]) à la surface des mastocytes, la mutation du codon 816 (D816V) du c-Kit étant la plus fréquente et pouvant être recherchée sur sang, moelle ou dans les tissus infiltrés. Un taux de tryptase $> 20 \text{ ng/mL}$ est un critère diagnostique mineur de mastocytose systémique [16]. Les SAMA sont caractérisés par la présence de symptômes provoqués par la dégranulation mastocytaire et sont associés à une élévation de la tryptasémie d'au moins 20 % par rapport aux taux de base dans les 2 à 4 heures suivant les manifestations.

Hyper-alpha-tryptasémie

L'hyper-alpha-tryptasémie familiale ou héréditaire est due à une multiplication des gènes de l' α -tryptase sur le chromosome 16 TPSAB1. Elle se transmet sur un mode autosomique dominant. Elle se caractérise par une élévation des taux de tryptase basale ($> 8 \mu\text{g/L}$) et augmente le risque de réaction d'anaphylaxie. Son diagnostic s'appuie sur la recherche d'un excès de copies de TSAB1 par PCR digitale sur sang périphérique.

NB : un dosage postmortem est possible, mais il faut savoir que les manœuvres de réanimation, en particulier cardiaque (organe riche en mastocytes), peuvent provoquer une élévation de la tryptasémie.

Fiche focus 2

Dosage des IgE spécifiques

Techniques de dosage

Les immunoglobulines IgE spécifiques sont présentes à de très faibles taux dans la circulation, ce qui rend leur recherche délicate, nécessitant des techniques très sensibles.

Le dosage des IgE spécifiques était initialement nommé RAST (*radioallergosorbent test*) car effectué par méthode radioimmunologique. Ce terme n'a plus lieu d'être car les dosages actuels sont réalisés par méthode immunoenzymatique (ELISA ou chimioluminescence) (figure 4.6).

La recherche d'IgE spécifiques se fait sur prélèvement sanguin (tube sec, héparine ou EDTA). Il est recommandé de réaliser la recherche d'IgE spécifiques au moins 2 à 4 semaines après la réaction anaphylactique.

Les IgE spécifiques peuvent être dosées vis-à-vis de différentes substances allergisantes : pneumallergènes (pollens, acariens, moisissures, squames d'animaux, etc.), aliments, venins d'insectes, allergènes professionnels ou médicaments. Le développement d'allergènes moléculaires permet des démarches diagnostiques plus précises (réactions croisées, allergènes majeurs, allergènes associés à un risque clinique particulier, etc.). Les allergènes utilisés pour la recherche d'IgE spécifiques sont de différentes natures :

- extraits allergéniques naturels;
- protéines allergéniques obtenues, soit par purification, soit par technologie recombinantes [17].

Les résultats sont exprimés en kUA/L (kilo-unité d'allergène) et les seuils habituels de positivité sont de 0,1 à 0,35 kUA/L. La valeur d'un test de dosage s'évalue par :

- sa sensibilité : capacité à dépister une sensibilisation;
- sa spécificité : capacité à ne pas avoir de résultat positif pour des patients non sensibilisés;
- sa valeur prédictive positive (VPP) : capacité à identifier la réalité d'une sensibilisation, en cas de résultat positif;
- sa valeur prédictive négative (VPN) : capacité à éliminer une sensibilisation en cas de résultat négatif.

Ces valeurs sont obtenues par l'étude d'une population de personnes présentant une allergie IgE-dépendante à l'allergène testé.

Dans tous les cas, le dosage sera toujours interprété en tenant compte de la pertinence, c'est-à-dire de la cohérence du résultat avec les données cliniques (type de manifestations, délai d'apparition, circonstances d'apparition, saison, exposition, etc.) et les autres tests diagnostiques (tests cutanés, tests de provocation, etc.).

Les différents types de tests commercialisés sont :

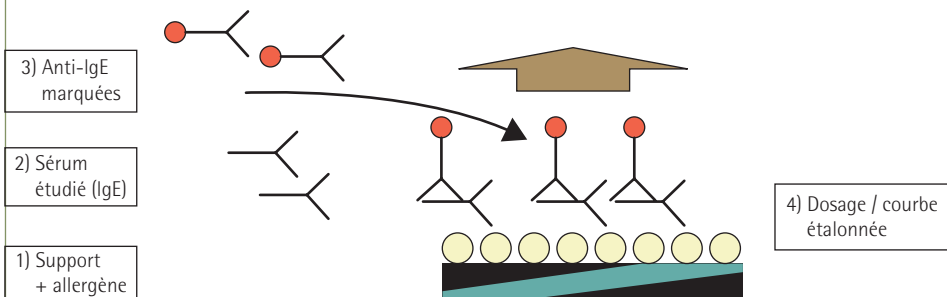


FIGURE 4.6. Principe du dosage des IgE spécifiques.



- les tests de multidétection, qui sont des tests globaux qui dépistent la présence d'IgE spécifiques vis-à-vis d'un panel de pneumallergènes ou de trophallergènes. Ce sont les tests réalisés en première intention par un praticien non allergologue. Il est possible de prescrire, en fonction de la clinique, un test de multidétection vis-à-vis d'un mélange de pneumallergènes et 3 mélanges de trophallergènes;
- les tests unitaires (à un allergène), permettant d'identifier une sensibilisation vis-à-vis d'un allergène. Ils peuvent être prescrits en première intention par un allergologue et en seconde intention par un médecin non allergologue si le test de multidétection est positif. Sur une prescription ne sont pris en charge par l'assurance maladie qu'un maximum de 5 tests unitaires vis-à-vis de pneumallergènes et/ou trophallergènes éventuellement associés à un dépistage d'allergie au latex ou aux venins d'hyménoptères (5 tests unitaires) ou à un médicament (5 cibles maximum);
- les tests appelés « puces » comportant plus de 200 cibles allergéniques permettant d'identifier le profil de sensibilisation pour les patients polyallergiques. Ces tests ne sont pas pris en charge par l'assurance maladie.

Interprétation du dosage des IgE spécifiques

La cible moléculaire identifiée et la cohérence avec les manifestations cliniques permettent de préciser l'allergène impliqué dans la réaction d'hypersensibilité [18].

La concentration sérique en IgE spécifiques d'un allergène est corrélée avec le risque de manifestations cliniques, mais ne permet pas de prédire la présence d'une allergie au niveau individuel.

La recherche d'IgE spécifiques vis-à-vis d'un ou plusieurs allergènes suspectés permet d'identifier des polysensibilisations ou des réactivités croisées. Certaines cibles (PR-10, LTP, profilines, etc.) peuvent expliquer des réactions croisées, notamment pollens/aliments ou aliments/aliments; l'utilisation de puces multiallergéniques permet d'identifier des sensibilisations à des allergènes particuliers ou des polysensibilisations tout en restant prudent sur les

données publiées et les seuils retenus.

D'autres réactivités croisées biologiques liées aux protéines glycosylées, en particulier aux chaînes glucidiques CCD (*cross-reactive carbohydrate determinants*), peuvent gêner l'interprétation des résultats. Dans ces cas, le dosage des IgE spécifiques anti-CCD est recommandé. Ce test permet de distinguer des sensibilisations liées aux CCD de celles liées à des allergènes spécifiques, notamment pour les venins d'hyménoptères ou les glycoprotéines végétales. Quelques tests vis-à-vis d'allergènes moléculaires ont une forte valeur prédictive de réactions d'hypersensibilité immédiate, tels que Arah 2 pour l'allergie à l'arachide, ω -5, gliadine pour l'anaphylaxie au blé à l'effort, α -Gal pour l'allergie aux viandes.

Test d'inhibition des IgE

Il ne s'agit pas d'un test de routine mais il peut être utilisé en recherche pour différencier des réactions croisées des doubles immunisations en particulier dans les allergies aux venins d'hyménoptères. Une préincubation du sérum du patient avec l'allergène soluble suspecté d'une réactivité croisée avant la réalisation du dosage des IgE spécifiques avec l'allergène impliqué dans la réaction permet de différencier les doubles sensibilisations d'une réactivité croisée. Lors d'une double sensibilisation, le taux des IgE spécifiques à l'allergène impliqué reste stable. S'il s'agit d'une réaction croisée, le taux diminue après incubation du sérum avec l'allergène « croisant ».

Intérêt du dosage des IgG spécifiques

Dosage des IgG4 spécifiques

Le dosage des IgG4 spécifiques peut être proposé pour le suivi de l'efficacité d'une immunothérapie; l'augmentation du rapport IgG4/IgE peut être prédictif de l'instauration d'une tolérance. Ce rapport augmente mais n'est pas utilisé en pratique courante pour la gestion de l'immunothérapie. Les IgG4 entrent en compétition avec les IgE vis-à-vis de l'allergène; les IgG ainsi complexés aux allergènes sont éliminées par phagocytose et empêchent ou limitent la dégranulation mastocytaire.

**Dosage des IgG spécifiques**

Ces tests n'ont pas démontré d'intérêt dans l'identification d'une sensibilisation.

NB : le dosage des IgE totales n'est pas indiqué pour le diagnostic de l'allergie

immédiate. À noter qu'un taux élevé, en particulier lors d'une dermatite atopique, peut expliquer l'existence de dosage d'IgE spécifiques faussement positifs. Leur taux est augmenté dans d'autres circonstances comme les parasitoses.

Fiche focus 3

Test d'activation des basophiles

L'activation des basophiles *in vitro* était objectivée historiquement par le test de Shelley sur basophiles de lapin, puis le test de dégranulation des basophiles humains (TDBH) qui mesurait la dégranulation après coloration des granules ou le test d'histaminolibération leucocytaire qui quantifiait le taux d'histamine libéré [19–21]. Ces techniques sont de réalisation délicate. L'utilisation de la cytométrie en flux (CMF) a permis de développer le test d'activation des basophiles (TAB). Le TAB permet l'exploration des hypersensibilités immédiates en reproduisant *in vitro* l'activation des basophiles circulants en présence d'un allergène. C'est un test de seconde intention qui peut compléter des explorations cliniques non concluantes et/ou des dosages d'IgE spécifiques non disponibles et qui permet de suivre l'évolution d'une immunothérapie.

Technique

Les basophiles partagent avec les mastocytes des récepteurs de haute affinité pour les IgE (FcεRI) et sont accessibles aux tests *in vitro* (voir chapitre 3). Le TAB permet de reproduire *in vitro* les conditions qui ont conduit à la réaction allergique *in vivo*. Il consiste à mettre en contact les polynucléaires basophiles du patient avec plusieurs dilutions de l'allergène suspecté. Si les basophiles possèdent à leur surface les IgE spécifiques de l'allergène, ce dernier pontre les récepteurs FcεRI et déclenche l'activation cellulaire. Cette activation induit la sécrétion des médiateurs responsables des symptômes de l'allergie et provoque des modifications phénotypiques pouvant être mesurées en cytométrie en flux (figure 4.7). Les basophiles sont identifiés par un marqueur membranaire spécifique (en général CCR3, CD123, récepteur de l'IL-3 également possible) et leur activation par CD63 ± CD203c (voire CD13 et CD164) [22], la stimulation étant renforcée par l'ajout d'IL-3.

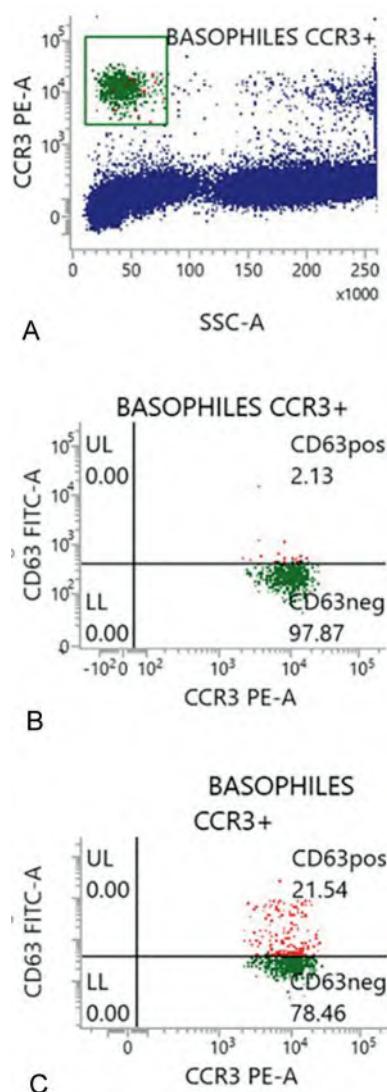


FIGURE 4.7. Exemples de résultats obtenus en CMF.

a. Première étape : identification de la population de basophiles (structure et expression CCR3 *en vert*) au sein des cellules du sang total (*en bleu*). b. Deuxième étape : identification, parmi les basophiles, des cellules activées (selon expression de CD63 *en rouge*). Cas d'une réaction négative (absence d'expression de CD63). c. Cas d'une réaction positive (expression de CD63).





Les conditions préanalytiques sont strictes :

- prélèvement sur tube EDTA ou héparine, acheminé rapidement au laboratoire : l'analyse doit être réalisée dans les 24–48 heures suivant le prélèvement ;
- à distance des manifestations cliniques d'hypersensibilité immédiate (4 à 6 semaines) et si possible dans l'année suivant le choc anaphylactique ;
- arrêt recommandé des traitements corticoïdes, antihistaminiques ou acide cromoglicique dans les 3 à 7 jours qui précèdent l'analyse.

Les critères d'interprétation sont définis par le laboratoire qui peut avoir recours à des tests commerciaux :

- validation du nombre de basophiles étudiés, ces derniers ne représentant qu'au plus 0,2% des polynucléaires circulants : l'analyse porte sur au moins de 500 basophiles,
- validation de témoins, négatifs (incubation en présence d'un milieu neutre) et positifs (en général, 2 témoins positifs sont utilisés : l'un qui assure une dégranulation non IgE-dépendante (formyl méthionyl leucyl phénylalanine [fMLP]), l'autre étant un anticorps antirécepteurs FcεRI, pour s'assurer des conditions analytiques, de l'absence d'interférences et de la réactivité des récepteurs FcεRI ;
- utilisation d'allergènes à différentes dilutions afin d'explorer la réactivité des basophiles et d'éliminer une activation non spécifique de ces derniers. Les allergènes utilisés proviennent en général de préparations industrielles à visée diagnos-

tique ou thérapeutique, d'extraits purifiés ou de protéines recombinantes dont le laboratoire devra maîtriser les dilutions d'activation in vitro (sensibilité et limite de toxicité). La qualité et la concentration des allergènes sont l'élément critique de ce test ;

- utilisation de seuils spécifiques en fonction des allergènes testés.

Le sérum du patient peut également être utilisé comme stimuli, notamment dans les cas d'urticaire chronique pour lesquels des autoanticorps sont susceptibles d'entraîner l'activation des basophiles. Dans ce cas, des basophiles de sujets sains non allergiques seront utilisés comme révélateur.

Interprétation

Le laboratoire doit maîtriser les dilutions cibles des allergènes testés ainsi que la pertinence des marqueurs d'identification des basophiles au repos et basophiles activés. Un résultat négatif n'exclut pas une sensibilisation.

Le TAB a sa place, en seconde intention, pour l'identification de sensibilisations aux médicaments (curares, antibiotiques, analgésiques, etc.), produits de contraste, venins, pneumallergènes, aliments, additifs alimentaires, etc. Même si le TAB reste peu sensible pour les diagnostics d'allergie médicamenteuse, il peut être de grand recours car il apporte une bonne valeur prédictive positive, notamment pour des molécules où il n'existe pas de tests de dosage des IgE spécifiques et dans le suivi d'un protocole de tolérance médicamenteuse dans des allergies à un médicament indispensable comme l'insuline [23, 24].

Fiche pratique

Protocole de soins d'urgence

Nom :	Prénom :	Date de naissance :	Poids :
Allergie à			
Composition de la trousse d'urgence : – adrénaline : autoinjecteur intramusculaire* – spray bronchodilatateur de salbutamol et chambre d'inhalation – corticoïdes, forme orale ou orodispersible – antihistaminique, anti-H1, forme orale ou orodispersible			
Dès les premiers signes, ALERTER LE SAMU (15 ou 112) et pratiquer :			
Situations	Signes d'appel	Conduite à tenir	
Urticaire aiguë	Plaques rouges et démangeaisons	Antihistaminique	
Angioedème	Gonflement des lèvres, du visage ou d'une partie du corps	Corticoïde	
Conjonctivite et/ou rhinite	Yeux rouges, gonflés Éternuements, écoulement du nez	Antihistaminique	
Manifestations digestives associées	Douleurs abdominales, vomissements	Corticoïde	
Crise d'asthme	Toux sèche, gêne respiratoire, difficulté à parler, sifflements	– Faire inhaler avec une chambre d'inhalation 3 bouffées de salbutamol – Si pas d'amélioration dans les 3 min, faire à nouveau inhaler 3 bouffées de salbutamol – Si échec des sprays, avec aggravation ou d'emblée si signes d'asphyxie, injecter l'adrénaline dans la face antérolatérale de la cuisse	
Cedème et signes respiratoires (œdème laryngé)	Toux rauque, voix modifiée, étouffement	Injecter l'adrénaline dans la face antérolatérale de la cuisse	
Malaise avec signes d'appel	Fatigue inhabituelle, sensation de malaise avec une ou plusieurs manifestations allergiques (signes cutanés et/ou gêne respiratoire et/ou troubles digestifs) voire perte de connaissance	– Coucher le patient et surélever ses jambes – Ou, si gêne respiratoire, l'installer en position demi-assise – Injecter l'adrénaline dans la face antérolatérale de la cuisse	
Noter la date et l'heure des symptômes et des thérapeutiques administrées. Rester à côté du patient			
Date :	Signature et cachet du médecin allergologue :		

* Joindre le mode d'emploi du dispositif autoinjecteur d'adrénaline (voir [chapitre 12](#)).

Références

- [1] Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;309:466–9.
- [2] Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015;73:195–221.
- [3] Canani RB, Ruotolo S, Auricchio L, Caldore M, Porcaro F, Manguso F, et al. Diagnostic accuracy of the atopy patch test in children with food allergy-related gastrointestinal symptoms. *Allergy* 2007;62:738–43.
- [4] Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K, Wollenberg A, Przybilla B, Wüthrich B, et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: A European multicenter study. *Allergy* 2004;59:1318–25.
- [5] Hannuksela M, Salo H. The repeated open application test (ROAT). *Contact Dermatitis* 1986;14:221–7.
- [6] Goossens A. Alternatives aux patch-tests. *Ann Dermatol Vénereol* 2009;136:623–5.
- [7] Chabane H, Klingebiel C, Dalampira G, Sarrat A, Lefevre S, Dzviga C, et al. Recommandations pour la prescription et l'interprétation des examens biologiques utilisables dans le cadre du diagnostic ou du suivi des allergies, disponibles en France. *Texte court Rev Fr Allergol* 2021;61:436–58.
- [8] Lobbes H, Reynaud Q, Mainbourg S, Lega JC, Durieu I, Durupt S. Dosage de la tryptase : un guide d'utilisation pour le clinicien. *Rev Med Int* 2020;41:748–55.
- [9] Carcelain G, Labalette M. Tests in vitro de prolifération lymphocytaire. *EMC – Biologie médicale* 2019;14:1–5 [Article 90-30-0215-A].
- [10] Bousquet PJ, Rance F, Deschildre A, de Blay F, Lefrant JY, Demoly P. Les conditions de sécurité pour la réalisation des tests de provocation en allergologie. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;47:323–32.
- [11] Lefèvre S, Mertes PM, Kanny G. L'anaphylaxie : de la physiopathologie au traitement. *J Eur Urg Rea* 2015;27:97–104.
- [12] Brun M, Sarrat A, Vitte J. Exploration biologique des mastocytoses et des syndromes d'activation mastocytaire. *Revue Française d'Allergologie* 2017;57:567–76.
- [13] Lobbes H, Reynaud Q, Mainbourg S, Lega JC, Durieu I, Durupt S. Dosage de la tryptase : un guide d'utilisation pour le clinicien. *La Revue de Médecine Interne*. 1 nov 2020;41(11):748–55.
- [14] Valent P, Hoermann G, Bonadonna P, Hartmann K, Sperr WR, Broesby-Olsen S, et al. The Normal Range of Baseline Tryptase Should Be 1 to 15 ng/mL and Covers Healthy Individuals With H α T. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice* 2023;11:3010–20.
- [15] François S, Collet E, Nicaise Roland P, Chabane H. Tryptase : un dosage, une formule, plusieurs indications. *Revue Française d'Allergologie* 2022;62:604–8.
- [16] Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé. [cité 3 févr 2024]. Mastocytoses non-avancées chez l'adulte. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3353127/fr/mastocytoses-non-avancees-chez-l-adulte.
- [17] Morisset M, Codreanu F, Astier C, Olivier R, Jacquenet S, Bihain B, et al. Intérêt des allergènes recombinants dans le diagnostic de l'allergie alimentaire. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2008;48:242–5.
- [18] Chabane H, Klingebiel C, Dalampira G, Sarrat A, Lefevre S, Dzviga C, et al. Recommandations pour la prescription et l'interprétation des examens biologiques utilisables dans le cadre du diagnostic ou du suivi des allergies, disponibles en France. *Texte court Revue Française d'Allergologie* 2021;61:436–58.

- [19] Facon A, Gosset P, Tonnel AB, Scherpereel P. Intérêt des tests de libération de l'histamine leucocytaire et des intradermoréactions dans le diagnostic des accidents anaphylactoïdes aux produits anesthésiques. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 1985;4:233–7.
- [20] Moneret-Vautrin DA, Pupil P, Grilliat JP. Test de dégranulation des basophiles humains technique et premiers résultats. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 1974;14:121–30.
- [21] Shelley WB, Juhlin L. Functional Cytology of the Human Basophil in Allergic and Physiologic Reactions: Technic and Atlas. *Blood* 1962;19:208–16.
- [22] Beauvillain C, Drouet M, Renier G. Le test d'activation des basophiles. *Revue Franco-phone des laboratoires* 2008;2008:67–77.
- [23] Ebo DG, Sainte-Laudy J, Bridts CH, Mertens CH, Hagendorens MM, Schuerwegh AJ, et al. Flow-assisted allergy diagnosis: current applications and future perspectives. *Allergy* 2006;61:1028–39.
- [24] Luyasu S, Hougardy N, Hasdenteufel F, Jacquenet S, Weber E, Moneret-Vautrin A, et al. Choc anaphylactique à l'insuline humaine recombinante : suivi d'un protocole d'accoutumance par tests d'activation des basophiles. *La Revue de Médecine Interne* 2011;32(1):39–42.

5

Ophtalmologie

Mots clés : conjonctivite ; kératite ; blépharite ; kératoconjonctivite vernale ; kératoconjonctivite atopique ; blépharoconjonctivite allergique ; conjonctivites allergiques ; traitement.

Rappel anatomique

L'œil humain est formé de trois membranes : une membrane externe constituée par la cornée et la sclère qui est recouverte dans sa partie antérieure par la conjonctive, une membrane intermédiaire ou uvée (tunique vasculaire de l'œil) et une membrane interne constituée par la rétine et l'épithélium pigmentaire (tunique nerveuse de l'œil) (figure 5.1) [1]. Ces membranes sont entourées par les paupières, l'appareil lacrymal, les muscles oculomoteurs et les éléments

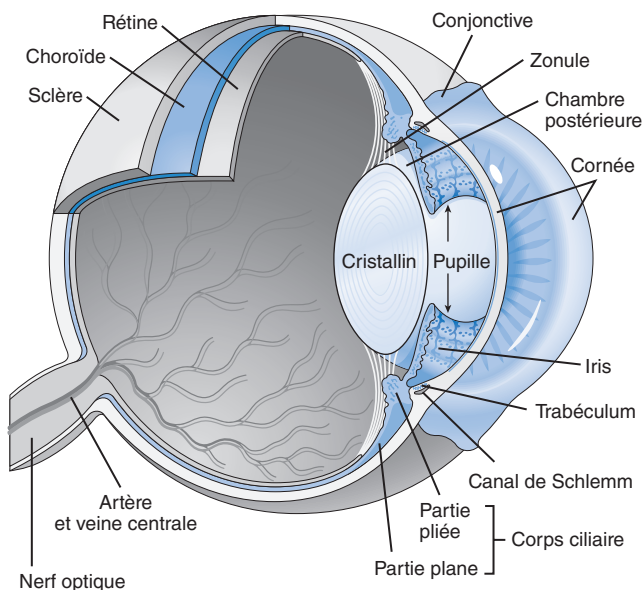


FIGURE 5.1. Anatomie de l'œil et ses trois membranes.

Pocket Companion to Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Tenth Edition. Elsevier, 2024.

vasculonerveux. Les allergies oculaires concernent principalement la conjonctive (conjonctivites) et plus rarement la cornée (kératites) ou les paupières (blépharite). La conjonctive est une membrane muqueuse transparente qui tapisse la partie antérieure de la sclère ou conjonctive bulbaire (c'est-à-dire, le blanc de l'œil) et la face postérieure des paupières ou conjonctive palpébrale (figure 5.2). La jonction entre la conjonctive bulbaire et la conjonctive palpébrale crée un repli appelé « cul-de-sac conjonctival ». La conjonctive a un rôle de barrière protectrice contre les agents de l'environnement extérieur. Elle est riche en cellules immunitaires et notamment celles impliquées dans la réaction immunitaire IgE-dépendante [2]. La conjonctive est très vascularisée et contient des glandes qui sécrètent des composants du film lacrymal. Elle est directement exposée aux pneumallergènes qui se déposent à sa surface. La cornée est un tissu avasculaire, très richement innervé expliquant les douleurs en cas d'atteinte de ce tissu. La cornée joue un rôle de barrière protectrice et assure la pénétration des collyres [1].

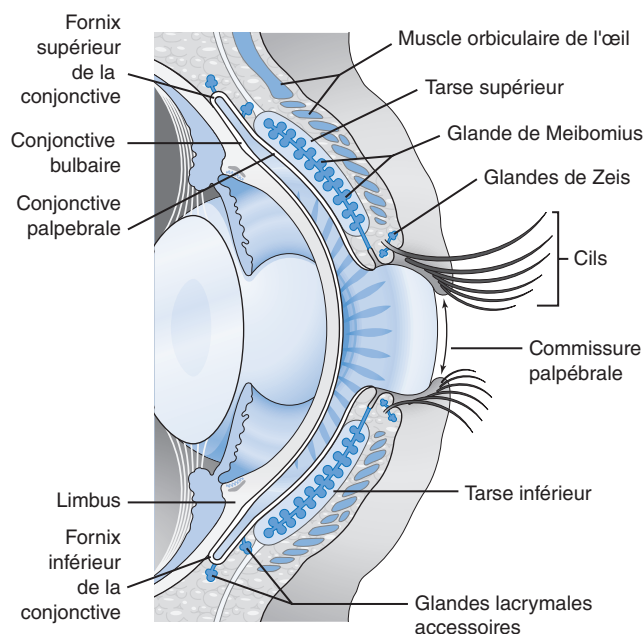


FIGURE 5.2. Anatomie de l'œil, focus sur la conjonctive.

Pocket Companion to Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Tenth Edition. Elsevier, 2024.

Classification des réactions d'hypersensibilité oculaire

La classification actuelle des réactions d'hypersensibilité oculaire (figure 5.3) proposée par l'Académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique (European Academy of Allergy and Clinical Immunology [EAACI]) [3] est composée de cinq formes cliniques différentes allergies oculaires :

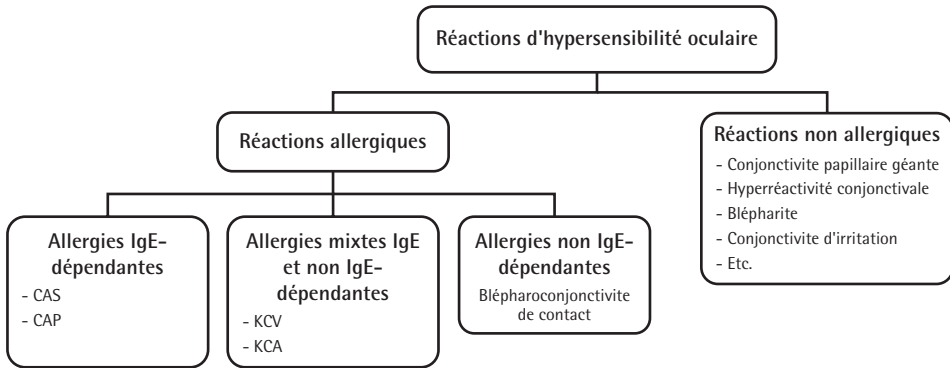


FIGURE 5.3. Classification des réactions d'hypersensibilité oculaire proposée par l'EAACI.

CAP : conjonctivite allergique perannuelle; CAS : conjonctivite allergique saisonnière; EAACI : European Academy of Allergy and Clinical Immunology (Académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique); KCA : kératoconjonctivite atopique; KCV : kératoconjonctivite vernale.

Fauquet JL. Diagnosing and managing allergic conjunctivitis in childhood: The allergist's perspective. *Pediatr Allergy Immunol* 2019; 30 : 405-14.

- la conjonctivite allergique saisonnière (CAS);
- la conjonctivite allergique perannuelle (CAP);
- la kératoconjonctivite vernale (KCV);
- la kératoconjonctivite atopique (KCA);
- blépharoconjonctivite de contact.

La conjonctivite allergique saisonnière et la conjonctivite allergique perannuelle sont les deux formes les plus fréquentes : elles sont bénignes et souvent associées à une rhinite allergique. La kératoconjonctivite vernale et la kératoconjonctivite atopique sont rares : elles sont sévères et associées à une atteinte de la cornée.

Physiopathologie

Les conjonctivites allergiques saisonnières et persistantes sont associées à un mécanisme d'hypersensibilité immédiate IgE-dépendante. Il s'agit de la réaction physiopathologique prédominante dans les allergies ophtalmiques. La phase immédiate est marquée par l'activation des mastocytes de la conjonctive, qui survient dans les 30 minutes suivant l'exposition à l'allergène. La dégranulation des mastocytes induit la libération d'histamine, de tryptase, de prostaglandines et leucotriènes dans les larmes. La phase tardive, qui apparaît quelques heures après la phase immédiate, est provoquée par l'activation des éosinophiles et la libération de cytokines ainsi que l'activation des cellules endothéliales vasculaires qui expriment des molécules d'adhésion, telles que la molécule d'adhésion intercellulaire (*intercellular adhesion molecule* [ICAM]) et la molécule d'adhésion cellulaire vasculaire (*vascular*

cell adhesion molecule [VCAM]). L'inflammation conjonctivale est entretenue par des cytokines proinflammatoires libérées par les fibroblastes épithéliaux. Les autres formes de conjonctivites associent des mécanismes d'hypersensibilité immédiate IgE-dépendante, semi-retardée liée à une inflammation à éosinophiles et retardée de type IV faisant intervenir les lymphocytes spécifiques CD4⁺. Des mécanismes de remodelage tissulaire peuvent apparaître.

Manifestations cliniques

Les éléments de l'interrogatoire qui orientent vers une conjonctivite allergique sont l'existence d'un terrain atopique personnel et/ou familial, les circonstances de déclenchement (période pollinique, contact avec un pneumallergène particulier comme un chat, rythme professionnel, etc.). La conjonctivite allergique saisonnière peut être induite par des pollens ou moisissures. La conjonctivite allergique perannuelle évolue tout au long de l'année et peut être due à des allergènes de l'environnement domestique comme les acariens. Le score clinique de la conjonctivite est quantifié en attribuant un chiffre de 0 à 3 aux quatre symptômes que sont : le prurit, le larmolement, la rougeur et l'œdème (score PLOR). Le prurit est lié à l'histamine libérée par les mastocytes activés lors de la phase immédiate de la réaction IgE-dépendante. Le larmolement est secondaire à une réaction non spécifique des glandes lacrymales aux différents stimuli au niveau de la conjonctive et des terminaisons nerveuses nasales. La rougeur et l'œdème de la conjonctive et de la paupière sont secondaires à la vasodilatation induite par l'histamine et les leucotriènes. Les cytokines libérées par les éosinophiles sont toxiques pour l'épithélium de l'œil et peuvent être responsables de photophobie et d'un flou visuel. Les douleurs oculaires se voient en cas d'atteinte de la cornée dans la KCV et la KCA. L'examen clinique à l'aide d'une lumière directe ou à la lumière du jour évalue l'aspect de la peau au niveau de la paupière, le bord palpébral et la conjonctive bulbaire. L'éversion de la paupière est nécessaire pour examiner la conjonctive palpébrale qui peut être le siège de follicules ou papilles plus ou moins étendues ou inflammatoires et qui sont considérés comme géantes lorsque leur diamètre dépasse 1 mm [4]. Une conjonctivite allergique est associée à une rhinite allergique dans 30 à 71 % des cas [5]. Lorsque la conjonctivite est isolée, sans rhinite associée, il est recommandé de réaliser un examen à la lampe à fente pour s'assurer de l'absence d'atteinte limbique ou d'atteinte cornéenne après instillation d'une goutte de fluorescéine (kératite ponctuée superficielle, ulcère vernal ou plaque). L'examen clinique peut être complété par la vérification de la réfraction. La présence de papilles ou de follicules conjonctivaux à l'éversion de la paupière supérieure et celle de lésions de la cornée et d'anomalies du film lacrymal sont considérées comme des signes de sévérité et doivent conduire à orienter le patient vers ophtalmologue.

Diagnostic allergologique

Le diagnostic repose sur une histoire clinique compatible, impliquant une atopie, une exposition allergénique et une réaction clinique de conjonctivite avec ou sans rhinite allergique. La réalisation d'examens complémentaires n'est pas nécessaire lorsque l'histoire clinique est évidente. C'est le cas, par exemple, chez un patient qui présente une symptomatologie typique de conjonctivite allergique saisonnière lors d'une exposition aux pollens de bouleau, durant la période de pollinisation de l'arbre avec une réaction qui réapparaît chaque année à la même période et dans la même zone géographique. Dans les autres cas, les prick-tests et le dosage des IgE spécifiques permettent de mettre en évidence une sensibilisation et de conforter la responsabilité des pneumallergènes voire de trophallergènes, notamment chez l'enfant. Les tests épicutanés, ou patch-tests, peuvent dépister une sensibilisation non IgE-dépendante témoignant d'une allergie de contact à expression retardée, principalement en cas de blépharoconjonctivite. Les patch-tests sont réalisés à l'aide de la batterie standard européenne ou des batteries spécifiques comme les médicaments ou les produits cosmétiques utilisés par le patient. Dans certaines circonstances, l'identification de l'allergène en cause est moins évidente. Ceci est observé en cas de polysensibilisation ou de discordance entre l'interrogatoire et les tests de sensibilisation. Un test de provocation conjonctivale peut être réalisé pour mettre en évidence de façon objective une relation entre l'exposition allergénique et la réaction clinique allergique (voir [fiche focus](#)). D'autres examens biologiques existent et sont réalisés au titre de la recherche principalement :

- dosage d'IgE totales lacrymales dont le taux élevé est en faveur d'une conjonctivite allergique;
- étude de la cytologie des sécrétions conjonctivales qui peut révéler la présence d'éosinophiles ce qui constitue un argument pour une allergie conjonctivale [3];
- recherche de médiateurs libérés dans les larmes par les cellules de l'inflammation allergique telles que l'histamine, la tryptase, l'IL-13, l'IL-4, l'IL-5, les éotaxines et le récepteur membranaire des chémokines CCR4 qui permet de différencier une atteinte allergique d'une atteinte non allergique [6].

Ces examens peuvent aider au diagnostic allergologique d'une conjonctivite lorsque les tests cutanés et sanguins sont négatifs et lorsque la conjonctivite est isolée sans autre manifestation allergique associée.

Formes cliniques

Conjonctivite allergique saisonnière

La conjonctivite allergique saisonnière est la forme la plus fréquente des conjonctivites allergiques. Le début des symptômes survient dans 80 % des cas avant l'âge de 30 ans [5]. Les manifestations cliniques durent habituellement moins de 6 semaines. Elle est secondaire à une allergie aux pollens ou aux moisissures. Le mécanisme physiopathologique impliqué est celui d'une hypersensibilité immédiate IgE-dépendante. Elle se manifeste par l'association d'un prurit oculaire, un larmoiement clair parfois épais, un œdème palpébral

(figure 5.4) et/ou conjonctival (chémosis) et une rougeur conjonctivale (figure 5.5). Elle est associée à une rhinite allergique dans la plupart des cas. L'examen clinique avec éversion de la paupière supérieure recherche des anomalies du film lacrymal, du revêtement palpébral et de la marge palpébrale [2].



FIGURE 5.4. Conjonctivite allergique . Noter l'œdème et l'érythème de la conjonctive.



FIGURE 5.5. Conjonctivite allergique : noter le chémosis (œdème conjonctival formant un bourrelet autour de la cornée).

Conjonctivite allergique perannuelle

La conjonctivite allergique perannuelle est plus fréquente chez les adultes jeunes entre 20 et 40 ans [7]. Le mécanisme physiopathologique et les manifestations

cliniques sont comparables à ceux décrits dans la conjonctivite saisonnière avec une intensité plus importante des larmolements, des sensations de corps étranger, d'irritation ou de brûlure conjonctivales et de sécheresse oculaire [8]. Le flou visuel et la photophobie sont liés à une altération de la composition et à l'instabilité du film lacrymal. Les symptômes durent plus de 6 semaines et sont déclenchés par des allergènes perannuels. L'examen clinique peut révéler une conjonctive atrophiée, pâle, fine ou fibreuse et, au niveau palpébral, un œdème, des follicules et/ou des papilles palpébrales. Ces manifestations altèrent la qualité de vie des patients.

Kératoconjonctivite vernale

La kératoconjonctivite vernale ou printanière est une inflammation allergique chronique persistante et sévère de la surface oculaire qui associe une atteinte de la conjonctive et de la cornée. Elle est rare dans les pays occidentaux avec une prévalence estimée en Europe de 3,2/10 000 [9]. Elle est plus fréquente dans les pays subtropicaux car elle est favorisée par l'exposition au soleil et la saison chaude. Elle est plus fréquente chez les garçons que les filles, apparaît avant l'âge de 10 ans et disparaît habituellement après la puberté [3]. Les réactions immunitaires impliquées associent un mécanisme IgE-dépendant et une hypersensibilité retardée de type IV. En plus des symptômes habituels de la conjonctivite allergique, elle se caractérise par un écoulement muqueux et collant, une photophobie qui est le principal symptôme témoin d'une atteinte cornéenne associée parfois un blépharospasme et des douleurs oculaires. Les manifestations cliniques sont intenses, invalidantes et altèrent la qualité de vie des patients (retentissement sur les activités scolaires). Une exacerbation des symptômes peut survenir lors d'une exposition à des allergènes ou à des stimuli non spécifiques, comme les rayons du soleil, le vent et la poussière [10]. Trois formes cliniques sont possibles : palpébrale, limbique et mixte. La forme palpébrale se manifeste par un œdème palpébral ou des papilles semblables à un pavé appelé « papilles géantes » sur la conjonctive tarsienne supérieure ; il s'agit du signe le plus caractéristique. La forme limbique se caractérise par la formation de points de Horner-Trantas ; il s'agit d'une superposition de points ou de nodules blancs, constitués d'amas d'éosinophiles nécrotiques, de neutrophiles et de cellules épithéliales [8]. Au niveau de la cornée, on peut observer un épaississement, un ulcère, une plaque et une néovascularisation. Des complications à type de cataracte, de kératites herpétiques ou fongiques sont possibles pouvant entraîner des séquelles visuelles.

Kératoconjonctivite atopique

La kératoconjonctivite atopique est une inflammation chronique bilatérale de la surface oculaire (de la conjonctive et parfois de la cornée) et des paupières. Elle est rare chez l'adolescent et atteint l'adulte entre 30 et 50 ans [2]. Sa physiopathologie associe une hypersensibilité immédiate de type I et retardée de type IV induisant des altérations qualitatives et quantitatives de la composante muqueuse du film lacrymal. Les patients présentent les mêmes manifestations

cliniques et complications que la kératoconjonctivite vernale associées à des degrés variables à un eczéma palpébral, une blépharite et une inflammation des glandes de Meibomius. L'atteinte conjonctivale prédomine dans le cul-de-sac inférieur (conjonctive palpébrale inférieure) [10]. Elle présente un risque de séquelles : fibrose tarsienne, infection cutanée à staphylocoque, kératocône, altération de l'acuité visuelle et symblépharon (adhésion de la conjonctive bulbaire et palpébrale résultant d'une inflammation chronique et d'une fibrose progressive de la conjonctive au niveau du cul-de-sac).

Blépharoconjonctivite

La blépharoconjonctivite allergique associe les manifestations cliniques d'une conjonctivite allergique et une allergie de contact qui s'apparente à l'eczéma. Elle implique la surface oculaire, les paupières et la peau périoculaire. Le mécanisme impliqué est une hypersensibilité retardée de type IV. Elle s'accompagne d'un érythème, d'une hyperhémie, d'un prurit et d'une sensation de brûlure. Une réaction irritative à des substances appliquées sur la surface de la paupière peut s'y associer. Elle peut être secondaire à l'utilisation de cosmétiques dermatologiques ou oculaires, d'antibiotiques, de topiques oculaires (additifs, antiseptiques et conservateurs) ou à une exposition professionnelle [11].

Le diagnostic et le traitement de la kératoconjonctivite vernale, atopique et de la blépharoconjonctivite nécessitent l'expertise d'un ophtalmologue [3, 5].

Diagnostic différentiel des conjonctivites allergiques

Une étiologie non allergique de la conjonctivite est évoquée en cas de forme monosymptomatique, unilatérale ou en cas de signes atypiques tels que la purulence des sécrétions, une baisse de l'acuité visuelle, une douleur ou une sécheresse oculaire. L'expertise d'un ophtalmologue est nécessaire.

Blépharite

La blépharite est une inflammation localisée du bord ciliaire des paupières. Sa fréquence augmente avec l'âge. Elle est favorisée par le syndrome sec et certaines pathologies cutanées touchant la paupière comme la dermatite séborrhéique ou la rosacée. Elle se manifeste par un épaississement irrégulier du bord libre de la paupière, un œil rouge avec dilatation des vaisseaux conjonctivaux, des sensations de brûlures oculaires et un écoulement trouble de la paupière. Elle peut s'associer à une conjonctivite allergique et se compliquer d'une kératite. Deux formes cliniques sont possibles :

- la blépharite constitutionnelle, qui associe une desquamation et une formation de croûtes au niveau du bord libre de la paupière à la suite d'une irritation locale;
- la blépharite folliculaire est secondaire à une anomalie des glandes sébacées antérieures (glandes de Zeiss) ou postérieures (glandes de Meibomius).

Son traitement repose sur des soins locaux à type de massages avec des compresses chaudes, des lavages des paupières principalement au niveau de leur bord libre et l'instillation de larmes artificielles. En cas d'échec de ses mesures, une cure d'antibiotiques systémique ou une corticothérapie locale peuvent être proposées pour réduire l'inflammation.

Hyperréactivité conjonctivale

Il s'agit d'une réactivité accrue de la conjonctive lors d'une exposition à certains facteurs. Elle est dite « spécifique » lorsque ces facteurs sont des allergènes et « non spécifiques » lorsqu'il s'agit de facteurs environnementaux non allergiques comme la pollution, le tabac, les virus, l'humidité, les changements climatiques, les irritants, les parfums, les efforts et les UV [12]. L'hyperréactivité conjonctivale est liée à une inflammation conjonctivale minimale persistante quelle que soit sa cause, allergique ou non allergique, et n'existe pas au cours des conjonctivites saisonnières [6, 12]. L'atteinte clinique est proche de celle de la conjonctivite allergique avec une rougeur oculaire, un chémosis, un prurit, un larmolement et parfois une sécheresse oculaire. L'examen ophtalmologique est normal dans l'hyperréactivité conjonctivale isolée. L'hyperréactivité conjonctivale non spécifique peut être isolée ou se produire en association avec une hyperréactivité allergique.

Dysfonction du film lacrymal

La dysfonction du film lacrymal entraîne une sécheresse oculaire et se manifeste par un prurit, une sensation d'irritation, de brûlure, de sable ou de corps étranger dans les yeux. Les étiologies sont nombreuses : elle peut être d'origine médicamenteuse, auto-immune (syndrome de Sjögren), environnementale (pollution), liée au vieillissement ou à la ménopause. Le test de Schirmer évalue la quantité de larmes dans l'œil avec une bandelette de papier buvard placée dans le cul-de-sac de la paupière inférieure. Si l'œil ne produit pas assez de larmes, la bandelette aura moins de 10 mm d'humidification après 5 minutes. La sécheresse oculaire est évaluée par la mesure du temps de rupture du film lacrymal qui permet d'évaluer combien de temps une larme reste sur la cornée avant de se rompre. Le colorant fluorescéine est instillé dans l'œil et se répartit après quelques battements de paupière. À l'aide d'une lampe à fente et d'un filtre bleu de cobalt prémonté, on mesure le temps entre le dernier battement de paupière et la rupture du film lacrymal coloré. Le temps de rupture du film lacrymal est normalement supérieur à 10 secondes.

Conjonctivite gigantomacillaire

La conjonctivite gigantomacillaire est une réponse inflammatoire conjonctivale anormale, déclenchée par un stimulus mécanique répété qui peut être causé par un corps étranger ou des lentilles de contact entraînant une irritation de la conjonctive et de la papille.

Conjonctivites infectieuses

La conjonctivite infectieuse bactérienne s'accompagne de sécrétions purulentes avec des croûtes autour des paupières gênant l'ouverture de l'œil le matin. La conjonctivite virale est souvent associée à une infection des voies respiratoires supérieures.

Conjonctivite d'irritation

La conjonctivite d'irritation fait suite à une exposition oculaire à des substances chimiques entraînant une toxicité cellulaire de l'épithélium et la destruction des jonctions intercellulaires. La présence de protéases dans les pollens aurait un effet spécifique sur le film lacrymal et les cellules conjonctivales, déclenchant chez certains patients une irritation conjonctivale responsable d'une conjonctivite saisonnière non allergique [6].

Conjonctivite médicamenteuse

L'instillation de certains collyres, y compris certains collyres antiallergiques, peut s'accompagner d'une conjonctivite allergique ou d'une réaction toxique non allergique [10].

Rosacée oculaire

La rosacée oculaire induit un dysfonctionnement des glandes de Meibomius et une meibomite à l'examen à la lampe à fente. La présence de lésions cutanées de rosacée conduit à poser le diagnostic.

Traitement

Le traitement de première intention des allergies oculaires comprend principalement les mesures d'éviction et la protection de la surface oculaire. Le traitement de seconde intention consiste en un traitement symptomatique comme les collyres à action stabilisatrice mastocytaire et à action antihistaminique. Le traitement de troisième intention est réservé aux formes sévères telles qu'une corticothérapie, la ciclosporine, l'immunothérapie allergénique et la chirurgie.

Mesures d'éviction

Les mesures d'éviction constituent le traitement de première intention des allergies oculaires. L'identification préalable des allergènes en cause permet de mettre en place des mesures d'éviction dirigées (voir [fiches pratiques 3, 4 et 5](#), [chapitre 13](#)). Le port de lunettes de soleil permet de réduire l'exposition oculaire directe aux allergènes polliniques. Il convient également d'éviter l'exposition aux irritants tels que le tabac et la pollution. Le port de lentilles de contact est déconseillé en période d'inflammation allergique. Le lavage oculaire au sérum

physiologique contribue à l'élimination locale des allergènes et des cytokines libérées à la surface oculaire. L'application de compresses froides a un effet anti-inflammatoire. Les larmes artificielles permettent de lutter contre la sécheresse oculaire et d'améliorer le fonctionnement de la barrière protectrice de la surface oculaire. Elles ne doivent pas contenir d'additifs à risque allergisant.

Traitements symptomatiques

Les traitements symptomatiques sont les antihistaminiques, les stabilisateurs de mastocytes ou cromones, les agents à double action (stabilisateurs de mastocytes avec action antihistaminique), les vasoconstricteurs, les corticostéroïdes et les inhibiteurs de la calcineurine. L'utilisation de collyres doit privilégier les formes unidoses pour éviter une allergie de contact aux conservateurs tels que le benzalkonium (figure 5.6) ou une réaction toxique.

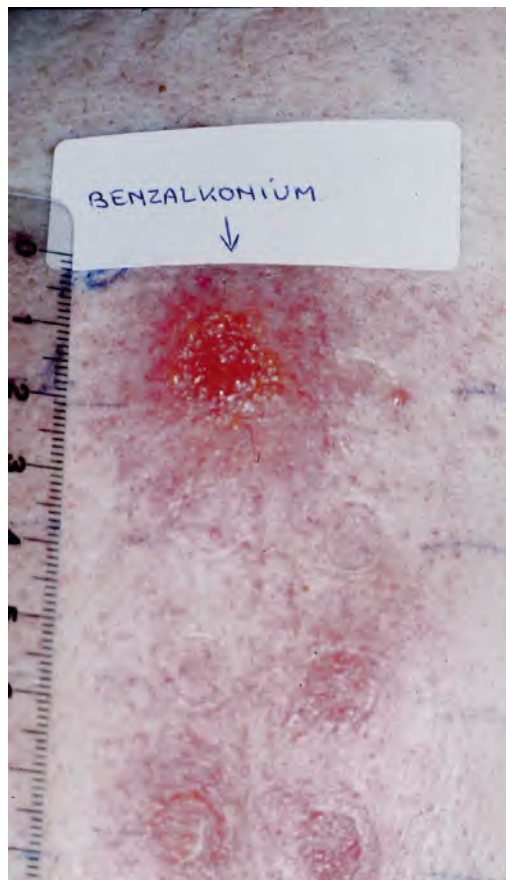


FIGURE 5.6. Patch-test positif au benzalkonium.

Antihistaminiques topiques

Les antihistaminiques en collyre ont un délai d'action court qui permet de soulager rapidement les symptômes. Leur durée d'action est courte et peut nécessiter 4 administrations par jour. Les principales molécules sont les suivantes : antazoline, phéniramine, lévocabastine, azélastine, émédastine, bépotaïne, épinastine, ébastine, kétotifène et olopatadine.

Cromones en collyre

Les cromones sont des molécules qui stabilisent la membrane des mastocytes et empêchent leur dégranulation et en conséquence la libération d'histamine et des autres médiateurs de l'inflammation IgE-dépendante. Leur action est lente et ne permet pas de soulager les symptômes rapidement en phase aiguë. Ils sont plutôt utilisés en traitement de fond à titre préventif. Les molécules disponibles sont le cromoglycate de sodium, le nedocromil, le lodoxamide et l'acide N-acétyl aspartyl glutamique (NAAGA). Leur posologie est de 3 à 4 instillations par jour, ce qui peut conduire à des difficultés d'observance thérapeutique.

Collyre à double action

L'utilisation de collyre à double action (cromones + antihistaminiques) est recommandée surtout si le traitement est prévu sur une longue période. Leur effet antihistaminique permet de soulager rapidement les symptômes et leur effet stabilisant les mastocytes permet une efficacité à long terme. Ils sont administrés deux fois par jour. Parmi ces molécules : l'azélastine, l'épinastine, le kétotifène et l'olopatadine.

Les antihistaminiques et les cromones en collyre sont habituellement bien tolérés; des effets secondaires à type de brûlure, de picotements ou de vision floue sont décrits [13].

Antihistaminiques systémiques

Les antihistaminiques systémiques sont utilisés en cas d'échec des traitements locaux par cromones et antihistaminiques ou de rhinite allergique associée. Lorsque les symptômes sont essentiellement oculaires, les antihistaminiques topiques doivent être préférés aux antihistaminiques systémiques. Certains antihistaminiques systémiques peuvent induire une sécheresse oculaire en raison d'un effet inhibiteur des récepteurs muscariniques (voir [chapitre 12](#)).

Corticoïdes locaux

Les corticoïdes locaux sous forme de collyres sont prescrits uniquement par l'ophtalmologue en cas de forme sévère très symptomatique ou compliquée de conjonctivite allergique ou en cas de poussées symptomatiques de kérato-conjonctivite allergique. Ils sont rarement nécessaires en cas de CAS ou de CAP qui répondent bien au traitement par cromones et antihistaminiques. Ils ont une forte efficacité anti-inflammatoire et sont prescrits en cure courte. À long terme, ils peuvent entraîner des complications iatrogènes à type de cataracte, de

glaucome, d'infection ou de corticodépendance avec un risque d'automédication. La fluorométholone topique, la médrysone, le lotéprednol, la rimexolone et le désônide sont utilisés en cas d'inflammation modérée. La prednisolone, la dexaméthasone, la bétaméthasone sont utilisées à la dose la plus faible et la durée la plus courte possible en cas d'inflammation sévère.

L'application de crème d'hydrocortisone, de désônide, d'acétonide ou de triamcinolone sur la surface de la paupière peut être utilisée pour le traitement d'une blépharite [10].

Les corticostéroïdes par voie nasale peuvent avoir une efficacité sur les signes cliniques de la conjonctivite allergique par l'inhibition du réflexe oculonasal et sont prescrits en cas de rhinite allergique associée (voir [chapitre 6](#)).

Corticoïdes systémiques

Les allergies oculaires sévères qui ne répondent à aucun de ces traitements topiques peuvent nécessiter une courte cure avec des corticostéroïdes systémiques (prednisone 1 mg/kg par jour) [14] (voir [chapitre 12](#)).

Inhibiteurs de la calcineurine en collyre

Les inhibiteurs de la calcineurine, ciclosporine ou tacrolimus, sont des immunosuppresseurs qui sont utilisés dans les formes sévères d'allergies oculaires, principalement en cas de kératoconjonctivite vernale et atopique, comme traitement d'épargne des stéroïdes. Ces médicaments ne sont pas recommandés en cas de CAS ou de CAP [13]. Ils sont administrés deux à quatre fois par jour et sont bien tolérés; une sensation de brûlure lors de l'administration est possible.

Vasoconstricteurs topiques

Les vasoconstricteurs (naphazoline et antazoline) sont des agonistes α -adrénergiques de courte durée d'action, administrés deux à quatre fois par jour. Ils sont efficaces contre l'hyperhémie conjonctivale, mais pas vis-à-vis des autres symptômes de l'allergie oculaire. De plus, leur utilisation expose à des effets indésirables tels des brûlures et des picotements lors de l'instillation, une mydriase, une hyperémie de rebond, une hypertension artérielle systémique ou une conjonctivite médicamenteuse [8].

Immunothérapie allergénique

L'immunothérapie allergénique est proposée en cas de conjonctivite allergique de mécanisme IgE-dépendant, après identification de l'allergène en cause et lorsque la conjonctivite entraîne une altération de la qualité de vie malgré l'éviction allergénique et un traitement pharmacologique bien conduit. Les symptômes de la conjonctivite doivent être contrôlés avant de débuter une immunothérapie. Son efficacité est démontrée principalement pour les acariens et les graminées [13]. L'immunothérapie allergénique permet une réduction significative des symptômes oculaires, des besoins en médicaments antiallergiques et une amélioration de la qualité de vie [15] (voir [chapitre 12](#)).

Chirurgie

Un traitement chirurgical est envisagé lorsque le traitement médical est inefficace et que la fonction visuelle se détériore. Le traitement chirurgical permet de traiter certaines complications des formes sévères des kératoconjonctivites mais ne modifie pas l'histoire de la maladie. Parmi les techniques chirurgicales, le grattage de plaque vernale ou photokératectomie thérapeutique permet la cicatrisation d'un ulcère vernal, la greffe de cornée, la cryothérapie des pavés palpébraux, la résection d'une plaque tarsienne [16].

Que retenir?

- Les allergies oculaires concernent principalement la conjonctive (**conjonctivite**), plus rarement la cornée (**kératite**) ou les paupières (**blépharite**).
- Différentes réactions d'hypersensibilité oculaire sont décrites : conjonctivite allergique saisonnière, perannuelle, kératoconjonctivite vernale, kératoconjonctivite atopique et blépharoconjonctivite de contact.
- La **kératoconjonctivite vernale** et la **kératoconjonctivite atopique** sont rares mais sévères car associées à une atteinte de la cornée.
- La **blépharoconjonctivite allergique** (hypersensibilité retardée de type IV) associe les manifestations cliniques d'une conjonctivite allergique et d'une dermatite de contact.
- Les **conjonctivites allergiques** saisonnières et perannuelles sont les plus fréquentes, liées à une hypersensibilité immédiate IgE-dépendante aux pneumallergènes.
- Les symptômes de la conjonctivite allergique sont le prurit, le larmolement, la rougeur et l'œdème.
- Le **traitement** consiste en l'éviction allergénique si elle est possible, les traitements symptomatiques et l'immunothérapie allergénique par voie sublinguale.

Quiz

L'œil humain est formé de trois membranes : une membrane externe constituée par la et la recouverte par la, une membrane intermédiaire ou et une membrane interne constituée par la et l'..... Les allergies oculaires peuvent atteindre la (conjonctivites), la cornée (.....) ou les paupières (.....).

Le score clinique de la conjonctivite est quantifié en attribuant un chiffre de 0 à 3 aux quatre symptômes que sont le, le, la et l'..... (score PLOR). Un est un œdème conjonctival. La est le principal symptôme témoin d'une atteinte cornéenne.

Fiche focus

Test de provocation conjonctival

Le test de provocation conjonctival (TPC) permet d'évaluer la réponse conjonctivale spécifique des patients à un allergène et son implication dans le déclenchement des symptômes oculaires. Le TPC reproduit la réaction d'hypersensibilité de type I, IgE-dépendante vis-à-vis de l'allergène testé au niveau de la muqueuse conjonctivale avec sa phase immédiate et tardive.

Indications

- Discordance entre le tableau clinique d'une allergie oculaire et le résultat des tests de sensibilisation (prick-tests et tests sanguins).
- En cas de polysensibilisation pour préciser l'allergène responsable de la conjonctivite, notamment si une immunothérapie allergénique est prévue.
- À titre de recherche pour étudier les mécanismes impliqués dans l'inflammation des allergies oculaires et évaluer les traitements.

Contre-indications

- Manifestations allergiques ou pathologie ophtalmique sévère non contrôlée.
- Maladie néoplasique, auto-immune, cardiovasculaire, insuffisance rénale ou hépatique, hyperthyroïdie.
- Femme enceinte ou qui allaite.

Technique

Avant le test

- Le consentement du patient est obligatoire après lui avoir expliqué les bénéfices attendus et les risques du TPC.
- L'examen est réalisé en dehors des périodes d'exposition allergénique.
- Le patient doit être asymptomatique, sans signes d'inflammation oculaire.
- Les traitements par collyre sont arrêtés au moins 48 heures avant le test et les antihistaminiques systémiques au moins 2 semaines au préalable, le kétotifène 3 semaines.

- Les lentilles de contact ne sont pas utilisées au moins 72 heures avant le TPC.
- L'examen est réalisé à distance d'une chirurgie oculaire d'au moins 6 mois.
- Le test est réalisé par une équipe spécialisée, formée à la gestion des réactions allergiques.

Déroulement du test

- Le TPC consiste en l'instillation d'une goutte d'allergène à concentration progressivement croissante (par exemple, 3, 6, 12, 25, 50, à 100 IR/mL) dans le quadrant inférieur et externe de la conjonctive bulbaire dans un œil, l'autre œil servant de témoin négatif.
- La réaction est mesurée initialement et 15 minutes après l'instillation de l'allergène par un examen ophtalmique [17].
- Les allergènes testés sont principalement les pneumallergènes, plus rarement des trophallergènes, le latex et certains allergènes professionnels.
- Le TPC est arrêté lorsqu'une réaction clinique apparaît.

Après le test

- En cas de test positif, un traitement par antihistaminiques ou corticoïdes en collyre est administré.
- En cas de réaction systémique, une prise en charge adaptée à la réaction est mise en œuvre.
- Une surveillance clinique d'au moins 2 heures après l'examen est réalisée.
- Le patient doit pouvoir bénéficier d'un avis médical rapide durant les 24 heures qui suivent le TPC pour gérer d'éventuels effets retardés.
- Des antihistaminiques par voie orale et locaux à prendre au domicile sont prescrits en cas de réaction.

Résultats

- Lorsque le TPC est positif, la réponse clinique apparaît dans les 5 minutes suivant l'exposition et dure 20 à 30 minutes.





- Il s'agit principalement d'un prurit et d'une rougeur. Le larmoiement et le chémosis sont moins fréquents.
- L'intensité de la réaction est évaluée en affectant à chacun des symptômes (prurit, larmoiement, œdème, rougeur [score PLOR]) un chiffre de 0 à 3 selon que le signe est absent, léger, modérément gênant ou très gênant.
- L'addition de ces items permet d'obtenir un score aussi appelé *total ocular symptoms score* (TOSS). Un score supérieur à 5 permet de conclure à un TPC positif [18].
- Des symptômes nasaux, un prurit du palais ou des oreilles peuvent apparaître.
- La réponse au TPC peut également être évaluée par la mise en évidence au niveau de la muqueuse conjonctivale et des larmes de cellules de l'inflammation allergique (éosinophiles) et par la mesure des médiateurs de l'inflammation T2 avant et après la provocation allergénique.
- Les réactions systémiques sont rares.

Références

- [1] Robert P, Robert PY, Rocher M. Anatomie et physiologie de l'œil. *Actu Pharm* 2022;61:16–20.
- [2] Fauquert JL, Coutu A, Michaud É, Chiambaretta F. Les diverses formes de l'allergie oculaire de l'enfant et de l'adolescent. *Rev Fr Allergol* 2020;60:484–90.
- [3] Fauquert JL. Diagnosing and managing allergic conjunctivitis in childhood: The allergist's perspective. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:405–14.
- [4] Fauquert JL. Conjonctivites allergiques de l'enfant : le point de vue de l'allergologue. *J Fr Ophtalmol* 2007;30:292–9.
- [5] Leonardi A, Doan S, Fauquert JL, Bozkurt B, Allegri P, Marmouz F, et al. Diagnostic tools in ocular allergy. *Allergy* 2017;72:1485–98.
- [6] Galera C, Demoly P. Conjonctivite allergique : difficultés diagnostiques et décision d'immunothérapie allergénique. *Rev Fr Allergol* 2012;52:S2–6.
- [7] Friedlaender MH. Ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:477–82.
- [8] Mashige KP. Ocular allergy. *Health SA Gesondheid* 2017;22:112–22.
- [9] Bremond-Gignac D, Donadieu J, Leonardi A, Pouliquen P, Doan S, Chiambaretta F, et al. Prevalence of vernal keratoconjunctivitis: A rare disease? *Br J Ophthalmol* 2008;92:1097–102.
- [10] Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL, Kowalski ML, Groblewska A, Jedrzejczak-Czechowicz M, et al. Allergie oculaire : reconnaître et diagnostiquer les réactions d'hypersensibilité de la surface oculaire. *Rev Fr Allergol* 2014;54:377–88.
- [11] Fauquert JL, Jouaville L, Chiambaretta F. Exploration des conjonctivites allergiques : comment explorer ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;47:224–7.
- [12] Fauquert JL, Demoly P. Hyperréactivité conjonctivale : approche diagnostique. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2005;45:226–33.
- [13] Leonardi A, Silva D, Perez Formigo D, Bozkurt B, Sharma V, Allegri P, et al. Management of ocular allergy. *Allergy* 2019;74:1611–30.
- [14] Leonardi A. Management of Vernal Keratoconjunctivitis. *Ophthalmol Ther* 2013;2:73–88.
- [15] Calderon MA, Penagos M, Sheikh A, Canonica GW, Durham S. Sublingual immunotherapy for treating allergic conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 7), CD007685.
- [16] Helleboid L. Conduite à tenir : conjonctivites et kératoconjunctivites allergiques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004;44:71–5.
- [17] Fauquert JL, Mortemousque B, Brémond-Gignac D, Creuzot-Garcher C, Helleboid L, Chiambaretta F, et al. Le test de provocation conjonctivale allergénique : recommandations pratiques pour le diagnostic des conjonctivites allergiques. Compte-rendu de la table ronde du Groupe Ophtalmo Allergo (GOA) (Journées parisiennes d'allergie, 10 janvier 2004). *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004;44:689–99.
- [18] Fauquert JL, Jedrzejczak-Czechowicz M, Rondon C, Calder V, Silva D, Kvenshagen BK, et al. Conjunctival allergen provocation test : Guidelines for daily practice. *Allergy* 2017;72:43–54.

6

Oto-rhino-laryngologie

Mots clés : rhinite allergique ; symptômes ; traitement ; polypose nasale ; altération précoce de l'odorat ; polypes ; syndrome de Fernand-Widal.

Rhinite allergique

Définition

La rhinite allergique est définie par l'OMS comme étant une inflammation de la muqueuse nasale en réponse à des allergènes, pouvant être subdivisée, selon le mode de survenue, en rhinite intermittente, persistante et professionnelle. La rhinite allergique est caractérisée par l'association de l'expression clinique d'une rhinite et le constat immunoallergique d'une inflammation IgE-dépendante liée à une exposition allergénique [1].

Épidémiologie

La rhinite allergique est une affection fréquente dont la prévalence est en hausse depuis plusieurs années. Elle concerne environ 20 % de la population. Elle représente 5 à 10 % des consultations annuelles du médecin généraliste. Elle est plus fréquente chez l'adolescent et l'adulte jeune. L'impact sur la qualité de vie est rapporté par trois quarts des patients, corrélé à la sévérité et à la persistance des symptômes de la rhinite allergique [2].

Physiopathologie

Le mécanisme physiopathologique impliqué est une réaction d'hypersensibilité immédiate IgE-dépendante qui se produit dans la muqueuse nasale. Celle-ci est responsable d'une inflammation qui peut persister à distance de la stimulation allergénique et participer lors d'une exposition allergénique itérative à l'apparition d'une réaction plus rapide et à des doses d'allergènes de plus en

plus faibles (*priming effect*). La réaction aiguë peut survenir dans les minutes qui suivent l'exposition ou de façon plus tardive, habituellement dans 6 à 8 heures en lien avec la phase tardive qui suit la réaction immédiate (voir [chapitre 3](#)).

Diagnostic

Diagnostic clinique

Le diagnostic de la rhinite allergique est clinique. Les symptômes associent un prurit caractéristique, une rhinorrhée bilatérale et aqueuse, des éternuements répétés en salves, déclenchés par le contact allergénique et une obstruction nasale. Les troubles de l'olfaction sont absents ou peu marqués dans la rhinite allergique. Le score d'hyperréactivité nasale est calculé en affectant à chacun des 5 symptômes un chiffre de 0 à 3 selon que le signe est absent, léger, modérément gênant ou très gênant. Dans un objectif mnémotechnique, il est appelé score PAREO (prurit, anosmie, rhinorrhée, éternuements, obstruction).

Les symptômes de la rhinite allergique sont déclenchés par une exposition allergénique souvent identifiée par le patient qui s'inscrit dans une unité de temps et de lieu. Ils sont réversibles spontanément ou après administration d'un traitement symptomatique. Une conjonctivite allergique est souvent associée de même qu'un prurit pharyngé. Les éléments de l'interrogatoire qui orientent vers une rhinite allergique sont : l'existence d'un terrain atopique personnel et/ou familial, les circonstances de déclenchement (période pollinique, présence d'un pneumallergène particulier dans l'environnement comme un chat, rythme professionnel, etc.). La rhinite allergique saisonnière peut être induite par des pollens et des moisissures. La rhinite allergique perannuelle évolue tout au long de l'année et peut être due à des allergènes de l'environnement domestique tels que les acariens.

Chez l'enfant, la rhinite allergique peut se manifester par des symptômes nocturnes à type de ronflements ou d'apnées, en lien avec l'étroitesse des voies aériennes.

L'examen clinique à l'aide d'un speculum nasal met en évidence une muqueuse d'aspect pâle et œdématiée avec un mucus aqueux.

Une hyperréactivité nasale non spécifique peut être associée à la rhinite allergique. Il s'agit de symptômes cliniques déclenchés par l'exposition à de faibles concentrations d'irritants tels que les fortes odeurs, la fumée de tabac, la pollution ou les produits ménagers [1].

Un asthme ou une hyperréactivité bronchique sont à rechercher (voir [chapitre 7](#)). L'association des deux pathologies (rhinite et asthme) est fréquente : le nez est la porte d'entrée des bronches [3]. La rhinite constitue un facteur de risque de développement et de mauvais contrôle de l'asthme. Le traitement de la rhinite améliore l'asthme. Du fait de réactions allergiques croisées entre certains aéroallergènes et aliments contenant des protéines allergéniques de forte similarité, la rhinite allergique peut être compliquée par l'apparition de signes

d'allergie alimentaire, en particulier syndrome oral : syndrome pollens/fruits et légumes, porc/chat, œuf/oiseaux, etc. (voir [chapitre 9](#)).

Classification

Le consensus international concernant la rhinite allergique et son impact sur l'asthme (*allergic rhinitis and its impact on asthma* [ARIA]) classe la rhinite allergique en fonction de la durée et de la sévérité des symptômes ([figure 6.1](#)). La rhinite est dite « intermittente » lorsque la durée des symptômes est inférieure ou égale à 4 semaines consécutives par an et « persistante » lorsque la durée est supérieure à 4 semaines [4]. La sévérité est définie par l'importance des symptômes et leur retentissement sur la qualité de vie. La rhinite allergique peut-être légère avec des symptômes peu invalidants, spontanément résolutifs et dont la durée est inférieure à 4 semaines par an. Elle est dite « sévère » en cas de retentissement important sur le sommeil, les activités scolaires, professionnelles et de loisir. Le retentissement de la maladie est d'autant plus important que d'autres pathologies allergiques (asthme, conjonctivite allergique) sont associées.

En complément de la classification ARIA, la Société française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou (SFORL) recommande de classer la rhinite en saisonnière (pollens), perannuelle (animaux domestiques) ou perannuelle avec aggravation saisonnière (acariens, moisissures) [5].

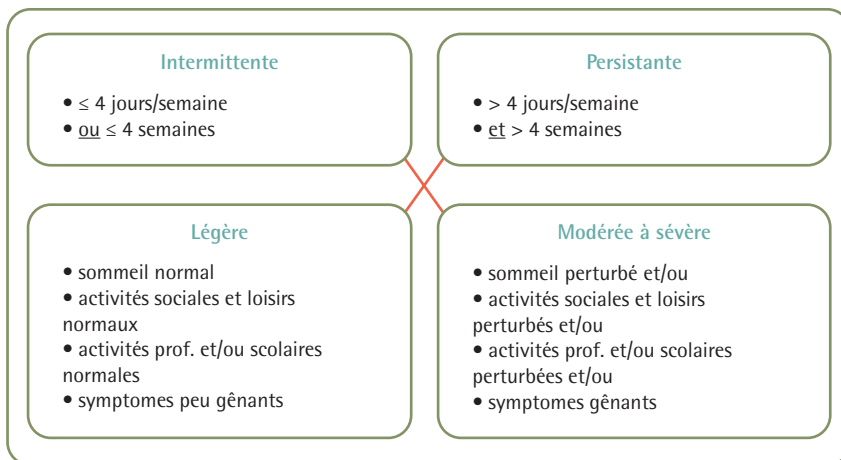


FIGURE 6.1. Classification de la rhinite allergique selon l'ARIA.

Rhinite allergique professionnelle

Il s'agit d'une rhinite développée en milieu professionnel et non pas d'une exacerbation en milieu professionnel d'une rhinite préexistante [6]. Les principaux facteurs de risque sont l'intensité d'exposition à l'agent causal et l'existence d'un terrain atopique. Elle peut être secondaire à des agents de haut poids moléculaire (mécanisme IgE-dépendant) ou de faible poids moléculaire (mécanisme

immunologique ou irritatif). En France, les principaux agents sont la farine de céréales, les poussières de bois, le latex, les acariens, les aldéhydes, les ammoniums quaternaires, les persulfates alcalins, les amines et les isocyanates. Les professions particulièrement à risque sont les boulangers, les coiffeurs, les professions de santé et les personnels de nettoyage. Le tableau clinique est celui d'une rhinite allergique, qui peut être associé à une conjonctivite, une hyper-réactivité bronchique ou un asthme. Les éléments en faveur d'une origine professionnelle sont l'existence d'une période de latence, c'est-à-dire un délai entre le début de l'exposition et l'apparition de la maladie, temps nécessaire pour développer une sensibilisation, le déclenchement de la symptomatologie en milieu professionnel et l'amélioration durant les périodes de congés. Les tests allergologiques (prick-tests et dosage des IgE spécifiques) permettent d'orienter vers l'agent causal lorsqu'il s'agit d'un agent de haut poids moléculaire. Le test de provocation nasale spécifique avec reproduction des conditions d'exposition du milieu professionnel (test d'exposition réaliste) permet de conforter le diagnostic lorsqu'il persiste un doute. La rhinite allergique professionnelle est indemnisable et reconnue dans le régime général (tableau n° 66) et dans le régime agricole (tableau n° 45) de la sécurité sociale.

Diagnostic allergologique

Interrogatoire

Face à une rhinite suspectée allergique, le praticien réalise un interrogatoire précis pour identifier l'allergène incriminé. Les circonstances d'apparition des symptômes seront étudiées attentivement : saisonnalité des symptômes, déménagement, exposition à des allergènes (acariens, moisissures, animaux, allergènes professionnels, etc.). Il est important de prendre en considération les caractéristiques géographiques de la zone dans laquelle vit le patient, car la notion d'allergène perannuel ou saisonnier peut varier. Ainsi, les graminées sont des allergènes perannuels en Floride et saisonniers dans le sud de la France.

Tests de sensibilisation

Les prick-tests sont réalisés en première intention pour identifier les sensibilisations. Les pneumallergènes testés sont les allergènes domestiques et environnementaux les plus courants en fonction de la zone géographique de vie du patient (pollens d'arbres, de graminées, d'herbacées : ambroisie, armoise, plantain, moisissures, etc.), ainsi que les allergènes spécifiques de son environnement (acariens, squames de chat, de chien, etc.). Il convient d'interrompre la prise de traitement antihistaminique au moins 7 jours avant leur réalisation (voir [chapitre 4](#)).

Le dosage sanguin des IgE spécifiques aux extraits allergéniques ou aux allergènes moléculaires est envisagé en seconde intention si la réalisation des prick-tests n'est pas possible en raison de lésions cutanées étendues ou de la non-disponibilité de l'allergène sous forme d'extrait ou natif.

Les résultats des tests de sensibilisation sont confrontés aux manifestations cliniques rapportées par le patient [7]. Pour exemple, des symptômes de rhinite perannuelle apparaissant à l'intérieur du domicile et lors d'une exposition à la poussière évoquent une allergie aux acariens qui sera confirmée si le patient y est sensibilisé. Des symptômes apparaissant à l'extérieur de façon saisonnière font évoquer une sensibilisation aux pollens ou aux moisissures; la concordance du calendrier des pollens et des moisissures avec la positivité des tests de sensibilisation permettra d'identifier l'espèce incriminée.

Test de provocation nasale spécifique

Le test de provocation nasale spécifique consiste à exposer la muqueuse nasale du patient à l'allergène suspecté et d'évaluer la réaction en mesurant le score clinique de rhinite, voire de quantifier cette réponse par rhinomanométrie. Il est principalement réalisé dans un objectif de recherche dans des centres spécialisés.

Diagnostic différentiel

Le principal diagnostic différentiel est celui des rhinites non allergiques. Elles sont suspectées devant des formes mono- ou paucisymptomatiques, une atteinte unilatérale de la rhinite, un contexte clinique particulier (maladie systémique, chirurgie ORL), en présence de symptômes atypiques (épistaxis, douleurs, sécrétions purulentes, fièvre, présence de croûtes, obstruction nasale permanente, rhinite positionnelle) et lorsque le traitement antiallergique n'est pas efficace. Dans ces situations, une endoscopie nasale, une imagerie par tomodensitométrie ou IRM contribuent au diagnostic. Le diagnostic peut être complexe lorsqu'une rhinite non allergique survient chez un patient atopique.

Les principaux diagnostics différentiels sont :

- les rhinites infectieuses d'origine virale, qui peuvent simuler une rhinite allergique lorsqu'elles sont récidivantes, notamment chez l'enfant. Elles sont généralement non prurigineuses;
- les rhinites médicamenteuses : ce terme est utilisé pour décrire la rhinite secondaire à l'utilisation de vasoconstricteurs locaux tels les dérivés de l'oxymétazoline et de la phényléphrine. D'autres médicaments peuvent entraîner une rhinite tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les β -bloquants, les agonistes α -adrénergiques, les contraceptifs oraux, etc.;
- la rhinite déclenchée par la consommation de certains aliments liée à une histaminolibération, de mécanismes cholinergique, vasoactif ou congestif [8];
- la rhinite non allergique à éosinophiles (*non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome* [NARES]), qui se caractérise par une rhinite chronique avec une rhinorrhée aqueuse, des éternuements, une obstruction marquée (plus importante que dans la rhinite allergique). L'analyse de la cytologie des sécrétions nasales met en évidence une éosinophilie supérieure à 20 % sans facteur allergique identifié [9];
- la rhinite liée au vieillissement, qui se manifeste par une rhinorrhée claire isolée en lien avec une dysrégulation neurovégétative, notamment cholinergique;

- la rhinite positionnelle, qui se manifeste par une obstruction nasale lors des changements de position, en particulier le décubitus, qui induit une congestion des cornets inférieurs;
- les rhinites irritatives liées à l'exposition à des odeurs, des vapeurs, des gaz, à la fumée de tabac, à la poussière, etc.;
- les rhinites hormonales apparaissant à la puberté, rythmées par le cycle menstruel, la contraception, la grossesse, l'activité sexuelle, une hypothyroïdie, une acromégalie [10];
- la rhinite vasomotrice, appelée aujourd'hui « idiopathique », qui constitue un diagnostic d'exclusion. Elle est perannuelle et non allergique, liée à un déséquilibre du système neurovégétatif et se caractérise principalement par une congestion nasale avec rhinorrhée claire et éternuements.

Le diagnostic différentiel est établi en suivant un algorithme diagnostique (figure 6.2).

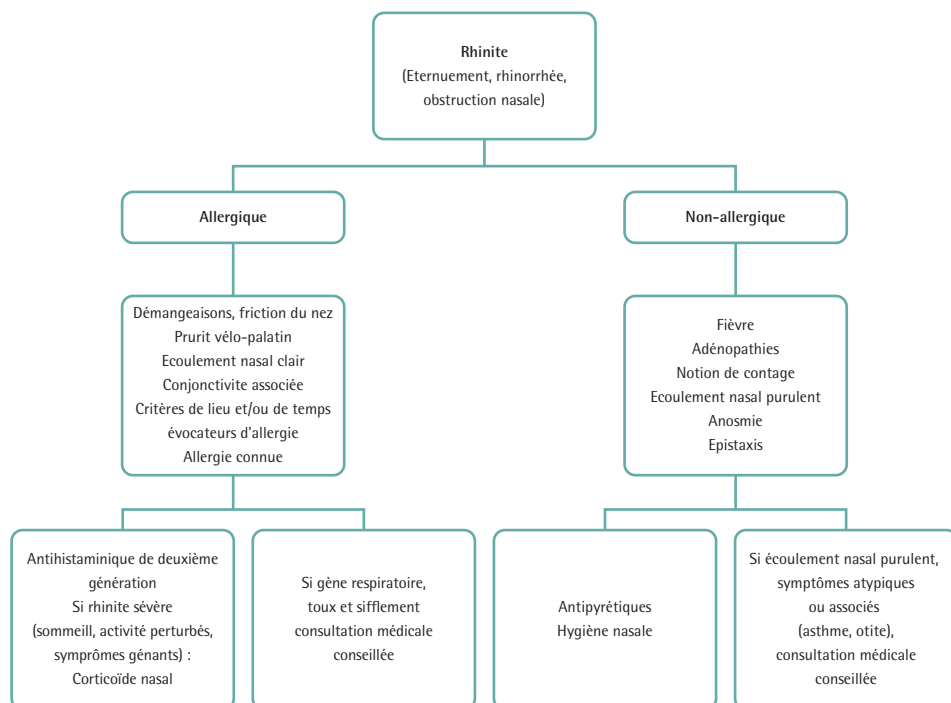


FIGURE 6.2. Arbre diagnostique et thérapeutique devant une rhinite.

Traitement

Éviction allergénique

L'éviction allergénique est l'élément clé du traitement lorsqu'elle est possible (voir chapitre 4). Lors de l'identification d'un risque allergénique particulier dans l'environnement domestique, l'avis d'un conseiller en environnement intérieur

est utile pour accompagner le patient dans la mise en œuvre des mesures d'éviction. L'éviction allergénique peut être difficile à obtenir, pour exemple lorsqu'il s'agit d'une allergie aux pollens. Le port d'un masque chirurgical réduit les symptômes chez les patients présentant une rhinite allergique [11]. Le lavage de nez par une solution isotonique est un moyen physique qui permet de nettoyer les fosses nasales des allergènes et des sécrétions réduisant ainsi l'exposition aux allergènes.

Traitement symptomatique

Antihistaminiques systémiques

Les antihistaminiques permettent de réduire les symptômes de la rhinite allergique. Ils sont administrés par voie orale. Ils agissent également sur les symptômes d'une conjonctivite allergique associée. L'effet secondaire le plus important des antihistaminiques de première génération est la somnolence et la sédation ce qui amène à conseiller une administration le soir. Ils sont également des effets orexigènes. Les antihistaminiques dits « de deuxième génération » ou « non sédatifs » ont permis de diminuer de façon considérable ces effets secondaires. Une attention particulière est à apporter aux interactions médicamenteuses (voir [chapitre 12](#)). Ils sont administrés sous forme de solution buvable chez l'enfant. Ces médicaments n'ont pas l'AMM avant l'âge d'un an.

Corticoïdes intranasaux

Les corticoïdes locaux, intranasaux ou rhinocorticostéroïdes sont efficaces sur les symptômes de la rhinite allergique. Ils ont un effet anti-inflammatoire. Le rythme d'administration d'une à deux pulvérisations dans chaque narine, une à deux fois par jour, est adapté à la sévérité des symptômes. À partir de l'âge de 3 ans, les corticoïdes locaux constituent le traitement de choix [6].

Antihistaminiques intranasaux

Les antihistaminiques locaux, tels que le chlorhydrate d'azélastine, sont utilisés sous forme de spray pour pulvérisation nasale, dans le traitement symptomatique des rhinites allergiques.

Association corticoïdes et antihistaminiques locaux

Il existe des associations fixes corticoïdes – antihistaminiques locaux dans le même dispositif pour pulvérisation nasale – telles que l'association fluticasone/azélastine ou l'association chlorhydrate d'olopatadine furoate/mométasone. L'association de ces deux médicaments induit un effet synergique, une action plus rapide et une efficacité supérieure aux corticoïdes locaux en monothérapie sur les symptômes nasaux et oculaires [6]. Cette association est indiquée en deuxième intention dans le traitement symptomatique de la rhinite allergique modérée à sévère. Les médicaments sont administrés en une pulvérisation matin et soir dans chaque narine. Les effets secondaires sont rares et principalement à type d'épistaxis.

Anticholinergiques locaux

L'ipratropium par voie nasale est utilisé lorsque le symptôme principal est la rhinorrhée, en particulier dans la rhinorrhée liée au vieillissement.

Corticoïdes systémiques

Les corticoïdes systémiques exposent à des effets secondaires. Ils sont utilisés par voie orale dans la rhinite allergique, principalement en courte cure (inférieure à 10 jours) et à de faibles doses, pour initier le traitement si les symptômes sont sévères et résistants aux thérapeutiques précitées. L'utilisation de corticoïdes retard de type triamcinolone n'est pas recommandée en raison de leur risque important d'effets secondaires.

Antileucotriènes

Les antileucotriènes (montélukast) sont efficaces sur les symptômes de la rhinite allergique. En pratique, ils peuvent être utilisés en cas d'asthme associé non contrôlé par un traitement inhalé associant corticoïdes et bronchodilatateurs ou en deuxième intention dans le traitement de la rhinite allergique seule. Ils sont administrés par voie orale en prise unique quotidienne dont la dose varie en fonction de l'âge du patient. Les antileucotriènes n'ont pas d'AMM en France dans la rhinite allergique de l'enfant (voir [chapitre 12](#)).

Cromones

Les cromones sont utilisés en pulvérisation nasale, en deuxième intention dans le traitement de la rhinite allergique intermittente sévère ou persistante légère. Ils sont moins efficaces que les corticoïdes intranasaux [6]. Les cromones agissent en inhibant l'activation des mastocytes et leur dégranulation (voir [chapitre 12](#)).

Immunothérapie allergénique

L'immunothérapie allergénique (ITA), aussi appelée « immunothérapie spécifique » ou « désensibilisation » (voir [chapitre 12](#)), est le seul traitement étiologique de la rhinite allergique. Son but est d'obtenir une rémission durable de la rhinite allergique par l'induction d'une tolérance aux allergènes, d'éviter le développement de nouvelles sensibilisations à d'autres allergènes et de réduire le risque d'apparition d'autres manifestations allergiques et notamment un asthme. L'allergène prescrit pour la réalisation de l'immunothérapie est identifié par le bilan allergologique. L'allergène est administré par voie sublinguale sous forme de gouttes ou de comprimés. Les allergènes les plus prescrits en immunothérapie sont les acariens et les pollens. L'ITA aux squames d'animaux est proposée lorsque l'allergène existe sous forme d'extrait pour ITA, lorsque l'éviction n'est pas possible, en milieu professionnel notamment. Dans la rhinite allergique, l'ITA permet après un an de traitement, une amélioration des symptômes, de la qualité de vie et une diminution voire un arrêt des médicaments symptomatiques chez plus de 70 % des patients [12]. Elle réduit significativement le risque de développer un asthme [13].

Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique proposée par l'ARIA [14] est la suivante :

- T1 : antihistaminique non sédatif (oral ou intranasal ou oculaire) ou corticoïdes (intranasal ou oculaire) ;
- T2 : corticoïde intranasal ;
- T3 : association d'un corticoïde intranasal avec l'azélastine intranasal ;
- T4 : corticoïde systémique oral en cure courte et en association au traitement ;
- T5 : envisager l'orientation vers un allergologue et mettre en œuvre l'immunothérapie allergénique.

En fonction de l'évolution des symptômes et de la sévérité de la pathologie, le traitement peut être accentué, en passant d'une thérapie TX à une thérapie TX+1, ou bien réduit, en passant d'une thérapie TX à une thérapie TX-1.

Quiz

Le mécanisme physiopathologique de la rhinite allergique est une réaction d'hypersensibilité Le score d'..... est calculé en affectant à chacun des symptômes un chiffre de 0 à 3 selon que le signe est absent, léger, modérément gênant ou très gênant. Les 5 symptômes évalués sont le, l'....., la, les, l'..... (score PAREO).

L'immunothérapie allergénique vise à induire une aux allergènes, à éviter le développement de nouvelles allergénique et à réduire le risque d'apparition d'un

Polypose nasale

Définition

La polypose nasale est une maladie inflammatoire chronique spécifique de la muqueuse non olfactive de l'ethmoïde [14], caractérisée par la formation bilatérale et multifocale de polypes correspondant à des pseudotumeurs fibroépithéliales riches en cellules inflammatoires et associées à de l'œdème [15].

Physiopathologie

L'ethmoïde comporte un récessus supérieur qui est tapissé de muqueuse olfactive et des masses latérales dépourvues de muqueuse olfactive qui peuvent être considérées comme vestigiales. C'est à partir de cette muqueuse non olfactive que naissent les polypes. La polypose est dite « nasale » et non pas « nasosinusienne » car on l'individualise anatomiquement comme une maladie du nez olfactif et non des sinus [16]. Le mécanisme de formation des polypes n'est pas totalement connu et apparaît lié à l'intrication de mécanismes génétiques et environnementaux. Une agression épithéliale par des virus, des champignons, des bactéries, des allergènes inhalés ou de la pollution aboutit à une altération de l'épuration mucociliaire, une libération inappropriée de molécules de défense et une inflammation. Ceci entraîne des lésions de la barrière épithéliale et une rupture de la membrane basale ce qui favorise les colonisations et les infections fongiques et bactériennes. Les conséquences sont une réaction immunitaire lymphocytaire, neutrophile et éosinophile avec un œdème de la muqueuse et une libération de cytokines proinflammatoires. Les éosinophiles jouent un rôle primordial dans le développement et l'entretien de la réaction inflammatoire locale. Le TGF- β favorise le développement de la fibrose par les fibroblastes et le remodelage, induit la synthèse de facteur de croissance VEGF qui favorise l'hypermécanisation. Le taux des IgE est significativement plus élevé dans le tissu des polypes nasaux que dans le tissu nasal sain. Les IgE sont impliquées dans la physiopathologie de la polypose nasale indépendamment de l'allergie. Le microbiome de la polypose nasale se caractérise par une diminution de la diversité bactérienne et une augmentation de leur nombre [15]. Le *Staphylococcus aureus* est capable d'activer la phase de sensibilisation de la réponse allergique par la libération d'entérotoxines et de protéases. Les entérotoxines du *Staphylococcus aureus* agissent donc comme des superantigènes qui activent directement les lymphocytes T et B, quelle que soit leur spécificité antigénique, et déclenchent la libération de médiateurs inflammatoires. La présence d'anticorps IgE contre ces entérotoxines dans la polypose nasale est associée à un asthme concomitant [17].

Épidémiologie

La polypose nasale affecte 1 à 4 % de la population; elle survient habituellement entre 40 et 60 ans avec une prédominance masculine et une sévérité

accrue chez les femmes [15]. Les parents au premier degré de patients atteints de polypose nasale ont un risque plus élevé de développer la maladie.

Diagnostic positif

Le diagnostic de polypose nasale est clinique et se fonde sur la chronicité des symptômes et la mise en évidence de polypes œdémateux dans les deux fosses nasales.

Manifestations cliniques

Les polypes entraînent une gêne variable, peuvent rester asymptomatiques ou être très invalidants. Les principaux symptômes de la polypose sont les suivants :

- une altération précoce de l'odorat à type d'hyposmie (baisse de l'intensité olfactive) voire anosmie (perte de l'odorat) : la perte d'odorat est évaluée par des tests objectifs tel le *Sniffin Stick* qui consiste en la reconnaissance de 16 odeurs différentes [18] ; les résultats des tests olfactifs sont corrélés à la sévérité de la polypose au scanner de la face ;

- une obstruction nasale bilatérale, progressive, permanente et exacerbée par le décubitus dorsal : elle est évaluée par rhinomanométrie ;
- une rhinorrhée postérieure, claire en dehors des périodes de surinfection ;
- la perturbation du sommeil, des ronflements et une aggravation du syndrome d'apnée du sommeil si le patient en est porteur.

Certaines manifestations cliniques sont liées aux complications infectieuses (céphalées, pression de la face) ou postopératoires (douleurs, diplopie, œdème orbitaire, baisse de l'acuité visuelle, paralysie oculomotrice, syndrome méningé).

L'EPOS 2020 (*European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020*) évalue le contrôle thérapeutique des rhinosinusites chroniques en fonction de la présence lors du dernier mois des symptômes suivants : obstruction nasale, rhinorrhée postérieure, céphalées, hyposmie, perturbation du sommeil/apnée, anomalie muqueuse à l'endoscopie nasale et nécessité de traitement d'appoint. La maladie peut alors être définie comme contrôlée si le patient ne présente aucun symptôme, partiellement contrôlée s'il rapporte un ou deux symptômes et non contrôlée s'il allègue au moins 3 symptômes au cours du dernier mois.

Examen clinique

L'examen clinique se fait par rhinoscopie antérieure avec spéculum nasal complété par une endoscopie nasale souple ou rigide, ce qui permet d'explorer la cavité nasale et de mettre en évidence l'aspect macroscopique de la muqueuse. Celle-ci est œdémateuse et le polype a un aspect de masse translucide provenant de l'éthmoïde (figure 6.3). L'aspect peut être modifié par l'utilisation de vasoconstricteurs locaux. L'atteinte est bilatérale avec une asymétrie de volume des polypes entre les deux cavités nasales. L'endoscopie permet d'évaluer l'importance des polypes, de rechercher des lésions associées, en particulier tumorales, et de réaliser des biopsies.

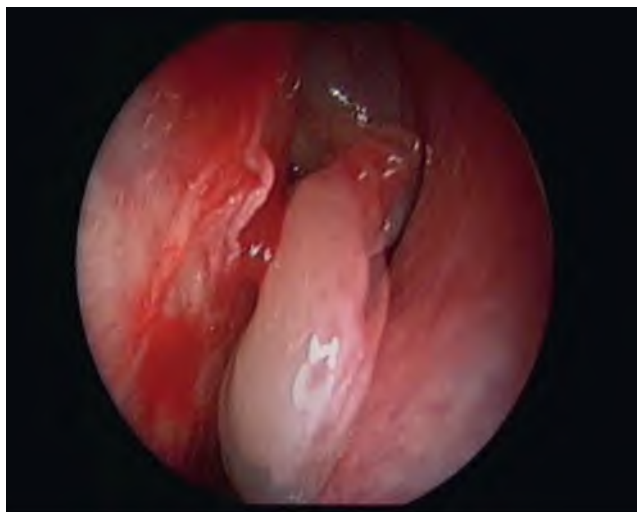


FIGURE 6.3. Aspect endoscopique d'un polype nasal.

Imagerie

Il s'agit principalement du scanner du massif facial réalisé sans injection. Son indication n'est pas systématique car la clinique suffit le plus souvent à poser le diagnostic. Une imagerie est réalisée en cas de suspicion de complication, pour éliminer un diagnostic différentiel ou une pathologie associée, en cas de maladie sévère ou résistante au traitement et dans le cadre du bilan préopératoire pour préciser l'anatomie et évaluer le risque chirurgical. L'aspect typique au scanner est l'épaississement de la muqueuse ethmoïdale; l'atteinte est bilatérale, symétrique et multifocale pouvant toucher l'éthmoïde antérieur sous le méat moyen et l'éthmoïde postérieur sous le cornet supérieur (figure 6.4). Il s'y associe un aspect d'effacement

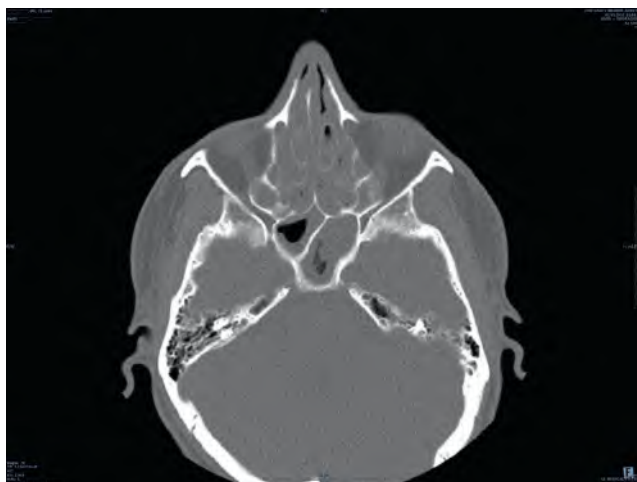


FIGURE 6.4. Aspect scanographique en coupe axiale d'une polypose nasale.

des cloisons osseuses qui sont cachées par l'épaississement de la muqueuse nasale. Le *cone beam*, ou imagerie par faisceau conique utilisant les rayons X, fournit des images équivalentes à celle d'un scanner de la face avec une irradiation nettement inférieure, mais le champ exploré est moins important, principalement au niveau du sinus frontal. Le *cone beam* a un intérêt dans le suivi des patients après avoir réalisé un scanner conventionnel initial de référence qui permet d'analyser tous les sinus. L'IRM des sinus est réalisée en cas de suspicion de tumeur ou de complication (mucocèle) et permet de différencier les polypes des phénomènes de rétention.

Histologie

L'examen microscopique des polypes montre une inflammation chronique avec un œdème, un infiltrat cellulaire fait d'éosinophiles, de mastocytes, de neutrophiles et de lymphocytes activés, une matrice extracellulaire lâche avec un remodelage, une prolifération fibroblastique et du tissu conjonctif, un épaississement de la membrane basale réactionnel à l'œdème, une altération des cellules épithéliales avec une métaplasie malpighienne, une réduction du nombre de glandes, de la vascularisation et de l'innervation.

Classification endoscopique

Une classification endoscopique est utilisée pour évaluer l'étendue anatomique des polypes. Elle est utile dans le suivi des patients, mais n'est pas toujours corrélée à la sévérité des symptômes [15].

- Stade 1 : le polype atteint le cornet moyen, ne dépassant son bord libre.
- Stade 2 : le polype atteint le dos du cornet inférieur, n'obstruant pas totalement le nez.
- Stade 3 : le polype atteint le bord libre du plancher des cavités nasales, obstruant totalement le nez.
- Stade 4 : le polype est visible à l'extérieur de fosse nasale ou atteint le cavum.

Évaluation du retentissement

La polypose nasale peut entraîner une altération importante de la qualité de vie avec un retentissement sur le bien-être, le sommeil, les activités scolaires, ludiques et professionnelles. L'évaluation du retentissement sur la qualité de vie est indispensable pour caractériser la sévérité de la maladie, pour la décision thérapeutique et le suivi. Elle se fait à l'aide d'autoquestionnaires dont il existe plusieurs types. Le plus utilisé en pratique clinique est le SNOT-22 (*Sinonasal Outcome Test* 22). Il utilise 22 items portant sur la gravité des symptômes, l'impact social et émotionnel de la maladie, la productivité et les conséquences de la polypose sur le sommeil. Les items sont notés de 0 à 5 en fonction de leur sévérité et additionnés pour former un score total allant de 0 à 110 [20]. D'autres questionnaires peuvent être utilisés : échelle visuelle analogique (EVA), RSDI (*DyNaChron Rhinosinusitis Disability Index*), RSOM-31 (*Rhinosinusitis Outcome Measure*), RhinoQoL, CSS (*Chronic Sinusitis Survey*), etc.

Pathologies associées à la polypose nasale

La mucoviscidose, la dyskinésie ciliaire primitive et les déficits immunitaires peuvent être des causes de polypose nasale. Ces pathologies s'accompagnent plus souvent de dilatations des bronches et de sinusites œdématopurulentes bilatérales qui sont des lésions œdémateuses siégeant essentiellement dans le méat moyen, rarement dans les fentes olfactives, associées à des sécrétions purulentes.

L'association à une rhinite allergique aggrave la symptomatologie du fait de la majoration de la réponse T2 et de l'inflammation locale.

Un asthme ou une hyperréactivité bronchique doivent être recherchés systématiquement en cas de polypose en raison de l'association fréquente des deux pathologies. Il existe des similarités physiopathologiques entre l'asthme et la polypose avec une inflammation chronique T2 éosinophile et un remodelage tissulaire (voir [chapitre 7](#)). La survenue concomitante d'un asthme et d'une polypose est associée à une forme plus sévère des deux maladies et à un taux élevé des récurrences des polypes après traitement chirurgical.

L'association polypose-asthme peut aussi se rencontrer dans le cadre d'une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GPA), anciennement appelée maladie de Churg-Strauss (voir [chapitre 7](#)). Dans ce cas, les polypes surviennent chez plus de 70 % des patients, nécessitant souvent une intervention chirurgicale avec des récurrences chez un patient sur trois après chirurgie [21]. La polypose peut persister après guérison de la vascularite. Elle ne représente pas, lorsqu'elle est isolée, un signe d'activité de la vascularite.

Triade de Fernand-Widal

La polypose nasale peut s'accompagner d'une intolérance à l'aspirine et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans 10 % des cas [22] ou d'un asthme dans 26 à 48 % des cas [23]. L'association de ces trois pathologies définit la triade de Fernand-Widal ou maladie respiratoire exacerbée par l'aspirine. Elle se caractérise par la survenue d'une exacerbation d'asthme et de rhinosinusite, quelques minutes à 2 heures après la prise d'aspirine ou d'un AINS. L'asthme débute vers l'âge de 20 à 30 ans avec une prédominance féminine. Il est le plus souvent de phénotype éosinophile et peut devenir persistant sévère et résistant aux corticostéroïdes inhalés. Du point de vue physiopathologique, l'administration d'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires non sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) entraîne l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX-1) et réduit la production de prostaglandines E2, permettant une forte activation de la 5-lipoxygénase et une majoration des leucotriènes C₄ (LTC₄). Les cystéinyl-leucotriènes induisent la libération d'interleukine-33 et l'activation consécutive des mastocytes. La bronchoconstriction résulte des effets directs des cystéinyl-leucotriènes, de la prostaglandine D2 et d'autres médiateurs libérés par les mastocytes (histamine). La prostaglandine D2 recrute les cellules effectrices (éosinophiles, basophiles, ILC2, lymphocytes TH2) et induit l'inflammation bronchique [24].

Diagnostics différentiels

Des diagnostics différentiels sont à rechercher devant une symptomatologie atypique : cacosmies, croûtes, prurit, saignement, etc.

Les tumeurs peuvent donner un aspect similaire aux polypes sur les images du scanner. Le diagnostic est envisagé face à une localisation unilatérale ou un aspect endoscopique bourgeonnant, ulcéré, nécrotique ou hémorragique. L'hémartome épithélial respiratoire adénomatoïde s'accompagne de l'élargissement de la fente olfactive ; l'histologie permet de poser le diagnostic. Le papillome inversé bilatéral est associé à un épaississement osseux et à la mise en évidence d'un pédicule d'insertion du papillome.

La rhinite allergique (voir chapitre 6) se caractérise par des symptômes à type de prurit, rhinorrhée et éternuement. L'endoscopie nasale montre une hyper-sécrétion muqueuse, une hypertrophie des cornets inférieurs et un œdème du bord libre des cornets moyens. Le scanner montre l'absence d'opacité pathologique au niveau des cellules ethmoïdales et des sinus, alors que les couloirs des fosses nasales apparaissent rétrécis [15].

La sinusite fongique est le plus souvent secondaire à une infection à *Aspergillus* et à *Alternaria*. Les agents fongiques induisent une réaction inflammatoire chronique par sécrétion de protéines, d'enzymes et de protéases. Ils déclenchent la desquamation des cellules épithéliales respiratoires et la synthèse de médiateurs inflammatoires.

Le polype antrochoanal associe une composante kystique antrale et un polype charnu nasal, il peut avoir une présentation bilatérale et être confondu avec une polypose nasale.

La rhinite non allergique à éosinophiles (NARES) peut être responsable d'une éthmoïdite à éosinophiles et évoluer vers une polypose nasale (voir chapitre 6).

Traitement

L'objectif du traitement est d'atteindre et de maintenir le contrôle clinique de la maladie, qui peut être défini comme l'absence de symptômes ou l'absence d'impact sur la qualité de vie [25]. Le traitement de la polypose nasale repose initialement sur les lavages du nez et les corticoïdes intranasaux puis, selon sa sévérité, l'usage de corticoïdes par voie orale, la chirurgie endoscopique et les biothérapies.

Lavage de nez

Les lavages de nez se font à l'aide de sérum physiologique ou avec de l'eau de mer. Un volume d'au minimum 20 mL par narine et par lavage, la solution est administrée dans l'axe du nez, dans une narine jusqu'à ce que le volume injecté soit évacué par l'autre narine. L'utilisation de l'eau minérale sulfureuse-arsenicale-ferrugineuse pour le lavage nasal est proposée en crénobalnéothérapie (cures thermales).

Corticoïdes topiques

Les corticoïdes locaux intranasaux sont avec les lavages de nez un traitement de première intention. Ils sont appliqués directement sur la muqueuse du sinus sous forme de pulvérisations nasales [26]. Ils commencent habituellement par deux pulvérisations par narine matin et soir pour réduire la taille des polypes, puis la dose est réduite progressivement jusqu'à la dose minimale efficace. La durée de traitement est évaluée en fonction de l'effet thérapeutique et l'apparition d'effets secondaires. Ils permettent une amélioration de la plupart des symptômes avec un effet moindre sur l'odorat (voir [chapitre 12](#)). Il est important d'éduquer le patient à l'utilisation de ces médicaments. La technique consiste à utiliser la main droite pour le côté droit et la main gauche pour le côté gauche ; la pulvérisation est faite dans l'axe et au milieu de la fosse nasale, en évitant de l'appliquer sur la cloison nasale sans inspiration simultanée à la pulvérisation. Les patients sont encouragés à utiliser les corticoïdes locaux en postopératoire pour prévenir ou retarder les rechutes.

Corticoïdes systémiques

Les corticoïdes systémiques par voie orale sont administrés habituellement à la dose de 0,5 mg/kg/j pour une durée de moins de 10 jours. Ils sont utilisés dans le traitement d'attaque d'une polypose sévère, en situation périopératoire ou en cas d'exacerbation des symptômes de la maladie à la suite d'un épisode allergique ou infectieux. Ils permettent une amélioration rapide des symptômes. L'utilisation de 3 cures par an ou plus peut exposer à des effets secondaires.

Vasoconstricteurs

Les vasoconstricteurs locaux en spray sont utilisés en traitement d'appoint en cas d'obstruction sévère résistante aux corticoïdes et pour une courte durée (moins de 7 jours). Leur usage doit être exceptionnel, car ils peuvent provoquer des rhinites médicamenteuses.

Antibiotiques

Les antibiotiques sont indiqués en cas d'exacerbation infectieuse en association aux corticoïdes.

Biothérapie

L'utilisation des biothérapies dans la polypose nasale se base sur l'implication des cellules, cytokines et anticorps de l'inflammation T2 dans la physiopathologie de la maladie. Les molécules utilisées actuellement sont l'omalizumab (anti-IgE), le mepolizumab (anti-IL-5) et le dupilumab (anti-IL-4 α récepteur et anti-IL-13) (voir [chapitre 12](#)). Ces médicaments ont un coût élevé. Ils sont aussi indiqués dans la prise en charge de l'asthme sévère au vu des similitudes

physiopathologique entre les deux maladies. Ces médicaments trouvent leur place principalement chez les patients atteints d'une association de polyposse nasale sévère et d'un asthme T2 sévère; le traitement sera alors bénéfique pour les deux affections. Le rapport coût-efficacité est moins évident lorsqu'il existe des sévérités différentes des deux maladies [27]. L'EPOS 2020 recommande les biothérapies dans la polyposse nasale uniquement en deuxième intention, en cas d'échec de la prise en charge médicale et chirurgicale. Le comité EuFo-REA (*European Forum for Research and Education in Allergy*) préconise une indication plus large des biothérapies devant une polyposse nasale résistante au traitement médical et avant chirurgie. L'échec du traitement médical peut être défini par la persistance d'une symptomatologie invalidante malgré un traitement corticoïde local à dose maximale et de 3 cures de 10 jours de corticoïdes per os à la posologie d'1 mg/kg/j d'équivalent prednisone [28]. En pratique, leur indication est discutée dans des réunions de concertation pluridisciplinaire. Ces biothérapies permettent l'amélioration des symptômes, de la qualité de vie, de la taille des polypes, des scores endoscopiques et radiologiques et réduisent le recours aux corticoïdes systémiques et à la chirurgie [29].

Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical est proposé en cas de polyposse invalidante malgré un traitement médical bien conduit ou mal toléré. Il ne dispense pas du traitement médical et doit être accompagné d'un traitement au long cours par corticoïdes topiques. L'indication chirurgicale dépend de l'état général du patient, de la sévérité de la polyposse et des comorbidités associées. Le traitement chirurgical permet une amélioration des symptômes et de la qualité de vie. L'objectif est de permettre une meilleure ventilation nasale et une bonne diffusion du traitement topique dans les cavités nasales. Plusieurs types de chirurgies sont possibles : la chirurgie fonctionnelle des sinus et la chirurgie radicale de l'ethmoïde ou nasalisation.

Chirurgie fonctionnelle des sinus

La chirurgie fonctionnelle endoscopique sinusienne consiste en une résection du polype ou polypectomie et une préservation de la muqueuse. Cette technique est souvent insuffisante avec un risque important de récurrence [17].

Chirurgie radicale de l'ethmoïde ou nasalisation

La nasalisation consiste en une ethmoïdectomie radicale avec résection de la muqueuse non olfactive de l'ethmoïde pour éviter les récurrences, en préservant si possible le cornet moyen recouvert de muqueuse sur sa face médiale dans la fente olfactive. La nasalisation est efficace, principalement sur l'obstruction nasale mais aussi dans la récupération des hypoanosmies liées à la polyposse, et participe au contrôle d'un asthme associé. Les complications postopératoires sont les hémorragies, les complications orbitaires, méningoencéphaliques, les troubles de la cicatrisation, la mucocèle, les sténoses et les synéchies. Les récurrences après nasalisation sont moins fréquentes qu'après chirurgie fonctionnelle mais sont possibles. Elles sont liées à la persistance d'îlots de muqueuse non

olfactive ou à la dégénérescence ultérieure de la muqueuse olfactive initialement préservée.

Prise en charge des comorbidités

Il convient de traiter les pathologies associées pouvant participer au mauvais contrôle de la polypose nasale telles que l'asthme, le reflux-gastro-œsophagien et la rhinite allergique. L'éviction des facteurs environnementaux aggravant la situation tels que les facteurs professionnels, toxiques, les polluants et le tabagisme est à prendre en considération.

Évolution et suivi

Selon l'EPOS 2020, l'efficacité clinique des traitements médicaux ou chirurgicaux doit être évaluée après 6 et 12 semaines [25]. Les rechutes sont diagnostiquées par endoscopie. Le taux de récurrences après chirurgie endoscopique est de plus de 60 %. Le taux de reprise chirurgicale varie entre 20 et 50 % lors d'un suivi à long terme. La chirurgie initiale incomplète, l'inobservance du traitement par corticoïdes topiques après chirurgie et l'asthme sont incriminés comme prédicteurs de récurrences multiples [30].

Quiz

La polypose nasale est une maladie inflammatoire chronique de la muqueuse ... de l'ethmoïde. Un ou une doivent être recherchés systématiquement en cas de polypose et de rhinite allergique. L'association d'une et d'une et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'un définit la triade de Fernand-Widal.

Que retenir ?

- La **rhinite allergique** est une inflammation IgE-dépendante de la muqueuse nasale en réponse à des allergènes.
 - Les **symptômes** associent un prurit, une rhinorrhée bilatérale aqueuse, des éternuements répétés en salves, déclenchés par le contact allergénique et une obstruction nasale. Les troubles de l'olfaction sont absents ou peu marqués.
 - Le **traitement** consiste en l'éviction allergénique quand elle est possible, les traitements symptomatiques et l'immunothérapie allergénique par voie sublinguale.
- La **polypose nasale** est une maladie inflammatoire chronique spécifique de la muqueuse non olfactive de l'ethmoïde.
 - Elle se caractérise par une **altération précoce de l'odorat**, une obstruction nasale bilatérale, une rhinorrhée postérieure, claire en dehors des périodes de surinfection.

- Son diagnostic repose sur l'objectivation de **polypes** dans les fosses nasales à l'examen endoscopique.
- La polyposse nasale est associée à différentes maladies : **syndrome de Fernand-Widal** (polyposse nasale, asthme et intolérance à l'aspirine et aux AINS), mucoviscidose, dyskinésie ciliaire primitive, granulomatose éosinophilique avec polyangéite (syndrome de Churg-Strauss).
- Le **traitement** de la polyposse nasale repose initialement sur les lavages du nez et corticoïdes intranasaux puis, selon sa sévérité, sur l'usage de corticoïdes par voie orale, la chirurgie endoscopique et les biothérapies.

Références

- [1] Braun JJ, Devillier P, Wallaert B, Rancé F, Jankowski R, Acquaviva JL, et al. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et physiopathologie exclues). Texte long Rev Mal Resp 2010;27:S79-105.
- [2] Bousquet J, Scadding GK, Williams A. Enquête sur le poids de la rhinite allergique en France. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2008;48:382-9.
- [3] Dutau G, Lavaud F. La rhinite allergique et ses comorbidités. Rev Fr Allergol 2019;59:32-40.
- [4] Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Bedbrook A, Bachert C, Bergmann KC, et al. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. Clin Transl Allergy 2016;6:47.
- [5] Recommandation SFORL : prise en charge diagnostique et thérapeutique des rhinites allergiques par l'ORL. SFORL (www.sforl.org/mediatheque/recommandation-sforl-prise-en-charge-diagnostique-et-therapeutique-des-rhinites-allergiques-par-lorl).
- [6] Ameille J, Didier A, Serrano E, de Blay F, Vandenplas O, Coste A, et al. Recommandations pour la prévention et la prise en charge de la rhinite allergique professionnelle. Arch Mal Prof Env 2011;72:613-22.
- [7] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008*. Allergy 2008;63:8-160.
- [8] Malard O, Serrano E, Miguères M. Rhinite allergique difficile et diagnostics alternatifs. Rev Fr Allergol 2011;51:271-3.
- [9] Siboni de G. Rhinite non allergique à éosinophiles. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2007;47:S2-4.
- [10] Philpott C, El-Alami M, Murty G. The effect of the steroid sex hormones on the nasal airway during the normal menstrual cycle. Clin Otolaryngol Allied Sci 2004;29:138-42.
- [11] Gherasim A, Beck M, Dietsch F, Meyer M, Domis N, De Blay F. Évaluation clinique de l'efficacité d'un masque chirurgical dans la réduction des symptômes d'asthme et de rhinite, chez des sujets allergiques au pollen de bouleau dans la chambre d'exposition environnementale ALYATEC. Re Fr Allergol 2022;62:670-7.
- [12] Demoly P, Bossé I, Chabane H, Scurati S, Nguyen H, Dolimier E. Bénéfices précoces de l'immunothérapie allergénique sublinguale (ITSL) dans la rhinite allergique : résultats du Patient Benefit Index dans l'étude PRACTIS. Rev Fr Allergol 2023;63, 103588.
- [13] Devillier P, Molimard M, Delaisi B, Bergmann JF, Demoly P, Scurati S, et al. Impact de l'immunothérapie sublinguale (ITSL) sur l'apparition de l'asthme chez les patients atteints de rhinite allergique : résultats de l'étude EfficAPSI. Rev Fr Allergol 2023;63, 103577.
- [14] HAS. Chlorhydrate d'azélastine Mylan Medical 1,5 mg/mL (chlorhydrate d'azélastine). Saint-Denis: Haute Autorité de santé; 2022. www.has-sante.fr/jcms/p_3305330/fr/chlorhydrate-d-azelastine-mylan-medical-1-5-mg/ml-chlorhydrate-d-azelastine.

-
- [15] Jankowski R, Rumeau C, Gallet P, Nguyen DT. La polypose nasale (ou rhinite olfactive chronique). *Ann Fr Oto Rhino Laryngol Pathol Cervicofac* 2018;135:190–6.
 - [16] Bartier S, Coste A, Bequignon E. Stratégies de prise en charge de la polypose naso-sinusienne primitive de l'adulte. *Rev Mal Resp* 2021;38:183–98.
 - [17] Jankowski R, Rumeau C, Nguyen DT, Gallet P. Actualisation de la nasalisation du concept à la technique et aux résultats. *Ann Fr Oto Rhino Laryngol Pathol Cervicofac* 2018;135:321–8.
 - [18] Bachert C, Maurer M, Palomares O, Busse WW. What is the contribution of IgE to nasal polyposis? *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:1997–2008.
 - [19] Eluecque H, Nguyen DT, Jankowski R. Influence des réponses au hasard dans l'interprétation du test d'identification du Sniffin Stick dans la polypose naso-sinusienne. *Ann Fr Oto Rhino Laryngol Pathol Cervicofac* 2015;132:13–7.
 - [20] Khan AH, Reaney M, Guillemin I, Nelson L, Qin S, Kamat S, et al. Development of Sinonasal Outcome Test (SNOT-22) domains in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Laryngoscope* 2022;132:933–41.
 - [21] Brescia G, Alessandrini L, Frascioni S, Contro G, Frigo AC, Marioni G. Structured histopathology and laboratory evidence in nasal polyposis with different pathogenesis. *Am J Otolaryngol* 2023;44, 103649.
 - [22] Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:676–681.e1.
 - [23] Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists *Rhinology* 2012;50:1–12.
 - [24] Laidlaw TM, Boyce JA. Aspirin-exacerbated respiratory disease – New prime suspects. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med* 2016;374(5):484–8.
 - [25] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology* 2020;58(Suppl S29):1–464.
 - [26] Bognanni A, Chu DK, Rank MA, Bernstein J, Ellis AK, Golden D, et al. Topical corticosteroids for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: GRADE systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2022;150:1447–59.
 - [27] Oykhman P, Paramo FA, Bousquet J, Kennedy DW, Brignardello-Petersen R, Chu DK. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149:1286–95.
 - [28] Mortuaire G, Gengler I, Balden M, Capron M, Lefèvre G. Place de l'allergie dans la caractérisation phénotypique et endotypique de la polypose nasosinusienne. *Ann Fr Oto Rhino Laryngol Pathol Cervicofac* 2018;135:156–60.
 - [29] Bartier S, Coste A, Béquignon E. Biothérapies et traitement de la polypose naso-sinusienne primitive de l'adulte : bases cellulaires et moléculaires. *Ann Fr Oto Rhino Laryngol Pathol Cervicofac* 2021;138:360–8.
 - [30] Riva G, Pizzo C, Carraro M, Moresco M, Pecorari G. The importance of follow-up examinations in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *A J Otolaryngol* 2023;44, 103672.

Pneumologie

Mots clés : asthme ; respiration sifflante ; endotypes T2 ; endotypes non T2 ; exacerbation d'asthme ; spirométrie ; débit expiratoire de pointe ; contrôle de l'asthme ; traitement de fond ; pneumopathie d'hypersensibilité ; maladie du poumon fermier ; maladie des éleveurs d'oiseaux ; trouble ventilatoire restrictif.

Asthme

Physiopathologie, épidémiologie et facteurs de risque

Définition

Le GINA (*Global Initiative for Asthma*) définit l'asthme comme une maladie hétérogène, caractérisée par une inflammation chronique des voies aériennes. L'asthme se caractérise par une histoire de symptômes respiratoires tels qu'une respiration sifflante, un essoufflement, une oppression thoracique et une toux qui varient dans le temps et en intensité, avec une limitation variable du débit d'air expiratoire [1].

Physiopathologie

L'atteinte des voies respiratoires au cours de l'asthme est caractérisée par une limitation variable des débits aériens, qui peut évoluer vers une obstruction fixe. Cette limitation des débits est secondaire à la réduction du calibre des voies respiratoires causée par l'inflammation bronchique, l'hypersécrétion de mucus, l'hyperréactivité et le remodelage bronchique.

L'asthme est une maladie complexe dont les mécanismes physiopathologiques ne sont pas complètement élucidés. La classification actuelle de l'asthme distingue les endotypes qui regroupent les patients asthmatiques en fonction

des mécanismes physiopathologiques (figure 7.1) et moléculaires impliqués et les phénotypes qui correspondent aux caractéristiques cliniques et biologiques observées. Deux endotypes T2 et non T2 sont distingués sur la base du profil inflammatoire, cellulaire et des cytokines impliquées. L'inflammation T2 se caractérise par la production des cytokines IL-4, IL-5 et IL-13. Elle correspond à la réponse adaptative antigénique spécifique de type Th2 et/ou à une réponse innée non-spécifique liée aux cellules lymphoïdes innées de type 2 (*type 2 innate lymphoid cells* [ILC2]).

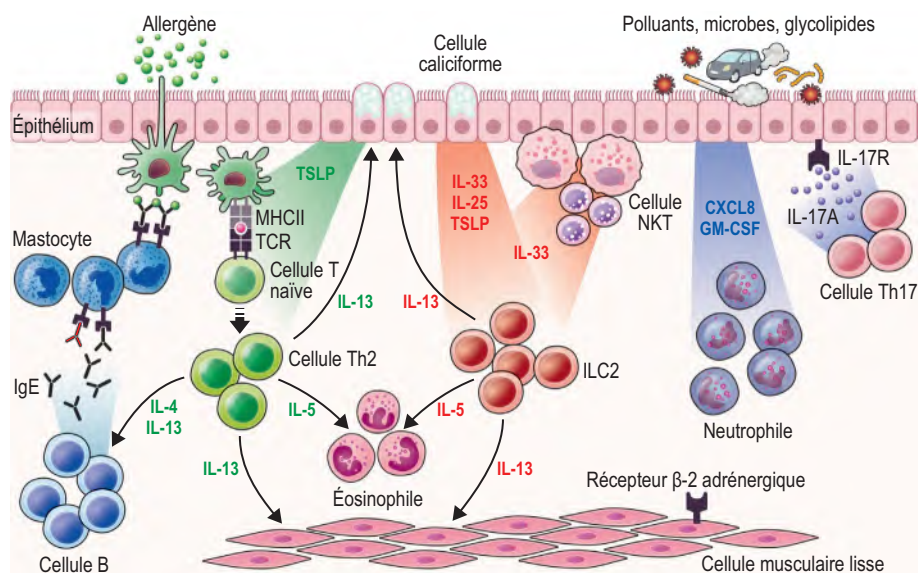


FIGURE 7.1. Schéma simplifié de la physiopathologie de l'asthme.

Illustration de Carole Fumat.

Asthme T2

L'asthme T2 regroupe le phénotype atopique ou allergique à début précoce, le phénotype éosinophile non allergique à début tardif ainsi que l'asthme associé au dérèglement du métabolisme de l'acide arachidonique.

L'asthme allergique IgE-dépendant est déclenché principalement par l'exposition à des pneumallergènes. L'inflammation de type 2 observée dans cet endotype est induite par les cellules Th2 spécifiques de l'antigène, la sécrétion d'IL-4, IL-5 et IL-13 par ces cellules, la dégranulation des mastocytes et des basophiles dépendante des IgE spécifiques et l'éosinophilie.

Le sous-groupe de l'asthme éosinophile à début tardif est caractérisé par une éosinophilie élevée et persistante dans les expectorations et le sang périphérique ainsi que l'absence de mécanisme IgE spécifique mis en évidence. Le défaut de sécrétion d'IL-4 expliquerait l'absence de commutation isotypique vers une réponse IgE.

Un autre sous-groupe d'asthme T2 est celui lié à un trouble du métabolisme de l'acide arachidonique. Il est induit par la surproduction de cystéinyl leucotriènes (cysLT) par la voie de la 5-lipoxygénase, la régulation à la hausse des récepteurs des cysLT et la production accrue de prostaglandine D2. La prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) inhibe la voie de la cyclo-oxygénase 1 est souvent révélatrice de ce type d'asthme.

Acteurs de l'inflammation T2

Épithélium bronchique

L'épithélium des voies respiratoires constitue la première ligne de défense contre les agents pathogènes aéroportés. Les fonctions de barrière de l'épithélium pulmonaire sont principalement assurées par les jonctions serrées. Les altérations de cet épithélium suite à une exposition à des facteurs environnementaux (protéases des acariens, pollution, etc.) provoquent une inflammation et des anomalies fonctionnelles ce qui peut entraîner la sécrétion des cytokines par les cellules épithéliales dont l'IL-25, l'IL-33, la lymphopoïétine stromale thymique (*thymic stromal lymphopoietin* [TSLP]) et la périostine.

L'IL-25 (ou IL-17E) est produite par les cellules épithéliales bronchiques, les lymphocytes Th2 et les mastocytes. Via un récepteur spécifique l'IL-17RB, elle active les éosinophiles, les cellules dendritiques, les lymphocytes Th2, les cellules épithéliales bronchiques ce qui induit l'expression de l'IL-4, de l'IL-5, de l'IL-9 et de l'IL-13, conduisant à une inflammation T2 à éosinophiles, un remodelage et une hyperréactivité bronchique.

L'IL-33 agit via son récepteur ST2 exprimé par les mastocytes et les basophiles. C'est un chimioattractant pour les cellules Th2 et un promoteur de survie des éosinophiles. L'IL-33 induit la production de cytokines de type Th2 (IL-5 et l'IL-13) et l'activation des basophiles et des éosinophiles [2].

La TSLP active les cellules dendritiques ce qui induit la différenciation des cellules T naïves en cellules Th2 et active les cellules B. Elle augmente l'expression de GATA3 dans les ILC2 et donc la production de cytokines Th2. La TSLP peut augmenter de manière significative l'inflammation éosinophilique, promouvoir l'activité et le chimiotactisme des éosinophiles en retardant leur apoptose.

La périostine est une protéine de la matrice extracellulaire. Elle est reconnue comme un biomarqueur de l'inflammation de type 2 et du remodelage bronchique. Elle est régulée à la hausse dans les cellules épithéliales bronchiques par l'IL-13 et l'IL-4. La périostine agit sur les fibroblastes pour favoriser le remodelage des voies respiratoires, augmenter la sécrétion de mucus et recruter des éosinophiles [3].

Cellules lymphoïdes innées

Les cellules lymphoïdes innées (*innate lymphoid cells* [ILC]) sont des cellules de l'immunité innée dépourvues de marqueurs de surface lymphocytaire, n'exprimant pas de récepteur spécifique d'antigène et issues des progéniteurs lymphoïdes communs de la moelle osseuse. Elles sont catégorisées en 3 groupes

selon l'expression de certains facteurs de transcription et leur production de cytokines : type 1 (ILC1), type 2 (ILC2) et type 3 (ILC3).

Les ILC2, particulièrement nombreuses dans les voies respiratoires, sont activées par les alarmines épithéliales IL-25, IL-33 et TSLP via les récepteurs exprimés à leur surface qui sont respectivement l'IL-17BR, ST2 et CD127. Les ILC2 expriment également des facteurs de transcription tels que GATA3 (*trans-acting T-cell-specific transcription 3*). Elles sécrètent l'IFN- γ et les cytokines pro-Th2 tels que IL-5 (10 fois plus que les lymphocytes Th2) [4] à l'origine du sous-groupe non atopique de l'asthme éosinophile. Elles participent aussi aux réactions inflammatoires du sous-groupe allergique. Les leucotriènes D4 et la prostaglandine D2 libérés par les mastocytes contribuent au recrutement et à l'activation des ILC2 qui vont produire des cytokines de type IL-4 et IL-13 responsables de l'initiation et du maintien de la réponse Th2. Certaines ILC2 dites « allergène-expérience » possèdent un profil d'expression similaire aux cellules T mémoires, persistent après la résolution de la phase allergique et peuvent réagir en cas de réexposition à l'allergène [2]. La présence d'ILC2 activées dans les voies respiratoires des patients asthmatiques est corrélée à l'éosinophilie des voies respiratoires, au développement de l'asthme et à sa sévérité [5].

Cellules lymphocytaires Th2

Les cellules Th2 jouent un rôle important dans l'asthme allergique et à éosinophiles. Elles produisent des cytokines telles que l'IL-4 qui induit la différenciation des cellules T naïves en cellules Th2 et l'IL-13 qui agit sur la prolifération des cellules B productrices d'IgE et des cellules endothéliales [3]. L'IL-4 et l'IL-13 utilisent toutes deux une chaîne IL-4Ra commune pour initier la signalisation par la phosphorylation et l'activation du facteur de transcription STAT6 (*signal transducer and activator of transcription 6*). Elles favorisent la surexpression des cellules muqueuses, l'augmentation de la sécrétion de mucus ainsi que l'hyperréactivité des voies respiratoires. Les cellules Th2 produisent aussi l'IL-5 qui joue un rôle central dans la promotion de la différenciation et la maturation des progéniteurs éosinophiles dans la moëlle osseuse, leur mobilisation et leur survie. L'IL-5 favorise également le développement d'autres cellules de type 2, notamment les basophiles [4].

Cellules lymphocytaires Th9

Les cellules TH9 sont une sous-population lymphocytaire générée à partir de cellules T naïves et des cellules Th2 en présence de TGF- β et d'IL-4. Ces cellules sont la principale source d'IL-9 qui contribue à l'inflammation allergique en augmentant le nombre de mastocytes et d'éosinophiles dans l'épithélium bronchique. Elles favorisent l'hypersécrétion de mucus et l'hyperréactivité bronchique [3].

IgE spécifiques, mastocytes et basophiles

Les IgE spécifiques sont produites par les lymphocytes B en réponse à l'exposition à un allergène. Elles se lient à leur récepteur de haute affinité (Fc ϵ RI), exprimé sur les mastocytes les basophiles, les cellules de Langerhans, les éosi-

nophiles, les monocytes, les macrophages et les cellules épithéliales. Elles se fixent également au récepteur de faible affinité FcεRII ou CD23 exprimé par les cellules qui expriment le FcεRI mais aussi par les cellules dendritiques, les plaquettes, les lymphocytes B. L'activation des mastocytes et basophiles entraîne leur dégranulation et la libération de médiateurs inflammatoires préformés comme l'histamine et néoformés que sont les médiateurs lipidiques, la prostaglandine D2 (PGD2) et les cysLT. La tryptase et les protéases sont spécifiques des mastocytes. Les basophiles sécrètent de l'IL-4 qui module directement la fonction des ILC2. Les récepteurs de la PGD2, sont exprimés sur les cellules Th2, les éosinophiles, les ILC2 et l'épithélium. Ils sont surexprimés chez les patients atteints d'asthme sévère.

Les mastocytes peuvent favoriser l'hyperréactivité bronchique, l'hypersécrétion de mucus et le remodelage bronchique. Leur stimulation par l'IL-33 via son récepteur ST2 permet la production d'IL-13. Le nombre de mastocytes est augmenté au cours de l'asthme allergique.

En plus de la médiation de la réponse d'hypersensibilité immédiate dans l'asthme allergique, l'IgE facilite la présentation de l'antigène par une meilleure absorption de l'antigène par les cellules B et les cellules dendritiques. L'IgE spécifique de l'allergène est responsable d'une réaction retardée caractérisée par l'afflux massif d'éosinophiles et d'autres cellules inflammatoires, l'activation et la libération de la peroxydase des éosinophiles, l'augmentation de l'expression de l'intégrine et la libération de TNF-α. Les IgE activent directement les muscles lisses des voies respiratoires pour produire de l'IL-4, de l'IL-5, de l'IL-13, du TNF-α, du TSLP et des chimiokines (CCL5, CCL11, CXCL8, CXCL10). Ces substances induisent la contraction et la prolifération des muscles lisses des voies respiratoires ce qui entraîne un remodelage des voies respiratoires [3].

Éosinophiles

Les éosinophiles ont un nombre important de récepteurs, notamment des récepteurs de cytokines, de reconnaissance des formes, des récepteurs Fc des immunoglobulines, des récepteurs lipidiques et des récepteurs majeurs d'histocompatibilité de type II [5]. Lorsqu'ils sont stimulés, les éosinophiles libèrent des médiateurs inflammatoires, notamment des cytokines (dont l'IL-13 et l'IL-5), des chimiokines (comme les éotaxines) ainsi que des cysLT comme le LTC4, le LTD4 et le LTE4. Les protéines cytotoxiques des éosinophiles comprennent la protéine basique majeure (*major basic protein* [MBP]), la peroxydase des éosinophiles (*eosinophil peroxidase* [EPX]), la protéine cationique des éosinophiles (*eosinophil cationic protein* [ECP]) et la neurotoxine dérivée des éosinophiles (*eosinophil-derived neurotoxin* [EDN]). Leur action inflammatoire favorise la contractilité des muscles lisses des voies respiratoires et inhibe leur relaxation. Les cysLT sont de puissants bronchoconstricteurs qui contribuent à la production de cytokines de type 2 par les ILC2 en agissant en synergie avec l'IL-33 et en alimentant la boucle d'autoamplification qui caractérise l'inflammation Th2 [3].

Asthme non T2

L'asthme non T2, englobe les endotypes inflammatoires dans lesquels des cytokines non T2 sont impliquées.

Inflammation à neutrophiles

Dans les poumons, l'exposition à certains facteurs environnementaux peut déclencher une inflammation neutrophilique. Ces irritants provoquent des lésions des voies respiratoires et entraînent la libération de récepteurs de type Toll (*Toll-like receptors* [TLR]), notamment TLR2, TLR4 et CD14. L'activation des TLR induit une différenciation des lymphocytes T CD4⁺ en T auxiliaire 1 (*T helper 1* [Th1]) et T auxiliaire 17 (*T helper 17* [Th17]). L'activation des cellules Th1 est stimulée par l'IL-12 et conduit à la production d'IFN- γ . La différenciation en cellules Th17 est stimulée par le TGF- β , l'IL-6, l'IL-1 β et l'IL-23 et conduit à la sécrétion de l'IL-17A, de l'IL-17F et de l'IL-22. L'IL-17 est également sécrétée par les ILC3 et associée à un phénotype d'asthme sévère, d'exacerbations fréquentes, une résistance aux stéroïdes, une hypersécrétion de mucus, une hypertrophie des muscles lisses et un remodelage de la paroi bronchique. Ces cytokines Th17 augmentent la sécrétion de chimiokines par l'épithélium des voies respiratoires telles que CXCL1 (IL-1) et CXCL8 (IL-8) ce qui entraîne le recrutement de neutrophiles dans les voies respiratoires, la métaplasie des cellules muqueuses, l'hypertrophie du muscle lisse bronchique et le remodelage des voies respiratoires en favorisant la prolifération des fibroblastes et en conséquence la diminution du calibre des voies respiratoires. L'augmentation de l'IL-1 β (cytokine de l'immunité innée) dans les voies respiratoires à la suite d'une exacerbation d'asthme est associée à une inflammation systémique et au risque de nouvelles exacerbations, déclenchant ainsi un cercle vicieux. L'IL-8 sécrétée par l'épithélium respiratoire, les lymphocytes T et les macrophages est la substance chimioattractive des neutrophiles la plus puissante; les autres facteurs chimiotactiques sont l'IL-5, l'IL-1 et les leucotriènes B4 (LTB4). Les neutrophiles sécrètent aussi de l'IL-8, créant ainsi une boucle de rétroaction positive qui favorise la poursuite de l'inflammation neutrophilique [6].

Une autre explication de l'augmentation des taux de neutrophiles dans les expectorations en cas d'asthme neutrophile est une altération de la phagocytose des cellules apoptotiques par les macrophages alvéolaires, appelée « efferocytose ». Par ailleurs, les cellules NK et NKT-like qui sont des lymphocytes effecteurs riches en médiateurs proinflammatoires et cytotoxiques avec une insensibilité relative aux corticostéroïdes contribuent au développement de l'asthme neutrophilique [5].

Le neutrophile contient trois principaux granules : les granules azurophiles (contenant la myéloperoxydase), les granules spécifiques (contenant la lactoferrine) et les granules de gélatinase (contenant la métalloprotéinase matricielle 9 [*matrix metalloproteinase 9* (MMP-9)]). Les neutrophiles activés éliminent les agents pathogènes par phagocytose, dégranulation ou formation de pièges

extracellulaires neutrophiles (*neutrophil extracellular traps* [NET]). Les neutrophiles peuvent également contribuer à la production de cytokines proinflammatoires telles que l'élastase, la MMP-9, l'IL-17A, le LTB₄, le GM-CSF et le TNF- α , au recrutement d'autres cellules inflammatoires, aux lésions épithéliales et endothéliales, à la production de mucus, à l'angiogenèse et à la prolifération des muscles lisses, responsables des symptômes d'asthme. Ils jouent un rôle dans la réparation et la guérison des tissus et ont des effets immunomodulateurs par la production de cytokines anti-inflammatoires, notamment la libération d'IL-1RA, d'IL-10, de TGF β 1 et de TGF β 2, l'élimination des débris par phagocytose et efferocytose, la promotion du remodelage par l'élimination des bouchons de mucus [6].

Remodelage

L'inflammation bronchique est suivie d'un processus de réparation dont le but est de restaurer une architecture tissulaire normale. Cela passe par l'élimination des cellules immunitaires activées par apoptose, phagocytose et autophagie (processus par lequel les matériaux cytoplasmiques sont acheminés vers les lysosomes pour y être dégradés), ainsi que par la production de médiateurs lipidiques, notamment les lipoxines, les résolvines et les protectines qui favorisent la réparation des tissus.

Au cours de l'asthme, le processus de réparation est anormal et conduit au remodelage bronchique. Ce remodelage associe une perte de cellules épithéliales, une hyperplasie des cellules muqueuses, un épaississement de la membrane basale, une fibrose sous-épithéliale, une hyperplasie des muscles lisses des voies aériennes et une angiogenèse accrue. Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le remodelage bronchique sont complexes et incomplètement élucidés. Plusieurs cellules et tissus des voies respiratoires semblent impliqués dans ce processus qui apparaît dès le début de la maladie asthmatique. L'inflammation chronique n'explique pas à elle seule les modifications des voies aériennes.

L'agression de l'épithélium bronchique et l'inflammation induite sont associées à la libération de médiateurs cytotoxiques, de radicaux libres de l'oxygène et de collagénases par les cellules inflammatoires et structurales. Les cellules épithéliales expriment des molécules d'adhésion, des cytokines et des facteurs de croissance pour induire la réparation et la restauration des tissus. Le processus de réparation commence par le dépôt de protéines de la matrice extracellulaire (MEC) sur l'épithélium dénudé, ce qui permet aux cellules épithéliales de se fixer, proliférer, s'aplatir et migrer. La MEC est composée de collagène de type IV, de la laminine et de facteurs dérivés du sang, notamment la fibrine et la fibronectine. Le renouvellement de la MEC est orchestré par l'équilibre entre l'expression des métalloprotéinases matricielles (MMP) et de leurs inhibiteurs (*tissue inhibitors of metalloproteinases* [TIMP]). Les fibroblastes localisés dans la membrane basale sont activés en présence de cytokines libérées par les éosinophiles, les ILC2 et notamment l'IL-13, TGF- β , l'ostéopontine, l'activine-A et les protéines morphogénétiques

osseuses. L'augmentation du nombre de cellules musculaires lisses peut être la cause et la conséquence de l'inflammation au cours de l'asthme. Elles peuvent produire des niveaux élevés de cytokines inflammatoires et de facteurs de croissance, tels que le GM-CSF, l'IL-1 β , l'IL-5, l'IL-6, l'IL-8, l'éotaxine, le bFGF, le PDGF-B et le VEGF [7].

Neurorégulation

Le système nerveux autonome participe à la physiopathologie de l'asthme par des effets directs sur la différente structure des voies respiratoires (glandes muqueuses, muscle lisse et vaisseaux bronchiques, etc.) et par des effets sur les cellules inflammatoires. Le dysfonctionnement neuronal peut intéresser le système cholinergique, adrénergique et le système non adrénergique non cholinergique.

Système nerveux cholinergique

L'acétylcholine est le principal neuromédiateur et agit via deux types de récepteurs :

- nicotiniques, dont l'activation a un effet relaxant sur le muscle lisse et anti-inflammatoire ;
- muscariniques (M1, M3), dont l'activation entraîne la contraction des fibres musculaires lisses, la sécrétion de mucus et une vasodilatation.

Il existe des récepteurs à l'acétylcholine de type muscariniques et nicotiniques sur les cellules inflammatoires impliqués dans l'asthme, permettant une interaction entre ces cellules et le système nerveux autonome.

Système adrénergique

Il innervait les glandes sous-muqueuses, les vaisseaux artériels bronchiques. Il agit sur le muscle lisse bronchique surtout de manière indirecte par la stimulation glandulaire qui entraîne la libération d'adrénaline et de noradrénaline. Ces médiateurs stimulent les récepteurs α et β . La stimulation des récepteurs α 1 provoque une bronchoconstriction et une majoration de la sécrétion du mucus. Alors que la stimulation des récepteurs β aboutit à une bronchodilatation, une inhibition de la prolifération du muscle lisse, de la dégranulation mastocytaire et une augmentation de l'épuration mucociliaire.

Système non adrénergique non cholinergique

Ce système est subdivisé en système inhibiteur non adrénergique non cholinergique (*non-adrenergic non-cholinergic inhibitory* [NANCI]) et en système excitateur non adrénergique non cholinergique (*non-adrenergic, non-cholinergic excitatory* [NANCe]). Le NANCi agit surtout au niveau des bronches proximales sur les vaisseaux, le muscle bronchique et les cellules muqueuses, principalement via le peptide vasoactif intestinal (*vasoactive intestinal peptide* [VIP]) et entraîne une bronchodilatation. Le NANCe agit sur le muscle lisse bronchique, les vaisseaux et sur les cellules inflammatoires via les tachykinines

(substance P, neurokinines A et B, neuropeptide Y). Il induit une bronchoconstriction, une vasodilatation et un effet proinflammatoire.

Épidémiologie

Prévalence

En France, la prévalence de l'asthme est estimée à 6,7 % en 2006; elle était de 5,8 % en 1998 [8]. L'asthme atteint plus de 4 millions de Français et est responsable de plus de 60 000 séjours hospitaliers/an; 15 à 20 % des asthmes sont d'origine professionnelle [9]. Il existe des disparités sociales avec une plus forte prévalence d'asthme, plus souvent mal contrôlée chez les personnes les plus défavorisées [8].

Il existe des variations géographiques de la prévalence de l'asthme. Certains pays ont une prévalence élevée : Royaume-Uni (7,5 à 8,4 %), Nouvelle-Zélande (9 à 11,3 %), Australie (11,9 %). D'autres pays ont une prévalence basse : Islande (3,4 %), Grèce (2,9 %) [10].

L'asthme a une prépondérance masculine de chez le patient de moins de 15 ans (sex-ratio de 1,5 à 3,3), puis la maladie devient plus fréquente chez les femmes (sex-ratio < 1) [8].

Les premiers symptômes d'asthme apparaissent dans 75 % des cas avant l'âge de 20 ans; il s'agit le plus souvent d'asthme allergique; un second pic d'apparition de la maladie se situe aux alentours de la cinquantaine [10]. L'asthme de l'enfant devient asymptomatique à l'âge adulte dans 30 à 40 % des cas. Les facteurs prédictifs de la persistance de l'asthme sont sa sévérité, son début précoce, son caractère allergique, une puberté précoce et un surpoids.

Mortalité

Les données de l'agence nationale Santé publique France montrent qu'en 2014, 851 décès par asthme sont survenus, soit un taux de mortalité de 1,3/100 000 habitants (hors Mayotte) [9]. Ce taux diminue régulièrement depuis 1980. L'âge médian des personnes décédées est de 78 ans. La mortalité par asthme est principalement liée à l'absence de traitement de fond et au retard de prise en charge des exacerbations aiguës; les autres facteurs de risque de décès par asthme sont des antécédents d'asthme aigu grave durant l'année précédant le décès et les désordres psychosociaux (alcoolisme, dépression, troubles psychologiques) [10].

Impact socioéconomique

L'asthme entraîne une altération de la qualité de vie avec un impact sur la vie sociale, les activités physiques et de loisir. L'importance du handicap est proportionnelle à la sévérité de l'asthme. Il engendre des coûts directs liés aux soins et indirects liés à l'absentéisme scolaire et professionnel. La moitié des dépenses est liée à la prise en charge des patients asthmatiques sévères qui représentent 5 % de tous les patients asthmatiques. Les données de l'enquête

« Santé et protection sociale » réalisée en Île-de-France en 2000, sur un échantillon de 1 793 patients de 10 à 44 ans, ayant consommé au moins un médicament antiasthmatique, ont montré que le coût global de la prise en charge de l'asthme était de 722 € par patient, dont 287 € pour les hospitalisations et 434 € pour les dépenses en soins ambulatoires [11].

Facteurs favorisant le développement d'un asthme

Le développement de l'asthme est lié à l'interaction entre facteurs génétiques et environnementaux. Les facteurs génétiques pourraient déterminer la variabilité individuelle de réponse aux facteurs environnementaux qui peuvent eux-mêmes moduler l'expression des gènes.

Facteurs génétiques

Le risque d'asthme chez l'enfant augmente s'il existe des antécédents dans la famille. Ce risque est de 5 % en l'absence d'antécédents familiaux, de 10 % en présence d'un oncle, neveu ou nièce asthmatique, de 25 % si un des deux parents, un frère ou une sœur, est asthmatique, de 50 % si les deux parents le sont, de 35 % en cas de jumeaux hétérozygotes et 75 % s'ils sont homozygotes [12]. La génétique intervient également dans la détermination du phénotype et la sévérité de l'asthme. Ainsi, une personne qui a des antécédents d'asthme sévère dans la famille a plus de risque de développer un asthme sévère. Au cours des dernières années, les études génétiques ont identifié 128 loci génétiques indépendants associés à l'asthme [13]. L'asthme débutant dans l'enfance est associé à un locus sur le chromosome 17q21. Les gènes associés au développement de l'asthme allergique sont classés en trois catégories : les gènes influençant la composante immune, ceux influençant les voies inflammatoires et les gènes affectant le remodelage des voies respiratoires. *ADAM33* (*a disintegrin and metallopeptidase 33*) est un gène de susceptibilité à l'asthme ; son activation induit la libération de facteurs de croissance, module l'expression des récepteurs de surface des cellules, permet la différenciation et la prolifération des cellules mésenchymateuses et du muscle lisse des voies respiratoires ce qui est associé à la gravité et la persistance de l'asthme ainsi qu'au déclin de la fonction respiratoire [7].

Épigénétique

L'épigénétique correspond à l'ensemble des modifications réversibles et transmissibles qui agissent sur le génome sans en modifier la séquence. Elle étudie les changements phénotypiques héréditaires, causés par des facteurs environnementaux et/ou métaboliques. Les changements épigénétiques peuvent persister sur plusieurs générations et constituer un héritage des parents à la descendance. Les mécanismes épigénétiques comprennent la méthylation de l'ADN et la modification chimique (acétylation, phosphorylation des histones et des structures chromatinienues). Ces mécanismes constituent un lien entre les facteurs génétiques et environnementaux. Certains facteurs environnementaux tels que

la fumée de tabac, les polluants atmosphériques, en particulier les particules en suspension (*particulate matter* [PM]) dont le diamètre est inférieur à 2,5 µm (PM 2,5) influent sur les profils de méthylation pendant la période prénatale [14, 15]. Les modifications de la méthylation de l'ADN ont été associées à l'atopie et aux taux sériques d'IgE totales [15].

Facteurs environnementaux

Allergènes

L'asthme allergique est déclenché par l'exposition à des aéroallergènes. Le risque de développer un asthme est plus élevé en cas de sensibilisation précoce à des allergènes multiples.

Microbiome

Par technique génétique, une communauté microbienne métaboliquement active a été mise en évidence dans les voies respiratoires inférieures des personnes en bonne santé. Il s'agit principalement de *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* et *Actinobacteria*. Ces micro-organismes et leur écosystème constituent le microbiome pulmonaire. Les interactions entre le microbiote et l'hôte confèrent des avantages mutuels (symbiose). En cas d'asthme, la composition et la diversité du microbiote pulmonaire et nasal sont affectées (dysbiose) [16]. Le microbiote des voies respiratoire module l'inflammation bronchique, modifie la perméabilité de l'épithélium des voies respiratoires aux allergènes et aux polluants. Il influe le risque d'infection et d'exacerbation d'asthme [17]. Le microbiote apparaît aussi impliqué dans le phénotype de l'asthme et sa sévérité. Les patients présentant un asthme sévère à éosinophiles ont une charge bactérienne et une diversité plus faibles au brossage bronchique [16]. Le microbiote des voies respiratoires est significativement moins divers dans l'asthme neutrophile que dans l'asthme éosinophile [18].

Le rôle du microbiome intestinal en début de vie est suspecté dans le développement de l'asthme infantile. Certains facteurs de l'environnement de l'enfant tels que le fait de vivre dans des environnements riches en microbes ou avoir une alimentation diversifiée semblent protecteurs. Le mode d'accouchement a une influence : l'accouchement par voie vaginale a un effet protecteur vis-à-vis de l'asthme tandis que la césarienne a un effet favorisant. La prise d'antibiotiques par la mère pendant la grossesse ou dans la petite enfance perturbe le microbiote. Une dysbiose précoce du microbiote intestinal est associée à un risque accru d'asthme plus tard dans la vie : il s'agit de l'axe intestin-poumon [16, 17, 19].

Infections respiratoires

La colonisation bactérienne des bronches avant l'âge de 12 mois par *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* ou *Haemophilus influenzae* ainsi que les infections virales précoces, principalement dues au rhinovirus ou au virus respiratoire syncytial sont associées à un profil immunitaire de type Th2 et un risque accru de développement ultérieur d'asthme.

Polluants

Les principales sources de pollution de l'air extérieur sont le trafic automobile, l'industrie, l'activité urbaine, commerciale et agricole. Ils émettent du dioxyde d'azote et de soufre (NO₂, SO₂), du monoxyde de carbone (CO), du benzène, du plomb, les particules (PM), etc. Les sources de pollution de l'air intérieur sont les polluants provenant de l'air extérieur, de foyers de combustion (cuisinière, chaudière), de composés organiques volatils provenant de matériaux de construction, de décoration et d'ameublement, de produits ménagers, etc. (voir [chapitre 13](#)).

L'exposition aux polluants est un facteur de risque d'exacerbation d'asthme. Les polluants agissent au niveau des voies respiratoires par différents mécanismes (inflammation, stress oxydant, etc.). Ainsi, l'inhalation de particules diesel favorise une réponse inflammatoire de type Th2 et la synthèse d'IgE spécifiques. La respiration du SO₂ peut entraîner un bronchospasme par la stimulation des récepteurs muscariniques. L'exposition en période pré- et postnatale à des particules en suspension d'un diamètre inférieur à 10 µm (PM10) et au NO₂ est associée à un risque de développement d'asthme chez l'enfant avec une réponse inflammatoire à tropisme Th2 [20].

Tabac

La fumée de tabac expose au risque d'hyperréactivité bronchique, de mauvais contrôle de l'asthme, de résistance à la corticothérapie inhalée et de déclin de la fonction respiratoire. L'inflammation est à prédominance neutrophile avec des médiateurs de types IL-8, IFN-γ et TNF-α. Les expositions au tabagisme maternel en période prénatale et au tabagisme passif constituent des facteurs de risque majeurs de développement d'un asthme chez l'enfant [21].

L'attention est portée sur l'utilisation croissante de la cigarette électronique (e-cigarette) et l'asthme chez les adultes qui n'ont jamais fumé et en population pédiatrique [22, 23]. L'e-cigarette est un appareil fonctionnant sur batterie constitué d'un atomiseur et d'un réservoir contenant l'e-liquide qui est composé de nicotine, d'arômes, de propylène glycol et glycérine végétale. L'e-liquide est chauffé pour former des aérosols qui sont inhalés par le consommateur. Le chauffage entraîne la décomposition thermique du propylène glycol et de la glycérine végétale et produit de l'acroléine, du formaldéhyde et l'acétaldéhyde qui ont des toxicités respiratoires connues et à l'origine d'exacerbations aiguës d'asthme [24]. Les arômes utilisés sont des produits chimiques qui peuvent induire une irritation bronchique de la même manière.

Facteur professionnel

Voir ci-dessous partie consacrée à l'asthme professionnel.

Obésité et facteur nutritionnel

L'obésité est un facteur de risque de survenue d'un asthme d'autant plus marqué si les sujets sont de sexe féminin [25]. La consommation d'un régime alimentaire riche en acides gras saturés, en boissons sucrés et pauvre en fruits et légumes est associée à une augmentation de l'incidence de l'asthme et ce indépendamment de l'IMC.

Diagnostic, phénotypes, comorbidités et formes particulières

Diagnostic positif

Le diagnostic d'asthme peut être posé chez un patient présentant des signes cliniques et auscultatoires typiques d'un asthme ou évoqué chez un patient asymptomatique au moment de la consultation sur la base d'une histoire clinique compatible et la recherche d'une obstruction bronchique variable par les explorations fonctionnelles respiratoires.

Clinique

L'interrogatoire est un élément essentiel du diagnostic. Les éléments cliniques à rechercher sont une toux, une dyspnée, des sifflements (râles sibilants), une oppression thoracique et les expectorations perlées de Laennec qui doivent leur nom à leur aspect blanc, luisant, arrondi, semblable à une perle et objectivées surtout en fin d'exacerbation. Il s'agit le plus souvent d'une association de plusieurs symptômes. Les autres symptômes respiratoires tels qu'une douleur thoracique ou une hémoptysie doivent faire envisager un autre diagnostic ou une forme particulière de l'asthme. Les facteurs déclenchant sont variés : allergènes, tabac, pollution, odeurs fortes, exercice physique, froid, rire, pleurs, stress, émotion, certains médicaments (AINS, β -bloquants), etc. Les symptômes sont réversibles, de façon spontanée ou après prise d'un traitement. Les symptômes sont chroniques, variables en intensité et dans le temps, avec souvent une aggravation le soir et au petit matin.

L'interrogatoire oriente vers le phénotype de l'asthme en identifiant l'âge de début des symptômes, l'existence d'un terrain atopique familial ou personnel, les circonstances déclenchantes, la périodicité des crises pendant l'année, l'association à une polyposse nasale, une intolérance aux AINS, etc.

L'examen clinique recherchera l'existence, de râles sibilants, d'une rhinite, polyposse, conjonctivite, dermatite atopique, etc.

Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)

Spirométrie

La spirométrie est un examen de la fonction respiratoire qui permet de mesurer à l'aide d'un spiromètre les volumes et les débits respiratoires mobilisables maximaux, inspirés et expirés. Elle permet d'évaluer la fonction pulmonaire, de suivre l'évolution des maladies à retentissement respiratoire et l'efficacité des mesures thérapeutiques. Elle a une valeur pronostique dans certaines affections respiratoires dont la maladie asthmatique. La méthode de réalisation et les critères d'évaluations de la spirométrie sont standardisés et régulièrement mis à jour par l'American Thoracic Society (ATS) et l'European Respiratory Society (ERS) [26]. Les résultats sont représentés par la courbe débit/volume (figure 7.2).

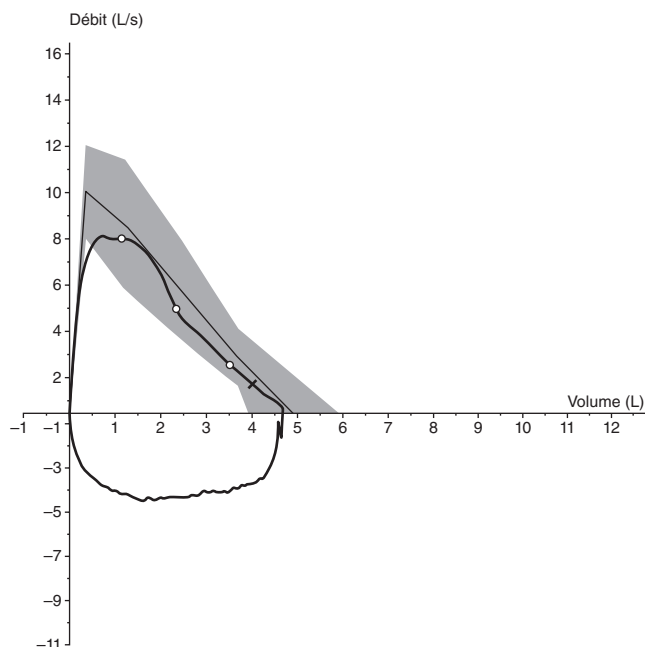


FIGURE 7.2. Courbe de spirométrie normale (zone grisée : zone de normalité).

La spirométrie est un examen essentiel pour le diagnostic et le suivi de l'asthme. Les mesures les plus pertinentes lors de l'exploration de cette maladie sont :

- la capacité vitale forcée (CVF), qui correspond au volume délivré pendant une expiration brusque, la plus forte et la plus complète possible après une inspiration profonde;
- le volume maximal expiré lors de la première de la manœuvre expiratoire forcée (volume expiratoire maximal seconde [VEMS]);
- le rapport de Tiffeneau (VEMS/CVF);
- le débit expiratoire de pointe (DEP);
- les débits expiratoires moyens à 25 % (DEM 25), 50 % (DEM 50) et 75 % (DEM 75) de la CVF ainsi que le débit moyen entre 25–75 % de la CVF (DEM 25–75).

La Société de pneumologie de langue française (SPLF) recommande la réalisation d'une spirométrie devant toute suspicion d'asthme [27]. Elle est réalisée de préférence si l'état du patient le permet, avant l'initiation d'un traitement antiasthmatique. La spirométrie de base peut être normale dans l'asthme contrôlé. Si elle est réalisée au moment d'une perte de contrôle, elle met en évidence une baisse des débits expiratoires. L'asthme dans sa forme typique se caractérise par un trouble ventilatoire obstructif (TVO) qui est défini par un rapport de Tiffeneau (VEMS/CVF) inférieur à 0,7. L'aspect de la courbe expiratoire en spirométrie est caractéristique en cas de TVO avec une forme concave (figure 7.2).

S'il existe un TVO à la spirométrie de base, il convient d'étudier la réversibilité après inhalation de β_2 -agonistes. La réversibilité se définit par une courbe débit-volume qui se normalise partiellement ou complètement après traitement (figure 7.3). La **réversibilité** est dite **significative** lorsqu'il y a une amélioration du VEMS de plus 200 mL et 12 % par rapport à la valeur initiale, 10 à 15 minutes après inhalation de 2 à 4 bouffées de β_2 -agonistes (200 à 400 μ g d'équivalent salbutamol). La **réversibilité est complète** lorsqu'il y a une normalisation du rapport de Tiffeneau après inhalation des β_2 -agonistes. La réversibilité complète est caractéristique de l'asthme et permet de le différencier de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) au cours de laquelle le TVO est incomplètement réversible. La mise en évidence d'une réversibilité peut être perturbée dans certaines situations : asthme avec remodelage bronchique, des mesures faites en fin de journée, une infection respiratoire et la prise récente de bronchodilatateurs. Les β_2 -agonistes doivent être arrêtés avant la réalisation du test de réversibilité : au moins 4 heures avant pour ceux de courte durée d'action, au moins 24 heures avant pour ceux de longue durée d'action et 36 heures pour ceux de très longue durée d'action (nécessitant une seule prise quotidienne).

En l'absence de réversibilité aux β_2 -agonistes, un test thérapeutique avec des corticoïdes peut être réalisé : il consiste à prescrire une corticothérapie inhalée (CSI) pendant 4 semaines ou une corticothérapie systémique (0,5 mg/kg/j) pendant 2 semaines, et à contrôler le VEMS au terme de cette période; une variabilité de ce dernier par rapport à la valeur initiale est significative s'il y a une majoration de 12 % et de 200 mL sous CSI (corticostéroïdes inhalés) ou de 20 % sous corticothérapie systémique.

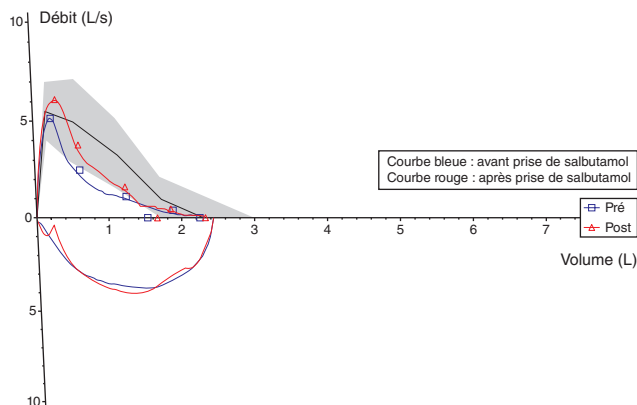


FIGURE 7.3. Courbe de spirométrie, trouble ventilatoire obstructif (courbe bleue) avec réversibilité significative (courbe rouge).

Débit expiratoire de pointe

Le DEP peut être mesuré grâce à un débitmètre de pointe (figure 7.4). La mesure est simple, rapide et peut être faite par le patient lui-même dans le cadre de l'autosurveillance, par le médecin en consultation. La mesure du DEP est



FIGURE 7.4. Débitmètre de pointe.

utilisée pour le diagnostic d'asthme, le suivi, l'évaluation de la gravité d'une exacerbation et de l'efficacité thérapeutique.

Dans le cadre du diagnostic de l'asthme, la mesure est faite par le patient matin et soir pendant 15 jours ([encadré 7.1](#)). Les valeurs obtenues sont notées sur une fiche dédiée ([figure 7.5](#)) et comparées à la valeur théorique ou à la valeur habituelle du patient en état stable lorsqu'elle est connue. Une variabilité spontanée de plus de 10 % (13 % chez l'enfant de moins de 12 ans) ou de plus de 20 % après administration de bronchodilatateurs oriente vers un diagnostic d'asthme.

Encadré 7.1

Méthode de mesure du débit expiratoire de pointe par débitmètre

- Tenez l'appareil horizontalement en prenant garde à ce que vos doigts ne touchent pas le curseur et ne bouchent pas les orifices à l'extrémité.
- Tenez-vous debout de préférence, inspirer profondément puis portez l'appareil à la bouche, soufflez aussi fort et vite que possible en maintenant bien les lèvres serrées autour de l'embout.
- Ramenez le curseur à zéro et recommencez 2 ou 3 fois la mesure comme citée ci-dessus.
- Noter la meilleure mesure sur le graphique gradué.
- Faites ces mesures 2 ou 3 fois par jour selon la prescription de votre médecin.
- Vous pouvez également effectuer une mesure supplémentaire en cas de gêne respiratoire.

Date																			
Heure																			
mm	Matin	Midi	Soir	Matin	Midi	Soir	Matin	Midi	Soir	Matin	Midi	Soir	Matin	Midi	Soir	Matin	Midi	Soir	
700																			
650																			
600																			
550																			
500																			
450																			
400																			
350																			
300																			
250																			
200																			
150																			
100																			

FIGURE 7.5. Feuille de recueil des mesures du DEP.

Tests de provocation bronchique

Les tests de provocation bronchiques ne sont pas indiqués lorsque la probabilité diagnostique de l'asthme est élevée (bilan clinique et fonctionnel fortement évocateur) et sont proposés en cas de doute diagnostique (voir [fiche focus 1](#)).

Explorations allergologiques

La SPLF recommande de réaliser une enquête allergologique chez tout asthmatique de plus de 3 ans. L'identification d'une sensibilisation à un allergène par prick-tests ou présence d'IgE spécifiques associé à une histoire clinique compatible est essentielle pour le diagnostic et le traitement de l'asthme allergique (voir [chapitre 4](#)).

Imagerie thoracique

L'imagerie thoracique peut être normale ou révéler des anomalies : épaississement des parois bronchiques, distension thoracique qui se manifeste à la radiographie par un aspect quadrangulaire du thorax, aplatissement et abaissement des coupes diaphragmatiques, aspect horizontal des côtes et élargissement des espaces intercostaux. Ces anomalies radiologiques peuvent se rencontrer dans d'autres pathologies respiratoires telle que la BPCO. Il n'y a pas d'anomalies radiologiques spécifiques de l'asthme. La réalisation d'une imagerie thoracique (radiographie ou de préférence un scanner thoracique) permet d'éliminer certains diagnostics différentiels (corps étranger, carcinome bronchique, etc.), une infection respiratoire, un pneumothorax ou pneumomédiastin qui peuvent être des complications d'une exacerbation d'asthme et de rechercher des arguments en faveur d'une forme clinique particulière telle qu'un poumon éosinophile.

Diagnostics différentiels

Lors du bilan initial d'un asthme ou en cas d'asthme difficile à contrôler, et avant toute escalade thérapeutique, il convient d'éliminer les diagnostics différentiels dont les principaux chez l'adulte sont les suivants.

Bronchopneumopathie chronique obstructive

La BPCO se caractérise par une diminution des débits aériens incomplètement réversible, d'apparition lente et progressive, associée à une réponse inflammatoire anormale des poumons à des substances nocives gazeuses ou particulaires et des signes extraréspiratoires (nutritionnels, inflammation systémique, etc.). L'âge de début de la BPCO est souvent plus tardif que celui de l'asthme. La dyspnée est plus constante, apparaît surtout à l'effort, parfois associée à une bronchite chronique qui correspond à une toux et des expectorations 3 mois/an, pendant au moins 2 années consécutives. La BPCO se distingue de l'asthme par ses facteurs de risque, principalement une exposition au tabagisme, à la combustion de biomasse et aux facteurs professionnels (agriculture). Le TVO lors de la réalisation des EFR apparaît plutôt fixé, peu ou pas réversible, la fonction respiratoire tend à se dégrader avec le temps et peut s'associer à une altération du transfert du monoxyde de carbone (TLCO) en cas d'emphysème ou d'hypertension pulmonaire associés. L'imagerie thoracique peut montrer un emphysème et une distension thoracique. Il est parfois très difficile de distinguer la BPCO de l'asthme, notamment lorsque l'asthme est vieilli ou lorsqu'existe un tabagisme important.

Obstruction des voies respiratoires

L'obstruction tumorale des voies respiratoires peut se manifester par une dyspnée, des sifflements et un TVO à la spirométrie, signes permanents et non réversibles. La réalisation d'une imagerie thoracique est systématique dans la démarche diagnostique initiale d'un asthme.

D'autres causes de sténose ou d'obstruction trachéobronchique peuvent entraîner des manifestations cliniques et fonctionnelles similaires à l'asthme : polychondrite atrophique, laryngo-trachéo-bronchomalacie, bronchiolites, amyloïdose bronchique, corps étrangers, trachéites infectieuses, compressions extrinsèques tumorales ou ganglionnaires, sténoses postintubation ou post-trachéotomie. Leur diagnostic nécessite la réalisation d'un scanner thoracique et d'une fibroscopie bronchique.

Bronchectasies ou dilatations des bronches

Les dilatations de bronches se manifestent par une bronchorrhée, une toux, une dyspnée d'effort et des hémoptysies. Ces manifestations chroniques peuvent être émaillées d'épisodes aigus, le plus souvent d'origine infectieuse qui s'associent à un bronchospasme. Les EFR peuvent objectiver un TVO peu ou pas réversible et parfois un trouble ventilatoire mixte. Le diagnostic est confirmé par scanner thoracique. Les bronchectasies peuvent être associées à l'asthme, par exemple en cas d'aspergillose bronchopulmonaire allergique.

Sarcoïdose médiastinopulmonaire

La sarcoïdose peut se présenter sous la forme de manifestations cliniques respiratoires asthmatiques associées à un TVO. Cette situation rare est associée à un mauvais pronostic de la maladie. L'obstruction bronchique peut résulter de

plusieurs mécanismes : granulomes bronchiolaires ou péribronchiolaires, sténose proximale avec atteinte endobronchique, compression extrinsèque par des adénopathies hilaires et médiastinales, distorsion bronchique secondaire à la fibrose pulmonaire, bronchospasme, bronchomalacie, etc.

Syndrome d'hyperventilation ou respiration dysfonctionnelle

Le syndrome d'hyperventilation est défini par une ventilation alvéolaire supérieure à la ventilation nécessaire aux besoins métaboliques et aux contraintes mécaniques de l'organisme. Il se caractérise par une alcalose respiratoire avec hypocapnie, un taux de bicarbonate bas à la gazométrie et une spirométrie normale au repos (pas de TVO). Le test d'hyperventilation permet de le reproduire. Le syndrome d'hyperventilation peut être secondaire à un asthme et fait suite à l'hypoxémie secondaire aux anomalies des rapports ventilation/perfusion et aux contraintes mécaniques induites par l'obstruction bronchique liée à l'asthme [28]. Il peut aussi s'agir d'une hyperventilation inappropriée ou idiopathique. Le diagnostic est suspecté en utilisant le questionnaire de Nijmegen et sera confirmé par la réalisation des explorations fonctionnelles au repos et à l'exercice. Le syndrome d'hyperventilation associé à un asthme entraîne une perte de contrôle et nécessite une prise en charge par kinésithérapie respiratoire.

Dyskinésie ou dysfonctionnement des cordes vocales

La dyskinésie des cordes vocales (DCV) consiste en une adduction paradoxale (pendant l'inspiration) et intermittente des cordes vocales [29]. Elle se manifeste par des épisodes répétés de dyspnée inspiratoire, diurne qui peuvent aller jusqu'à la détresse respiratoire sévère nécessitant une intubation ou une trachéotomie. La dyspnée peut être associée à un stridor (bruit inspiratoire), un sifflement laryngé, des apnées volontaires, une perte de connaissance et peut mimer une exacerbation d'asthme. La spirométrie réalisée pendant la crise, montre parfois un aspect tronqué en dents de scie de la courbe inspiratoire. Le diagnostic est confirmé à l'examen laryngé ou à la nasofibroscopie en mettant en évidence l'adduction paradoxale des cordes vocales lors de l'épisode aigu ou lors d'un test de provocation par exposition aux facteurs déclenchants habituels (effort, rire, etc.).

Œdème aigu du poumon

L'œdème aigu du poumon peut se manifester, particulièrement chez le sujet âgé, par des épisodes répétés de dyspnée aiguë avec râles sibilants et simuler une exacerbation d'asthme. Le contexte d'insuffisance cardiaque gauche, de pathologie valvulaire (rétrécissement mitral), avec un tableau associant une orthopnée, des crépitations bilatéraux, un aspect radiologique compatible avec un épanchement pleural bilatéral, un syndrome interstitiel des apex, des opacités périhilaires, une majoration des BNP (*brain natriuretic peptide*) permet de suspecter le diagnostic qui est confirmé par l'échographie transthoracique.

Embolie pulmonaire

La maladie thromboembolique chronique peut se manifester par des épisodes répétés de dyspnée aiguë associée à un bronchospasme. Sa gravité fait d'elle un diagnostic qui doit être systématiquement évoqué.

Phénotypes et endotypes

L'asthme est une maladie hétérogène : des phénotypes (caractéristiques cliniques et fonctionnelles) et endotypes (caractéristiques physiopathologiques, biologiques et moléculaires) ont été proposés comme moyen de distinguer les groupes de patients. Ce phénotypage est désormais intégré à la pratique clinique et peut être utilisé pour proposer une prise en charge personnalisée, particulièrement dans l'asthme sévère, pour guider les biothérapies qui ciblent des molécules spécifiques et les voies inflammatoires impliquées dans la pathogenèse de l'asthme.

Asthme T2

L'asthme T2 est l'endotype le plus fréquemment rencontré dans l'asthme. Ces biomarqueurs sont : les IgE sériques totales et spécifiques, les éosinophiles dans le sang et l'expectoration. Il regroupe les phénotypes suivants : asthme allergique ou atopique, asthme éosinophile non allergique et syndrome de Fernand-Widal.

Asthme allergique ou atopique

L'asthme allergique ou atopique est la forme la plus fréquente. Il est souvent à début précoce. Il peut être précédé dans la première enfance par une dermatite atopique. Une rhinoconjonctivite allergique peut précéder l'apparition de sifflements respiratoires. Il conviendra de chercher des antécédents familiaux de maladies atopiques et une sensibilisation aux allergènes de l'environnement (pneumallergènes voire trophallergènes). Cette forme peut s'accompagner d'une élévation du taux d'éosinophiles dans le sang et les expectorations, du taux des IgE totales et spécifiques. Une augmentation de la fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO) signe un état inflammatoire bronchique. La fonction respiratoire est normale lorsque l'asthme est contrôlé et le TVO est le plus souvent réversible sous traitement bronchodilatateur avec parfois normalisation du VEMS. Chez ces patients, il existe une bonne réponse aux corticoides inhalés (CSI). Il est possible d'observer une régression totale des symptômes d'asthme à l'adolescence avec parfois une hyperréactivité bronchique persistante.

Asthme éosinophile non allergique

L'asthme éosinophile non allergique survient plus tardivement chez l'adulte. Il peut être associé à une polyposse nasale. L'asthme est souvent sévère avec des exacerbations fréquentes et une résistance aux CSI. Les seuils retenus pour le diagnostic d'asthme éosinophile sont un taux d'éosinophiles de plus de 3 % des cellules dans les expectorations et/ou une éosinophilie sanguine ≥ 300 cellules/mL [30]. Le taux des éosinophiles est abaissé lors de l'utilisation de corticostéroïdes systé-

miques. Il est variable dans le temps et dans la même journée. Le GINA préconise de répéter les mesures au moins 3 fois avant de conclure à un asthme non T2.

Syndrome de Fernand-Widal

Voir [chapitre 6](#).

Asthme non T2

Asthme neutrophile

L'asthme neutrophile débute à l'âge adulte. Il représente 25 % des patients asthmatiques symptomatiques [31]. Il est associé à un taux élevé des polynucléaires neutrophiles dans les expectorations (> 6 %). Il est souvent sévère avec une fonction respiratoire altérée et une mauvaise réponse aux corticostéroïdes inhalés et oraux.

Asthme associé au tabagisme

L'asthme associé au tabagisme se caractérise par une élévation du taux de neutrophiles dans les expectorations, une altération de la fonction respiratoire et des exacerbations fréquentes.

Asthme associé à l'obésité

L'asthme associé à l'obésité chez l'adulte est d'apparition tardive, non atopique, à prédominance féminine, avec des exacerbations fréquentes, des symptômes sévères et une fonction respiratoire préservée [32]. Il se caractérise par un stress oxydatif, une inflammation à neutrophiles, une élévation du taux d'IL-6 sanguin et une modification de la mécanique ventilatoire.

Asthme chez les personnes âgées

L'asthme du sujet âgé apparaît après l'âge de 50 ans et souvent après 65 ans. Il est associé à une élévation du taux de neutrophiles dans les expectorations et est résistant aux CSI. Le principal diagnostic différentiel est celui de la dysfonction cardiaque gauche.

Comorbidités

Des comorbidités peuvent être associées à l'asthme et contribuer à son mauvais contrôle et sa sévérité.

Rhinite allergique

Voir [chapitre 6](#).

Sinusite avec ou sans polypose nasale

Une rhinosinusite chronique voire une polypose nasale sont à rechercher systématiquement chez un patient asthmatique. L'obstruction nasale qui en résulte favorise

une respiration buccale et une exposition des voies respiratoires basses aux allergènes et autres aérocontaminants incriminés dans l'asthme (voir [chapitre 6](#)).

Reflux gastro-œsophagien

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) peut stimuler les voies nerveuses impliquées dans le bronchospasme via un réflexe vagovagal. Par ailleurs, l'inhalation de sécrétions gastriques acides peut entraîner une inflammation bronchique. D'autre part, l'asthme contribue à la relaxation du sphincter œsophagien inférieur et favorise le RGO.

Obésité

L'obésité est un facteur de risque de développement et de sévérité de l'asthme, de son mauvais contrôle et de sa résistance à la corticothérapie. L'asthme est amélioré par la perte pondérale [33]. D'un point de vue fonctionnel, l'obésité diminue la compliance pulmonaire qui est la capacité du poumon à se distendre à l'inspiration, les volumes pulmonaires (VEMS, DEP, CRF), entraîne l'obstruction des petites voies aériennes et favorise l'hyperréactivité bronchique. L'obésité est associée à d'autres comorbidités de l'asthme telles que le RGO, l'anxiété-dépression et le syndrome d'apnée du sommeil. Par ailleurs, l'asthme peut contribuer à l'obésité par la réduction de l'activité physique et la consommation excessive de corticostéroïdes oraux (CSO).

Syndrome d'apnée obstructif du sommeil

Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) est défini par la survenue d'épisodes répétés d'apnées ou d'hypopnées durant le sommeil, liés à une occlusion des voies aériennes supérieures. Il en résulte une hypoxémie intermittente nocturne et une fragmentation du sommeil. L'asthme aggrave le SAOS par l'obstruction bronchique. Les symptômes d'asthme apparaissent souvent la nuit et peuvent nuire à la qualité du sommeil. Par ailleurs, le SAOS peut aggraver l'asthme par des effets directs comme l'inflammation systémique, l'hypoxémie intermittente et la fragmentation du sommeil.

Allergie alimentaire

L'allergie alimentaire est un facteur de risque d'asthme aigu grave [8]. Les allergènes le plus souvent incriminés sont l'arachide et les fruits à coque. La réaction allergique peut survenir après à l'ingestion ou lors de l'inhalation de protéines alimentaires. L'allergie alimentaire peut être responsable d'asthme d'effort en particulier par consommation de farine de blé (voir [chapitre 9](#)).

Anxiété-dépression

La dépression peut contribuer au mauvais contrôle de l'asthme du fait d'une moins bonne observance du traitement de fond, du suivi et de l'autosurveillance.

L'anxiété peut s'accompagner d'une hyperventilation, d'une majoration de la dyspnée, de troubles de la perception des symptômes d'asthme et d'exacerbations.

Formes particulières

L'asthme peut s'intégrer dans le cadre du tableau clinique d'un poumon éosinophile. Cette forme clinique est rare. Elle se rencontre lors de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique, la pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite. Ce diagnostic doit être évoqué devant un asthme difficile à contrôler, associé à une hyperéosinophilie sanguine (supérieur à 1 G/L et souvent à 1,5 G/L) et/ou alvéolaire (taux d'éosinophiles dans le lavage bronchoalvéolaire [LBA] supérieur à 25 %) et la présence d'infiltrats pulmonaires caractéristiques en imagerie thoracique.

Aspergillose bronchopulmonaire allergique

L'ABPA est une affection bronchopulmonaire de mécanisme immunologique induite par l'*Aspergillus fumigatus*, ou moins fréquemment un autre type d'*Aspergillus* voire d'autres moisissures (*Stemphylium*, *Helminthosporium*, etc.) et porte alors le nom de mycose bronchopulmonaire allergique (MBPA). L'infection aspergillaire au niveau bronchopulmonaire est à l'origine d'autres formes cliniques : bronchite aspergillaire, aspergillome, aspergillose chronique et aspergillose invasive. Ces formes ne se manifestent pas par un asthme.

La prévalence de l'ABPA en France chez les patients asthmatiques a été évaluée à environ 2,5 % en 2016 [34]. L'*Aspergillus* se développe sur les matières organiques en décomposition (sol, compost, foin, denrées alimentaires, etc.). Son développement est variable selon la nature des substrats et les conditions physiques (température, hygrométrie, pH, oxygène). Ses spores se disséminent dans l'air. L'ABPA est favorisée par une affection bronchopulmonaire préexistante (asthme, BPCO, mucoviscidose, etc.), un déficit immunitaire et des facteurs génétiques. La réaction immunitaire fait intervenir une immunité innée et adaptative de type T1 ainsi qu'une réaction d'hypersensibilité I et III vis-à-vis de l'*Aspergillus*. Cette réaction immunitaire mixte va associer, d'une part, une hyperéosinophilie alvéolaire et/ou sanguine, une élévation du taux d'IgE totales, d'IgE spécifiques vis-à-vis d'*Aspergillus* et, d'autre part, une augmentation des anticorps IgG précipitants spécifiques. Le taux des IgE totales est corrélé à l'évolution de la maladie et peut être utilisé pour le suivi de l'ABPA [35]. Les lésions au niveau pulmonaire prédominent au niveau des lobes supérieurs avec une atteinte souvent bilatérale, faite d'infiltrats éosinophiles des parois bronchiques, des granulomes bronchocentrés, des impactions mucoïdes, des bronchectasies, des troubles ventilatoires et de la fibrose. Le scanner thoracique est l'examen de choix pour mettre en évidence ces anomalies. L'altération de l'épithélium bronchique par les protéases d'*Aspergillus*, des éosinophiles et des neutrophiles facilite le contact avec les allergènes, l'inflammation chronique et les exacerbations. Les manifestations cliniques sont celles d'un asthme, le plus souvent sévère,

mal contrôlé associé à d'autres symptômes respiratoires et généraux (expectoration de véritables moules bronchiques, altération de l'état général, hémoptysie, douleur thoracique, etc.). L'exploration fonctionnelle respiratoire peut montrer des anomalies liées à l'asthme (TVO réversible), aux bronchectasies (trouble ventilatoire mixte obstructif et restrictif) ou aux autres complications de l'ABPA telle qu'une atélectasie (trouble ventilatoire restrictif). Le diagnostic se base sur des critères diagnostiques spécifiques ([encadré 7.2](#)) [36].

Le risque évolutif de l'ABPA est lié aux exacerbations, à l'apparition d'hémoptysies, d'une fibrose pulmonaire, d'insuffisance respiratoire et d'hypertension pulmonaire. La prise en charge se fait en milieu spécialisé et nécessite d'identifier les sources de contamination. L'intervention d'un conseiller en environnement intérieur est recommandée. L'asthme doit être contrôlé. Les exacerbations nécessitent habituellement un traitement par corticoïdes systémiques. Les antifongiques azolés (itraconazole, voriconazole) sont surtout utilisés en cas de corticodépendance ou pour prévenir les exacerbations. L'utilisation des biothérapies (anti-IgE, anti-IL5 et anti-IL4R) doit faire l'objet d'une réunion de concertation sur l'asthme sévère. Les bronchectasies et la fibrose pulmonaire font l'objet d'une prise en charge spécifique. Le suivi repose sur les critères cliniques, fonctionnels (EFR), biologiques (dosage IgE totales) et radiologiques. La Haute Autorité de santé (HAS) a publié en 2021 un protocole national de diagnostic et de soins pour une prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins des patients atteints d'APBA (hors mucoviscidose) [34].

Encadré 7.2

Critères diagnostiques d'une ABPA/MBPA hors mucoviscidose

Critères diagnostiques (au moins 6/10 présents)

1. Asthme ou antécédent d'asthme.
2. Éosinophilie sanguine $> 0,5$ G/L.
3. IgE totales ≥ 417 kUI/L.
4. Test cutané positif en lecture immédiate ou IgE sp $\geq 0,35$ kUA/L pour une moisissure filamenteuse.
5. Précipitines ou IgG spécifiques contre une moisissure filamenteuse.
6. Culture positive d'un examen mycologique des expectorations ou d'un LBA.
7. Présence d'hyphes fongiques dans les moules bronchiques.
8. Bronchectasies centrales sur le scanner.
9. Présence ou antécédents de moules bronchiques au niveau des bronches proximales, sur un scanner ou une endoscopie bronchique, et/ou expectoration de moules bronchiques.
10. Mucus hyperdense dans la lumière bronchique sur le scanner.

Asano K, Hebisawa A, Ishiguro T, Takayanagi N, Nakamura Y, Suzuki J, et al. New clinical diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis and its validation. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147 : 1261-8.e5.

Granulomatose éosinophilique avec polyangéite

La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) est une vascularite définie par une inflammation granulomateuse riche en éosinophiles, nécrosante affectant les vaisseaux de petit à moyen calibre. Il s'agit d'une maladie très rare qui apparaît vers l'âge de 30–50 ans sans prédominance de sexe. L'asthme est sévère. Il précède l'apparition de la maladie et peut constituer avec la rhinite chronique les seules manifestations pendant plusieurs années (jusqu'à 10 ans). Apparaissent par la suite une hyperéosinophilie tissulaire, puis les manifestations systémiques (cardiaque, neurologique, rénale, cutanée, digestive, etc.). Il existe souvent une hyperéosinophilie sanguine et/ou alvéolaire. Le taux des IgE totales est élevé dans 75 % des cas. Les anticorps anticytoplasmiques des polynucléaires (ANCA) de type périnucléaire (p-ANCA), de spécificité myéloperoxydase (MPO) sont positifs dans la moitié des cas, leur absence n'élimine pas le diagnostic. L'imagerie thoracique peut montrer un aspect en verre dépoli, parfois nodulaire, des condensations parenchymateuses pulmonaires, parfois migratrices, un épanchement pleural liquidien un épaississement des parois bronchiques. Le traitement est principalement la corticothérapie systémique qui permet d'améliorer l'asthme. Un traitement immunosuppresseur peut être nécessaire dans les formes à mauvais pronostic. Il consiste en 6 bolus de cyclophosphamide relayés par l'azathioprine orale ou du méthotrexate. L'anti-IL5 (mépilizumab) a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication (voir [chapitre 12](#)). Les rechutes sont fréquentes nécessitant parfois une corticothérapie au long cours. Le pronostic est lié à l'atteinte cardiaque.

Pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles ou maladie de Carrington

La PCIE est l'étiologie la plus fréquente du poumon éosinophile en France [37]. La fréquence de l'asthme au cours de la PCIE varie entre 28 et 64 % [38]. Il peut se développer en même temps que la PCIE ou après son diagnostic et s'aggraver par la suite. Il peut persister même après guérison de la maladie. Il existe une prédominance féminine (2/1). La PCIE est diagnostiquée en moyenne à l'âge de 45 ans, une atopie est observée dans 50 % des cas [39]. La PCIE se manifeste par des symptômes subaigus ou chroniques, respiratoires à type de toux, de dyspnée ou de douleur thoracique et des signes généraux (asthénie, fièvre, amaigrissement). L'examen clinique peut mettre en évidence des râles crépitants ou sibilants. L'association à des manifestations extrathoraciques est rare en dehors de la rhinosinusite. Au niveau biologique, il existe une hyperéosinophilie sanguine souvent associée à une majoration du taux des IgE totales et de la protéine C réactive (CRP [*C-reactive protein*]). Une hyperéosinophilie au LBA supérieure à 40 % est un argument diagnostique. L'imagerie thoracique peut montrer un aspect en verre dépoli et/ou des condensations parenchymateuses pulmonaires de localisation apicale et sous-pleurale, parfois migratrices. La présence d'une pleurésie ou d'adénopathies médiastinales est rare. L'exploration fonctionnelle respiratoire peut révéler une hypoxémie avec augmentation

du gradient alvéoloartériel en oxygène, un trouble ventilatoire obstructif ou restrictif avec une baisse du coefficient de TLCO [40]. Le traitement de la PCIE est une corticothérapie systémique à la dose de 0,5 mg/kg/j dégressive sur 6 semaines, après avoir éliminé une origine parasitaire de l'hyperéosinophilie. La corticothérapie permet une résolution clinique, fonctionnelle et radiologique de la maladie en 2 jours à 2 semaines. Les rechutes sont fréquentes.

Traitement et suivi

Principes généraux de la prise en charge de l'asthme

La prise en charge de l'asthme nécessite au préalable un diagnostic rigoureux, une évaluation du retentissement de la maladie (symptômes, fonction respiratoire, exacerbations), la mise en place d'une stratégie thérapeutique et l'évaluation de l'efficacité de cette stratégie pour l'adapter. La tendance actuelle repose sur une prise en charge personnalisée en fonction de l'endotype et du phénotype du patient en utilisant des traitements médicamenteux et non médicamenteux. Les objectifs de la prise en charge d'un patient asthmatique sont les suivants :

- contrôler les symptômes ;
- préserver la qualité de vie du patient ;
- éviter le déclin de la fonction respiratoire ;
- éviter l'absentéisme professionnel et scolaire ;
- limiter le risque d'exacerbation et de mortalité ;
- limiter les effets secondaires du traitement pharmacologique ;
- rendre le patient acteur de sa prise en charge et prendre en considération ses préférences.

Comment évaluer le retentissement de la maladie ?

Évaluer le contrôle

Le contrôle de l'asthme est évalué lors de chaque consultation. Il apprécie l'activité de la maladie sur une période d'une semaine à trois mois. Il est évalué via le questionnaire du GINA [1] également recommandé par l'assurance maladie en France (encadré 7.3). Il existe d'autres questionnaires évaluant le contrôle de l'asthme tel que l'Asthma Control Questionnaire (ACQ) ou l'Asthma Control Test (ACT) disponible gratuitement en ligne (www.asthmacontroltest.com/fr-fr/welcome). Ces questionnaires recherchent la présence de symptômes diurne ou nocturnes liés à l'asthme, la limitation à l'effort et la consommation de bronchodilatateurs de courte durée d'action. En fonction de ses paramètres, l'asthme est dit « bien contrôlé », « partiellement contrôlé » ou « non contrôlé ».

Les facteurs impliqués dans la perte de contrôle de l'asthme peuvent être une exposition environnementale (allergènes, tabac, polluants professionnels ou domestiques, pathogènes respiratoires, etc.) (voir chapitre 13), une erreur diagnostique (voir ci-dessus la partie concernant le diagnostic de l'asthme), une mauvaise observance thérapeutique, une technique d'inhalation défectueuse ou l'existence de comorbidités (polypose, obésité, RGO, SAOS, etc.).

Encadré 7.3**Évaluation du contrôle de l'asthme**

Au cours des quatre dernières semaines, avez-vous présenté :

- des symptômes diurnes liés à l'asthme plus de 2 fois par semaine ?
- des réveils nocturnes ?
- un recours aux médicaments de secours plus de 2 fois par semaine ?
- une limitation des activités liées à l'asthme ?

L'asthme est dit « bien contrôlé » en l'absence de ces éléments.

L'asthme est dit « partiellement contrôlé » en présence de 1 ou 2 de ces éléments.

L'asthme est dit « non contrôlé » en présence de 3 ou 4 de ces éléments.

Global Initiative for Asthma (GINA). 2021 GINA Main Report (<https://ginasthma.org/gina-reports>).

Évaluer la sévérité

La sévérité de l'asthme est jugée sur les besoins thérapeutiques pour maintenir son contrôle durable sur une période de 6 à 12 mois. Ce délai permet de laisser le temps d'agir sur les éléments qui participent au mauvais contrôle de l'asthme.

L'asthme est dit « léger » lorsque la dose de corticostéroïdes inhalés nécessaire pour obtenir ou maintenir un bon contrôle est de 500 µg/j en équivalent béclo-métasone, avec ou sans traitement additionnel. Il est dit « modéré » lorsque cette dose est de 1 000 µg/j et « sévère » lorsqu'elle dépasse 1 500 µg/j ou lorsqu'il nécessite un traitement du palier 5.

Évaluer la fonction respiratoire

La fonction respiratoire est évaluée lors du diagnostic de l'asthme et régulièrement lors des consultations de suivi. Une spirométrie est réalisée 1 à 3 mois après chaque modification thérapeutique, tous les 3 à 6 mois en cas d'asthme sévère, tous 6 à 12 mois en cas d'asthme léger à modéré. La spirométrie permet d'évaluer de façon objective l'obstruction bronchique et de rechercher une dégradation de la fonction.

Traitement pharmacologique**Dispositifs d'inhalation**

Les modalités d'utilisation des dispositifs d'inhalation sont présentées dans la [fiche pratique 1, chapitre 12](#).

Traitement de fond

Les médicaments utilisés dans le traitement de fond de l'asthme sont : les corticoïdes inhalés (CSI), les corticoïdes systémiques par voie orale (CSO), les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (*leukotriene receptors antagonists*

[LTRA]), les biothérapies et les bronchodilatateurs qui comprennent les β₂-agonistes de courte durée d'action (SABA), les β₂-agonistes de longue durée d'action (*long-acting β adrenoceptor agonists* [LABA]) et les anticholinergiques ou

antimuscariniques de longue durée d'action (*long-acting muscarinic antagonists* [LAMA]) (voir [chapitre 12](#)). Les équivalences de doses de CSI sont présentées dans le [tableau 7.1](#).

TABLEAU 7.1. Corticoïdes inhalés et équivalence de dose pour l'adulte de plus de 12 ans.

Corticoïdes inhalés	Dose journalière en µg		
	Faible	Moyenne	Élevée
Dipropionate de béclométasone	200–500	> 500–1 000	> 1 000
Dipropionate de béclométasone(particules extrafines)	100–200	> 200–400	> 400
Budésonide	200–400	> 400–800	> 800
Ciclésonide	80–160	> 160–320	> 320
Fluticasone propionate	100–250	> 250–500	> 500
Fluorate de mométasone	200–400		> 440
Triamcinolone	400–1 000	> 1 000–2 000	> 2 000

Global Initiative for Asthma (GINA). 2021 GINA Main Report (<https://ginasthma.org/gina-reports>).

Prescription et adaptation du traitement pharmacologique

La démarche thérapeutique proposée s'appuie sur les dernières recommandations de la SPLF sur la prise en charge de l'asthme, mises à jour en décembre 2021 [27] ([tableau 7.2](#)), ainsi que sur les propositions du GINA [1].

Instauration d'un traitement de fond pour l'asthme

La mise en place d'un traitement de fond dépend du contrôle des symptômes évalué par questionnaire, de l'existence d'une exacerbation récente, de facteurs aggravant l'asthme et de la fonction respiratoire.

Lorsque les manifestations de l'asthme sont intermittentes (palier 1), l'utilisation de β_2 -agonistes de courte durée d'action en cas de symptômes peut être envisagée si le contrôle de l'asthme est maintenu durant au moins une année sans CSI. Il convient d'instaurer un traitement de fond pour un asthme persistant (à partir du palier 2) afin d'éviter les exacerbations et la dégradation de la fonction respiratoire. Dans la majorité des cas, un traitement par CSI à faible dose, en monothérapie, est suffisant pour obtenir un bon contrôle. Pour un patient qui présente d'emblée un mauvais contrôle ou une exacerbation récente, il convient d'instaurer un traitement par CSI à dose plus élevée ou une association entre CSI et LABA. Il n'y a pas lieu d'utiliser un bronchodilatateur de longue durée d'action de façon isolée.

TABLEAU 7.2. Résumé de la stratégie thérapeutique dans l'asthme en fonction de la sévérité d'après la SPLF.

Éducation thérapeutique, contrôle de l'environnement, traitement des comorbidités					
	Palier 1	Palier 2	Palier 3	Palier 4	Palier 5
Traitement de fond		CSI dose faible ou CSI/formotérol à la demande	CSI dose faible + BDLA	CSI dose moyenne + BDLA	CSI dose moyenne +BDLA Si non contrôle ajout tiotropium Ajout anti-IgE ou anti IL5/IL5R anti IL4 anti-TSLP
Traitements de secours	BDCA à la demande				
	CSI-formotérol à la demande*				
Autres traitements de fond	CSI à dose faible	LTRA	CSI dose moyenne CSI dose faible +LTRA** CSI dose faible +théophylline***	CSI dose forte CSI dose forte +LTRA** CSI dose forte +théophylline***	OCS faible dose
Traitement de secours	BDCA à la demande				
			Ajout ITA si allergie aux acariens		

* En palier 3,4 ou 5, associer uniquement à un traitement par CSI/formotérol.

** Nécessité d'évaluer la balance bénéfice risque des LTRA car augmentation du risque de suicide.

*** Si pas d'accès aux autres thérapeutiques.

Raherison-Semjen C, Guilleminault L, Billiard I, Chenivresse C, De Oliveira A, Izadifar A, et al. Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A). Version longue. Rev Mal Resp 2021 ; 38 : 1048-83.

Patient sous traitement de fond pour l'asthme

Lorsque le patient est bien contrôlé pendant les 3 derniers mois, le traitement sera réduit progressivement palier par palier, jusqu'à la dose minimale efficace qui permet de maintenir le contrôle et en conséquence de réduire le risque d'effets indésirables. La désescalade thérapeutique consiste le plus souvent à baisser la dose de CSI de 50 % et/ou à arrêter le LABA. S'il y a une perte de contrôle après réduction de dose, il convient de reprendre le traitement précédent. Peu de données sont disponibles quant à la conduite à tenir chez les patients contrôlés sous biothérapies.

Lorsque le patient n'est pas contrôlé, le traitement de fond est majoré en passant au palier supérieur. Avant d'augmenter la thérapeutique, il est nécessaire de s'assurer du diagnostic d'asthme, d'éliminer les diagnostics différentiels, de vérifier l'observance et la technique d'inhalation des médicaments, de prendre en charge les comorbidités et les facteurs favorisant la perte de contrôle.

- lorsque le patient est traité par CSI à faible ou moyenne dose, l'ajout d'un LABA au CSI à faible dose est préféré à l'augmentation de la dose du CSI et à l'ajout du montélukast. Le schéma utilisant l'association CSI/formotérol en traitement de fond et à la demande en cas de symptômes est une option thérapeutique validée;
- lorsque le patient bénéficie d'un traitement par CSI à dose faible ou moyenne associé à un autre traitement (LABA ou montélukast), il est recommandé de majorer la dose du CSI en préférant l'association CSI/LABA. L'administration de fortes doses de corticoïdes inhalés (> 1 500 µg équivalent béclo-métasone) nécessite un avis pneumologique;
- lorsque le patient est traité par CSI à forte dose et LABA, il est possible d'ajouter un antileucotriène (montélukast) et/ou un anticholinergique inhalé de longue durée d'action (tiotropium). Il sera discuté en réunion collégiale d'asthme (RCA)¹ l'indication d'une biothérapie ou d'une corticothérapie systémique orale au long cours en fonction du phénotype du patient.

Exercice physique

L'exercice physique améliore la fonction respiratoire et le contrôle de l'asthme. Une activité physique adaptée et régulière est fortement conseillée chez les patients asthmatiques, en évitant de la réaliser pendant les pics de pollution ou de pollen en cas d'allergie respiratoire.

Vaccination

En France, le vaccin pneumococcique est recommandé en cas d'asthme sévère sous traitement continu et la vaccination antigrippale en cas d'insuffisance respiratoire chronique grave secondaire à un asthme relevant de l'affection de longue durée (ALD) n° 14 [41]. Un délai de 14 jours est préconisé entre la vaccination contre le SARS-CoV2 et celle contre la grippe.

Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique fait partie intégrante de la prise en charge de l'asthme. Elle est réalisée par une équipe spécialisée. Cette démarche éducative est régulièrement réévaluée lors des consultations de suivi. Durant ces séances d'éducation, il sera expliqué dans un vocabulaire adapté au patient :

- les mécanismes de la maladie;
- les facteurs qui entraînent une perte de contrôle de l'asthme et leur maîtrise;

1. La RCA est une réunion entre pneumologues (au moins 3), dont l'objectif est de discuter du diagnostic et de la prise en charge des patients atteints d'asthme difficile à contrôler ou sévère. D'autres professionnels de santé peuvent y assister (médecins généralistes, autres spécialistes, conseiller en environnement, assistante sociale, etc.).

- la technique d'inhalation des dispositifs prescrits ;
 - la différence entre le traitement de fond et de secours ;
 - l'importance d'une bonne observance ;
 - les effets secondaires des médicaments et leur gestion ;
 - l'autosurveillance des symptômes associée à la mesure du débit expiratoire de pointe, surtout lors des modifications thérapeutiques ou dans les suites d'une exacerbation ;
 - les facteurs de risque d'exacerbation et leur éviction ;
 - l'identification et la gestion des exacerbations en fournissant un plan d'action personnalisé (PAP) écrit (figure 7.6). Ce plan précise la conduite à tenir face à une détérioration de l'état respiratoire du patient. Il précise quand et comment recourir au médecin et aux services d'urgences. Trois stades sont schématisés en fonction des signes cliniques et des valeurs du DEP :
- la zone verte correspond à un asthme bien contrôlé ne nécessitant pas de modifications thérapeutiques ;
 - la zone orange correspond à une perte de contrôle de l'asthme à la suite de la survenue de symptômes d'asthme et/ou à une baisse du DEP, ce qui nécessite une modification thérapeutique ;
 - la zone rouge correspond à une exacerbation d'asthme nécessitant un traitement d'urgence et potentiellement le recours à un médecin.
- Les médicaments de secours sont mentionnés dans le PAP.

PLAN D'ACTION ASTHME

Nom :
Prénom :
Coordonnées du médecin :

Mon asthme est bien contrôlé - Je n'ai pas de toux, de sifflements, d'oppression thoracique et je ne suis pas essoufflé - Je ne suis pas réveillé la nuit par l'asthme - Je n'ai pas de limitation respiratoire à l'effort - Mon DEP est supérieur ou égale à 80 % de mes valeurs habituelles - Valeur DEP :	Mon asthme s'est aggravé - J'ai des symptômes à type de toux, d'essoufflement de sifflements, d'oppression thoracique - Je suis réveillé la nuit par l'asthme - Je suis limité à l'effort par les symptômes d'asthme - Mon DEP est réduit de moitié ou de $\frac{1}{4}$ par rapport à mes valeurs habituelles - Valeur DEP :	Je fais une crise d'asthme - Essoufflement sévère et/ou rapide - Toux, sifflements importants et/ou au repos - Difficulté à parler due à l'asthme - Lèvres, nez ou doigts qui deviennent bleus - Valeur DEP :
Médicaments, doses et fréquence d'utilisation	Médicaments, doses et fréquence d'utilisation	- Rester assis et calme - Prendre 2 bouffées de bronchodilatateurs toutes les 10 à 15 min avec un maximum de 10 bouffées par jour - Prendre les corticoides en comprimés si prescrits par le médecin - Ne pas se rendre à l'hôpital par ses propres moyens
Notes et instructions	Notes et instructions	Contacter les services d'urgences en composant le 15 ou le 112 Autres instructions :

FIGURE 7.6. Exemple d'un plan d'action asthme.

Traitement en fonction du phénotype

Asthme T2 allergique

L'éviction des allergènes responsables des symptômes est nécessaire (voir [fiches pratiques 3, 4 et 5, chapitre 13](#)). Les conseils d'éviction des allergènes sont expliqués lors des séances d'éducation thérapeutique. Dans certaines situations comme la présence d'humidité et de moisissures dans le logement, l'intervention d'un(e) conseiller(ère) en environnement intérieur (CEI) peut s'avérer utile pour identifier les expositions domestiques et optimiser les mesures d'éviction par la gestion de l'environnement intérieur.

Une immunothérapie allergénique (ITA) (voir [chapitre 12](#)) est recommandée chez les patients ayant un asthme allergique contrôlé à partir du palier 3 (patients sous association CSI/LABA). Elle permet de réduire le risque d'exacerbations d'asthme. Une évaluation de l'efficacité de l'ITA à un an est réalisée pour décider de la poursuite, de la modulation ou de l'arrêt du traitement [27].

Face à un asthme allergique sévère, un traitement par biothérapie anti-IgE ou anti-IL-4 α r et IL-13 peut être proposé.

Asthme T2 éosinophile non allergique

Cette forme clinique peut s'accompagner d'une résistance aux CSI. Des cures de corticoïdes systémiques peuvent s'avérer nécessaires pour contrôler l'asthme. Une biothérapie peut être proposée dans les cas les plus sévères. Un asthme éosinophile peut être lié à une granulomatose éosinophile avec polyangéite, une pneumopathie hyperéosinophile chronique idiopathique ou une mycose bronchopulmonaire allergique, pathologies qui doivent faire l'objet d'une prise pneumologique spécifique.

Syndrome de Fernand-Widal

L'éviction des médicaments responsables des exacerbations (aspirine ou AINS) doit être expliquée. Les inhibiteurs de la COX-2 peuvent constituer une option thérapeutique. Lorsque le médicament en cause s'avère indispensable et non remplaçable, une induction de tolérance peut être envisagée dans une structure médicale allergologique aguerrie à ce type de réintroduction médicamenteuse. En présence d'une polypose nasale, un avis ORL est sollicité (voir [chapitre 6](#)). Le traitement médical de la polypose est réalisé en première intention, il peut améliorer l'asthme. Une prise en charge chirurgicale peut être nécessaire.

Traitement des facteurs de risque aggravants

Les facteurs impliqués dans la perte de contrôle de l'asthme doivent être systématiquement recherchés et pris en charge.

Infections respiratoires

Les infections respiratoires virales et bactériennes peuvent induire une inflammation des voies respiratoires et laisser des séquelles respiratoires (dilatation

des bronches) venant aggraver l'asthme. Le traitement de fond de l'asthme doit être renforcé en cas d'infection respiratoire.

Pollution

Environnement intérieur

Les polluants intérieurs sont de nature variée : produits chimiques, fibres, meubles (composés organiques volatiles), micro-organismes, etc. (voir [chapitre 13](#)). Le concours d'un CEI au domicile du patient est utile pour identifier les facteurs déclenchants.

Environnement extérieur

Les polluants de l'air extérieur sont de différentes natures chimique, physique et biologique tels que les pollens et les moisissures (voir [chapitre 13](#)).

Tabagisme

Le sevrage tabagique et la non-exposition au tabagisme passif sont une priorité chez les patients asthmatiques et doivent être encouragés lors de chaque consultation.

Facteurs médicamenteux

L'absence de traitement de fond est l'une des premières causes de mortalité dans l'asthme. Parmi les autres facteurs médicamenteux : une mauvaise observance thérapeutique, une technique d'inhalation inadéquate et la prise de médicaments qui peuvent participer au mauvais contrôle de l'asthme (β -bloquants, AINS).

Traitement des comorbidités

Obésité

Une prise en charge nutritionnelle avec activité physique régulière, un régime alimentaire équilibré voire une thérapie cognitivocomportementale peuvent être proposés aux patients en surpoids. Une réduction de 5 à 10 % du poids permet d'améliorer le contrôle de l'asthme et la qualité de vie [1].

Reflux gastro-œsophagien

Le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) comprend des mesures hygiénodiététiques, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons voire le traitement chirurgical (fundoplicature). Il est proposé aux patients ayant un RGO symptomatique.

Rhinite allergique

La prise en charge de la rhinite allergique (voir [chapitre 6](#)) fait partie intégrante de celle de l'asthme. Les biothérapies actuellement disponibles pour le

traitement de l'asthme sévère peuvent avoir un effet bénéfique sur la rhinite allergique.

Allergies alimentaires

Certains aliments, en particulier l'arachide et les fruits à coque, peuvent induire un asthme aigu grave. Les patients à risque anaphylactique grave doivent avoir à disposition une trousse d'urgence comprenant un dispositif autoinjectable d'adrénaline, un bronchodilatateur en spray avec chambre d'inhalation, une corticothérapie telle que la prednisolone par voie sublinguale. L'identification d'une allergie alimentaire implique l'éviction de l'allergène, voire la mise en place d'un protocole de tolérance orale par une équipe allergologique experte.

Syndrome anxiodépressif

Les patients qui présentent un syndrome anxiodépressif doivent bénéficier d'une prise en charge spécifique. Les effets de ce traitement sur l'asthme ne sont pas bien établis.

Syndrome d'apnée du sommeil

Le traitement du syndrome d'apnée du sommeil (SAOS) par pression positive continue (PPC) chez les patients asthmatiques améliore la qualité de vie des patients.

Suivi de l'asthme

L'asthme est une maladie chronique qui nécessite un suivi régulier. Lors des consultations de suivi, seront évalués principalement le contrôle de l'asthme, la fonction respiratoire, la technique d'inhalation des dispositifs prescrits et les effets secondaires des médicaments de l'asthme.

Consultations de suivi

Le rythme des consultations dépend du contrôle et de la sévérité de la maladie. Des consultations seront programmées en accord avec le patient tous les 1 à 3 mois en cas d'asthme non contrôlé ou après des modifications thérapeutiques, tous les 3 à 6 mois pour un asthme sévère et tous 6 à 12 mois pour un asthme léger à modéré. Au cours de ces consultations, le médecin évalue le contrôle de l'asthme, poursuit l'éducation thérapeutique, vérifie la technique d'inhalation des médicaments et définit des objectifs thérapeutiques avec le patient.

Évaluer le risque d'altération de la fonction respiratoire

Parmi les facteurs de risque de dégradation de la fonction respiratoire : l'exposition au tabac, un VEMS initialement bas, une hyperéosinophilie sanguine et/ou dans les expectorations, l'hypersécrétion chronique de mucus et l'absence de traitement de fond par CSI [1].

Évaluer le risque d'exacerbation

Voir paragraphe consacré à l'exacerbation d'asthme.

Évaluer le risque d'effets secondaires

Les effets secondaires des traitements inhalés sont rares. Ce sont les CSI qui sont les plus pourvoyeurs d'effets indésirables. Ceci est favorisé par la prise de fortes doses (effets systémiques) ou une mauvaise technique d'inhalation (effets locaux).

Les corticostéroïdes systémiques sont pourvoyeurs d'effets indésirables lorsqu'ils sont utilisés au long cours ou en courtes cures répétées (pour traiter des exacerbations aiguës). La prévention de ces effets fait partie intégrante de la prise en charge (voir [chapitre 12](#)).

Exacerbation d'asthme

Définition

L'asthme est une maladie chronique qui peut se compliquer d'épisodes aigus appelés « exacerbations ». Une exacerbation est définie par la majoration des symptômes d'asthme (dyspnée, toux, expectorations, oppression thoracique, réveils nocturnes) au-delà des variations habituelles quotidiennes et/ou une majoration de l'obstruction bronchique (chute du DEP d'au moins 15 % par rapport à la valeur habituelle du patient ou par rapport à sa valeur théorique), sans retour spontané à l'état de base et nécessitant une modification de la thérapeutique habituelle [27].

Classification et diagnostic

Une exacerbation d'asthme est dite « non sévère » lorsqu'une prise en charge ambulatoire est possible. Elle est dite « sévère » lorsqu'elle nécessite le recours à une hospitalisation ou l'administration de corticoïdes par voie générale. Lorsque le pronostic vital est engagé, il s'agit d'un asthme aigu grave. L'évaluation d'une exacerbation repose principalement sur des critères cliniques (respiratoires, cardiovasculaires, neurologiques), la mesure du DEP et de la saturation artérielle en oxygène (SAO₂) ainsi que sur la réponse aux bronchodilatateurs (tableau 7.3). En cas d'asthme aigu grave, la réalisation d'un électrocardiogramme (ECG) peut mettre en évidence une tachycardie sinusale supérieure à 100 pulsations/min, une onde P pulmonaire, un cœur pulmonaire aigu, un trouble du rythme (supraventriculaire et/ou ventriculaire). La radiographie thoracique peut montrer une distension thoracique témoin de l'hyperinflation pulmonaire, une image de pneumopathie à l'origine de l'exacerbation ou une image d'atélectasie, de pneumothorax ou de pneumomédiastin qui sont des conséquences de l'exacerbation d'asthme.

Épidémiologie

En France, les taux d'hospitalisation pour insuffisance respiratoire aiguë associée à un asthme durant l'année 2015 étaient de 0,9/10 000 enfants et de 0,3/10 000 adultes. L'exacerbation d'asthme constitue la principale complication et cause de décès par asthme. Le facteur pronostique le plus important est l'évolution de l'exacerbation dans les premières heures qui suivent la mise en route du traitement, soulignant l'importance de la surveillance et des réévaluations rapprochées. Les exacerbations d'asthme sont responsables d'un coût important, d'un absentéisme scolaire et professionnel ainsi que d'une altération de la qualité de vie liée au handicap respiratoire.

TABLEAU 7.3. Classification et prise en charge d'une exacerbation d'asthme.

Gravité de l'exacerbation	Exacerbation non sévère	Exacerbation sévère	Asthme aigu grave
Manifestations cliniques	Pas de dyspnée à la parole FR < 20/min SAO ₂ AA > 94 % DEP > 75 %	FR > 20/min < 92 % SAO ₂ AA < 94 % < 50 % DEP < 75 %	Dyspnée à la parole FR > 25/min SAO ₂ < 92 % DEP < 50 % Silence auscultatoire Tirage des muscles respiratoires Respiration abdominale paradoxale Sueurs, astérisis Normo- ou hypercapnie Tachycardie (FC > 120/min) ou bradycardie Cœur pulmonaire aigu Agitation Trouble de la conscience
Prise en charge	Traitement par BCD et/ou de l'association CSI-LABA Réévaluation par le patient en se basant sur le PAP ou par un médecin. Si pas d'amélioration, l'exacerbation est classée sévère	Traitement urgent par BCD et CSO Réévaluation clinique précoce de la réponse thérapeutique au cours de la première heure. Si absence d'amélioration ou aggravation	Prise en charge initiale en hospitalisation ou en service d'urgence Traitement urgent par BCD et corticothérapie orale ou IV ± traitement de 2 ^e ligne si pas de réponse thérapeutique

BCD : bronchodilatateurs de courte durée d'action; CSI : corticostéroïde inhalé; CSO : corticothérapie orale; FC : fréquence cardiaque; FR : fréquence respiratoire; IV : voie intraveineuse; LABA : β 2-agonistes de longue durée d'action; PAP : plan d'action personnalisé; SAO₂ AA : saturation en oxygène en air ambiant.

Raherison-Semjen C, Guilleminault L, Billiard I, Chenivresse C, De Oliveira A, Izadifar A, et al. Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A). Version longue. Rev Mal Resp 2021 ; 38 : 1048-83.

Facteurs de risques

Facteurs de risque d'exacerbation d'asthme

Les facteurs de risque d'exacerbation d'asthme sont :

- les facteurs liés à la prise du traitement de fond : technique d'inhalation déficiente, mauvaise observance ou absence de traitement de fond;
- la prise d'AINS ou de β -bloquants;
- les infections respiratoires;

- l'exposition à un allergène auquel le patient est allergique ;
- l'exposition à la fumée de tabac ;
- un pic de pollution atmosphérique ;
- l'exposition à un aérocontaminant en milieu professionnel (allergène, vapeur, fumée, gaz, etc.) ;
- les facteurs psychoaffectifs : stress, émotions ;
- les facteurs hormonaux : cycle menstruel, grossesse.

Facteurs de risque d'asthme aigu grave ou de décès par asthme

Les facteurs de risque d'asthme aigu grave ou de décès sont :

- des antécédents d'hospitalisation en réanimation pour un asthme aigu grave ;
- des antécédents d'hospitalisation pour une exacerbation d'asthme dans l'année écoulée ;
- la prise dans le mois précédant l'exacerbation de corticoïdes oraux pour contrôler l'asthme ou l'arrêt récent de corticoïdes oraux ;
- la consommation d'un traitement bronchodilatateur de courte durée d'action d'au moins un flacon par mois ;
- une allergie alimentaire ou médicamenteuse ;
- l'émoussement de la sensation de dyspnée ;
- des conditions socioéconomiques défavorables et un accès aux soins limité ;
- un VEMS < 40 % de valeur théorique ;
- une éosinophilie sanguine > 1 000 éléments/mm³.

Prise en charge

Une exacerbation aiguë d'asthme est une urgence médicale qui nécessite une évaluation rapide pour adapter sa prise en charge ([tableau 7.3](#)).

Prise en charge initiale au domicile

L'éducation thérapeutique est essentielle, elle permet au patient asthmatique d'acquérir des compétences dans la prévention et la gestion des exacerbations, de renforcer l'adhésion au traitement de fond et l'apprentissage des techniques d'inhalation des traitements. La connaissance des facteurs de risque d'exacerbation permet d'optimiser leur éviction et de réduire ce risque. La connaissance des signes cliniques d'une exacerbation et l'autosurveillance par la mesure du DEP permettront au patient de débiter le traitement de secours au domicile de façon précoce. Le plan d'action personnalisé (PAP) mis en place par le médecin généraliste, pneumologue ou allergologue facilite l'autogestion d'une exacerbation non sévère au domicile. Le PAP permet au patient de reconnaître les signes de gravité nécessitant le recours rapide à un médecin ou aux services d'urgence ([Figure 7.6](#)).

Stratégie de « fond et symptômes »

Il est possible d'utiliser l'association du budésonide ou du béclométasone avec le formotérol en inhalation dans le traitement de fond de l'asthme et en traitement de secours en cas de perte de contrôle de l'asthme pour éviter une exacerbation sévère. Le schéma habituel comprend l'association budésonide/formotérol 200 µg/6 µg, ou l'association béclométasone/formotérol 100 µg /6 µg, à une dose fixe matin et soir, une ou plusieurs bouffées supplémentaires en cas de majoration des symptômes d'asthme, avec un maximum de 8 bouffées par jour. En cas de consommation rapprochée ou excessive de ces associations, l'exacerbation est considérée comme sévère et le patient devra alors contacter son médecin ou un service d'urgences. Le formotérol est le bronchodilatateur de longue durée d'action qui est utilisé dans cette stratégie thérapeutique car il a une action rapide. Cette stratégie permet d'allonger le temps de survenue de la première exacerbation sévère et réduit la consommation de corticoïdes systémiques. À noter que certains dispositifs en poudre sèche nécessitent un débit inspiratoire minimal pour leur inhalation et ne peuvent être utilisés en cas d'exacerbation d'asthme (voir [fiche pratique 1, chapitre 12](#)).

Hospitalisation

Une hospitalisation est nécessaire face à :

- un asthme aigu grave, un seul critère clinique suffit ([tableau 7.3](#));
- une aggravation ou l'absence d'amélioration d'une exacerbation sévère prise en charge initialement dans un service d'accueil des urgences;
- des antécédents d'asthme aigu grave ou d'exacerbation sévère;
- un accès aux soins limité ou un contexte psycho-social défavorable;
- un âge avancé;
- la présence d'un facteur de risque d'asthme aigu grave ou de décès;
- la présence de comorbidités sévères.

Traitements des exacerbations d'asthme (voir [chapitre 12](#))

Bronchodilatateurs par voie inhalée

B2-agonistes de courte durée d'action

Les β_2 -agonistes de courte durée d'action constituent le traitement de choix des exacerbations d'asthme et sont utilisés en première intention. Les médicaments utilisés sont le salbutamol et la terbutaline. Ils ont un effet bronchodilatateur immédiat en moins de 5 minutes et permettent de lever le bronchospasme. Ils doivent être administrés de façon précoce, idéalement au domicile du patient en suivant les consignes préétablies du PAP. Les modalités d'administration dépendent des possibilités techniques. Au domicile, ils sont utilisés sous forme d'aérosols doseurs couplés à une chambre d'inhalation. Le patient inhale 2 à 4 bouffées qu'il renouvelle toutes les 20 minutes jusqu'à amélioration clinique. À l'hôpital, l'administration de ces bronchodilatateurs se fait par nébulisation à la dose de 5 mg durant 10 minutes et répétée toutes les 20 minutes durant la

première heure, puis ils sont renouvelés toutes les 3 heures. La réponse clinique aux β_2 -agonistes durant la première heure de la prise en charge d'une exacerbation d'asthme constitue un élément pronostique essentiel.

Anticholinergiques de courte durée d'action

Le médicament utilisé est le bromure d'ipratropium. Il est administré par nébulisation à la dose de 0,25 μg chez l'enfant et de 0,5 μg chez l'adulte en association aux β_2 -agonistes avec lesquels il a un effet synergique. Les anticholinergiques sont utilisés en 2^e intention en cas d'inefficacité des β_2 -agonistes ou d'emblée en cas d'exacerbation sévère ou d'asthme aigu grave, au même rythme que les nébulisations de β_2 -agonistes, à savoir trois aérosols la première heure suivis d'une réévaluation clinique de la réponse thérapeutique à la fin de la première heure.

Bronchodilatateurs par voie injectable

Le salbutamol est administré par voie intraveineuse (IV) à l'aide d'un pousse-seringue électrique à la dose de 0,03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ sous surveillance de l'ECG et de la kaliémie. La posologie sera adaptée par paliers de 10 minutes avec une dose maximale de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. En cas de troubles du rythme, la posologie sera réduite. La voie IV est utilisée en 2^e intention, en milieu de soins intensifs, en cas d'inefficacité ou d'impossibilité d'utiliser de la voie inhalée.

Corticoïdes systémiques

Les corticoïdes systémiques sont indiqués en cas d'exacerbation sévère et doivent être administrés de façon précoce car leur délai d'action est de 4 à 6 heures. Ils sont prescrits dans le cadre d'un plan d'action personnalisé écrit en cas d'antécédents d'exacerbation sévère, de persistance des symptômes d'une exacerbation non sévère après 48 à 72 heures de traitement de fond et secours, de chute du DEP à moins de 60 % de la meilleure valeur personnelle. Il n'y a pas de contre-indication à leur utilisation en cas d'exacerbation sévère. Les voies orale et intraveineuse sont équivalentes en matière d'efficacité. La voie IV est utilisée en cas de contre-indication de la voie orale (troubles de la conscience). La dose recommandée est de 0,5 mg/kg/j durant 5 jours dans le but de prévenir les rechutes d'exacerbation les jours suivant. Les corticoïdes systémiques ont un effet anti-inflammatoire au niveau bronchique et potentialisent l'effet bronchodilatateur des β_2 -agonistes au niveau du muscle lisse bronchique en induisant la synthèse des récepteurs β_2 à la surface des membranes cellulaires musculaires.

Oxygénothérapie

Une exacerbation d'asthme peut s'accompagner d'une hypoxémie liée à une inhomogénéité du rapport ventilation/perfusion secondaire à la bronchoconstriction. Cette hypoxémie est susceptible de se majorer provisoirement lors de l'administration des bronchodilatateurs qui vont lever la vasoconstriction hypoxémique. L'administration d'oxygène est indiquée pour maintenir une SAO_2 supérieure à 92 %. L'oxygène peut être utilisé comme gaz vecteur des aérosols de bronchodilatateurs.

Ventilation mécanique

La ventilation mécanique est le dernier recours en cas de défaillance ventilatoire et/ou de défaillance neurologique (coma), de défaillance hémodynamique (arrêt cardiaque). La ventilation mécanique durant une exacerbation d'asthme peut se compliquer de pneumothorax ou de pneumomédiastin car le barotraumatisme est majeur en raison de l'hyperinflation dynamique et de la baisse de compliance de l'arbre trachéobronchique. L'association de curares avec les corticoïdes peut déclencher l'apparition d'une myopathie avec rhabdomyolyse.

Adrénaline

L'adrénaline peut être utilisée par voie nébulisée à la dose de 2 mg, ce qui équivaut à une nébulisation de 5 mg de salbutamol. Les effets cliniques sont comparables à ceux du salbutamol mais avec des effets indésirables cardiovasculaires plus importants car le passage systémique n'est pas négligeable. La demi-vie et la durée d'action de l'adrénaline sont courtes, imposant de rapprocher les administrations. L'utilisation de la voie IV est préconisée en soins intensifs en cas d'anaphylaxie.

Sulfate de magnésium

Le sulfate de magnésium est utilisé en seconde intention en cas d'inefficacité des bronchodilatateurs. Il est administré par voie IV à la dose de 2 g en 20 minutes ou par nébulisation en solution isotonique (7,5 mg/100 mL), associé au salbutamol. Il a une action de relaxation du muscle lisse bronchique et donc de bronchodilatation indirecte.

Traitement étiologique

Il est nécessaire d'identifier et de prendre en charge les facteurs déclenchants l'exacerbation lorsqu'ils sont identifiés : traitement antibiotique en cas d'infection respiratoire bactérienne, adrénaline injectable en cas de choc anaphylactique, éviction allergénique ou d'un agent en milieu professionnel...

Surveillance

Une évaluation précoce de la réponse thérapeutique est réalisée à 30 minutes et 1 heure du début du traitement de l'exacerbation. Il s'agit d'une évaluation clinique de la dyspnée, de la fréquence cardiaque et respiratoire, des signes auscultatoires, de la SAO_2 , du DEP, des signes de lutte, de l'examen neurologique et cardiovasculaire en fonction des signes de gravité de l'examen clinique initial. Le traitement est adapté en fonction de la réponse thérapeutique. Le patient sera revu en consultation dans un délai de 1 à 3 mois dans les suites d'une exacerbation d'asthme pour adapter le traitement de fond et la prise en charge de l'asthme (voir [chapitre 6](#)). Les patients ayant présenté un asthme aigu grave nécessitent une attention particulière et un suivi rapproché.

Particularités de l'asthme chez l'enfant

Introduction

L'asthme est la maladie chronique la plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent dans le monde. Le diagnostic positif repose sur un ensemble d'arguments cliniques et fonctionnels. Les éléments du diagnostic varient en fonction de l'âge. Différents phénotypes sont décrits selon l'inflammation cellulaire (éosinophile, neutrophile), l'âge de début de l'asthme, l'association à une sensibilisation allergénique unique ou multiple, le type de sensibilisation et l'existence d'une obésité [31].

Diagnostic positif

Clinique

Asthme de l'enfant préscolaire (âgé de moins de 6 ans)

Le diagnostic est clinique. Il est évoqué lorsque surviennent avant l'âge de 2 ans, au moins 3 épisodes de dyspnée avec râles sibilants quels que soient le facteur déclenchant, l'âge de début et la fréquence des crises. La dyspnée et les sibilants sont habituellement discontinus avec des périodes pendant lesquelles il n'existe aucun symptôme. D'autres tableaux cliniques sont possibles. Il peut s'agir de sifflements expiratoires (*wheezing*) quasi permanents, isolés sans autres manifestations cliniques ou associés à une toux avec un encombrement bronchique. Ces enfants sont dits *happy wheezers*. Ce tableau clinique prédomine chez les garçons. L'évolution est habituellement favorable après l'âge de 18 ans.

L'asthme peut se présenter sous la forme d'une toux sèche chronique isolée, à prédominance nocturne en dehors des épisodes d'infections respiratoires. Lorsque la toux est réversible sous traitement par corticoïdes et bronchodilatateurs inhalés, elle peut être considérée comme un équivalent d'asthme.

Les manifestations cliniques associées à l'asthme sont habituellement majorées par l'effort, les pleurs, les rires et à la suite de l'exposition à la fumée de tabac ou autres substances irritantes. Elles sont rapidement réversibles lors de l'administration de bronchodilatateurs de courte durée d'action ou après 2 à 3 mois de traitement par corticoïdes inhalés et réapparaissent à l'arrêt de ces traitements.

L'asthme peut être d'origine allergique. Il existe alors souvent un terrain atopique personnel et/ou familial, avec des manifestations allergiques telles que rhinoconjonctivite, dermatite atopique et l'allergie alimentaire.

Lorsque les épisodes respiratoires sont associés à une infection respiratoire virale, le tableau clinique est celui d'une bronchiolite virale. Il associe une dyspnée sifflante, une rhinopharyngite, une fièvre, des myalgies, des arthralgies et des râles crépitants. Les virus le plus souvent en cause sont le rhinovirus et le virus respiratoire syncytial (VRS).

Environ 30 % des enfants d'âge préscolaire présentant une dyspnée sifflante récurrente ont un asthme persistant à l'âge de 6 ans. Le *Pediatric Asthma Risk Score* (PARS) est un score développé aux États-Unis lors d'une étude incluant 762 enfants américains, pour prédire le risque de développer de l'asthme atopique et non atopique chez les enfants à l'âge de 7 ans. Il est disponible en ligne (<https://pars.research.cchmc.org>). Les facteurs de risques identifiés sont un asthme parental, un eczéma avant l'âge de 3 ans, une respiration sifflante en dehors des infections virales, une respiration sifflante dès les premières semaines de vie, une polysensibilisation allergénique (au moins deux sensibilisations aux allergènes alimentaires et/ou aéroallergènes) et l'origine afroaméricaine [42].

Asthme de l'enfant scolaire (de plus de 6 ans)

Les manifestations cliniques sont superposables à celle de l'adulte.

Examens complémentaires

Radiographie thoracique

La radiographie thoracique est réalisée de façon systématique lorsque le diagnostic est envisagé. Elle est essentielle pour rechercher un diagnostic différentiel, une bronchopneumopathie infectieuse ou une complication d'une exacerbation aiguë d'asthme (distension thoracique, atélectasie, pneumothorax, pneumomédiastin).

Bilan allergologique

La recherche d'une sensibilisation allergénique est effectuée par prick-tests. Ces tests peuvent être réalisés dès les premières semaines de vie. Si l'état cutané ne permet pas de réaliser les tests (dermatite atopique, dermographisme) ou que la peau n'est pas réactive, le dosage des IgE spécifiques aux allergènes suspectés est proposé.

Explorations fonctionnelles respiratoires

La réalisation d'une spirométrie est difficile avant l'âge de 6 ans du fait des difficultés de compréhension et de coordination de la respiration. Entre 3 et 6 ans, la mesure des résistances permet d'apprécier le calibre des voies aériennes sans manœuvre d'expiration forcée et reflète l'obstruction bronchique (voir [fiche focus 4](#)).

La mesure du DEP est un complément utile au diagnostic. Son augmentation d'au moins 20 % par rapport à la valeur de base, après inhalation d'un bronchodilatateur, a une bonne valeur diagnostique lorsque le contexte clinique est évocateur.

La mesure la fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO) est une technique simple, rapide et non invasive. Elle se réalise chez l'enfant de plus de 5 ans en position assise et en respiration calme avec un débit expiratoire d'au moins 50 mL/s pendant 4 secondes. Les valeurs normales chez le sujet sain se

situent entre 10 et 20 ppb. Ces valeurs varient en fonction de l'âge, du sexe, du poids et du statut atopique. Le seuil habituellement retenu comme significatif est de 25 ppb chez l'enfant et l'adolescent et 40 ppb chez l'adulte. Le test n'est actuellement pas pris en charge par l'assurance maladie en France. La place de cette mesure dans le diagnostic d'asthme reste actuellement débattue.

Diagnostic différentiel

Plusieurs pathologies respiratoires et extrarésiratoires peuvent simuler un asthme du fait des signes cliniques et du trouble ventilatoire obstructif qu'elles provoquent. Face à certains éléments cliniques tels qu'une prématurité, des antécédents de réanimation néonatale prolongée ou de cardiopathie congénitale, la stagnation ou la cassure pondérale, une dyspnée et des bruits inspiratoires (stridor, cornage) ou aux deux temps respiratoires, une toux productive, une bronchorrhée, une dysphonie, une dysphagie, un hippocratisme digital, une malformation et l'absence d'amélioration sous traitement corticoïde et/ou bronchodilatateur doivent faire évoquer un diagnostic différentiel et conduire à la réalisation d'examens complémentaires (radiographie, scanner, bronchoscopie, dosages biologiques, etc.) pour étayer le diagnostic.

Les principaux diagnostics différentiels de l'asthme chez le nourrisson sont présentés dans le [tableau 7.4](#). Les diagnostics différentiels de l'asthme chez l'enfant scolaire et chez l'adolescent sont superposables à ceux de l'adulte, avec une fréquence plus importante chez l'enfant des malformations génétiques et des séquelles de viroses, chez l'adolescent de la dysfonction des cordes vocales et du syndrome d'hyperventilation.

TABEAU 7.4. Diagnostics différentiels chez les nourrissons.

Obstruction des voies aériennes proximales	– Trachéo-broncho-malacie – Sténose trachéobronchique
Obstruction des voies aériennes distales	– Mucoviscidose – Dysplasie bronchopulmonaire – Dyskinésie ciliaire primitive – Dilatations de bronches – Bronchiolites
Pathologies d'inhalation	– Corps étrangers – Reflux gastro-œsophagien – Fistule œsotrachéale
Malformations bronchopulmonaires	– Kyste bronchogénique – Malformations adénomatoïdes kystiques – Séquestration
Pneumopathies interstitielles diffuses	– pathologies du surfactant
Pathologies infectieuses	– Séquelles de viroses – Déficits immunitaires
Cardiopathies congénitales	– Cardiomégalies – Anomalies des arcs aortiques

Mucoviscidose

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques graves dans la population caucasienne [43]. Le tableau clinique associe un retard de croissance malgré un appétit conservé, une atteinte digestive (selles abondantes et nauséabondes, un retard d'évacuation du méconium, etc.), une insuffisance pancréatique exocrine, une pansinusite chronique, une cirrhose biliaire, une ostéoporose. L'atteinte respiratoire est caractérisée par des bronchectasies, des infections respiratoires à répétition. Deux examens permettent de poser le diagnostic de mucoviscidose : le test à la sueur et l'analyse génétique. Le test de la sueur mesure le taux de chlorure de sodium qui est augmenté en cas de mucoviscidose. Si ce test est douteux ou positif, il convient de rechercher une mutation du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). À noter qu'un dépistage systématique de la mucoviscidose est réalisé au troisième jour de vie. Il est basé sur le dosage d'une enzyme fabriquée par le pancréas : la trypsine immunoréactive (TIR).

Dysplasie bronchopulmonaire

La dysplasie bronchopulmonaire est la pathologie respiratoire chronique la plus fréquente chez l'enfant prématuré avec détresse respiratoire à la naissance ayant nécessité une assistance mécanique ventilatoire [44]. Elle est liée à des agressions anté- ou postnatales sur des poumons immatures. Elle se caractérise par une atteinte du développement pulmonaire avec une réduction du nombre des alvéoles et des capillaires qui sont dystrophiques. Les altérations épithéliales et les lésions de fibrose interstitielle sont minimales.

Les manifestations cliniques sont la dyspnée, des râles sibilants et des épisodes d'insuffisance respiratoire aiguë. Un asthme peut être associé à la dysplasie bronchopulmonaire. L'évolution est le plus souvent favorable, mais peut se compliquer de séquelles fonctionnelles.

L'exploration fonctionnelle respiratoire peut objectiver un trouble ventilatoire obstructif, une distension thoracique et/ou d'une hyperréactivité bronchique, ces troubles fonctionnels peuvent être résolutifs sous traitement bronchodilatateur et corticoïde. Le scanner thoracique peut révéler un emphysème et des lésions d'atélectasie.

Dyskinésie ciliaire primitive

La dyskinésie ciliaire primitive est une maladie génétique rare, à transmission autosomique récessive, touchant la composante motrice du système d'épuration mucociliaire respiratoire. Elle est évoquée devant une l'association de manifestations ORL et bronchiques à type de polypose nasale, infections respiratoires à répétition, bronchectasies, *situs inversus*, trouble de la fertilité essentiellement masculine. Le brossage ciliaire avec étude de l'activité ciliaire en microscopie à contraste de phase après coloration vitale est un élément diagnostique fiable [45]. La microscopie électronique précise la nature de la dyskinésie ciliaire primitive.

Corps étrangers des voies aériennes et troubles de la déglutition

Un corps étranger inhalé peut être expulsé à la suite d'un effort de toux. Il peut aussi s'enclaver au niveau des voies respiratoires et provoquer des complications dont la gravité et la rapidité d'installation vont dépendre du site anatomique et de l'ancienneté de l'enclavement du corps étranger. Lorsque sa localisation est trachéale ou laryngée, un corps étranger peut entraîner le décès par asphyxie. Chez l'enfant, lorsque le corps étranger n'est pas expulsé, il se localise le plus souvent au niveau d'une bronche principale et va l'obstruer de façon partielle ou complète. L'inhalation de corps étranger peut passer inaperçue chez le jeune enfant. Les complications sont variées : sténose, infections, granulome, distension thoracique, atélectasie. Le tableau clinique peut simuler un asthme lorsque l'enclavement du corps étranger va provoquer une toux chronique, une dyspnée, des sifflements respiratoires. Le diagnostic est orienté par l'interrogatoire, des anomalies cliniques qui sont habituellement unilatérales et l'imagerie thoracique. La bronchoscopie permet de confirmer le diagnostic et l'extraction du corps étranger.

Dilatations de bronches

Les dilatations de bronches (DDB) peuvent s'accompagner d'épisodes d'hyperréactivité bronchique récidivants qui simulent une exacerbation d'asthme. Les DDB vont se manifester par une toux chronique, une bronchorrhée, des épisodes d'hémoptysies et d'infections respiratoires récidivantes. Elles peuvent être secondaires à un déficit en $\alpha 1$ antitrypsine et s'accompagnent alors d'un emphysème panacinaire précoce et d'anomalies hépatiques telles qu'une cholestase néonatale ou une cirrhose du foie à l'âge adulte. Le diagnostic de DDB est confirmé par la réalisation d'un scanner thoracique qui montre un diamètre des bronches supérieur à celui de l'artère qui lui est associée, l'absence de réduction du calibre des bronches au fur et à mesure que l'on s'approche de la partie externe du poumon, un aspect kystique des bronches.

Trachéo-broncho-malacie

La trachéo-broncho-malacie se définit par une réduction de calibre des voies aériennes de plus de 50 % lors de l'expiration calme ou par un rapport partie cartilagineuse sur partie membraneuse des voies aériennes inférieur à 3. Elle est liée à une faiblesse de la paroi de la trachée et des bronches secondaire à une atteinte de l'intégrité cartilagineuse et des fibres élastiques. Elle peut être congénitale ou acquise à la suite d'un traumatisme thoracique ou d'une trachéostomie. Le collapsus des voies aériennes est provoqué par les efforts de toux, simule une exacerbation d'asthme et répond mal aux traitements habituels de l'asthme. Les symptômes sont souvent présents dès la naissance. L'examen de référence pour le diagnostic est la bronchoscopie souple sans anesthésie générale qui montre un collapsus expiratoire des voies respiratoires [46].

Malformations bronchopulmonaires et compressions bronchiques extrinsèques

Les anomalies médiastinales telles que les tumeurs, les adénopathies, la cardiomégalie, les malformations bronchopulmonaires comme la sténose trachéobronchique, le kyste bronchogénique, la séquestration, les malformations adénomatoïdes kystiques peuvent réduire le calibre des bronches. L'obstruction qui en résulte entraîne des manifestations cliniques proches de celle de l'asthme. L'endoscopie bronchique et le scanner thoracique sont essentiels au diagnostic.

Pneumopathies interstitielles diffuses

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) sont des pathologies respiratoires secondaires à l'infiltration du compartiment interstitiel du poumon. L'interstitium pulmonaire correspond au tissu conjonctif de soutien des axes bronchovasculaires et aux cloisons inter- et intralobulaires. Les PID sont rares chez l'enfant. Elles se manifestent habituellement par une toux chronique, une dyspnée d'effort et des râles crépitants à l'auscultation. L'exploration fonctionnelle respiratoire objective le plus souvent un trouble ventilatoire restrictif (capacité pulmonaire totale < 80 % de la valeur théorique). Le scanner thoracique confirme l'atteinte interstitielle en montrant des opacités parenchymateuses diffuses, non systématisées et bilatérales.

Anomalies des arcs aortiques et autres pathologies cardiovasculaires

Les anomalies de l'arc aortique sont des malformations congénitales rares. Elles résultent d'un développement anormal d'un ou plusieurs constituants de l'arc pharyngien. Elles peuvent être asymptomatiques, à l'origine de signes respiratoires et/ou digestifs induits par une compression trachéobronchique et/ou digestive. Au niveau respiratoire, les anomalies des arcs aortiques peuvent se manifester par une dyspnée chronique sifflante mimant un asthme. La recherche d'un souffle cardiaque oriente le diagnostic qui sera confirmé par l'échographie cardiaque et l'angioscanner thoracique. Les cardiopathies congénitales avec shunt gauche-droite peuvent être responsables de la même symptomatologie.

Reflux gastro-œsophagien

Le reflux gastro-œsophagien est envisagé face à des signes respiratoires à type de toux et de sifflements associés à des régurgitations et des vomissements, survenant pendant la période postprandiale. La pH-métrie est l'examen de choix pour le diagnostic.

Fistule œsotrachéale

La fistule œsotrachéale est définie par la présence d'une communication anormale entre l'arbre trachéal et l'œsophage. Les étiologies sont multiples et notamment le corps étranger. Elle est souvent associée à une atrésie de l'œsophage mais peut être isolée. Le diagnostic est suspecté face à une toux et une cyanose à la déglutition, un ballonnement abdominal et des pneumopathies infectieuses à répétition prédominantes au niveau du poumon droit. Le diagnostic est confirmé par l'endoscopie bronchique avec test au bleu de méthylène qui consiste en l'instillation de quelques gouttes dans la trachée et à la visualisation au moyen d'un fibroscope de son apparition dans l'œsophage. Le transit œso-gastro-duodénal (TOGD) montre le passage du produit de contraste de l'œsophage vers la trachée.

Séquelles de viroses, bronchiolite oblitérante

Les séquelles de virose sévère dans la période néonatale, l'inhalation de liquide méconial et la bronchiolite oblitérante post-bronchiolite aiguë peuvent être à l'origine d'une hyperréactivité bronchique et/ou d'un trouble ventilatoire obstructif parfois fixé. L'interrogatoire est essentiel au diagnostic.

La survenue d'infections respiratoires à répétition pouvant simuler une exacerbation d'asthmes doit conduire à la recherche d'un déficit immunitaire primitif ou acquis.

Prise en charge au long cours

Les objectifs et les principes de prise en charge sont similaires à ceux de l'adulte. Chez l'enfant, une attention particulière est portée au risque d'effets secondaires des corticoïdes, au retentissement de l'asthme sur le sommeil et l'activité de l'enfant et notamment les activités sociales, ludiques, sportives et scolaires qui participent à son développement.

Évaluer le contrôle de l'asthme

Le contrôle est jugé de la même manière que chez l'adulte sur les symptômes nocturnes et diurnes, la limitation à l'effort, le recours aux bronchodilatateurs de courte durée d'action ainsi que la fréquence des exacerbations. Chez l'enfant, le mauvais contrôle de l'asthme peut se manifester par une fatigue ou une irritabilité. Le questionnaire GINA est aussi adapté à l'enfant.

Évaluation de la sévérité de l'asthme

Chez l'enfant de moins de 36 mois, la Haute Autorité de santé (HAS) propose la classification de sévérité de l'asthme suivante [47] :

- asthme intermittent : avec des symptômes diurnes et consommation de β_2 -agonistes de courte durée d'action < 1 jour/semaine, des symptômes nocturnes < 1 nuit/mois, pas de retentissement sur l'activité physique, moins de 2 exacerbations par an. Il nécessite pour être contrôlé un traitement par des β_2 -agonistes de courte durée d'action uniquement en cas de symptômes ;
- asthme persistant léger à modéré : nécessité pour être contrôlé des CSI à dose faible ou moyenne ;
- asthme persistant sévère : nécessité pour être contrôlé des CSI à forte dose $\pm$ des β_2 -agonistes de courte durée d'action.

Chez l'enfant plus âgé, la sévérité de l'asthme est jugée en fonction du traitement nécessaire pour maintenir un bon contrôle de l'asthme.

Choix du dispositif d'inhalation

Le choix du système d'inhalation (voir [fiche pratique 1, chapitre 12](#)) dépend de l'âge et de l'habitude de l'enfant et de sa famille. Avant l'âge de 8 ans, le choix se porte plutôt vers les aérosols doseurs couplés à une chambre d'inhalation. Cette dernière est utilisée avec un masque chez l'enfant de moins de 36 mois et avec embout buccal chez l'enfant de plus de 3 ans. Au-delà de 8 ans, le choix se porte entre les inhalateurs de poudre sèche et les aérosols doseurs autodéclenchés ou non. Les nébulisations sont utilisées en cas d'asthme sévère pour traiter une exacerbation aiguë et chez les nourrissons. Les molécules disponibles par nébulisation sont le salbutamol, la terbutaline, le budésonide, la béclo-métasone et le bromure d'ipratropium.

Traitement de fond

Voir [chapitre 12](#).

Corticostéroïdes inhalés

Les CSI qui ont une AMM en France chez le nourrisson sont la fluticasone à la dose 50 μ g sous forme d'aérosol-doseur (AD) à partir d'un an, le budésonide sous forme AD à la dose de 100 et 200 μ g et sous forme nébulisée 0,5 et 1 mg, la béclo-métasone en AD 50 et 250 μ g et sous forme nébulisée à la dose de 0,4 et 0,8 mg [47]. La dose utilisée varie en fonction de l'âge ([tableaux 7.5 et 7.6](#)). En pratique, les CSI sont prescrits dès que les symptômes et/ou les besoins en β_2 -agonistes de courte durée d'action deviennent réguliers. Les corticoïdes inhalés à forte dose et pour une durée prolongée, peuvent à long terme entraîner un retard statural, des troubles du métabolisme osseux (ostéoporose, ostéopénie) et une insuffisance corticosurrénalienne. Un contrôle de l'axe surrénalien à l'arrêt du traitement est conseillé.

TABLEAU 7.5. Corticoïdes inhalés et équivalence de dose chez l'enfant de 6 à 12 ans.

Corticoïdes inhalés	Dose journalière en µg Enfant de 6-11 ans		
	Faible	Moyenne	Élevée
Dipropionate de béclométasone (particules standards)	100–200	> 200–400	> 400
Dipropionate de béclométasone (particules extrafines)	50–100	> 100–200	> 200
Budésonide (dispositif d'inhalation)	100–200	> 200–400	> 400
Budésonide (nébulisation)	250–500	500–1 000	> 1 000
Cicléronide	80	> 80–160	> 160
Fluticasone propionate	50–100	> 100–200	> 200
Fluorate de mométasone	100	100	200

Global Initiative for Asthma (GINA). 2021 GINA Main Report (<https://ginasthma.org/gina-reports>).

TABLEAU 7.6. Corticoïdes inhalés et équivalence de dose chez l'enfant de moins 6 ans.

Corticoïdes inhalés	Dose minimale journalière en µg Enfant de moins de 6 ans
Dipropionate de béclométasone (aérosol-doseur)	100
Dipropionate de béclométasone (particules extrafines)	50
Budésonide (nébulisation)	500
Fluticasone propionate	50
Fluorate de mométasone	100

Global Initiative for Asthma (GINA). 2021 GINA Main Report (<https://ginasthma.org/gina-reports>).

B2-agonistes

Les β_2 -agonistes de longue durée d'action (LABA) sont utilisés à partir de l'âge de 4 ans à raison de 1 à 2 bouffées par jour. Ils sont indiqués dans le traitement de fond de l'asthme lorsque les CSI seuls ne permettent pas son contrôle. Les β_2 -agonistes de courte durée d'action sont utilisés pour traiter les exacerbations aiguës et dans le traitement de fond pour soulager les symptômes ponctuels. Dans cette dernière indication, la posologie est de 1 à 2 bouffées en cas de symptômes. Il n'y a pas de limite d'âge à l'utilisation des β_2 -agonistes de courte durée.

Biothérapies

Les biothérapies sont indiqués dans le traitement de l'asthme sévère non contrôlé malgré un traitement optimal. L'âge minimal autorisant leur prescription varie en fonction de la biothérapie (voir chapitre 12).

Antileucotriènes (LTRA)

Le montélukast est autorisé à partir de l'âge de 6 mois. Il est utilisé par voie orale. La posologie est de 4 mg/j en une seule prise entre 6 mois et 5 ans, 5 mg/j

entre 6 et 14 ans et 10 mg/j à partir de 14 ans. Le montélukast est indiqué en cas d'asthme induit par l'effort et d'asthme persistant léger à modéré, soit en association avec les CSI chez les enfants insuffisamment contrôlés, soit en monothérapie en cas d'incapacité à adhérer à un traitement par CSI.

Immunothérapie allergénique

Voir [chapitre 12](#).

Éducation thérapeutique

La prise en charge de l'enfant asthmatique ne doit pas se limiter à la seule prescription médicamenteuse, mais être globale et inclure une éducation thérapeutique. Les supports utilisés pour l'éducation sont adaptés à l'âge du patient en les mettant en œuvre de façon ludique, avec un vocabulaire adapté à chaque enfant et en utilisant des supports tels que des livres, des bandes dessinées, etc. Les parents de l'enfant sont acteurs et inclus dans l'éducation thérapeutique.

Prescription initiale d'un traitement de fond chez l'enfant de moins de 6 ans

La première étape consiste à évaluer la sévérité de l'asthme. Les premiers épisodes de dyspnée sifflante, en dehors de la bronchiolite infectieuse, sont habituellement traités par des bronchodilatateurs de courte durée d'action (BCD) seuls. Lorsque cette prise médicamenteuse est nécessaire plus de 2 fois par semaine sur une période d'un mois, un traitement de fond est à envisager. Devant un asthme persistant et/ou non contrôlé et/ou associé à des exacerbations sévères ou répétées, un traitement de fond par corticoïdes inhalés doit être mis en place [1]. Le traitement de fond est initié par des CSI à faible dose pendant au moins 3 mois ([tableau 7.6](#)).

Prescription initiale d'un traitement de fond chez l'enfant de plus de 6 ans

Le choix du traitement de fond dépend de la sévérité des symptômes. Les propositions suivantes s'appuient sur les propositions du GINA :

- en cas de symptômes peu fréquents (moins de 2 fois par mois), il est proposé d'utiliser des BCD à la demande;
- en cas de symptômes d'asthme léger (plus de 2 fois par mois), il est proposé d'utiliser de faible dose de CSI et des BCD à la demande. L'utilisation des LTRA en monothérapie est possible mais moins efficace que l'option CSI;
- en cas de symptômes d'asthme quotidiens gênants ou des réveils nocturnes plus d'une fois par semaine, il est proposé d'utiliser des CSI de faible à moyenne dose en association aux LABA avec BCD à la demande;
- en cas de présentation initiale d'emblée par une exacerbation aiguë ou un asthme non contrôlé, il est proposé de commencer par un traitement associant un CSI à moyenne dose et un LABA avec un BCD à la demande. Une courte cure de CSO peut être proposée.

Évaluer l'efficacité des mesures thérapeutiques

Le patient sera réévalué en consultation de suivi dans les 3 mois qui suivent l'instauration d'un traitement. L'efficacité du traitement est jugée sur la persistance de symptômes diurnes et nocturnes, la consommation de BCD, la limitation à l'effort, la survenue d'exacerbations et une évaluation de la fonction respiratoire lorsqu'elle possible.

Adapter le traitement pharmacologique

Le traitement est adapté en fonction de l'évolution de la maladie. La diminution du traitement consiste en la suppression du LABA, du LTRA et/ou la diminution de la dose du CSI (baisse de 25–50 % de la dose habituelle) et inversement pour le renforcement du traitement. Une diminution de la pression thérapeutique sera envisagée devant un asthme contrôlé et une fonction respiratoire stable pendant au minimum 3 mois. Elle sera faite en dehors des périodes à risque d'exacerbation (période automnohivernale, infection respiratoire, saison pollinique, etc.). Le principe thérapeutique est de prescrire la dose minimale permettant le contrôle de l'asthme pour éviter les effets secondaires et favoriser l'observance. La majoration de la pression thérapeutique sera envisagée après un minimum de 3 mois d'un traitement bien conduit. Le médecin vérifiera au préalable l'absence de diagnostic différentiel, de facteurs de mauvais contrôle modifiables, la prise en charge de comorbidités, l'observance thérapeutique et la technique d'inhalation. Le traitement de fond sera renforcé en passant au palier suivant. Chez l'enfant de plus de 6 ans, la conduite à tenir est superposable à celle de l'adulte. Les médicaments et les doses sont adaptés à l'âge du patient. Chez l'enfant de moins de 6 ans, lorsque l'asthme n'est pas contrôlé et/ou associé à des exacerbations répétées, la dose quotidienne de CSI sera doublée et le patient sera adressé à un spécialiste de l'asthme. Lorsque l'asthme n'est pas contrôlé, malgré ces doses de CSI, plusieurs options sont possibles : majoration transitoire des CSI pendant quelques semaines, ajout d'un LTRA, ajout d'un LABA si l'enfant à plus de 4 ans ou ajout d'une faible dose de CSO. Cette situation est rare et nécessite de se référer à un centre expert dans l'asthme.

Traitement des exacerbations

Une exacerbation d'asthme est définie par la majoration ou la répétition des symptômes respiratoires (toux, dyspnée sifflante) et/ou extraréspiratoires (asthénie, difficulté à s'alimenter) qui surviennent de manière rapide et qui durent plus de 24 heures. L'exacerbation est parfois précédée de prodromes qui sont le plus souvent des symptômes ORL. Elle peut persister ou se répéter sur plusieurs jours et évoluer vers un asthme aigu grave.

La prise en charge de l'exacerbation doit être précoce. Elle débute sur le lieu de survenue et prise en charge par l'entourage du patient. Un plan d'action annuel (PAA) a été préalablement établi par le médecin référent et expliqué au patient et à son entourage (famille, nourrice, école, etc.). En milieu scolaire, le

plan d'accueil individualisé (PAI) permet de formaliser la prise en charge de l'enfant asthmatique (voir [chapitre 13](#)).

Les médicaments d'urgence et leurs posologies sont adaptés à l'âge et au poids de l'enfant. Un recours à un médecin en urgence est mis en œuvre en cas d'exacerbation d'emblée sévère et/ou en l'absence d'amélioration dans la première heure qui suit l'administration d'un traitement par bronchodilatateur inhalé.

L'exacerbation est qualifiée de sévère et nécessite une prise en charge hospitalière en urgence face à un des critères suivants : agitation, confusion, tachycardie, détresse respiratoire aiguë avec une polypnée > 40 cycles/minute, difficulté à la parole ou à l'alimentation, silence auscultatoire, cyanose et $SAO_2 < 92\%$ (saturation en oxygène évaluée par un oxymètre de pouls). En l'absence de ces critères, l'exacerbation est dite « modérée ». La décision d'hospitalisation du patient dépend de la gravité initiale de l'exacerbation, du terrain et de la réponse initiale au traitement d'urgence qui paraît être le facteur le plus discriminant. La réponse thérapeutique est jugée sur la SAO_2 , le DEP (pour les enfants de plus de 6 ans) et l'amélioration des symptômes cliniques.

Dans la suite d'une exacerbation d'asthme, un traitement de fond par CSI doit être discuté.

Traitement médicamenteux

Les principes thérapeutiques sont les mêmes que pour l'adulte avec des doses thérapeutiques adaptées à l'âge de l'enfant.

B2-agonistes

Les β_2 -agonistes constituent le traitement de première intention d'une exacerbation d'asthme quels que soient sa gravité et l'âge de l'enfant. La dose utilisée en nébulisation pour le salbutamol est de 0,15 mg/kg avec un minimum de 1,25 mg et un maximum de 5 mg par nébulisation. Pour la terbutaline, la dose utilisée est de 0,1 à 0,2 mg/kg, soit 1 à 2 gouttes par kilogramme avec un minimum de 10 gouttes et un maximum de 5 mg par nébulisation, soit une dosette de 2 mL. L'administration des β_2 -agonistes par voie inhalée est répétée toutes les 20 minutes (3 par heure, avec un maximum de 10 bouffées par jour). Une réévaluation clinique (dyspnée, fréquence respiratoire, SAO_2 , DEP, signes de lutte) est réalisée. Dans les cas sévères, une nébulisation continue de salbutamol peut être administrée, en milieu hospitalier.

La voie injectable (sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse) est réservée aux exacerbations sévères en l'absence d'amélioration après administration du traitement par voie inhalée. La voie intraveineuse est réalisée en milieu de soins intensifs ou de réanimation. La terbutaline est utilisée à partir de 2 ans, par voie sous-cutanée, à la posologie de 10 $\mu\text{g/kg}$. Le salbutamol est administré par voie intraveineuse avec une dose de charge 5 $\mu\text{g/kg}$ sur 3 minutes puis un relai de 0,1 à 2 $\mu\text{g/kg/min}$ en fonction de la réponse thérapeutique [48]. La voie intraveineuse nécessite un monitoring de l'ECG, la pression artérielle, la kaliémie et la glycémie.

Anticholinergiques

Les nébulisations de bromure d'ipratropium sont indiquées en association aux β 2-agonistes, en cas d'exacerbation sévère ou ne répondant pas aux β 2-agonistes. La dose pour chaque aérosol est de 0,25 mg jusqu'à l'âge de 6 ans et de 0,5 mg après l'âge de 6 ans.

Sulfate de magnésium

Les nébulisations de sulfate de magnésium sont à considérer en cas d'exacerbation sévère chez les enfants de plus de 2 ans à la dose de 150 mg par nébulisation couplée aux β 2-agonistes. Il est possible d'utiliser le sulfate de magnésium en perfusion intraveineuse lente sur 20 minutes.

Adrénaline

L'adrénaline a un effet bronchodilatateur. Son efficacité par voie inhalée est similaire à celle des β 2-agonistes à action rapide mais avec plus d'effets indésirables.

Corticoïdes systémiques

Les corticoïdes systémiques sont indiqués en cas d'exacerbation sévère ou en l'absence d'amélioration après bronchodilatateurs. Les voies orale et injectable ont une efficacité, un délai d'action et une durée d'action équivalentes. La voie injectable est réservée aux enfants chez qui la voie orale est impossible (troubles de la conscience, de la déglutition, vomissements, etc.). La méthylprednisolone est utilisée à la dose de 1 mg/kg/6 h. Par voie orale, la prednisolone est administrée à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour en une seule prise avec une dose maximale de 20 mg/j chez les enfants âgés de moins de 2 ans et une dose maximale de 30 mg/j chez les enfants entre 2 et 5 ans. La bétaméthasone en gouttes est administrée à la dose de 0,15 à 0,3 mg/kg/j en une seule prise, soit 10 à 15 gouttes/kg/j. Les corticoïdes sont prescrits pendant les 3 à 5 jours suivant l'exacerbation.

Oxygène

L'oxygénothérapie peut être nécessaire pour maintenir la $SAO_2 > 94 \%$.

Mesures thérapeutiques complémentaires

- Le lavage rhinopharyngé chez les nourrissons permet de libérer les voies respiratoires hautes.
- La kinésithérapie respiratoire est réalisée en cas de bronchiolite et/ou de toux productive. Elle permet un désencombrement des voies aériennes et un drainage bronchique.
- Une hydratation suffisante pour compenser les pertes hydriques liées à la polypnée et fluidifier les bouchons muqueux obstructifs est mise en œuvre.
- Une antibiothérapie sera prescrite en cas d'infection bactérienne. L'origine bactérienne d'une exacerbation est rare.
- L'éviction du facteur déclenchant l'exacerbation est mise en œuvre.

- La prise en charge des complications d'une exacerbation d'asthme (pneumothorax, pneumomédiastin, fistule ou rupture bronchique, emphysème sous cutanée, surinfection et atélectasie) est instaurée.

Suivi de l'asthme

La clinique et les explorations fonctionnelles respiratoires sont les éléments de la surveillance de l'enfant asthmatique. En cas d'asthme bien contrôlé et chez un enfant recevant des faibles doses de CSI, le suivi peut être annuel. Dans les autres cas, il doit être fait tous les 3 à 6 mois. Dans les suites d'une exacerbation aiguë, une consultation médicale sera prévue 1 à 3 mois plus tard. Les consultations de suivi permettent d'évaluer le contrôle de l'asthme, l'observance thérapeutique et les effets secondaires du traitement, d'identifier la dose minimale efficace des médicaments, de renforcer les mesures éducatives acquises, d'identifier et traiter les facteurs de risque de mauvais contrôle et de dégradation de la fonction respiratoire. Le risque de dégradation de la fonction respiratoire est lié aux exacerbations sévères et aux bronchiolites à répétition. Les effets secondaires des corticoïdes sont liés aux doses importantes de CSI et aux cures répétées de corticoïdes systémiques.

Les symptômes d'asthme peuvent régresser, persister ou s'aggraver avec l'âge. Les facteurs pronostiques de persistance d'asthme du nourrisson après l'âge de 36 mois sont le tabagisme passif dans la petite enfance, la sensibilisation allergénique précoce (avant 3 ans) et persistante aux pneumallergènes domestiques, l'atopie parentale, la présence d'une obstruction bronchique et d'une hyperréactivité bronchique aux explorations fonctionnelles respiratoires, la fréquence des manifestations respiratoires dans la petite enfance [47].

Asthme professionnel

Définition

L'asthme est dit « professionnel » lorsqu'il existe une association entre les symptômes d'asthme et le travail. L'asthme en relation avec le travail peut correspondre à un asthme induit par le travail (80 % des cas) ou à un asthme exacerbé par le travail (20 % des cas).

Asthme professionnel

L'asthme professionnel (AP) est induit par l'exposition à un agent asthmogène en milieu professionnel. L'asthme peut être de mécanisme immunologique faisant suite à une sensibilisation à un agent de faible ou de haut poids moléculaire ou être induit par l'inhalation d'une substance irritante. Il peut exister des chevauchements entre ces deux formes : certains agents tels que les ammoniums quaternaires peuvent agir comme agent irritant et sensibilisant.

Asthme exacerbé en milieu professionnel

Il s'agit d'un asthme préexistant et concomitant à la profession qui est aggravé en milieu professionnel à la suite d'une exposition à un agent favorisant la perte de contrôle de l'asthme tel qu'un allergène, un irritant, l'air froid, etc. La distinction entre asthme professionnel et asthme exacerbé au travail n'est pas toujours aisée, en particulier lorsqu'il apparaît pendant la période d'activité professionnelle.

Épidémiologie

L'AP est la maladie respiratoire professionnelle la plus fréquente dans les pays industrialisés [49]. L'Observatoire national des asthmes professionnels (ONAP) a réalisé une étude portant sur 223 095 salariés surveillés dans 6 départements français entre 2008 et 2011. Le taux d'incidence annuel moyen d'AP en France est de 36 par million [50]. Cette incidence a tendance à diminuer au fil des années. Le taux d'incidence est plus élevé chez les femmes (43/million) que chez les hommes (29/million). Un gradient du taux d'incidence annuel moyen de l'AP selon la catégorie sociale a été observé. Le taux est plus élevé chez les agriculteurs et les ouvriers agricoles (133,4/million) et plus faible chez les cadres. En France, les données de l'ONAP montrent que la farine, les isocyanates (substances chimiques ayant des groupes NCO libres), les aldéhydes, le latex, les animaux et les poussières de bois sont les 6 agents les plus impliqués dans l'étiologie de l'AP. En France, 50 % des AP sont répertoriés dans 6 professions : boulangers et pâtisseries, professionnels de la santé, coiffeurs, peintres, travailleurs du bois et employés de nettoyage [51].

Diagnostic

La démarche consiste à poser le diagnostic d'asthme puis à identifier le lien avec le travail, l'agent causal et enfin de distinguer l'AP de l'asthme exacerbé par le travail. Le diagnostic doit être le plus précis possible car la confirmation d'un AP peut avoir des conséquences socioéconomiques et professionnelles importantes. Un défaut de diagnostic peut conduire à la poursuite de l'exposition professionnelle et de ses effets délétères. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments incluant l'anamnèse, l'examen clinique, les explorations fonctionnelles respiratoires, les explorations allergologiques, voire les tests de provocation.

Interrogatoire et examen clinique

L'interrogatoire et l'examen clinique recherchent les manifestations d'asthme. La chronologie des symptômes à savoir leur apparition en période d'activité professionnelle, une amélioration clinique en période de congés et une nouvelle aggravation lors de la reprise du travail est un argument clinique en faveur d'un AP. Le délai entre le début de l'exposition professionnelle et l'apparition des premiers symptômes est variable pouvant aller de quelques semaines à plusieurs années. L'amélioration lors de périodes de congés peut nécessiter plusieurs semaines. La rythmicité des symptômes avec le travail peut être atypique. En effet, lorsque l'asthme se pérennise, les manifestations cliniques peuvent devenir permanentes. La connaissance de l'environnement professionnel est essentielle : produits auxquels le patient est exposé, moyens de protection et de ventilation, durée d'exposition. L'obtention des fiches de données de sécurité est fondamentale [52]. L'interrogatoire recherche des manifestations cliniques similaires chez d'autres collègues de travail. Les niveaux d'exposition sont évalués en coopération avec le médecin du travail.

Débit expiratoire de pointe

La mesure du DEP est réalisée quotidiennement, 4 fois par jour (matin et soir avant le coucher au domicile et deux fois en milieu professionnel), durant l'exposition professionnelle et 3 semaines après l'éviction. Les mesures sont réalisées idéalement en dehors de la prise de tout traitement de l'asthme. Si un traitement de fond de l'asthme est déjà entrepris, il est déconseillé de le modifier durant la période de mesure. La mise en évidence d'une baisse du DEP lors des périodes d'activité professionnelle et d'une amélioration en période de congés avec une variabilité de 15 à 20 % entre ces mesures est un argument en faveur de l'aggravation de l'asthme en milieu professionnel. Les limites du DEP sont la mauvaise coopération et la possible falsification des données. Les symptômes, la mesure du DEP et l'utilisation du traitement antiasthmatique sont notés dans un journal durant l'exposition professionnelle et les périodes de congés.

Spirométrie

La spirométrie peut mettre en évidence un trouble ventilatoire obstructif réversible après administration de β_2 -agonistes. Elle permet de suivre l'évolution de la fonction respiratoire après éviction du facteur causal et mise en place d'un traitement spécifique. L'altération de la fonction respiratoire est prise en compte pour l'attribution d'une invalidité permanente lors de l'expertise.

Test de provocation non spécifique

Le test de provocation non spécifique à la méthacholine (voir [fiche focus 1](#)) explore la variation du seuil d'hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS) en période d'activité professionnelle et après une période d'inactivité. En cas d'asthme professionnel, il est possible d'observer une baisse du seuil de réactivité bronchique en période d'activité professionnelle et une disparition de cette HRBNS après 2 semaines d'inactivité professionnelle. L'HRBNS peut persister longtemps après la fin de l'exposition. Ce test peut être réalisé dans le cadre du suivi de l'AP pour juger de l'efficacité des mesures thérapeutiques mises en place. Il est préconisé chez les patients non compliants pour la réalisation d'une surveillance par le DEP. La sensibilité de la mesure de l'HRBNS est d'environ 60 % et sa spécificité varie entre 52 et 78 % [52].

Bilan allergologique

La mise en évidence d'une hypersensibilité IgE-dépendante par la réalisation de prick-tests et/ou le dosage des IgE spécifiques contribue à identifier l'agent causal.

Test de provocation spécifique

Le test de provocation spécifique (voir [fiche focus 2](#)) est réalisé en cas de suspicion clinique d'AP (rythmicité des symptômes et/ou du DEP) avec des examens complémentaires non contributifs (EFR, prick-tests, dosages biologiques) pour identifier l'agent causal, notamment en présence de plusieurs agents asthmo-gènes dans le milieu professionnel. Les tests de provocation spécifique ne sont pas standardisés. Il est possible de reproduire en laboratoire les gestes professionnels ou d'exposer le patient à l'agent incriminé de façon passive en se rapprochant de la quantité, la concentration et la durée d'exposition en milieu professionnel. En cas de forte suspicion d'AP malgré un test de provocation spécifique négatif, l'HRBNS mesurée avant le test et dans les 24 heures suivantes peut contribuer au diagnostic en cas de modification significative de plus d'une dose doublante (baisse de moitié de la dose de méthacholine induisant une HRBNS).

Formes cliniques

Asthme professionnel avec période de latence

L'AP peut s'accompagner d'une période de latence variable de quelques mois à plusieurs années. Cette période est celle de l'acquisition d'une sensibilisation à l'agent causal présent en milieu professionnel. Il s'agit de la forme la plus fréquente d'AP. Cette forme peut être causée par des agents professionnels dits « de haut » et « de faible poids moléculaire ».

Les agents de haut poids moléculaire > 10 kDa (kilo dalton) sont représentés par les protéines et polysaccharides : céréales (blé, seigle, orge, sarrasin), protéines animales, latex et enzymes (α -amylase, pancréatine, etc.). Les réactions sont de mécanisme IgE-dépendant. L'atopie, ainsi que l'exposition à de fortes concentrations sont des facteurs de risque d'AP à ces allergènes. Les agents de bas poids moléculaire < 10 kDa sont représentés par les produits chimiques tels que les isocyanates, les métaux, les produits de coiffure (persulfates, colorants) et le bois. Les réactions sont de mécanisme IgE-dépendant pour certains agents, mais dans la majorité des cas le mécanisme physiopathologique est inconnu [53].

Asthme professionnel sans période de latence induit par les irritants

L'asthme sans période de latence est induit par l'inhalation de substances irritant les voies respiratoires et présentes en milieu professionnel. L'ONAP rapporte que le syndrome d'irritation bronchique représente 8 % des AP [50]. Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas bien connus. Les irritants bronchiques pourraient entraîner une lésion de l'épithélium bronchique qui induit une hyper-réactivité bronchique par stimulation des fibres nerveuses et facilite le contact des allergènes favorisant ainsi les sensibilisations [54]. Les professions habituellement concernées sont : les agents d'entretien, les pompiers, la pétrochimie.

Les agents étiologiques sont multiples (tableau 7.7). La forme la plus connue est le syndrome d'irritation aiguë des bronches (*reactive airways dysfunction syndrome* [RADS]). Chez un patient habituellement asymptomatique et sans antécédents respiratoires, une exposition intense à des produits chimiques est suivie en moins de 24 heures sans période de latence d'un tableau clinique et fonctionnel d'exacerbation d'asthme (toux, dyspnée, sibilants, trouble ventilatoire obstructif) souvent associé à des brûlures de la gorge et du nez, des douleurs rétrosternales. Les symptômes respiratoires persistent habituellement plus de 3 mois. D'autres formes sont possibles : expositions moins intenses et répétées, symptômes apparaissant plusieurs jours après l'exposition. Les explorations fonctionnelles respiratoires peuvent être normales, objectiver un trouble ventilatoire restrictif ou obstructif plus ou moins réversible.

TABLEAU 7.7. Exemples d'agents irritants pouvant induire un asthme.

Gaz	Chlore (Cl), hypochlorite de sodium (NaClO), dioxyde de soufre (SO ₂), dioxyde d'azote (NO ₂), ammoniac (NH ₃) sulfure d'hydrogène (H ₂ S)
Vapeurs	Vapeurs acides : acide acétique, chlorhydrique ou fluorhydrique Vapeurs alcalines : ammoniac ou hydrazine Biocides : agents de fumigation, oxyde d'éthylène
Fumée	Fumée d'incendie, de diesel et de diéthyl-amino-éthanol (utilisé comme produit anticorrosion)
Produits chimiques organiques	Isocyanates, aldéhyde, pesticides et solvants

Dewitte JD. Les asthmes professionnels en France et le syndrome de Brooks. Bull Acad Nat Med 2017; 201 : 1137-48.

La mise en place d'un traitement antiasthmatique peut permettre la résolution des symptômes. L'évolution des troubles respiratoires après retrait de l'exposition est variable. Après 9 ans de suivi de la cohorte du World Trade Center, seulement 36,4 % des patients ayant eu des symptômes respiratoires avaient récupéré [53].

Prise en charge

La prise en charge de l'AP nécessite l'implication et la coopération du médecin généraliste, du médecin du travail et du pneumologue.

Prévention

L'objectif de la prévention est de réduire l'incidence de l'AP, le coût et d'améliorer le pronostic de la maladie ainsi que les conséquences sociales, psychologiques et financières du reclassement professionnel, ce d'autant que l'AP atteint des travailleurs jeunes. La prévention primaire consiste en la réduction des niveaux d'exposition aux allergènes dans l'objectif de réduire le risque de sensibilisation [55]. Il peut s'agir de l'éviction d'agents connus comme sensibilisants ou de la modification de leurs propriétés physicochimiques comme cela a été démontré pour les protéines des gants en latex. La prévention primaire justifie la surveillance des niveaux d'exposition aux agents sensibilisants, la mise en place de mesures de protection (port de masque), la ventilation des locaux, l'aspiration des gaz et particules. La prévention secondaire vise à détecter précocement à l'aide d'une surveillance médicale clinique, spirométrique, biologique et immunologique le travailleur sensibilisé ou malade à risque de développer un AP [56]. La prévention tertiaire consiste dans le traitement de l'asthme selon les modalités habituelles et l'éviction précoce, totale et définitive de l'agent causal. Différentes modalités d'éviction sont possibles : remplacement de l'agent causal par un autre produit, aménagement du poste ou reclassement professionnel. Les patients sont accompagnés par le médecin du travail dans le choix de leur prochain poste de travail en s'assurant de son innocuité.

Aspect médico-légal : déclaration-réparation au titre de la maladie professionnelle

En France, l'asthme est mentionné dans plusieurs tableaux de reconnaissance des maladies professionnelles : tableau du régime général (n° 10bis, 15bis, 34, 37bis, 41, 43, 47, 49, 50, 62, 63, 66, 70, 74, 82, 95) et tableau du régime agricole (n° 11, 28, 43, 45, 54). Dans le régime général, la liste des travaux susceptibles de provoquer un asthme est limitative, mais l'adjonction de l'adverbe « notamment » permet d'augmenter les possibilités d'identifier un allergène nouveau [57]. Pour bénéficier de la présomption d'imputabilité, le patient doit présenter un asthme objectivé par des explorations fonctionnelles respiratoires, récidivant en cas de nouvelles expositions au risque ou confirmé par des tests. Le délai maximum entre la dernière exposition et l'apparition des symptômes (délai de prise en charge) ne peut dépasser 7 jours. Sur le plan médico-légal, l'AP peut être reconnu après déclaration en maladie professionnelle si l'étiologie figure dans les tableaux et si les critères sont remplis. Si l'AP correspond à une substance non inscrite dans les tableaux ou si les critères ne sont pas remplis, le dossier est examiné par le comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP), loi du 27.01.1993 alinéa 3. Ce comité est en charge d'établir s'il existe une relation directe entre l'exposition professionnelle et l'asthme. La reconnaissance de la maladie professionnelle autorise la prise en charge à 100 % des consultations et des soins. Cette prise en charge peut être prolongée au-delà de la date de consolidation afin d'éviter une aggravation ultérieure. La consolidation est définie par l'assurance maladie de la manière suivante : « c'est le moment où l'on estime que l'état est "stabilisé" (éventuellement sous traitement), et que l'on n'obtiendra pas d'amélioration significative supplémentaire. » En cas d'arrêt de travail, des indemnités journalières sont versées à hauteur de 60 % du salaire de J1 à J28 et de 80 % du salaire à partir de J29. En cas de séquelles, l'attribution d'un taux d'incapacité permanente partielle permet de verser un capital (si incapacité permanente partielle [IPP] < 10 %) ou une rente (si IPP ≥ 10 %). Ce taux est fixé après la consolidation mais peut être révisé en cas d'aggravation ou d'amélioration [51]. L'asthme peut remettre en cause l'aptitude du salarié à son poste de travail. Avant la fin de l'arrêt de travail, une visite est réalisée auprès du médecin du travail pour envisager des aménagements de poste ou un reclassement si nécessaire. Lorsqu'aucun aménagement ou reclassement n'est possible, en cas d'AP reconnu, le salarié est licencié avec des indemnités doublées par rapport à un licenciement ordinaire.

Prise en charge socioprofessionnelle

Une prise en charge socioprofessionnelle globale et précoce est nécessaire pour éviter une désinsertion secondaire à un licenciement pour inaptitude médicale. L'AP peut constituer un handicap respiratoire majeur pour le travailleur du fait des symptômes générés par la maladie et leur sévérité ainsi que des effets secondaires des

médicaments. Une reconnaissance du statut de travailleur handicapé peut être sollicitée auprès de la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH). Il s'agit d'un service de la direction départementale du travail, de l'emploi et de la formation professionnelle présent dans tous les départements. Cette commission permet dans le cadre de l'AP la reconnaissance du statut de travailleur handicapé, aide le travailleur à se maintenir dans son entreprise ou à envisager un reclassement professionnel en l'orientant vers des formations ou un emploi [51].

Évolution

L'éviction de l'agent impliqué peut entraîner une amélioration voire une disparition des symptômes. Cependant, les manifestations d'asthme et d'hyperréactivité bronchique persistent chez environ 70 % des patients ayant présenté un AP et cela même après plusieurs années d'éviction [53]. Les facteurs de risque de persistance de l'asthme sont la durée de l'exposition après le début des symptômes d'asthme, une fonction respiratoire altérée à la spirométrie et une hyperréactivité bronchique sévère au moment du diagnostic [58, 59]. C'est pourquoi il est essentiel de soustraire le travailleur de son exposition le plus tôt possible et de la manière la plus complète possible.

Pneumopathies d'hypersensibilité

Définition

La pneumopathie d'hypersensibilité (PHS), aussi appelée alvéolite allergique extrinsèque (AAE) est une maladie inflammatoire, granulomateuse et/ou fibrosante du poumon et des petites voies aériennes, de mécanisme immunologique, causée par une réponse exacerbée à l'inhalation répétée d'antigènes de l'environnement, le plus souvent organiques, auxquels le sujet a été préalablement sensibilisé [60, 61]. Les PHS sont actuellement classées en formes fibrosantes et non fibrosantes (composante inflammatoire pure) en fonction de l'aspect histologique et radiologique des lésions.

Agents étiologiques

Plus de 200 antigènes ont été décrits comme potentiellement responsables de PHS. De nouvelles circonstances d'exposition et de nouveaux antigènes sont régulièrement décrits. Dans plus de la moitié des cas, l'agent étiologique n'est pas identifié [62]. Le site www.hplung.com recense les antigènes potentiellement responsables de PHS dont la liste est régulièrement mise à jour. Ces antigènes peuvent être rencontrés dans l'environnement domestique, professionnel (fermier, fromager) ou de loisir :

- micro-organismes : antigènes les plus fréquents d'origine bactérienne, fongique ou mycobactériennes ;
- substances protéiques d'origine animale (plumes et déjection d'oiseaux) ;
- protéines de plantes (graine de fleurs) ;
- agents chimiques (isocyanates) ;
- métaux (vapeur de zinc).

Épidémiologie

L'incidence cumulée de la maladie à un an est estimée entre 1,2 et 1,9 individu sur 100 000 habitants. Elle représente la troisième cause de pneumopathies interstitielles diffuses (PID) après la fibrose pulmonaire idiopathique et les connectivites [63]. Parmi les sujets exposés à des quantités élevées d'antigènes, 5 à 10 % développeront la maladie. Un pourcentage plus élevé de sujets exposés qui peut dépasser 50 %, développe des réactions immunologiques infra-cliniques. Le risque de développer une PHS dépend du type, de la répétition, de la durée et de l'intensité de l'exposition, des conditions environnementales (humidité, aération, manque de lumière, nature du substrat). Des facteurs individuels et génétiques et en particulier le polymorphisme du promoteur du gène *MUC5B* contribuent au développement de la PHS [64]. Le sexe et l'âge ne semblent pas influencer le risque d'apparition de la maladie.

Les PHS les plus fréquentes sont :

- la maladie du poumon fermier : elle survient à la suite d'une exposition au foin, au fourrage, à la paille, aux céréales, au fumier et aux substances végétales moisies. Elle est liée à la contamination par des actinomycètes thermophiles tels que *Saccharopolyspora rectivirgula*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *sacchari*, *viridis*, *Streptomyces sp* ou par des micromycètes tels que *Aspergillus sp* ou *umbrosus*, *Candida albicans*, *Absidia corymbifera*, *Penicillium brevicompactum* ou *olivicolor*, *Eurotium amstelodami*, *Wallemia sebi*, etc.;
- la maladie des éleveurs d'oiseaux : c'est la plus fréquente des PHS. Elle survient à la suite d'une exposition aux déjections et plumes d'oiseaux, principalement des pigeons mais aussi des hiboux, des poules, des dindons, etc. Les antigènes incriminés sont les protéines aviaires (IgA ou mucines intestinales).

Physiopathologie

Un antigène de faible poids moléculaire ($<5 \mu\text{m}$) lorsqu'il est inhalé peut atteindre les voies respiratoires distales (bronchioles) et le parenchyme pulmonaire (alvéoles). L'antigène est internalisé, dégradé par les cellules présentatrices d'antigènes que sont les cellules dendritiques et les macrophages. Le peptide qui résulte de sa dégradation est présenté via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type II aux lymphocytes T CD4⁺ et via le CMH de type I aux lymphocytes T CD8⁺. Ceci aboutit à une réaction immunitaire d'hypersensibilité de type IV avec accumulation de lymphocytes au niveau des bronchioles, des alvéoles et de l'interstitium pulmonaire menant à la formation de granulomes. L'inhalation d'un antigène au cours de la PHS peut s'accompagner d'une réaction d'hypersensibilité de type III avec accumulation de complexes immuns formés d'anticorps précipitants à IgG et IgM et d'antigènes qui entraînent l'activation du complément. À ce stade, les lésions tissulaires observées sont le plus souvent réversibles après l'éviction de l'antigène en cause. Dans une seconde phase, les fibroblastes sont recrutés, activés puis transformés en myofibroblastes induisant la synthèse d'une matrice extracellulaire dense responsable d'une fibrose pulmonaire irréversible. Le processus de fibrogenèse se perpétue grâce à un phénomène de rétrocontrôle positif et peut être responsable d'une insuffisance respiratoire chronique.

Éléments du diagnostic

Identifier une exposition antigénique

Le nombre important d'antigènes responsables de PHS rend l'identification difficile. L'enquête s'appuie sur un interrogatoire minutieux à la recherche d'une exposition respiratoire à un antigène de l'environnement du patient. Le recours à un conseiller en environnement intérieur peut aider à identifier la cause. Celui-ci analysera la nature des expositions sur le lieu de travail ou au domicile du patient. La mise en évidence de précipitines dans le sérum est un argument en

faveur du rôle d'une exposition à un antigène mais ne permet pas à elle seule le diagnostic de PHS. Le dosage des précipitines est disponible pour certains antigènes comme ceux responsables de la maladie du poumon fermier et celle des éleveurs d'oiseaux. Il est possible de rechercher des précipitines « à la carte » dans certains laboratoires en fonction des expositions du patient. L'identification de l'antigène a un intérêt thérapeutique et pronostique : son éviction constitue l'une des principales mesures à mettre en œuvre dans la prise en charge de la PHS.

Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques ne sont pas spécifiques à la PHS et varient selon le stade d'évolution de la maladie. Les signes respiratoires sont à type de dyspnée, de toux et de douleur thoracique. L'auscultation peut mettre en évidence des râles crépitants ou des sifflements aigus en milieu d'inspiration appelés *squeaks* témoins d'une atteinte bronchiolaire. Ces symptômes s'accompagnent souvent de signes généraux à type de fièvre, d'asthénie, de syndrome pseudogrippal, de perte de poids et de malaises. En cas d'évolution fibrosante, il est possible d'observer une cyanose liée à l'hypoxémie, un hippocratisme digital, des crépitants secs évoquant le bruit du velcro. Un mode de présentation aiguë avec détresse respiratoire est possible lors d'une exposition brutale à de très fortes concentrations antigéniques.

Aspects scanographiques

L'exploration radiologique consiste en la réalisation d'un scanner thoracique haute résolution, avec des coupes fines millimétriques, sans injection de produit de contraste, en inspiration profonde avec parfois la nécessité de réaliser des acquisitions en expiration profonde pour mettre en évidence un piégeage aérien synonyme d'une atteinte bronchiolaire obstructive ([figure 7.7](#)). Les aspects scanographiques dépendent du stade d'évolution de la maladie (forme fibrosante ou non fibrosante) ([tableau 7.8](#)). Ils reflètent l'atteinte histologique de la PHS. Le scanner peut montrer une infiltration du parenchyme pulmonaire avec un aspect en verre dépoli ([figure 7.7](#)) et/ou une atteinte bronchiolaire avec des micronodules centrolobulaires ([figure 7.8](#)). C'est généralement l'association de ses deux atteintes anatomiques qui conduit au diagnostic de PHS. Un autre aspect scanographique très évocateur de la maladie avec une spécificité de 93 % [65] est la présence d'une hétérogénéité de densité du parenchyme pulmonaire appelée « poumon en mosaïque ». Cet aspect correspond à une alternance de trois densités radiologiques différentes liées à la coexistence des zones de poumon sain, de zones hyperdenses en verre dépoli et de zones hypodenses de piégeage aérien ([figure 7.9](#)). Les anomalies scanographiques prédominent habituellement dans les régions apicales et moyennes des deux poumons et au niveau des secteurs péri-broncho-vasculaire et sous-pleuraux. Les signes scanographiques décrits ne sont pas spécifiques de la PHS et peuvent se voir dans d'autres PID fibrosantes ([figure 7.10](#)) telles que la fibrose pulmonaire idiopathique ou la pneumopathie interstitielle non spécifique.



FIGURE 7.7. Aspect en verre dépoli diffus contenant des lobules clairs (flèche) liées à un piégeage aérien.

Khalil A. Imagerie thoracique de l'enfant et de l'adulte. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2013.

TABEAU 7.8. Manifestations scanographiques de la PHS.

	Forme non fibrosante	Forme fibrosante
Atteinte du parenchyme pulmonaire	– opacités en verre dépoli – condensations pulmonaires – kystes pulmonaires	– distorsion de l'architecture du poumon – perte des volumes pulmonaires – bronchectasies de traction – aspect en rayon de miel – réticulations irrégulières
Atteinte des voies aériennes distales	– micronodules flous centrolobulaires (en verre dépoli) – piégeage expiratoire	– aspect de 3 densités pulmonaires – piégeage expiratoire

PHS : pneumopathie d'hypersensibilité.



FIGURE 7.8. Micronodules centrolobulaires en verre dépoli.

Khalil A. Imagerie thoracique de l'enfant et de l'adulte. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2013.

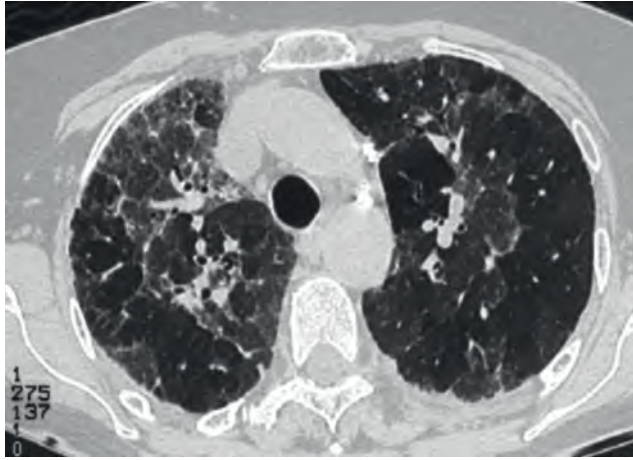


FIGURE 7.9. Hétérogénéité de densité pulmonaire.

Khalil A. Imagerie thoracique de l'enfant et de l'adulte. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2013.

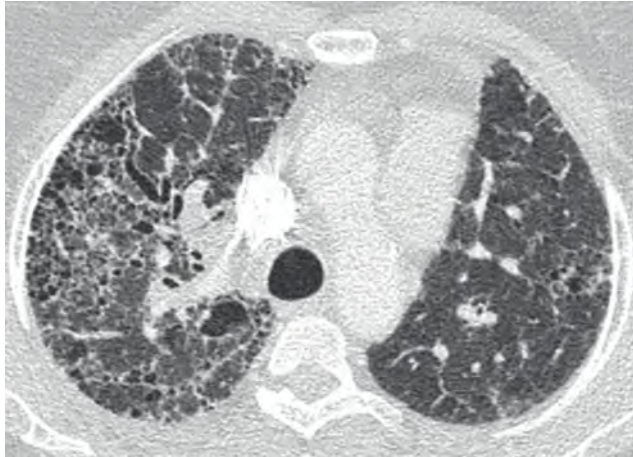


FIGURE 7.10. Fibrose pulmonaire secondaire à une PHS.

Khalil A. Imagerie thoracique de l'enfant et de l'adulte. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2013.

Explorations fonctionnelles respiratoires

Les EFR permettent de mesurer le retentissement de la PHS sur la fonction respiratoire, d'estimer la sévérité et le pronostic de la maladie.

Volumes pulmonaires

L'atteinte bronchiolaire peut se manifester par une diminution des débits expiratoires distaux (DEM 25–75) et/ou par une majoration du volume résiduel (VR) secondaire au piégeage aérien, une distension thoracique définie par une capacité pulmonaire totale (CPT) supérieure à 120 % de la valeur théorique et un rapport VR/CPT supérieur à 30 %. À noter que la distension thoracique peut se manifester exclusivement par une augmentation du volume résiduel, la valeur de la CPT restant normale en raison de la diminution de la capacité vitale (CV) liée à la baisse

de la compliance pulmonaire ($CPT = CV + VR$). L'atteinte fibrosante entraîne une diminution de la compliance pulmonaire et se traduit à l'EFR par un trouble ventilatoire restrictif défini avec une CPT inférieure à 80 % de la valeur théorique.

Échanges gazeux

L'atteinte du secteur interstitiel, principalement en cas de fibrose pulmonaire, entraîne une altération de la membrane alvéolocapillaire (surface d'échange) par le processus fibrosant. Ceci se traduit par la diminution de diffusion des gaz qui est objectivée par la mesure de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (diffusion libre du monoxyde de carbone [DLCO]). Elle est mesurée au cours d'une inhalation unique par une inspiration profonde d'un mélange d'hélium et de monoxyde de carbone. En se basant sur les propriétés de diffusion de ces deux gaz et sur leurs concentrations dans l'air expiré par le patient, on peut mesurer le volume de gaz participant aux échanges correspondant au volume alvéolaire (VA) et la captation du monoxyde de carbone (CO) ou constante de transfert ($KCO = DLCO/VA$) de l'échangeur pulmonaire. La DLCO est calculée en multipliant le VA et le KCO.

Hématose

Dans les formes les plus sévères de la maladie, l'altération des volumes pulmonaires et des échanges gazeux peut entraîner une hypoxémie artérielle initialement à l'effort, puis au repos.

Lavage bronchoalvéolaire

Le lavage bronchoalvéolaire (LBA) est réalisé au cours de la fibroscopie bronchique sous anesthésie locale ou générale. Il est réalisé dans les territoires pulmonaires où prédominent les lésions non fibrosantes. Un volume moyen de 150 mL de sérum physiologique est instillé puis recueilli à l'aide d'une aspiration douce. Le prélèvement est adressé au laboratoire pour analyses cytologique, microbiologique voire minéralogique. Le contenu alvéolaire en cellules chez un adulte non fumeur comprend 100 à 175 000 cellules/mL. La formule normale est composée de 85 % de macrophages, 10 à 15 % de lymphocytes, moins de 3 % de polynucléaires neutrophiles, moins de 1 % d'éosinophiles et de mastocytes. En cas de PHS, les résultats du LBA varient en fonction du stade d'évolution de la maladie. L'aspect typique est celui d'une alvéolite lymphocytaire (> 50 %). Cet aspect n'est pas spécifique à la PHS et peut se voir dans d'autres PID. Lors de la phase inflammatoire, il est possible de constater une alvéolite à polynucléaires neutrophiles dans les premières 48 heures. Lors de la phase fibrosante, le taux de lymphocytes dans le LBA peut être normal ou légèrement augmenté. La mise en évidence de macrophage spumeux dans le LBA est fortement évocatrice de la maladie.

Histologie

L'indication d'un prélèvement histologique et le choix de la technique de biopsie seront discutés en réunion de discussion multidisciplinaire (DMD). La DMD est composée au minimum d'un pneumologue, d'un radiologue thoracique et d'un

pathologiste expert des pathologies interstitielles. Les recommandations de l'American Thoracic Society (ATS), proposent de réaliser une biopsie en dernier recours lorsque les autres moyens n'ont pas pu aboutir à un diagnostic fiable, car la réalisation de biopsies est associée à un risque de complications. Le prélèvement est réalisé soit par biopsies transbronchiques au cours d'une fibroscopie bronchique, soit par biopsies pulmonaires chirurgicales réalisées par vidéo-thoracoscopie sous anesthésie générale, ou par cryobiopsie à l'aide d'une bronchoscopie rigide sous anesthésie générale. Dans ce dernier cas, les fragments du parenchyme pulmonaire sont prélevés après refroidissement par une crysonde. Les biopsies transbronchiques sont recommandées uniquement durant la phase non fibrosante de la maladie. En cas de forme fibrosante, les prélèvements seront réalisés par cryobiopsie. La biopsie pulmonaire chirurgicale est effectuée en dernier recours [60].

Pendant la phase non fibrosante, l'aspect histologique est celui d'une infiltration cellulaire inflammatoire des bronchioles distales, des alvéoles et de l'interstitium. Cette infiltration est constituée de lymphocytes de petite taille réalisant des granulomes mal limités, non nécrotiques, formés de cellules épithélioïdes et macrophages. Les granulomes entourent les bronchioles terminales et respiratoires, prédominant au centre du lobule, donnant un aspect de bronchiolite qui est pratiquement constant dans la PHS. Durant la phase fibrosante, l'aspect est celui d'une fibrose avec distorsions bronchiolaires et une fibrose en pont ou bronchiolocentrique.

Stratégie diagnostique

Le diagnostic de PHS se base sur l'association de plusieurs arguments : la mise en évidence d'une exposition à un antigène (interrogatoire, enquête sur l'environnement du patient ou présence de précipitines), un aspect tomodynamométrique compatible et une formule à prédominance lymphocytaire du LBA. Le dossier du patient est discuté lors d'une réunion de discussion multidisciplinaire qui permettra de poser le diagnostic avec un haut niveau de certitude lorsque les trois arguments sont présents ou de proposer un prélèvement histologique pour confirmer le diagnostic. C'est dans la forme fibrosante de la PHS que la biopsie pulmonaire sera le plus souvent nécessaire car l'exposition est souvent difficile à identifier, le LBA est moins fréquemment lymphocytaire et l'aspect scanographique se confond avec d'autres pneumopathies interstitielles fibrosantes, en particulier la fibrose pulmonaire idiopathique.

Évolution

Le principal risque de la PHS est le développement d'une insuffisance respiratoire aiguë ou chronique. Les formes aiguës avec détresse respiratoire et engagement du pronostic vital font suite à une exposition respiratoire brutale à de fortes concentrations antigéniques associée à de mauvaises conditions de ventilation. La survenue d'une fibrose pulmonaire conditionne le pronostic de la maladie avec une mortalité à 7 ans qui est évaluée à 52 % [62]. Les facteurs de mauvais pronostic sont [65] :

- le tabagisme ;

- l'absence d'antigènes identifiés;
- la persistance d'une exposition à l'antigène en cause;
- le déclin progressif de la fonction respiratoire;
- l'absence de lymphocytose dans le liquide de LBA;
- la présence d'une fibrose pulmonaire clinique ou au scanner thoracique.

Prise en charge

Éviction antigénique

Une éviction complète et précoce de l'antigène en cause est nécessaire pour éviter le développement d'une insuffisance respiratoire et d'une fibrose pulmonaire. L'identification de l'antigène responsable n'est possible que dans 50 % des cas. Un conseiller en environnement accompagnera le patient pour la mise en place des mesures d'éviction. Si l'exposition est d'origine professionnelle, cela implique la reconnaissance en maladie professionnelle, un éventuel reclassement professionnel, un aménagement des conditions de travail et la mise en place de mesures de protection respiratoire en lien avec la médecine du travail. Les PHS sont référencées dans les tableaux 47, 62 et 66 bis du régime général et 45B, C, D du régime agricole [66].

Prévention de l'exposition en milieu professionnel

Les mesures de prévention varient en fonction de la source antigénique et de la situation professionnelle. Ainsi, pour prévenir la maladie du poumon fermier, il convient de ventiler les locaux de conservation du fourrage et de récolter un fourrage plus sec. Pour prévenir la maladie des fromagers, il convient d'adapter la ventilation du local de broyage des fromages à l'aide d'une hotte aspirante et de porter des masques FFP2. Dans le cadre de la maladie du poumon des mécaniciens, il est recommandé de changer régulièrement les fluides de coupes pour réduire la prolifération des micro-organismes.

Traitement anti-inflammatoire

La corticothérapie systémique est efficace pendant la phase inflammatoire mais pas sur la fibrose pulmonaire. Un traitement corticoïde par voie orale à la posologie initiale de 0,5 mg/kg/j équivalent prednisone avec décroissance progressive peut être proposé pendant la phase inflammatoire pour une forme non fibrosante, sévère, hypoxémiante ou en cas d'inefficacité des mesures d'éviction antigénique [67]. La corticothérapie n'est pas une alternative à l'éviction antigénique.

Traitement antifibrosant

Le nintédanib est un inhibiteur des récepteurs à tyrosine kinase qui vise à ralentir le déclin de la fonction respiratoire liée à la fibrose pulmonaire. Il est proposé après concertation multidisciplinaire, en cas de PHS avec fibrose pulmonaire progressive [68], définie par la survenue au cours des 24 mois précédents :

- d'un déclin de la CVF supérieur ou égal à 10 % ;
- ou d'un déclin de la CVF entre 5 et 10 % associé à une aggravation des symptômes liés à la maladie ou des images scanographiques ;
- ou d'une aggravation des symptômes associés à une aggravation des images scanographiques.

Transplantation pulmonaire

Dans les formes les plus graves, l'indication d'une transplantation pulmonaire sera discutée avec le pneumologue référent, en lien avec un centre expert [69].

Autres mesures d'accompagnement

Une insuffisance respiratoire chronique peut motiver la mise en place d'une oxygénothérapie à domicile. La vaccination antigrippale, anti-SARS-CoV2 et antipneumococcique est recommandée. Le traitement d'un éventuel reflux gastro-œsophagien est mis en œuvre. La prise en charge des comorbidités devra être optimale. Un programme de réhabilitation respiratoire sera mis en œuvre. Le sevrage tabagique, la pratique d'une activité physique régulière, la participation à des groupes de soutien seront encouragés.

Quiz

L'atteinte des voies respiratoires au cours de l'asthme est caractérisée par une limitation variable des débits aériens secondaire à la du calibre des voies respiratoires causée par l'inflammation bronchique, l'..... de mucus, l'..... et le bronchique.

Deux T2 et non T2 sont distingués sur la base du profil inflammatoire, cellulaire et des cytokines impliquées.

La est un examen de la fonction respiratoire qui permet de mesurer les volumes et les débits respiratoires mobilisables inspirés et expirés. La se définit par une courbe débit-volume qui se normalise partiellement ou complètement après traitement.

Le de l'asthme apprécie l'activité de la maladie sur une période d'une semaine à 3 mois par le du GINA.

L'asthme peut se présenter sous la forme d'une sèche chronique isolée.

Les diagnostics différentiels de l'asthme chez l'enfant sont la, la, la, la présence d'un dans les voies aériennes, la , la, les malformations bronchopulmonaires, les pneumopathies interstitielles diffuses, les pathologies, le reflux, la fistule, les infections.

La mise en place d'un traitement de fond dépend du des symptômes évalué par questionnaire, de l'existence d'une récente, de facteurs l'asthme et de la fonction respiratoire.

Les pneumopathies d'hypersensibilité les plus fréquentes sont la maladie du et des

Que retenir?

- L'**asthme** est défini comme une maladie hétérogène qui se caractérise par une inflammation chronique des bronches, une hypersécrétion de mucus, une hyperréactivité et un remodelage bronchique. Il résulte de l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux.
 - Il se caractérise par une histoire de symptômes respiratoires (**respiration sifflante**, essoufflement, oppression thoracique, toux) qui varient dans le temps et en intensité, avec une limitation variable du débit d'air expiratoire.
 - Deux **endotypes T2** et **non T2** sont distingués. L'asthme T2 est défini par la production des cytokines IL-4, IL-5 et IL-13 et se caractérise par une réaction allergique et/ou éosinophilique.
 - L'asthme peut s'intégrer dans le cadre du tableau clinique d'un poumon éosinophile, d'une aspergillose bronchopulmonaire allergique, la pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles et la granulomatose éosinophile avec polyangéite.
 - Chez l'enfant, le diagnostic différentiel est une étape importante du diagnostic.
 - Une **exacerbation d'asthme** est caractérisée par la majoration des symptômes d'asthme et/ou de l'obstruction bronchique et constitue une urgence thérapeutique.
 - La **spirométrie** est un examen essentiel dans le diagnostic, le suivi et la prise en charge de l'asthme. La mesure du **débit expiratoire de pointe** permet l'autosurveillance de la maladie par le patient.
 - Le **contrôle de l'asthme** évalue par questionnaire l'activité de la maladie sur une période d'une semaine à 3 mois.
 - La mise en place d'un **traitement de fond** est structurée en 5 paliers par la Société de pneumologie de langue française. Lorsque l'asthme est bien contrôlé à 3 mois, le traitement est réduit d'un palier, sinon il est majoré en passant au palier supérieur. Avant d'augmenter la thérapeutique, il est nécessaire de s'assurer de la bonne observance et d'une technique d'utilisation des dispositifs d'inhalation (voir [fiche pratique 1, chapitre 12](#)) adaptée. L'éducation thérapeutique du patient est essentielle.
- La **pneumopathie d'hypersensibilité**, anciennement appelée « alvéolite allergique extrinsèque », est une maladie inflammatoire, granulomateuse et/ou fibrosante du poumon et des petites voies aériennes, de mécanisme immunologique, causée par une réponse exacerbée à l'inhalation répétée d'antigènes de l'environnement.
 - Les formes les plus fréquentes sont la maladie du poumon fermier et la maladie des éleveurs d'oiseaux.
 - Le diagnostic repose sur des critères d'exposition, cliniques, radiologique, histologiques et fonctionnels respiratoires (trouble ventilatoire restrictif).
 - Le traitement consiste en l'éviction allergénique, le traitement stéroïdien, antifibrosant (nintédanib) voire une transplantation pulmonaire.

Fiche focus 1

Tests de provocation bronchique non spécifiques

Les tests de provocation bronchique non spécifiques explorent l'hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS) en utilisant des agents pharmacologiques (méthacholine, histamine, mannitol) ou physiques (hyperventilation en air sec et hyperventilation isocapnique). Le plus utilisé en pratique clinique est le test à la méthacholine.

Test à la méthacholine

Technique

Avant le test, il convient :

- d'arrêter les bronchodilatateurs en fonction de leur délai d'action, 6 heures pour ceux à courte durée d'action, 12 heures pour ceux à longue durée d'action et 24 à 36 heures pour ceux à très longue durée d'action ;
- d'arrêter au moins 3 semaines des corticoïdes inhalés, ces derniers atténuent la réactivité bronchique. Il faut tenir compte d'une exposition professionnelle récente ou d'une exposition à un allergène ;
- d'arrêter la prise de tabac ;
- de s'assurer d'une présence médicale, avec un personnel formé et d'un matériel nécessaire à la gestion d'une potentielle exacerbation d'asthme ;
- de réaliser un interrogatoire et un examen clinique préalable pour confirmer l'indication de l'examen et rechercher d'éventuelles contre-indications ;
- de mesurer le VEMS de base avant exposition à la méthacholine.

Déroulement du test :

- administration par voie inhalée des doses croissantes de méthacholine à l'aide d'un nébuliseur de façon discontinue (méthode la plus utilisée en France). Le nébuliseur délivre une dose donnée à partir d'une solution de concentration déterminée ;
- mesure du VEMS à deux reprises à l'aide d'un spiromètre 1 à 3 minutes après chaque dose administrée de méthacholine ;
- réalisation d'une inspiration profonde avant la mesure du VEMS. Ces mesures doivent être reproductibles (différence

entre les VEMS mesurés ≤ 150 mL) [26]. Dans le cas contraire, la réactivité bronchique sera jugée sur la mesure des résistances ;

- surveillance clinique associée à la mesure du VEMS ;
- arrêt du test si survenue d'un bronchospasme et administration d'un bronchodilatateur à action rapide, puis nouvelle évaluation clinique et spirométrie pour évaluer la réversibilité ;
- arrêt du test lorsque le VEMS chute de 20 % ou lorsque la dose maximale de méthacholine (1 600 μ g) est atteinte.

Après le test :

- surveiller cliniquement et réaliser une spirométrie de contrôle à la fin de l'examen ;
- attendre que la différence entre le VEMS base avant test de provocation et celui après test soit inférieur à 10 % avant le retour au domicile du patient ;
- en cas de réaction sévère au test, qui est très rare, prescrire une hospitalisation ;
- en cas de réaction tardive, prescrire des corticoïdes inhalés pendant quelques jours ;
- expliquer au patient les réactions de bronchoconstriction possibles au retour au domicile ainsi que leur gestion.

Résultats

Le résultat est exprimé par la « dose provocante » (DP) ; il s'agit de la dose de méthacholine induisant une bronchoconstriction significative, définie par une baisse du VEMS d'au moins 20 % par rapport à la valeur de base avant l'exposition à la méthacholine (DP20). Il n'existe pas de consensus concernant le seuil de DP20 permettant de poser le diagnostic d'hyperréactivité bronchique. D'autres seuils sont proposés par la SPLF lorsque la mesure des résistances est utilisée comme critère de jugement [70].

La dose maximale habituellement retenue est de 1 600 μ g car, au-delà de cette dose, la bronchoconstriction peut survenir



chez une personne ne présentant pas d'hyperréactivité bronchique et n'a pas de pertinence clinique. Dans un contexte de suspicion clinique d'un asthme, plus le seuil de réactivité bronchique est bas ($PD_{20} < 200 \mu g$) et plus le diagnostic d'asthme est probable.

Un test à la méthacholine négatif pour une dose délivrée cumulée à $1600 \mu g$ ne permet pas à lui seul d'éliminer le diagnostic d'asthme [70] mais d'y contribuer lorsque la présentation clinique est atypique.

Un test positif permet de conclure à une HRBNS qui peut se rencontrer dans d'autres situations que l'asthme (BPCO, mucoviscidose, dysplasie bronchopulmonaire, etc.).

Indications

Asthme non professionnel

Le test à la méthacholine est réalisé en cas de difficulté diagnostique d'un asthme en présence d'éléments cliniques évocateurs avec un bilan initial non concluant.

Asthme professionnel

Un test à méthacholine peut être réalisé dans le cas où un test de provocation spécifique est négatif. Il est réalisé dans les 24 heures suivant ce dernier. Il est considéré comme positif lorsqu'il y a une diminution de la baisse du VEMS d'au moins 20 % par rapport à la valeur de base (DP_{20}) d'au moins 3 paliers entre les tests à la méthacholine réalisés avant et après le test de provocation spécifique. Il permet de juger de l'efficacité des mesures d'éviction de l'agent professionnel en mettant en évidence une diminution de l'HRBNS 2 semaines après leur mise en place.

Contre-indications

Contre-indications absolues

- Asthme non contrôlé car risque d'exacerbation sévère.
- VEMS < 75 % de la théorique.
- Prise de β -bloquants.
- Pneumothorax ou pneumomédiastin.

Contre-indications relatives à la spirométrie [26]

- Hypertension pulmonaire non contrôlée.
- Hypotension ou hypertension artérielle systémique sévère.
- Embolie pulmonaire cliniquement instable.
- Anévrysme cérébral.
- Infarctus du myocarde datant de moins d'une semaine.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Arythmie sévère.
- Chirurgie cérébrale, thoracique ou abdominale de moins de 4 semaines.
- Chirurgie ophtalmique ou ORL de moins d'une semaine.
- Grossesse avancée.
- Infection respiratoire transmissible.

Test d'hyperventilation en air sec

Le test d'hyperventilation en air sec est réalisé en cas de suspicion de bronchoconstriction induite par l'effort. Il s'agit d'un rétrécissement aigu et transitoire des voies respiratoires à la suite d'un exercice musculaire.

- L'ATS et l'ERS recommandent la réalisation d'un effort intense sur bicyclette ergométrique ou tapis roulant d'une durée de 8 minutes.
- L'air inhalé devra être sec (gaz médical avec moins de 10 mg d'eau par litre d'air) puisque le principal stimulus est la déshydratation de la muqueuse bronchique.
- Des mesures du VEMS sont réalisées avant et après effort (à 5, 10, 15, 20 et 30 minutes de l'effort).
- Une diminution du VEMS d'au moins 10 % chez l'adulte et de 15 % chez l'enfant par rapport à sa valeur avant effort est significative pour affirmer une bronchoconstriction induite par l'exercice.
- En fonction des valeurs du VEMS, elle est dite « légère » si elle est comprise entre 10 et 25 %, « modérée » entre 25 et 50 % et « sévère » si elle est supérieure à 50 % [70].

Fiche focus 2

Tests de provocation bronchique spécifiques

Les tests de provocation bronchique spécifiques explorent l'hyperréactivité bronchique spécifique (HRBS) après reproduction des conditions d'exposition de la vie réelle ou du milieu professionnel (aspirine, allergène, farine, poudre, poussière, etc.).

Technique

Les précautions sont prises avant le test sont les mêmes qui sont décrites dans les tests de provocation non spécifiques (voir [fiche focus 1](#)), avec une surveillance qui est généralement prolongée jusqu'à 6-8 heures après la fin de l'examen et une possibilité d'hospitalisation de 24 heures pour surveillance. Sa réalisation nécessite un système de ventilation adapté pour éviter d'exposer le personnel.

Dans le cadre d'un asthme professionnel, il est réalisé au décours d'une exposition d'au moins 2 semaines et à moins de 24 heures de la dernière exposition à l'agent professionnel suspecté.

Le test avec la substance incriminée est précédé d'une journée de contrôle au cours de laquelle les paramètres fonctionnels de base seront évalués, un test d'HRBNS et un test avec un placebo pourront être réalisés pour identifier une obstruction bronchique liée à l'arrêt d'un traitement antiasthmatique.

Le patient est exposé de façon contrôlée en cabine à l'agent suspecté en reproduisant les conditions professionnelles (concentrations, caractéristiques physiques ou chimiques). La progression des doses peut s'effectuer en augmentant le temps d'exposition et/ou la quantité du produit testé. La mesure du VEMS se fait avant le test puis après 5, 10, 15, 30 minutes d'exposition, puis toutes les heures pendant 6 heures.

Résultats

La réaction positive typique est une chute rapide du VEMS d'au moins 15 % après exposition à l'agent causal, maximale 10 à 15 minutes après l'exposition et réversible en moins de 2 heures.

Des réactions de bronchoconstriction retardée (1 à 8 heures après l'exposition),

biphasique (immédiate + retardée), persistante ou récidivante sont possibles.

Le test peut se compliquer d'une exacerbation d'asthme rarement sévère.

L'inflammation bronchique peut être mise en évidence par la mesure de l'éosinophilie dans les expectorations (majoration de plus de 3 % par rapport à la valeur de base).

Les faux positifs sont liés à un asthme non contrôlé, à une hyperréactivité bronchique basale ou à des phénomènes irritatifs qui peuvent être recherchés par la réalisation d'un test placebo avant l'exposition au produit suspecté.

Les faux négatifs sont liés à la technique du fait d'une exposition sur une durée ou à des concentrations trop faibles, du mauvais choix de l'agent ou de la prise d'un traitement antiasthmatique.

Indications

Asthme professionnel

Le test de provocation bronchique spécifique permet :

- la confirmation du diagnostic lorsque le bilan initial n'est pas concluant ; c'est l'examen de référence ;
- la reconnaissance de la maladie professionnelle ;
- l'identification de l'agent causal ;
- l'évaluation de l'évolution de la maladie :

l'HRBNS peut apparaître, s'aggraver ou s'améliorer selon l'exposition professionnelle.

Le test est réalisé après 2 semaines d'éviction de l'agent suspecté. S'il y a une diminution de la DP20 d'au moins 3 paliers, l'asthme professionnel est confirmé.

Asthme non professionnel

Le test de provocation bronchique spécifique peut être réalisé en cas de doute persistant sur le diagnostic d'asthme avec des résultats discordants des autres explorations.

Contre-indications

Ce sont les mêmes que celles du test de provocation non spécifique (HRBNS). Voir [fiche focus 1](#).

Fiche focus 3

Asthme et exercice physique

Bronchoconstriction induite par l'exercice avec ou sans asthme

Il s'agit d'une réduction aiguë et transitoire du calibre des voies respiratoires inférieures survenant au cours ou au décours d'une activité physique. Les signes cliniques sont une dyspnée expiratoire sifflante, une toux, une fatigue et parfois une oppression thoracique.

La chronologie des symptômes se caractérise par un pic 3 à 15 minutes après l'interruption de l'effort, pouvant persister pendant 90 minutes en l'absence de traitement bronchodilatateur. Elle concerne 10 à 50 % des athlètes. Les sports à plus haut risque sont l'endurance (cyclisme, course à pied), le ski de fond, le patinage sur glace, la natation.

Le mécanisme suspecté est la survenue de pertes thermiques et hydriques au niveau de la muqueuse bronchique du fait de l'hyperventilation.

Le diagnostic repose sur la réalisation d'une spirométrie avant et après effort au cours d'un test de provocation à l'exercice (voir [fiche focus 1](#)).

Le traitement préventif consiste en la réalisation d'un échauffement avant l'effort, la prise de β_2 -agonistes de courte durée d'action 15 à 30 minutes avant l'effort ou de montélukast en traitement de fond, surtout utilisé chez les enfants.

Obstruction laryngée induite par l'exercice

L'obstruction laryngée survient lors de l'exercice physique. Le patient présente une sensation d'étouffement, une dyspnée avec bradypnée inspiratoire, un stridor, une anxiété avec une inefficacité du traitement par β_2 -agonistes. Les symptômes apparaissent lors de l'effort maximal et cèdent à l'arrêt de l'effort.

La fréquence est estimée à 5–7 %. Elle survient en particulier chez les adolescents et jeunes adultes en particulier chez la jeune

filles sportive de haut niveau. Les sports à plus haut risque sont les sports d'hiver et la natation.

Les diagnostics différentiels sont la dysfonction des cordes vocales et la bronchoconstriction induite à l'exercice.

Le test diagnostique consiste en une épreuve d'effort couplée à une laryngoscopie continue mettant en évidence la fermeture du larynx en temps réel pendant l'exercice. Ce test est rarement réalisé en France. La courbe débit-volume après l'effort montre un aspect aplati de la partie inspiratoire.

Le traitement consiste en de la kinésithérapie respiratoire pour réadaptation à l'effort.

Déconditionnement à l'effort

Le déconditionnement à l'effort est lié à une fatigue des muscles striés locomoteurs à la suite d'une réduction de l'activité physique habituelle qui peut elle-même être secondaire à la dyspnée générée par l'asthme.

Les signes cliniques sont une dyspnée isolée sans toux ni bruits respiratoires anormaux, avec sensation de « souffle court ».

La physiopathologie est liée à une réduction de la voie métabolique aérobie. Le relais est pris par la voie anaérobie avec production d'acide lactique tamponné par les bicarbonates et libération de CO_2 . L'hyperventilation induite par le CO_2 produit entraîne la diminution de l'activité physique et de la tolérance à l'effort.

L'épreuve d'effort cardiorespiratoire révèle une baisse de la consommation d'oxygène à l'effort sans limitation ventilatoire ou cardiaque orientant vers une origine musculaire périphérique.

Le traitement consiste en un réentraînement à l'effort.

Autres causes de dyspnée à l'effort

Les autres causes de dyspnée à l'effort sont :





- le syndrome d'hyperventilation ou respiration dysfonctionnelle (voir ci-dessus partie consacrée au diagnostic différentiel de l'asthme);
- l'œdème pulmonaire d'altitude ou d'immersion lié à une vasoconstriction hypoxique;
- une origine cardiocirculatoire :
 - arythmies cardiaques,
 - insuffisances chronotropes,
 - maladies cardiaques,
 - anémie.

Fiche focus 4

Explorations fonctionnelles respiratoires chez l'enfant d'âge préscolaire

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) telles qu'elles sont réalisées chez l'adulte sont difficiles à mettre en œuvre chez l'enfant de moins de 6 ans. Ces derniers ne sont pas toujours en capacité de se concentrer ou d'effectuer les manœuvres respiratoires nécessaires aux mesures des débits et volumes respiratoires.

Il existe plusieurs modalités pratiques pour réaliser une EFR chez l'enfant d'âge préscolaire : spirométrie, pléthysmographie, technique des oscillations forcées (par oscillométrie), technique des interruptions de débit (Rint). Les deux dernières techniques sont les plus utilisées car elles nécessitent une coopération minimale du patient. Les mesures sont réalisées chez un enfant éveillé, en position assise, porteur d'un pince-nez et respirant à travers un embout buccal muni d'un filtre antibactérien.

Pléthysmographie

La pléthysmographie est la méthode de référence pour le calcul des volumes pulmonaires. Elle est réalisée en cabine fermée. Les mesures effectuées sont :

- la mesure des volumes mobilisables (volume courant, volume de réserve inspiratoire et expiratoire) et non mobilisables (volume résiduel);
- la mesure des résistances des voies respiratoires (R_{aw} = différence de pression/débit) :
 - la différence de pressions est mesurée entre la bouche et les alvéoles par le pléthysmographie,
 - le débit aérien est mesuré au niveau de la bouche en respiration calme ou pendant le halètement,
 - la mesure des résistances spécifiques ($sRaw$) en respiration calme est intéressante chez l'enfant d'âge préscolaire car elle nécessite peu de coopération, produit de la résistance des voies aériennes et du volume de mesure,

– l'augmentation des $sRaw$ reflète l'obstruction bronchique. Une mesure normale ne permet pas d'affirmer qu'il n'y a pas d'obstruction bronchique [71].

Spirométrie

Les conditions de réalisation de la spirométrie sont les suivantes :

- mouvements respiratoires : inspirer jusqu'à la capacité pulmonaire totale, expirer avec force jusqu'au volume résiduel, répéter la manœuvre plusieurs fois jusqu'à ce que les courbes débit-volume soient reproductibles;
 - aide par des logiciels ludiques pour la réalisation des manœuvres respiratoires chez l'enfant : animations interactives qui permettent de stimuler la respiration courante, l'inspiration profonde, l'expiration rapide et prolongée;
 - manœuvre expiratoire plus courte que celle de l'adulte donnant un aspect en cloche de la courbe débit/volume car les enfants ont de petits volumes pulmonaires et des voies respiratoires de grande taille par rapport au volume pulmonaire [72].
- L'interprétation de la spirométrie est difficile dans cette tranche d'âge car les valeurs sont très variables et varient avec l'âge.

Technique des interruptions de débit (Rint)

La mesure est faite à l'aide d'un spiromètre. Les modalités de réalisation sont les suivantes :

- respiration calme de l'enfant (volume courant) au travers de l'embout buccal au bout duquel une valve va provoquer durant l'expiration calme des occlusions en moins de 10 millisecondes et durant 100 millisecondes;
- réalisation de 10 occlusions avec un minimum de 5 manœuvres reproductibles;
- maintien par l'enfant d'une expiration contre une résistance lors des occlusions et





mesure de la pression buccale qui reflète la pression alvéolaire ;

- Rint = pression divisée par le débit d'air mesuré juste avant l'interruption du débit aérien ;
- valeur seuil de diminution des Rint qui définit la réversibilité sous bronchodilatateurs de courte durée d'action est en pratique clinique de 35 % [73].

Technique des oscillations forcées

La technique des oscillations forcées est facile de réalisation. Elle mesure des propriétés mécaniques des poumons et des voies respiratoires. Les modalités de réalisation sont les suivantes :

- respiration calme (volume courant) pendant laquelle des oscillations de pression

externe de faible amplitude sont appliquées au niveau de la bouche ;

- relation pression-débit analysée en termes d'impédance respiratoire : impédance composée de la résistance (propriétés résistives du système respiratoire) et de la réactance (propriétés d'élastance et d'inertance du système respiratoire) [71] ;
- preuve indirecte d'obstruction des voies respiratoires associée à l'asthme fournie par une réponse positive à un bronchodilatateur ;
- valeur seuil de diminution des résistances respiratoires de 41 % après inhalation de bronchodilatateurs proposée comme seuil de réversibilité significative pour étayer le diagnostic d'asthme [74].

Références

- [1] Global Initiative for Asthma (GINA). 2021 GINA Main Report (<https://ginasthma.org/gina-reports>).
- [2] Klein M, Dijoux E, Dilasser F, Hassoun D, Moui A, Loirand G, et al. Nouveaux acteurs dans la physiopathologie de l'asthme. *Presse Med* 2019;48:255–61.
- [3] Boonpiyathad T, Sözen ZC, Satitsuksanoa P, Akdis CA. Immunologic mechanisms in asthma. *Semin Immunol* 2019;46, 101333.
- [4] Kuruvilla ME, Lee FEH, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;56:219–33.
- [5] Carr TF, Zeki AA, Kraft M. Eosinophilic and noneosinophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;197:22–37.
- [6] Sze E, Bhalla A, Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy* 2020;75:311–25.
- [7] Samitas K, Carter A, Kariyawasam HH, Xanthou G. Upper and lower airway remodeling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: The one airway concept revisited. *Allergy* 2018;73:993–1002.
- [8] Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, Guen NL, Annesi-Maesano I, Delmas MC, et al. L'asthme en France en 2006 : prévalence et contrôle des symptômes. *Questions Eco Santé* 2008;138:1–8.
- [9] Santé publique France. Asthme; 2023. www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/asthme.
- [10] Demoly P, Godard P, Bousquet J. Une synthèse sur l'épidémiologie de l'asthme. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2005;45:464–75.
- [11] Institut de recherche et documentation en économie de la santé (France), Doussin A, Dumesnil S, Le Fur P. Enquête santé et protection sociale, ESPS : méthode et déroulement en 2002. Paris : CREDES, 2002.
- [12] Thomsen SF. Genetics of asthma: an introduction for the clinician. *Eur Clin Resp J* 2015;2(1):24643.
- [13] El-Husseini ZW, Gosens R, Dekker F, Koppelman GH. The genetics of asthma and the promise of genomics-guided drug target discovery. *Lancet Respir Med* 2020;8:1045–56.

- [14] Melén E, Pershagen G. Pathophysiology of asthma: lessons from genetic research with particular focus on severe asthma. *J Intern Med* 2012;272:108–20.
- [15] Kabesch M, Tost J. Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy. *Semin Immunopathol* 2020;42:43–60.
- [16] Loverdos K, Bellos G, Kokolatou L, Vasileiadis I, Giamarellos E, Pecchiari M, et al. Lung microbiome in asthma: Current perspectives. *J Clin Med* 2019;8:1967.
- [17] Shukla SD, Shastri MD, Chong WC, Dua K, Budden KE, Mahmood MQ, et al. Microbiome-focused asthma management strategies. *Current Opinion in Pharmacology. Curr Opin Pharmacol* 2019;46:143–9.
- [18] Agache I. Severe asthma phenotypes and endotypes. *Semin Immunol* 2019;46, 101301.
- [19] Sokolowska M, Frei R, Lunjani N, Akdis CA, O'Mahony L. Microbiome and asthma. *Asthma Res Pract* 2018;4:1.
- [20] Cevhertas L, Ogulur I, Maurer DJ, Burla D, Ding M, Jansen K, et al. Advances and recent developments in asthma in 2020. *Allergy* 2020;75:3124–46.
- [21] Berlin I. Tabagisme maternel pendant la grossesse : un facteur de risque des troubles respiratoires de l'enfant après la naissance. *Rev Mal Resp* 2018;35:686–93.
- [22] Perez MF, Atuegwu NC, Oncken C, Mead EL, Mortensen EM. Association between electronic cigarette use and asthma in never-smokers. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16:1453–6.
- [23] Schweitzer RJ, Wills TA, Tam E, Pagano I, Choi K. E-cigarette use and asthma in a multiethnic sample of adolescents. *Prev Med* 2017;105:226–31.
- [24] Clapp PW, Jaspers I. Electronic cigarettes: Their constituents and potential links to asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:79.
- [25] Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Resp J* 1994;7:954–60.
- [26] Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e70–88.
- [27] Raherison-Semjen C, Guilleminault L, Billiard I, Chenivesse C, De Oliveira A, Izadifar A, et al. Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A). Version longue. *Rev Mal Resp* 2021;38:1048–83.
- [28] Chenivesse C. Les faux asthmes difficiles : le syndrome d'hyperventilation. *Rev Fr Allergol* 2012;52:437–9.
- [29] Braun JJ, Delmas C, Charloux A, Schultz P, Frederic DB. Dyskinésie des cordes vocales et/ou asthme. *Rev Fr Allergol* 2018;58:268.
- [30] Cevhertas L, Ogulur I, Maurer DJ, Burla D, Ding M, Jansen K, et al. Advances and recent developments in asthma in 2020. *Allergy* 2020;75:3124–46.
- [31] Just J. Les phénotypes de l'asthme chez l'enfant et l'adolescent. *Rev Fr Allergol* 2020;60:465–8.
- [32] Villeneuve T, Guilleminault L. Asthme et obésité de l'adulte. *Rev Mal Resp* 2020;37:60–74.
- [33] Groot EP de, Duiverman EJ, Brand PLP. Comorbidities of asthma during childhood: possibly important, yet poorly studied. *Eur Resp J* 2010;36:671–8.
- [34] Chenivesse C, editor. Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (hors mucoviscidose). Protocole nationale de diagnostic et de soins 2021. Centre de référence des maladies pulmonaires rare-OrphaLung; 2020. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/respifil_pnds_abpa.pdf.
- [35] Blay F de, Delmas C, Molard A. Aspergillose bronchopulmonaire allergique. EMC – Pneumologie; 2015 [Article 6-039-A-30].

- [36] Asano K, Hebisawa A, Ishiguro T, Takayanagi N, Nakamura Y, Suzuki J, et al. New clinical diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis and its validation. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:1261–1268.e5.
- [37] Cottin V. Poumon éosinophile. EMC – Pneumologie; 2021 [Article 6-039-K-10].
- [38] Marchand E, Etienne-Mastroianni B, Chanez P, Lauque D, Leclerc P, Cordier JF, et al. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia and asthma: How do they influence each other? *Eur Resp J* 2003;22:8–13.
- [39] Tazi A. Pneumopathie chronique (idiopathique) à éosinophiles. *Rev Mal Resp Actu* 2011;3:92–6.
- [40] Marchand E, Cordier JF. Pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles. *Rev Mal Resp* 2006;23(4, Supp 1):99–108.
- [41] Prévention. Ministère de la Santé et de la Prévention. Le calendrier des vaccinations; 2023. <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>.
- [42] Biagini Myers JM, Schaubberger E, He H, Martin LJ, Kroner J, Hill GM, et al. A Pediatric Asthma Risk Score to better predict asthma development in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1803–1810.e2.
- [43] Hubert D. Mucoviscidose. EMC – Traité de médecine Akos 2018;13:1–7 [Article 6-0945].
- [44] Kathegesu E, Beucher J, Daniel V, Guillot S, Lefeuvre S, Deneuille E, et al. Devenir respiratoire à l'âge scolaire de la dysplasie bronchopulmonaire. *Arch Ped* 2016;23:325–32.
- [45] Braun JJ, Donato L, Clavert A, Cranz C, Hoffmann L, Gentine A. La dyskinésie ciliaire primitive : Étude clinique et diagnostic. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2005;122:63–8.
- [46] Fayon M, Donato L. Trachéobronchomalacie de l'enfant : de l'abstention à l'interventionnel. *Arch Ped* 2010;17:97–104.
- [47] Asthme de l'enfant de moins de 36 mois : diagnostic, prise en charge et traitement en dehors des épisodes aigus. *J Ped Puer* 2009;22:286–95.
- [48] Marguet C. Prise en charge de la crise d'asthme de l'enfant (nourrisson inclus): Recommandations pour la pratique clinique. *Rev Mal Resp* 2007;24(4, Part 1):427–39.
- [49] Programme d'actions, de prévention et de prise en charge de l'asthme. 2002-2005. Paris : ministère de l'Emploi et de la Solidarité, ministère délégué à la Santé, s.d.(<https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/asthme.pdf>).
- [50] Blay F de, Iwatsubo Y, Renaudin JM, Gondoin A, L'Huillier JP, Bébézet L, et al. Late-breaking abstract: Occupational asthma surveillance: Results of the Observatoire national des asthmes professionnels (ONAP) II project from 2008 to 2011 in 6 French departments. *Eur Resp J* 2014;44(Suppl 58).
- [51] Godard P, Ameille J, Pairon JC. Asthme professionnel. Fiches pratiques. Info. Respiration 2004;60.
- [52] Kopferschmitt-Kubler MC, Popin E, Pauli G. Diagnostic et prise en charge de l'asthme professionnel. *Rev Mal Resp* 2008;25:999–1012.
- [53] Tarlo SM, Lemiere C. Occupational Asthma. *N Engl J Med* 2014;370:640–9.
- [54] Blay F. de Asthme professionnel induit par les irritants. *Rev Fr Allergol* 2011;51:315–7.
- [55] Thaon I, Penven E. Asthme du boulanger. *Rev Fr Allergol* 2016;56:267–8.
- [56] Krüll G, Gianella P, Gasche-Soccal PMA, Pralong JA. Asthme professionnel. *Rev Med Suisse* 2016;12:1972–5.
- [57] Dewitte JD. Les asthmes professionnels en France et le syndrome de Brooks. *Bull Acad Nat Med* 2017;201:1137–48.
- [58] Cartier A. L'asthme professionnel. *Rev Mal Resp Actu* 2009;1:S115–7.
- [59] Ameille J, Descatha A. Outcome of occupational asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:125–8.

- [60] Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:e36–69.
- [61] Dalphin JC. Pneumopathie d'hypersensibilité. EMC – Traité de médecine Akos 2017; [6-0928].
- [62] Fernández Pérez ER, Kong AM, Raimundo K, Koelsch TL, Kulkarni R, Cole AL. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: A claims-based cohort Analysis. *Annals ATS* 2017;15:460–9.
- [63] Michaux L, Froidure A. Nouveautés dans la prise en charge des pneumopathies d'hypersensibilité. *Rev Mal Resp* 2021;38:607–15.
- [64] Chauvin P, Kerjouan M, Jégo P, Jouneau S, Lescoat A. Mise au point : pneumopathies d'hypersensibilité. *Rev Med Interne* 2021;42:772–80.
- [65] Barnett J, Molyneux PL, Rawal B, Abdullah R, Hare SS, Vancheeswaran R, et al. Variable utility of mosaic attenuation to distinguish fibrotic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Resp J* 2019;54(1):1900531.
- [66] Thaon I, Reboux G, Moulonguet S, Dalphin JC. Les pneumopathies d'hypersensibilité en milieu professionnel. *Rev Mal Resp* 2006;23:705–25.
- [67] Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: Perspectives in diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:680–9.
- [68] Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Eng J Med* 2019;381:1718–27.
- [69] Kern RM, Singer JP, Koth L, Mooney J, Golden J, Hays S, et al. Lung transplantation for hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2015;147:1558–65.
- [70] Plantier L, Beydon N, Chambellan A, Degano B, Delclaux C, Dewitte J-D, et al. Recommandations pour le test de provocation bronchique à la méthacholine en pratique clinique, à partir de l'âge scolaire. *Revue des Maladies Respiratoires* 2018;35(7):759–75.
- [71] Beydon N. Épreuves fonctionnelles respiratoires de l'enfant de 3 à 5 ans : quel matériel, quelles mesures ? *Arch Ped* 2010;17:442–5.
- [72] Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HGM, Aurora P, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1304–45.
- [73] Beydon N, Pin I, Matran R, Chaussain M, Boulé M, Alain B, et al. Pulmonary function tests in preschool children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:640–4.
- [74] Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farré R, Hantos Z, Desager K, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: Methodology, recommendations and future developments. *Eur Resp J* 2003;22:1026–41.

Pour en savoir plus

- Røksund OD, Heimdal JH, Clemm H, Vollsæter M, Halvorsen T. Exercise inducible laryngeal obstruction: Diagnostics and management. *Paediatr Respir Rev* 2017;21:86–94.
- Walsted ES, Famokunwa B, Andersen L, Rubak SL, Buchvald F, Pedersen L, et al. Characteristics and impact of exercise-induced laryngeal obstruction: An international perspective. *ERJ Open Res* 2021;7. 00195-2021.

Dermatologie

Mots clés : prurit, urticaire ; angioedème ; dermatite atopique ; eczéma de contact ; phototoxicité ; photoallergie ; toxidermie.

Prurit

Le prurit est un symptôme fréquent. Il est défini comme une sensation déplaisante provoquant le besoin de se gratter.

Physiopathogénie

Il existe des récepteurs cutanés spécifiques : les pruricepteurs. Leur distinction des récepteurs nociceptifs reste débattue [1]. La sensibilité cutanée est liée aux fibres C, A α et A δ du système nerveux en réponse à des stimulus extérieurs mécaniques, thermiques, chimiques, etc. Les cellules activées produisent des neuromédiateurs (substance P, somatostatine, peptide relié au gène de la calcitonine (*calcitonin gene-related peptide* [CGRP]), peptide vasoactif intestinal (*vasoactive intestinal peptide* [VIP])). Le prurit est d'origine épidermique ou sous-épidermique. L'atteinte du derme moyen et profond, de l'hypoderme est plutôt à l'origine d'une douleur, de sensations de tension. Différents médiateurs sont incriminés : histamine, substance P, sérotonine et prostaglandines (PGE2), cytokines telles que l'IL-2 et l'IL-31, l'IFN γ . Certaines protéases (trypsine, papaïne) ou kinines (kallibréine, bradykinine) peuvent être pruritogènes via leurs récepteurs PAR-2 (*protease-activated receptor 2*) et PAR-4 (*protease-activated receptor 4*). C'est une voie différente de la voie histaminergique.

Étiologie et diagnostic

Le prurit peut être d'origine dermatologique, systémique ou psychogène. La difficulté diagnostique réside dans le prurit sine materia qui est le plus souvent non allergique. Il peut précéder une maladie dermatologique comme la pemphigoïde bulleuse. Le premier élément à rechercher est l'existence d'un dermographisme (figure 8.1). Le frottement d'une pointe mousse sur la peau

induit l'apparition d'une raie urticarienne associant un œdème central, un érythème périphérique et un prurit, 5 minutes plus tard.

Le prurit peut être associé à des lésions de grattage, une lichénification, des troubles du sommeil. Il est caractéristique des affections cutanéomuqueuses allergiques : urticaire, angioœdème allergique, eczéma atopique et de contact, rhinite et conjonctivite allergiques. Le prurit palmoplantaire est un signe pathognomonique du choc anaphylactique. Il est induit par l'histamine libérée par les mastocytes. Il est rencontré dans d'autres atteintes dermatologiques non allergiques : piqûre d'insectes, mastocytose, psoriasis, etc. Il conviendra systématiquement de rechercher des signes de gale en inspectant les poignets et les espaces interdigitaux.

Le prurit d'origine systémique peut être de cause médicamenteuse (morphiniques), endocrinienne, rénale (insuffisance rénale chronique), hépatique (cholestase), paranéoplasique, neurologique. Le prurit aquagénique peut être révélateur d'un syndrome myéloprolifératif, en particulier la polyglobulie de Vaquez.

Le diagnostic de prurit psychogène se base sur 10 critères [2] :

- Trois critères obligatoires :
 1. prurit sans lésions cutanées localisé ou généralisé;
 2. prurit chronique (> 6 semaines);
 3. pas de cause somatique.
- Sept critères facultatifs (3/7 requis) :
 1. relation chronologique entre la survenue du prurit et des événements de vie pouvant avoir une répercussion psychique;
 2. variations de l'intensité avec le stress;
 3. variations nycthémérales;
 4. prédominance pendant les périodes de repos ou d'inaction;
 5. trouble psychique associé;
 6. prurit amélioré par des psychotropes;
 7. prurit amélioré par des psychothérapies.

Le prurigo chronique est consécutif à un prurit évoluant depuis au moins 6 semaines [3]. Il est la conséquence de grattages répétés. Les lésions sont prurigineuses, localisées ou généralisées, se présentant sous forme de papules, nodules ou plaques. Il s'autonomise du fait de l'hyperexcitabilité des terminaisons nerveuses cutanées induite par le grattage. Il peut conduire à des cicatrices dépigmentées ou hyperpigmentées.

Traitement

Les anti-H₁ sont efficaces dans le traitement des réactions allergiques immédiates (urticaire, rhinite, conjonctivite) où l'histamine est le médiateur principal. L'hydroxyzine est utile dans le traitement d'un prurit insomniant en raison de son effet sédatif ou en cas de prurit psychogène ou cholinergique pour son effet anticholinergique.

Le traitement est étiologique lorsque l'origine du prurit est identifiée. Ainsi, l'acide ursodésoxycholique, la colestyramine, la rifampicine, la naltrexone et la sertraline sont proposés pour le traitement du prurit cholestatique; la photothérapie,

la gabapentine, la prégabaline, la naltrexone pour le prurit urémique; la difélikéfaline acétate (Kaprivia®), agoniste sélectif des récepteurs opioïdes κ , chez les patients hémodialysés. Le traitement du prurit neuropathique est local (capsaïcine, anesthésiant topique) ou systémique (gabapentine, prégabaline, duloxétine). Certains antidépresseurs ont une action antiprurigineuse : doxépine, fluoxétine et inhibiteurs de recapture de la sérotonine. L'effet de ces traitements dans le prurigo est modeste. Le némolizumab (inhibiteur du récepteur de l'IL-31) et le dupilumab (inhibiteur de l'IL-4 et de l'IL-13) ouvrent des perspectives thérapeutiques intéressantes.

En l'absence d'élément d'orientation, le traitement est symptomatique. On conseillera au patient d'utiliser en application et massage doux des cosmétiques antiprurigineux pour éviter le grattage et le cercle vicieux grattage-prurit. Une cure courte de dermocorticoïdes peut être proposée sur les lésions de prurigo.

Urticaire

L'urticaire est un symptôme qui reconnaît de multiples facteurs étiologiques. L'histoire clinique, le caractère évolutif de l'éruption, l'aspect des lésions et les signes associés guident la démarche diagnostique.

Aspects cliniques

Lésions élémentaires

Le terme d'urticaire provient du mot latin *urtica* qui signifie « ortie » car les lésions ressemblent à des piqûres d'ortie. Les lésions élémentaires sont des papules œdémateuses de taille variant de quelques millimètres à quelques centimètres, habituellement prurigineuses. L'œdème est blanchâtre entouré d'un halo érythémateux. Les lésions sont fugaces et mobiles. Elles disparaissent sans laisser de traces. Le revêtement épidermique n'est pas lésé. Dans environ 50 % des cas, l'urticaire est associée à un œdème du derme profond et/ou des muqueuses, également appelé « urticaire profonde ». L'œdème concerne les zones à tissu sous-cutané lâche telles que les paupières, les organes génitaux, les lèvres, la langue, le pharynx, le larynx avec un risque d'asphyxie lorsqu'il se développe au niveau de la glotte.

Formes cliniques

Selon l'aspect des lésions

Différentes formes sont décrites :

- circonscrites : les plaques d'urticaire ont une extension centrifuge avec guérison centrale conduisant à des lésions sous forme d'anneaux ([figure 8.1](#));
- micropapuleuses, avec des papules de diamètre de 1 à 4 mm qui caractérisent l'urticaire cholinergique;
- hémorragiques, dues à l'extravasation des hématies surtout observées chez l'enfant;
- purpuriques qui conduisent à rechercher une vascularite;
- vésiculobulleuses (rares).

Selon l'évolution des lésions

Selon l'évolution chronologique, 3 formes sont distinguées :

- urticaire aiguë qui est caractérisée par une installation brutale et une disparition en quelques heures. Des récides sont possibles dans les 7 jours suivants;
- urticaire aiguë récidivante qui correspond à des poussées d'urticaire aiguë récidivantes espacées par un intervalle libre de quelques semaines ou mois;



FIGURE 8.1. Urticaire circinée.

- urticaire chronique qui est définie par la persistance de l'apparition de nouvelles lésions pendant plus de 6 semaines.

L'urticaire chronique est plus fréquente chez la femme que chez l'homme avec un pic de fréquence entre 20 et 40 ans. L'évolution se fait le plus souvent vers la guérison spontanée au bout de 3 à 5 ans; 20 % des patients ont une évolution au-delà de 5 ans. Il convient de bien distinguer une urticaire chronique d'une urticaire aiguë récidivante pour laquelle la recherche d'une allergie est recommandée. Il est rare que le tableau d'urticaire chronique corresponde à une réaction d'hypersensibilité allergique. Il s'agit le plus souvent d'une urticaire chronique répondant à d'autres mécanismes comme une pathologie auto-immune (autoanticorps IgG dirigés contre les récepteurs de haute affinité aux IgE), parfois associée à une hyperexpression mastocytaire des récepteurs MrgprX2 dont le ligand naturel est la substance P [4].

Les vasculites urticariennes, notamment autoimmunes, se caractérisent par des lésions d'une durée supérieure à 24 heures parfois associées à une fièvre, des arthralgies, des douleurs abdominales.

Étiologie

Urticaire de mécanisme immunologique

Allergie IgE-dépendante

L'urticaire liée à une réaction IgE-dépendante se présente sous forme d'une réaction aiguë survenant dans les minutes suivant le contact avec l'allergène et régressant dans les heures suivantes. Une urticaire qui évolue sur plus de 24 heures ne reconnaît habituellement pas un mécanisme IgE-dépendant. Les principaux allergènes sont les aliments, les médicaments et les piqûres d'hyménoptères. D'autres symptômes de la réaction allergique immédiate peuvent être associés : œdème, conjonctivite, rhinite, asthme, troubles digestifs voire choc anaphylactique. L'urticaire est présente dans 57 % des tableaux cliniques d'allergie alimentaire [5]. L'allergie alimentaire est rarement en cause dans l'urticaire chronique (3 à 5 % des cas). Il existe souvent dans ce cas une consommation anormale de l'aliment.

Hypersensibilité de type III

L'urticaire aiguë peut survenir dans le contexte d'une maladie sérique. D'autres symptômes y sont habituellement associés : fièvre, lymphadénopathies, protéinurie, arthralgies ou arthrites.

Autoimmunité et maladies du système immunitaire

L'urticaire chronique entrant dans le cadre des vasculites urticarienne est associée à différentes maladies autoimmunes et du système immunitaire : thyroïdite d'Hashimoto, lupus érythémateux disséminé, maladie de Still, syndrome de McDuffie. L'urticaire est un symptôme du syndrome hyperéosinophilique, du syndrome de Schnitzler associant une urticaire chronique, ostéocondensation et la présence d'une gammapathie monoclonale de type IgM kappa dans 90 % des cas. Des urticaires autoimmunes à la progestérone sont rapportées sous forme d'œdème cyclique de rythme prémenstruel.

La présence d'anticorps antithyroïdiens est notée dans 12 à 14 % des observations [6]. Le rôle d'IgE anti-IgE ou antirécepteurs des IgE est postulé. L'intradermoréaction au sérum autologue est positive dans 30 % des urticaires autoimmunes [7], la réaction au sérum autologue peut être recherchée in vitro par test d'activation des basophiles.

Urticaire de mécanisme non allergique

Urticaire liée à une infection

Ces urticaires évoluent dans un contexte fébrile et inflammatoire. Différentes infections virales, bactériennes ou fongiques sont identifiées. Pour exemple, la triade de Caroli dans la phase pré-ictérique de l'hépatite B associe urticaire, arthralgies et céphalées.

Urticaire de mécanisme histaminique

L'urticaire chronique est la manifestation la plus fréquente de l'intolérance à l'histamine [8]. Les mécanismes sont un régime riche en histamine et en amines biogènes, en aliments histaminolibérateurs, une alimentation déséquilibrée, un défaut des systèmes cataboliques de l'histamine (diamine oxydase, histamine méthyltransférase et monoamine oxydase) et une anormale réactivité cutanée à l'histamine (voir [chapitre 9](#)). Certains médicaments peuvent induire des phénomènes d'histaminolibération non spécifique et provoquer une urticaire aiguë (vancomycine, codéine, morphine, etc.).

Urticaires de mécanisme pharmacologique

Certains aliments et médicaments peuvent interférer avec les substrats et les enzymes des voies métaboliques des prostaglandines et des leucotriènes. Ce mécanisme est incriminé dans les intolérances pharmacologiques à l'aspirine et aux leucotriènes, aux colorants azoïques, à l'acide benzoïque, au menthol et de hautes doses de métabisulfites [9].

Urticaires de mécanisme neurovégétatif

Urticaire cholinergique

L'urticaire cholinergique se caractérise par des papules urticariennes de 1 à 5 mm souvent entourées d'un halo érythémateux, prédominantes au niveau du tronc. Elle survient lors d'efforts physiques, de stress, sudation ou d'hyperthermie. Sa durée excède rarement 30 minutes.

Urticaire d'origine sympathique

Le stress, les émotions, certaines substances comme la caféine (excitant sympathique) accentuent ces urticaires constituées de petites papules à halo pâle.

Urticaires physiques

Les lésions apparaissent au site d'application du stimulus physique. Il existe une période réfractaire de plusieurs heures ou jours au niveau du site de stimulation. Ces urticaires ne correspondent pas à une hypersensibilité de mécanisme immunologique.

Dermographisme

Le dermatographisme est déclenché par la friction cutanée et se traduit par des stries urticariennes au niveau des zones de grattage ([Figure 8.2](#)).

Urticaire retardée à la pression

Il se présente sous la forme d'un œdème dermohypodermique douloureux survenant 3 à 12 heures après une forte pression au niveau de la plante des pieds après une marche, des fesses après une position assise prolongée ou à la main après de port d'un sac. L'association à une hypocomplémentémie est rapportée.



FIGURE 8.2. Urticaire induite par un dermographisme.
Noter les stries de grattage.

Angioœdème vibratoire

Il concerne souvent des personnes utilisant des outils vibrants comme les marteaux-piqueurs, avec des réactions parfois importantes provoquant un œdème de tout le membre.

Urticaire au froid

Les circonstances déclenchantes sont l'exposition à un air ou une eau froide, à la neige. Cette urticaire est idiopathique ou associée à une virose ou *Mycoplasma pneumoniae*. Elle peut être d'origine familiale (déficits en $\alpha 1$ -antichymotrypsine). Il convient de rechercher une cryopathie (cryoglobulinémie primitive ou secondaire, cryofibrinogénémie), une infection avec présence d'agglutinines froides et hémolysines froides, un déficit constitutionnel en complément (C2, C4). L'urticaire au froid peut être à l'origine de manifestations sévères telles qu'un œdème laryngé à l'ingestion de liquides ou aliments froids, une réaction anaphylactique si immersion en eau froide.

Urticaire aquagénique

L'urticaire se déclenche au contact de l'eau. Les lésions élémentaires sont souvent micropapuleuses.

Urticaire solaire

L'urticaire solaire est une variété d'urticaire physique très invalidante. Il apparaît quelques minutes après l'exposition solaire sur des zones habituellement couvertes et disparaît en moins d'une heure après mise à l'ombre (voir § Photodermatoses, photoallergie, p. 208).

Urticaire au chaud

Il peut être le signe révélateur d'une polyglobulie.

Diagnostic

Le choix raisonnable des investigations se fonde sur l'histoire clinique, un interrogatoire policier et l'examen clinique attentif du patient.

Anamnèse et examen clinique

L'interrogatoire recense la chronologie de l'urticaire, les circonstances déclenchantes, recherche des indices pour le diagnostic étiologique : antécédents allergiques, intolérance à l'aspirine et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), maladies autoimmunes, signes associés, prise de médicaments, habitudes alimentaires, etc. L'aspect de l'urticaire oriente le diagnostic. Une relative fixité des lésions conduit à rechercher une cause systémique, une éruption micropapuleuse : une urticaire cholinergique ou une urticaire adrénargique si halo pâle.

L'examen clinique recherche l'existence d'un dermographisme au niveau du dos ou des avant-bras, avec lecture immédiate à 15–30 minutes et retardée à 6 heures.

Bilan biologique

Le bilan biologique minimal comporte une numération de formule sanguine (NFS) et la mesure de la protéine C réactive (*C-reactive protein* [CRP]). Un bilan hépatique, la recherche d'anticorps antinucléaires et d'une dysthyroïdie sont utiles face à une suspicion d'urticaire systémique. En présence d'une éosinophilie sanguine, une parasitose sera recherchée. Dans un contexte viral, il convient d'effectuer les sérologies appropriées (hépatites A, B et C, virus d'Epstein-Barr, VIH,...) La réalisation d'un bilan complémentaire est envisagée en cas de doute clinique ou face à une urticaire persistante et difficilement contrôlable.

Biopsie cutanée

Dans l'urticaire chronique, la biopsie cutanée n'est le plus souvent pas utile. Elle montre classiquement un infiltrat périvasculaire non nécrosant de cellules mononuclées associées à un nombre variable d'éosinophiles. En revanche, si l'on suspecte une urticaire systémique, il convient de rechercher une vasculite cutanée leucocytoclasique ou nécrosante avec parfois dépôts d'immunoglobulines et de complément. Un nombre accru de mastocytes oriente vers une mastocytose même en l'absence de lésions cutanées visibles.

Bilan allergologique

Face à une urticaire évoquant une réaction d'hypersensibilité immédiate, un bilan associant tests cutanés voire biologiques est proposé (voir [chapitre 4](#)).

Tests de provocation aux agents physiques

Tests de surchauffe

Ces tests sont utilisés pour explorer l'urticaire cholinergique.

Le **test de surchauffe combiné** associe une exposition à la chaleur (cabine de photothérapie UVA pendant 10 minutes pour atteindre une température ambiante de 40 °C) à des mouvements de flexion-extension [10]). L'éruption apparaît au refroidissement dans un délai de 10 à 45 minutes.

Le **test de surchauffe passive** s'effectue sur un sujet au repos dans une chambre chauffante augmentant progressivement de 27 à 45 °C. L'érythème apparaît un dizaine de minutes après la sudation. L'exposition à un bain chaud (40 °C) pendant 10 à 15 minutes peut induire une confusion avec l'urticaire aquagénique.

Le **test de surchauffe active** consiste à demander au patient de réaliser un effort physique (course sur tapis, pédalage sur bicyclette ergométrique). Les papules surviennent lorsque la température corporelle augmente de 0,40 °C.

L'hypervagotonie est recherchée par le massage carotidien ou un tilt-test.

Test à la pression

Le test de provocation à la pression repose sur le port sur l'épaule, l'avant-bras ou la cuisse d'un poids d'au moins 6 kg pendant 20 minutes. La lecture est immédiate après avoir enlever le poids, 30 minutes, 3 et 6 heures plus tard voire plus tardive en fonction des données de l'interrogatoire.

Test à la vibration

Ce test consiste à appliquer un objet vibrant sur l'avant-bras pendant 5 à 10 minutes. La lecture est immédiate (15–30 minutes) et retardée (6 heures). Un test positif se caractérise par l'apparition d'un angioœdème prurigineux sur le site du test.

Tests au froid

Il consiste en l'application d'un glaçon dans un sac de plastique sur l'avant-bras pendant 5, 10, 15 ou 20 minutes selon la situation clinique. La lecture est immédiate (10–15 minutes). Si le test au glaçon est négatif, peut être envisagé un test d'exposition en chambre froide dans une structure spécialisée.

Tests au chaud

Ce test consiste en l'application d'un récipient en verre contenant un liquide à 38–50 °C pendant 1 à 5 minutes ou en l'immersion de la main et de l'avant-bras dans l'eau chaude à 40 °C avec augmentation progressive de la température jusqu'à 56 °C. Des formes retardées, surtout d'origine familiale, peuvent apparaître 6–18 heures.

Tests à l'eau

Ce test consiste en l'application d'une compresse imprégnée d'eau à 37 °C pendant 20 à 30 minutes voire la réalisation d'un bain à température corporelle.

Tests d'exposition au rayonnement solaire

Voir Photodermatoses, photoallergie, p. 208

Diagnostic différentiel

Éruptions maculopapuleuses virales

Il s'agit du principal diagnostic différentiel, en particulier chez l'enfant.

Piqûres d'insecte

De multiples piqûres d'insecte peuvent simuler une urticaire. Dans ce cas, les lésions sont fixes.

Mastocytose cutanée

La mastocytose cutanée, également appelée « urticaire pigmentaire », se présente sous forme de lésions papulaires fixes de couleur chamois qui deviennent ortiées lors de leur friction : signe de Darier.

Phase prodromique de maladies bulleuses

Certaines dermatoses autoimmunes comme la pemphigoïde bulleuse peuvent être précédées par un prurit et une urticaire, ceci plusieurs semaines avant l'apparition des lésions bulleuses.

Traitement

Antihistaminiques

Les anti-H₁ de deuxième génération constituent le traitement de choix de l'urticaire. La résistance à ce traitement ne s'envisage qu'après 4 à 8 semaines d'un traitement bien conduit. Il est alors proposé de remplacer l'anti-H₁ de deuxième génération par une autre molécule de cette classe ou d'instaurer une bithérapie : l'association la plus fréquemment réalisée est celle d'un anti-H₁ de deuxième génération le matin à un anti-H₁ de première génération à action sédatrice le soir, notamment en cas de prurit et de troubles du sommeil.

La conférence de consensus française de 2003 ne préconise pas de prescrire au-delà de la dose de référence (AMM) pour chaque antihistaminique [11]. En cas d'inefficacité après 2 à 4 semaines de traitement à simple dose, le consensus européen recommande de quadrupler la posologie habituelle. En cas de résistance après 2 à 4 semaines de ce traitement (deuxième palier), l'ajout d'un antileucotriène (montélukast 10 mg) est proposé ainsi que la modification de la molécule anti-H₁ (troisième palier) [12]. Il convient d'être particulièrement attentif aux risques d'effets secondaires.

Les antihistaminiques anticholinergiques comme l'hydroxyzine et la méquitazine sont privilégiés, sous réserve de s'être assuré qu'il n'y a pas de contre-indications (glaucome, troubles prostatiques, myasthénie, etc.), sont proposés dans le traitement de l'urticaire cholinergique. La cétirizine, bien que n'ayant pas d'action anticholinergique démontrée, a montré son efficacité.

Corticoïdes

Les urticaires autoimmunes sont souvent résistantes au traitement antihistaminique et justifient un traitement par corticoïdes systémiques.

Omalizumab

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé, IgG1 κ se fixant aux IgE et empêchant leur fixation sur le récepteur de haute affinité des IgE (Fc ϵ RI) exprimé à la surface des mastocytes. Il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché européenne en traitement additionnel dans l'urticaire chronique spontanée chez les personnes de plus de 12 ans présentant une réponse insuffisante aux traitements anti-H1. L'initiation du traitement par omalizumab est hospitalière et son renouvellement est réservé aux spécialistes en pneumologie, en pédiatrie, en oto-rhino-laryngologie, en dermatologie, en médecine interne ou en allergologie. La dose recommandée est de 300 mg en injection sous-cutanée toutes les 4 semaines. La durée de traitement n'est actuellement pas définie. Il s'agit d'un traitement symptomatique et non curatif.

Autres traitements

Autres traitements médicamenteux

La ciclosporine et le méthotrexate sont des immunosuppresseurs qui diminuent la réactivité du système immunitaire cutané limitant l'activation des mastocytes. Le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement évalué en raison de leurs effets secondaires. Il convient d'éviter la prise de médicaments potentialisant l'urticaire (aspirine, AINS, β -bloquants).

Autres traitements non médicamenteux

Un accompagnement psychologique peut être proposé. Il convient d'éviter les facteurs déclenchants dans les urticaires physiques. Ainsi, l'urticaire au froid justifie de se protéger du froid, d'éviter de consommer des aliments glacés et de prendre des précautions lors des baignades en raison du risque de malaise.

Angioœdèmes

La dénomination d'œdème de Quincke est issue de la description princeps de l'angioœdème faite par Heinrich Quincke en 1882. En dermatologie, le terme « urticaire profonde » est également utilisé.

Physiopathogénie

Il s'agit d'œdèmes hypodermiques sous-cutanés ou sous-muqueux, localisés, transitoires et disparaissant sans séquelles, liés à la libération de substances vasodilatatrices qui augmentent la perméabilité des capillaires et des veinules postcapillaires, induisant un œdème. Les 3 principales substances impliquées sont l'histamine, les leucotriènes et la bradykinine. Il est important d'identifier le mécanisme afin de mettre en œuvre le traitement adapté. L'œdème de la luette est un signe important à rechercher à l'examen clinique ([figure 8.3](#)).

Mécanisme histaminique

L'histamine est libérée par les mastocytes cutanéomuqueux par un mécanisme IgE-dépendant ou non. Dans la phase semi-tardive de l'activation mastocytaire interviennent les médiateurs issus du métabolisme de l'acide arachidonique membranaire, en particulier les leucotriènes. Les principales substances en cause sont les aliments, les médicaments et les venins. Une libération non spécifique d'histamine peut se produire lors de la stimulation des mastocytes par des agents physiques (froid, chaleur, pression, effort) ou de prise de médicaments (vancomycine, codéine, morphiniques). Le rôle d'aliments histaminolibérateurs tels que poisson, porc, charcuterie, fraise est anecdotique. Les patients porteurs d'une mastocytose sont à risque de réaction d'histaminolibération non spécifique.



FIGURE 8.3. Œdème de la luette au cours d'une réaction allergique à l'arachide sans autre atteinte cutanée.

Mécanisme lié à un trouble du métabolisme de l'acide arachidonique

Les principaux médiateurs en jeu sont les leucotriènes. Le modèle est l'intolérance à l'aspirine et aux AINS dont l'action inhibitrice sur les cyclo-oxygénases oriente le métabolisme de l'acide arachidonique vers la production de leucotriènes (voir [chapitre 11](#)).

Mécanisme bradykinique

La physiopathogénie des angioedèmes bradykiniques est liée soit à un excès de synthèse, soit un défaut de dégradation des kinines ([figure 8.4](#)). Le facteur Hageman ou facteur XII, qui est activé par un stress vasculaire, active la plasmine et la voie de la kallibréine-kinine. La bradykinine est dégradée par des protéases : enzyme de conversion de l'angiotensine, aminopeptidase P, carboxypeptidase N, dipeptidyl-peptidase IV. Ces angioedèmes peuvent être d'origine héréditaire ou acquis.

Angioedèmes héréditaires

Autrefois appelés « œdèmes angioneurotiques », ils peuvent être de type I par déficit pondéral et fonctionnel en C1 inhibiteur (C1Inh) ou de type II par déficit fonctionnel en C1Inh. L'action protéolytique du facteur XII activé n'est pas suffisamment contrôlée par le C1Inh avec pour conséquence un excès de production de bradykinine. L'angioedème héréditaire avec déficit en C1Inh est secondaire à une mutation d'un des 2 allèles du gène *SERPING1* codant la protéine C1Inh. Le mode de transmission est autosomique dominant avec une mutation de novo chez environ 25 % des patients. Plus de 400 mutations différentes du gène *SERPING1* sont décrites.

Les angioedèmes de type III sont caractérisés par leur sensibilité aux estrogènes. Il n'y a pas de déficit pondéral en C1Inh, parfois un déficit fonctionnel

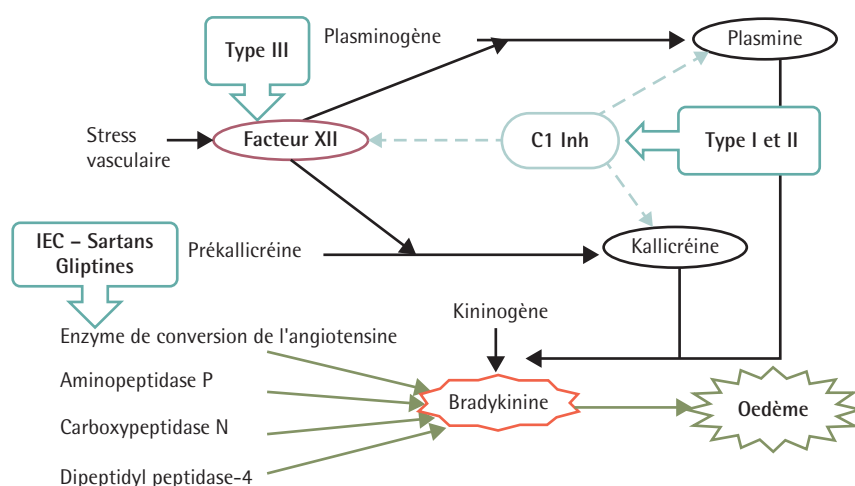


FIGURE 8.4. Physiopathogénie de l'angioedème bradykinique.

transitoire sous œstroprogestatif ou au cours de la grossesse. Des mutations du facteur XII aboutissant à un gain de fonction sont identifiées chez 15 % des patients : mutation des gènes *FXII*, *PLG* ou *KNG1*.

Angioédèmes acquis

Les pathologies associées à l'apparition d'angioedèmes acquis peuvent être une dysglobulinémie, une hémopathie (lymphome, maladie de Waldenström) ou une pathologie autoimmune. Ils se caractérisent par un déficit quantitatif en C1Inh et la baisse du C1q. Des anticorps anti-C1Inh sont mis en évidence dans 50 % des cas.

Angioédèmes iatrogènes

Ils sont liés à des médicaments interférant avec le métabolisme de la bradykinine comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou les gliptines.

Tableaux cliniques

L'angioedème touche préférentiellement les zones de tissus lâches : le visage (lèvres, joues, paupières, langue), les parties génitales et les mains. L'atteinte des muqueuses buccopharyngées ou laryngées fait la gravité de l'angioedème en obstruant la filière respiratoire. L'œdème du larynx se traduit par un changement du timbre de la voix (voix rauque, éteinte), une hypersalivation, un stridor et une dyspnée inspiratoire. Les œdèmes sous-cutanés peuvent induire une incapacité fonctionnelle importante.

Angioédèmes histaminiques

Les angioedèmes de mécanisme histaminique ont un aspect érythémateux et sont prurigineux. Ils sont le plus souvent de mécanisme non immunologique et rarement IgE-dépendant. S'ils sont d'origine allergiques, ils surviennent dans les minutes suivant le contact avec l'allergène et durent moins de 12 heures. Un œdème qui évolue sur plus de 24 heures ne reconnaît habituellement pas une cause allergique. D'autres manifestations de la réaction allergique peuvent être associées : urticaire, rhinoconjonctivite, asthme, prurit palmoplantaire, voire choc anaphylactique.

Angioédèmes liés aux leucotriènes

Les angioedèmes liés aux leucotriènes peuvent se présenter soit sous forme cutanéomuqueuse avec œdème d'aspect inflammatoire souvent associé à une urticaire et une conjonctivite typique (yeux de lapin russe), soit sous forme respiratoire avec asthme et/ou polypose nasosinusienne, voire syndrome de Fernand-Widal (voir [chapitre 6](#)). Ce mécanisme est incriminé dans les intolérances aux AINS, aspirine, colorants azoïques, acide benzoïque et aux métabisulfites à haute dose.

Angioédèmes bradykiniques

L'angioédème bradykinique a un aspect blanc, non inflammatoire (figure 8.5). Il induit une sensation de tension plus douloureuse que prurigineuse. Il évolue pendant 24 à 96 heures.

Angioédèmes héréditaires

Ce sont des maladies rares caractérisées par des crises récurrentes d'œdème sous-cutané et/ou sous-muqueux qui durent plusieurs jours. Ils sont localisés au niveau du visage (lèvres, paupières, sphère ORL), de l'abdomen, des organes génitaux externes, de la vessie et au niveau des tissus sous-cutanés. Le risque de décès en cas d'atteinte pharyngolaryngée est de 25 % en l'absence de traitement spécifique. Les formes abdominales sont de diagnostic difficile. Elles peuvent précéder de plusieurs années les manifestations cutanéomuqueuses. Les crises d'angioédème abdominal se caractérisent par des douleurs abdominales souvent intenses, des vomissements, une diarrhée, voire un syndrome subocclusif lié à l'œdème de la muqueuse intestinale. Elles peuvent être responsables d'épanchements péritonéaux et conduire à une hémococoncentration allant jusqu'au choc hypovolémique. Ces crises peuvent mimer une urgence abdominale et conduire à la réalisation d'une laparotomie, appendicectomie, etc. L'épanchement est séreux sans éléments infectieux ou dysplasiques. Une crise d'angioédème héréditaire peut être précédée 24 à 48 heures plus tôt par l'apparition d'un érythème annulaire réticulé non prurigineux dans 42 % des observations (figure 8.6) [13].



FIGURE 8.5. Angioédème du visage par déficit héréditaire en C1Inh de type I. Noter l'aspect blanchâtre de la peau.



FIGURE 8.6. Érythème annulaire réticulé prodromal d'une crise d'angioœdème héréditaire.

Les crises sont influencées par le statut hormonal (œstroprogestatifs, grossesse, ménopause). Les facteurs déclenchants peuvent être un traumatisme, un stress, une intervention chirurgicale, une extraction dentaire, etc.

Angioœdèmes médicamenteux

Les angioœdèmes peuvent survenir 1 jour à 22 ans après le début du traitement par IEC ; 10 à 20 % récidivent sous antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Ils ont une prédilection pour la sphère ORL, notamment les lèvres et la langue (80 %).

Diagnostic

Angioœdèmes histaminiques

Si l'enquête étiologique ne révèle pas d'allergie IgE-dépendante, des phénomènes d'histaminolibération non spécifique (facilité à l'histaminolibération, troubles du métabolisme de l'histamine) sont recherchés (voir [chapitre 9](#)).

Angioœdèmes liés aux leucotriènes

Le diagnostic est anamnestique et peut être confirmé par la réalisation d'un test de provocation orale à l'aspirine.

Angioœdèmes bradykiniques

La suspicion d'un angioœdème bradykinique est anamnestique et clinique. La démarche diagnostique a été précisée par la Haute Autorité de santé (HAS) [14] ([figure 8.7](#)). Il convient d'effectuer en première intention le dosage pondéral et fonctionnel du C1Inh. Un taux est considéré comme pathologique s'il est inférieur à 50 % des valeurs de référence. Il doit être contrôlé une seconde fois pour écarter des problèmes techniques de dosage. Le taux de C4 peut être abaissé dans l'angioœdème héréditaire de type 1. Dans une forme suspectée héréditaire,

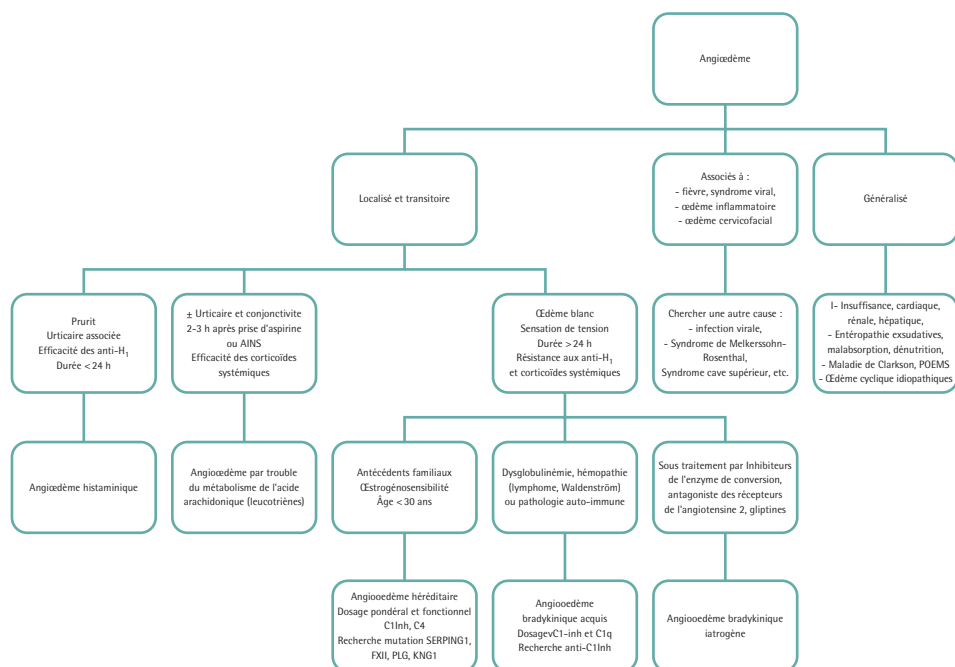


FIGURE 8.7. Démarche diagnostique face à un angioedème.

HAS. Angioedèmes héréditaires : diagnostic et prise en charge de l'adulte et de l'enfant.

Saint-Denis : Haute Autorité de santé, 2021 (www.has-sante.fr/jcms/p_3297816/fr/angioedemes-hereditaires-diagnostic-et-prise-en-charge-de-l-adulte-et-de-l-enfant).

il convient d'effectuer la recherche d'une mutation sur le gène *SERPING1* s'il y a un déficit en C1Inh ou *FXII*, *PLG*, *KNG1* si le taux de C1Inh est normal. En cas d'angioedème bradykinique acquis, le taux de C1q est abaissé dans 70 % des cas. Des anticorps anti-C1Inh sont présents chez 50 % des patients (tableau 8.1).

Traitement

Certains médicaments sont contre-indiqués car ils peuvent augmenter la fréquence et la sévérité des crises d'angioedème : estrogènes, IEC, inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine 2, gliptines, aspirine et AINS.

Angioedèmes histaminiques

En cas d'allergie IgE-dépendante, il convient en premier lieu d'arrêter le contact avec l'allergène déclenchant. Le traitement initial associe une corticothérapie et un antihistaminique par voie générale. En cas d'atteinte laryngée, l'administration d'adrénaline se fait par voie IM ou IV. En cas de signe de gravité, une intubation orotrachéale voire une trachéotomie seront réalisées. Le traitement de fond des angioedèmes histaminiques non allergiques consiste en l'administration d'anti-H₁ au long cours.

TABLEAU 8.1. Classification des angioédèmes bradykinique.

	C1Inh pondéral	C1Inh fonctionnel	C4-CH50	C1q	Anticorps anti-C1Inh	Mutation
AOH type 1	Bas	Bas	Bas	Normal ou bas	Absent	<i>SERPING1</i> Non retrouvée : 5 à 10 %
AOH type 2	Normal	Bas	Bas	Normal ou bas	Absent	<i>SERPING1</i>
AOH à C1Inh normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Absent	Facteur XII (<i>FXII</i>) Plasminogène (<i>PLG</i>) Kininogène (<i>KNG1</i>) Non retrouvée
AO acquis médicamenteux	Normal	Normal	Normal	Normal	Absent	Absente
AO par déficit acquis en C1Inh non médicamenteux	Bas	Bas	Bas	Bas	Présent dans environ 50 % des cas	Absente

AO : angioédème; AOH : angioédème histaminique; C1Inh : C1 inhibiteur.
Haute Autorité de santé. Angioédèmes héréditaires. Diagnostic et prise en charge chez l'adulte et chez l'enfant. Protocole national de diagnostic et de soins [Internet]. [cité 18 févr 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3297816/fr/angioedemes-hereditaires-diagnostic-et-prise-en-charge-de-l-adulte-et-de-l-enfant

Angioédèmes liés aux leucotriènes

Ces angioédèmes sont sensibles au traitement par corticoïdes généraux. Un traitement de fond par antagonistes des récepteurs des leucotriènes (montélukast) peut être proposé.

Angioédèmes bradykiniques

Les angioédèmes bradykiniques résistent à la corticothérapie.

Traitement de la crise

En cas d'angioédème iatrogène, il convient d'arrêter le médicament responsable. Le traitement d'une crise d'angioédème bradykinique sévère, c'est-à-dire localisée au-dessus des épaules ou abdominale, doit recevoir un traitement spécifique de façon précoce. Il consiste en l'administration :

- d'icatibant par voie sous-cutanée, antagoniste sélectif du récepteur B2 de la bradykinine. La posologie est déterminée en fonction du poids corporel : 10 mg entre 12 et 25 kg (1 mL), 15 mg entre 26 et 40 kg (1,5 mL), 20 mg (2 mL) entre 41 et 50 kg et si plus de 50 kg, 30 mg (3 mL), à renouveler 6 heures plus tard en l'absence d'amélioration, sans dépasser 3 injections par 24 heures;

- et/ou de concentré de C1Inh administré par voie IV, à renouveler une heure plus tard en l'absence d'amélioration. Le concentré de C1Inh peut être un produit dérivé du sang (Bérinert®) à la dose de 20 U/kg de poids corporel ou une substance recombinante extraite du lait de lapine (Ruconest®) à la dose de 50 U/kg. Ces traitements sont efficaces habituellement dans les 30 minutes suivant leur administration.

En cas de crise sans gravité, l'acide tranexamique qui contrôle la synthèse de plasmine et l'activité du facteur Hageman est proposé per os ou IV (1 g chez l'adulte, 10 mg/kg chez l'enfant) toutes les 6 heures pendant au moins 24 heures.

Prophylaxie à court terme

Une prophylaxie à court terme est recommandée avant toute intervention susceptible de déclencher une crise : intervention chirurgicale, dentaire, endoscopie, accouchement, un événement stressant. Elle consiste en l'administration :

- de concentré de C1Inh (20 UI/kg en IV lente) avant le geste interventionnel (maximum 6 heures avant);
- ou d'un androgène atténué (danazol), 600 mg/j, 8 jours avant et 2 jours plus tard.

Traitement de fond

L'objectif du traitement de fond est de limiter la survenue des crises et leur intensité. Il est proposé aux patients ayant plus d'une crise par mois ou 5 crises sévères par an ou ayant un retentissement important sur leur qualité de vie.

Les options thérapeutiques sont :

- le danazol, androgène atténué qui augmente la synthèse hépatique de C1Inh et accélère la dégradation de la bradykinine. Il est efficace en moyenne 10 jours après le début du traitement et de faible coût. La plus faible dose efficace est recommandée sans dépasser 200 mg/j. Sa prescription est limitée par ses effets secondaires androgéniques et justifie une surveillance annuelle clinique, biologique (hépatique et lipidique) et échographique hépatique. Il est déconseillé chez la femme enceinte et l'enfant. Ces effets indésirables sont dose-dépendants. Le danazol est efficace dans l'angioœdème de types I et II;
- l'acide tranexamique qui inhibe l'activation de la plasmine et limite la boucle amplificatrice d'activation du F12 et la consommation de C1Inh par la plasmine peut être utilisé en traitement de fond en 2 ou 3 prises orales (1 à 3 g/j, 30 à 50 mg/kg/j chez l'enfant). Les principales contre-indications sont les situations à risque de thromboses. Une surveillance hépatique et du fond d'œil annuelle est recommandée;
- le concentré de C1Inh, Cinryze® est le seul à avoir l'AMM en France comme traitement préventif au long cours. Ce traitement est administré en IV lente, 2 fois par semaine. Il est particulièrement utile chez la femme enceinte et l'enfant de moins de 12 ans en cas d'échec de l'acide tranexamique. Les contraintes induites par les injections bihebdomadaires par IV sont un frein à son utilisation;
- les progestatifs (macroprogestatifs antigonadotropes) sont efficaces mais ne sont plus recommandés en France en raison d'un risque accru de méningiome;

- les inhibiteurs de la kallicréine sont représentés par :
 - le lanadélumab (Takhzyro®), qui est un anticorps monoclonal de type IgG1 entièrement humain, inhibant l'activité protéolytique de la kallicréine plasmatique. Il est administré par voie sous-cutanée à la posologie de 300 mg, toutes les 2 semaines posologie qui pourra être espacée à toutes les 4 semaines en l'absence de crises chez les patients de plus de 12 ans. Il est bien toléré : le principal effet indésirable est une réaction au site d'injection chez 1 patient sur 2,
 - le bérotralstat (Orladeyo®), inhibiteur hautement sélectif de l'activité protéolytique de la kallicréine plasmatique, qui empêche le clivage du kininogène de haut poids moléculaire et la production de bradykinine. La dose recommandée chez les patients de plus de 12 ans est 150 mg, une fois par jour, par voie orale. Les effets indésirables sont principalement digestifs (douleurs, diarrhées, nausées/vomissements, reflux gastro-œsophagien), les céphalées, les infections des voies respiratoires supérieures et l'augmentation des transaminases.

D'autres traitements sont en cours d'étude comme le garadacimab qui est un anticorps monoclonal ciblant le FXIIa.

Dermatite atopique

La dermatite atopique (DA), ou eczéma atopique, est une maladie cutanée complexe influencée par l'environnement. Elle se caractérise par une inflammation d'origine immunologique et des anomalies de la barrière cutanée [15]. C'est une des manifestations les plus précoces de la marche atopique. Elle concerne préférentiellement l'enfant (10 à 20 %) et peut perdurer à l'âge adulte dans 3 à 8 % des cas. Elle altère de façon importante la qualité de vie du patient et de son entourage, affecte l'image du soi.

Physiopathologie

La DA se caractérise par un eczéma sur un terrain génétiquement prédisposé : l'atopie qui correspond à l'anormale facilité à se sensibiliser à des allergènes de l'environnement (pneumallergènes, aliments). Sur le plan génétique, ont été identifiés 2 groupes de gènes impliqués dans la DA : ceux codant pour des protéines structurales de l'épiderme et ceux impliqués dans l'immunité innée et adaptative. Chez un tiers des patients, des mutations génétiques du gène codant pour la filaggrine qui est une protéine de structure de l'épiderme ayant un rôle essentiel dans le maintien de la qualité de la fonction barrière de l'épiderme ont été identifiées. D'autres anomalies de la barrière cutanée sont rapportées : diminution de l'expression d'autres protéines épidermiques (loricrine, involucrine, cornéodesmosine), de certains inhibiteurs de protéases épidermiques, anomalies d'expression des protéines constitutives des jonctions serrées [15]. Le grattage aggrave le processus inflammatoire en altérant le revêtement kératinocytaire.

La pénétration d'allergènes est facilitée par les anomalies de la barrière cutanée favorisant ainsi la sensibilisation allergique. L'activation des cellules de Langerhans, cellules dendritiques épidermiques en quantité plus importante chez la personne présentant une DA, polarise vers l'activation lymphocytaire de type Th2 (production d'IL-4, -5, -9, -13, -31) et Th22 (production d'IL-22). Le profil Th2 entraîne la diminution de la production par les cellules dendritiques d'IL-10, cytokine anti-inflammatoire, et favorise la chronicisation de l'inflammation. En phase de chronicité, l'activation lymphocytaire T de type Th1 (IFN γ , GM-CSF et IL-12) s'associe à l'activation Th2. Des autoanticorps de type IgE orientés vers des protéines kératinocytaires sont décrits chez un quart des adultes présentant une DA sévère. Une augmentation du taux des IgE totales est observée chez deux tiers des patients, associée parfois à une hyperéosinophilie sanguine.

L'augmentation de la prévalence de la DA dans les pays industrialisés conduit à suspecter le rôle de l'environnement. La théorie hygiéniste attire l'attention sur le rôle de la prise d'antibiotiques dans l'enfance. Le mode de vie rural serait un facteur protecteur en lien avec une plus grande biodiversité environnementale [16]. Le microbiote cutané et digestif apparaît essentiel à l'acquisition de la tolérance. La diversité de la flore commensale décroît au cours des poussées de DA au profit des souches de staphylocoques dorés avec une diminution des bactéries Gram négatif.

Diagnostic clinique

Interrogatoire

L'anamnèse recherchera d'autres manifestations atopiques : allergie alimentaire, asthme, rhinite et conjonctivite allergiques.

Tableaux cliniques

Le diagnostic de la DA est clinique. Les critères diagnostiques de la dermatite atopique, dits « de Williams » [17] sont :

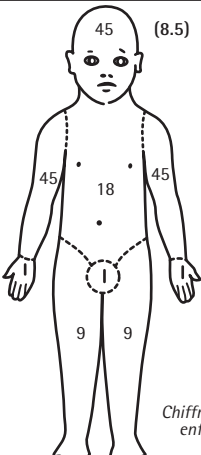
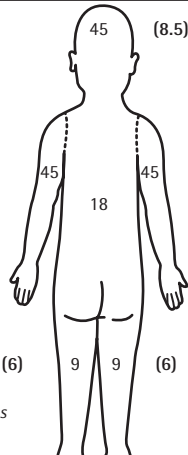
- une dermatose prurigineuse ou avec troubles du sommeil chez le nourrisson ;
- et au moins 3 critères parmi les suivants :
 - début avant l'âge de 2 ans,
 - antécédent d'eczéma des plis de flexion,
 - antécédent personnel d'asthme ou de rhinite allergique,
 - xérose généralisée,
 - lésions d'eczéma des plis de flexion.

Dans sa phase aiguë, il s'agit d'une dermatose vésiculeuse prurigineuse. La rupture des vésicules est responsable d'un aspect suintant puis croûteux. Le grattage des lésions induit un épaississement de la peau appelé « lichénification ». L'examen clinique recherchera une xérose cutanée diffuse. La DA débute souvent précocement chez le nourrisson, peut apparaître plus tardivement chez l'adolescent et l'adulte. L'histoire naturelle est caractérisée par une succession de poussées et de rémissions. L'évaluation de l'évolution par la mesure du score clinique SCORAD (*scoring atopic dermatitis*) est essentielle (figure 8.8).

Les localisations de la DA varient avec l'âge :

- chez le nourrisson, les lésions se localisent au niveau des zones convexes du visage (figure 8.9) et du cuir chevelu donnant cet aspect dit « de croûtes de lait ». Elles s'étendent sur les faces d'extension des membres et le tronc. Les régions du siège et du nez sont en règle générale épargnées. Une particularité est le signe de Dennie-Morgan qui se caractérise par un double pli sous-palpébral ;
- Après l'âge de 2 ans, les lésions se localisent au niveau des plis de flexion ;
- Chez l'adolescent et l'adulte, les lésions se localisent au niveau du visage et du cou (*head and neck dermatitis*). Une dermatose de type prurigo peut apparaître. L'eczéma nummulaire est une forme clinique caractérisée par des lésions arrondies, infiltrées et inflammatoires. La dyshidrose est un eczéma vésiculeux palmaire et/ou plantaire localisé au niveau des paumes des mains et de la plante des pieds, de la face latérale des doigts et des orteils. Les vésicules, dites « grains de sagou », sont enchâssées dans la peau.

La DA est associée à une prédisposition aux infections cutanées staphylococciques, herpétiques (syndrome de Kaposi-Juliusberg) et à *molluscum contagiosum*.

SCORAD Comité de Travail Européen sur la Dermatite Atopique		INSTITUTION _____															
Nom _____ Prénom _____		MÉDECIN _____															
Date de naissance _____ JJ/MM/AA		Stéroïde local utilisé Puissance (nom de la marque) _____ Quantité/Mois _____ (G) Nombre de poussées/mois _____															
Date de visite _____ JJ/MM/AA																	
																	
Chiffres entre parenthèses pour les enfants de moins de deux ans																	
A : ETENDUE # Veuillez indiquer les zones atteintes _____																	
B : INTENSITÉ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>CRITERES</th> <th>INTENSITE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erytème</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>Codéma/Poecun</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>Suitement/croûte</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>Excoriation</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>Lichénification</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>Sécheresse de la par</td> <td>_____</td> </tr> </tbody> </table>		CRITERES	INTENSITE	Erytème	_____	Codéma/Poecun	_____	Suitement/croûte	_____	Excoriation	_____	Lichénification	_____	Sécheresse de la par	_____	C : SYMPTÔMES SUBJECTIFS PRURIT ET PERTE DU SOMMEIL _____	
CRITERES	INTENSITE																
Erytème	_____																
Codéma/Poecun	_____																
Suitement/croûte	_____																
Excoriation	_____																
Lichénification	_____																
Sécheresse de la par	_____																
BASE DE CALDUL CRITERES D'INTENSITE (surface représentative moyenne) 0 = absence 1 = bdnh 2 = modéré 3 = sévère () La sécheresse de la peau est évaluée sur des zones saines		SCORAD $A/5 + 7B/2 + C$ _____															
Echelle visuelle analogique moyenne pour les vous derniers purs of ruts)		PRURIT (1 à 10) _____ PERTE DU SOMMEIL (1 à 10) _____															
TRAITEMENT _____																	
REMARQUES : _____																	

Pour l'étendue, on prend en compte les lésions inflammatoires, pas la peau sèche

FIGURE 8.8. Score clinique de dermatite atopique (SCORAD).

Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder JF, Ring J, Taïeb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD Index: Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 2009; 195 : 10-9.



FIGURE 8.9. Aspect typique d'eczéma atopique chez le nourrisson avec localisation des lésions au niveau des zones convexes du visage.

Diagnostics différentiels

Les principaux diagnostics différentiels sont :

- la gale, avec des lésions parfois eczématisées;
- les dermatophyties;
- le psoriasis, qui peut affecter le visage et le cuir chevelu chez l'enfant;
- un eczéma de contact;
- un lymphome cutané T épidermotrope chez l'adulte.

Certains eczémas sont l'expression d'une génodermatose avec ou sans déficit immunitaire : syndrome hyper-IgE ou syndrome de Job, syndrome de Netherton, d'Omenn, de Wiskott-Aldrich, syndrome IPEX (*immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy X-linked*), agammaglobulinémie liée à l'X.

Diagnostic

Le diagnostic de DA est anamnestique et clinique. Le rôle possible d'allergènes, en particulier alimentaires, dans les poussées de DA justifie des explorations allergologiques.

Traitement

Émollients

L'application d'émollients, sur les zones de peau sèche, vise à restaurer la barrière cutanée. Ils sont souvent mal tolérés sur les lésions inflammatoires, notamment les émollients riches en ω -6. Il convient d'être vigilant quant à la présence d'excipients allergisants dans ces produits.

Dermocorticoïdes

Les dermocorticoïdes (voir [chapitre 13](#)) constituent le traitement de base des poussées de dermatite atopique. La posologie est d'une application par jour (voire deux), de préférence le soir, en couche épaisse jusqu'à disparition complète de l'eczéma. L'arrêt progressif n'est plus recommandé. Sur une lésion suintante, il est préférable d'appliquer une crème, sur des lésions lichénifiées, une pommade. Les lotions sont adaptées aux zones pileuses, au cuir chevelu.

L'unité de mesure la phalangette est proposée : elle correspond à la quantité issue d'un tube d'une ouverture de 5 mm de diamètre déposée sur la dernière phalange d'un index adulte, ce qui correspond à 1,25 g [3, 4]. Les quantités à appliquer varient selon la localisation des lésions et l'âge ([tableau 8.2](#)).

TABLEAU 8.2. Nombre de phalangettes à appliquer en fonction de l'âge et de la localisation de l'eczéma.

Âge	Face et cou	Face antérieure du tronc	Face postérieure du tronc et fesses	Bras	Main	Jambe	Pied
3–6 mois	1	1	1,5	1		1,5	
1–2 ans	1,5	2	3	1,5		2	
3–5 ans	1,5	3	3,5	2		3	
6–10 ans	2	3,5	5	2,5		4,5	
Adulte	2,5	7	7	3	1	6	2

Long CC, Finlay AY. The finger-tip unit—a new practical measure. *Clinical and Experimental Dermatology*. 1991 ; 16 : 444-7. Long CC, Mills CM, Finlay AY. A practical guide to topical therapy in children. *British Journal of Dermatology* 1998 ; 138 : 293-6.

Traitements immunosuppresseurs topiques

Le tacrolimus et le picrolimus sont des inhibiteurs de la calcineurine utilisés sous forme topique pour le traitement de la DA. Seul le tacrolimus a obtenu l'AMM en France. Deux dosages sont disponibles : 0,03 % chez l'enfant, 0,1 % à partir de l'âge de 16 ans. Il peut être prescrit dès l'âge de 2 ans sur ordonnance d'exception par un dermatologue ou un pédiatre. Ce traitement est prescrit en cas d'échec des dermocorticoïdes 2 fois par jour et ne doit pas être utilisé au

long cours. Le fait qu'il n'induit pas d'atrophie cutanée est intéressant pour le traitement de l'atteinte du visage et des paupières. Les effets indésirables transitoires se caractérisent principalement par des sensations de brûlure et de prurit, l'aggravation d'un herpès et d'une dermite rosacéiforme, l'apparition de folliculites au niveau des membres inférieurs.

Traitements immunosuppresseurs

En France, seule la ciclosporine a l'AMM dans le traitement de la DA sévère de l'adulte après échec thérapeutique des autres traitements. La prescription initiale est hospitalière et réservée aux équipes spécialisées. La posologie est de 2,5 à 3,5 mg/kg/jour en deux prises pendant 6 mois, voire 1 an. Les rechutes sont fréquentes à l'arrêt du traitement. Il convient de surveiller l'apparition d'effets indésirables : hypertension artérielle, néphrotoxicité, lymphomes et autres cancers, infections, hépatotoxicité. Une surveillance des concentrations sanguines de ciclosporine est recommandée. D'autres immunosuppresseurs peuvent être prescrits hors AMM : méthotrexate, azathioprine et mycophénolate mofétil.

Biothérapies

Deux chimiothérapies ciblant la voie Th2 administrées par voie sous-cutanée toutes les 2 à 4 semaines ont actuellement l'AMM en France pour les DA modérées et sévères :

- le dupilumab, qui est un anticorps monoclonal inhibant le récepteur α de l'IL-4 commun aux cytokines IL-4 et IL-13, autorisé à partir de l'âge de 6 ans avec des doses adaptées à l'âge. Il est prescrit initialement et annuellement à l'hôpital sur ordonnance d'exception et renouvelé par un dermatologue, pédiatre, allergologue, pneumologue ou médecin interniste ;
- le tralokinumab, qui est un anticorps monoclonal inhibant l'IL-13 autorisé à partir de l'âge de 12 ans aux mêmes posologies que chez l'adulte [18]. La prescription est réservée aux spécialistes en allergologie, en dermatologie, en médecine interne ou en pédiatrie. Il ne présente pas d'effets indésirables oculaires (conjonctivites, blépharites) ce qui est un avantage par rapport au dupilumab.

Inhibiteurs de Janus kinase

Trois inhibiteurs de Janus kinase (JAK) ont obtenu l'AMM en France dans le traitement de la DA modérée à sévère en cas d'échec ou de contre-indication de la ciclosporine :

- le baricitinib, qui est un inhibiteur de JAK1 et JAK2 ;
- l'upadacitinib, qui est un inhibiteur sélectif de JAK1, autorisé à partir de l'âge de 12 ans avec des posologies adaptées au poids de l'enfant ;
- l'abrocitinib, qui est un inhibiteur sélectif réversible de JAK1.

L'attention est attirée sur les risques de ces traitements : troubles cardiovasculaires, caillots sanguins, cancers et infections graves. Ils sont contre-indiqués

chez les personnes âgées de plus de 65 ans, celles avec un risque cardiovasculaire, thrombotique et de cancer, les fumeurs.

Autres traitements

Traitement allergologique

En cas d'identification d'un facteur allergique à l'origine des poussées, l'éviction de l'allergène s'impose ainsi que la prise en charge allergologique des allergies respiratoires et/ou alimentaires.

Antihistaminiques

Ils ont peu d'effet sur le prurit de la dermatite atopique. L'action sédatrice de certains comme l'hydroxyzine peut être utile en cas de troubles du sommeil. Les antihistaminiques locaux ne sont pas recommandés.

Traitements des infections

L'impétiginisation est rare dans la DA et est traitée par antibiotiques : amoxicilline-acide clavulanique, clarithromycine ou pristinamycine. Les antibiotiques topiques sont réservés à des surinfections localisées. Lors d'une infection à *Herpes simplex virus*, les dermocorticoïdes sont déconseillés. Le traitement consiste en la prise d'aciclovir per os, 200 mg, 5 fois par jour pendant 5 à 10 jours.

Photothérapie

Une photothérapie peut être indiquée en traitement de deuxième ou troisième intention. Elle utilise en général des UVB ou une association d'UVA et d'UVB, voire d'UVA et d'un psoralène oral, un médicament photosensibilisant. La photothérapie peut être prescrite dès l'âge de 8 ans chez les personnes présentant des lésions chroniques et lichénifiées. En raison du risque carcinogène, elle n'est envisagée que dans le traitement des DA résistantes aux autres traitements sur de courtes périodes. Les doses d'UV sont déterminées par le phototype et la durée du traitement est généralement d'une trentaine de séances, programmées 2 à 3 fois par semaine. La photothérapie permet au patient de passer un cap inflammatoire.

Crénothérapie

Neuf stations thermales françaises proposent des soins thermaux pour la dermatite atopique : Allègre-les-Fumades, Avène-les-Bains, La Bourboule, Molitg-les-Bains, Neyracles-Bains, Rochefort, La Roche-Posay, Saint-Gervais-les-Bains, Uriage-les-Bains. Ces stations se distinguent par les propriétés chimiques et physiques de leurs eaux, leur environnement et leur climat (montagnard, méditerranéen ou océanique). La crénothérapie (traitement par eau minérale naturelle) s'inscrit en complémentarité des traitements pharmacologiques. Elle vise à traiter le terrain en restaurant la barrière cutanée, la tolérance immune et le microbiome cutané. *Aquaphilus dolomiae*, bactérie flagellée contenue dans l'eau thermale d'Avène stimule in vitro la production d'IL-10 et diminue l'activation

des lymphocytes T CD4⁺ induite par le staphylocoque doré [19]. Les soins thermaux associent une cure de boisson, des bains, pulvérisations, douches, des applications de produits dermocosmétiques ou de plancton. Il convient de souligner la quasi-absence d'effets secondaires. La station thermale constitue un espace idéal pour mettre en œuvre des actions d'éducation thérapeutique [20].

Eczémas de contact

L'eczéma de contact est une réaction d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire déclenchée par le contact d'un allergène avec la peau. Il s'agit souvent d'un haptène, c'est-à-dire une substance de petite taille non immunogène par elle-même. En s'associant à une protéine, il forme un couple haptène-protéine immunogène qui est présenté par les cellules de Langerhans qui migrent vers la zone paracorticale des ganglions lymphatiques aux lymphocytes T naïfs (voir [chapitre 3](#)). L'exposition à des substances irritantes qui fragilisent la barrière cutanée favorise la pénétration des allergènes et la sensibilisation. L'eczéma apparaît chez un sujet sensibilisé, 24 à 48 heures après une nouvelle exposition à l'allergène.

Le diagnostic d'eczéma est clinique. L'éruption est prurigineuse et évolue en 4 phases :

1. phase érythémateuse;
2. phase vésiculeuse : vésicules à contenu clair qui peuvent confluer en bulles;
3. phase suintante : rupture spontanée des vésicules ou après grattage;
4. phase croûteuse et desquamative.

Le grattage entraîne un épaississement de la peau : lichénification. L'eczéma chronique des paumes et des plantes est souvent hyperkératosique. L'examen anatomopathologique montre une spongiose (œdème dans la couche kératinocytaire), une exocytose (cellules mononucléées entre les kératinocytes), un œdème et un infiltrat lymphocytaire périvasculaire dermique.

L'interrogatoire recherchera les substances ou objet en contact avec la peau au niveau des lésions. La localisation de l'eczéma, les circonstances de déclenchement, sa chronologie en particulier professionnelle aident à identifier l'allergène de contact impliqué. Ainsi, des lésions au niveau des oreilles, du poignet, du nombril font évoquer une sensibilisation au nickel présent dans les bijoux et boucles de ceinture. Il convient d'être vigilant quant aux traitements topiques appliqués, y compris les corticoïdes, qui peuvent être sensibilisants et responsables de la pérennisation de l'eczéma. Les allergènes peuvent être :

- aéroportés, d'origine domestique ou professionnelle (les zones découvertes (visage, cou, mains) sont atteintes);
- manuportés, comme les allergies au vernis à ongles;
- photosensibilisants, atteignant les zones photoexposées.

Le test cutané de référence est le patch-test. Les principaux allergènes de contact sont commercialisés sous forme de batterie. La batterie standard européenne comprend les allergènes le plus souvent impliqués ([tableau 8.3](#)). En cas de suspicion d'allergie de contact aux cosmétiques, il est recommandé de tester les produits selon la technique en semi-ouvert (voir [chapitre 4](#)).

Le traitement consiste en l'éviction de l'allergène et l'utilisation de dermocorticoïdes jusqu'à disparition des lésions. La guérison est obtenue en 7 à 15 jours.

TABLEAU 8.3. Allergènes de la batterie standard européenne.

Allergène	Concentration (%)
Dichromate de potassium	0,5
p-Phénylènediamine	1
Thiuram mix	1
Sulfate de néomycine	20
Chlorure de cobalt (II) hexahydraté	1
Caine mix III	10
Sulfate de nickel hexahydraté	5
Méthacrylate de 2-hydroxyéthyle	2
Colophonium (colophane)	20
Paraben mix	16
N-Isopropyl-N-phenyl-4-phénylènediamine	0,1
Alcool de lanoline	30
Mercapto mix	2
Résine époxy, bisphénol A	1
Baume du Pérou 25 % (<i>Myroxylon pereirae</i>)	25
Résine 4-tert-butylphénol formaldéhyde	1
2-Mercaptobenzothiazole	2
Formaldéhyde	2 aq
Fragrance mix I	8
Sesquiterpene lactone mix	0,1
Quaternium 15	1
Propolis	10
Méthylisothiazolinone + méthylchloroisothiazolinone	0,02 aq
Budésonide 0,01	0,01
Tixocortol-21-pivalate	0,1
Méthyldibromoglutaronitrile	0,5
Fragrance mix II	14
Hydroxyisohéxyl 3-cyclohexène carboxaldéhyde (Lyréal®)	5
Méthylisothiazolinone	0,2 aq
Textile dye mix	6,6

Dermatoses allergiques professionnelles

Les dermatites de contact allergique et/ou d'irritation sont des maladies professionnelles fréquentes, le plus souvent localisées au niveau des mains [21]. En cas d'allergène aéroporté, les lésions peuvent se localiser au niveau du visage. La dermatite professionnelle se présente sous la forme d'un eczéma dans 80 % des déclarations. Les métiers les plus à risque sont ceux de la coiffure et de l'esthétique, le secteur du bâtiment et des travaux publics, la métallurgie, la santé, le nettoyage, la peinture, l'industrie agroalimentaire. Les principaux allergènes de contact professionnels sont les métaux (chrome, nickel, cobalt), les plastiques (résines époxy, acryliques, polyméthacrylates), les produits de vulcanisation du caoutchouc (thiurames, dithiocarbamates, mercaptobenzothiazoles, etc.), les produits de coiffure (p-toluènediamine [PTD], p-phénylène diamine [PPD], persulfates), les cosmétiques (isothiazolinone), les parfums, les plantes (lactones sesquiterpéniques). Des mutations de la filaggrine sont associées à la survenue de dermatoses professionnelles. La dermite de contact aux protéines alimentaires (animales ou végétales, enzymes) se caractérise par des symptômes immédiats, se présentant sous la forme d'une urticaire ou d'une poussée d'eczéma dans les minutes suivant le contact avec l'allergène. Des signes respiratoires peuvent être associés. Les professions à risque sont les métiers agroalimentaires.

Le contact avec des substances irritatives (détergents, désinfectants, antiseptiques, acides, bases, solvants organiques, fluides de coupe, produits capillaires, sels métalliques, etc.) altère la barrière cutanée et favorise la sensibilisation. Le travail en milieu humide est un facteur de risque : mains dans l'eau ou port de gants plus de 2 heures par jour, lavage fréquent et agressif des mains. Des facteurs mécaniques (frottement ou abrasion) et thermique (froid, chaud) ajoutent leurs effets.

Le diagnostic repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique. Sept critères établissent le diagnostic de dermatite de contact professionnelle [22] ; la présence d'au moins 4 critères permet de confirmer le diagnostic :

1. l'aspect des lésions compatible avec une dermatite professionnelle ;
2. l'existence d'une exposition professionnelle à des irritants ou des allergènes ;
3. la distribution anatomique de l'eczéma compatible avec l'activité professionnelle ;
4. la relation temporelle entre l'exposition et le début de l'eczéma compatible avec une origine professionnelle ;
5. une exposition non professionnelle exclue ;
6. une amélioration de l'eczéma à l'arrêt de l'exposition ;
7. la confirmation de l'origine professionnelle par les examens complémentaires.

Les eczémas professionnels sont prurigineux et associent érythème, vésicules, suintement, desquamation et croûtes. Des lésions d'érythème polymorphe en cocarde avec parfois décollement bulleux au centre peuvent être associées. L'eczéma de contact peut se compliquer d'une éruption généralisée lors de l'introduction de l'allergène par voie systémique.

Le diagnostic clinique différentiel entre une dermatite irritative et un eczéma est difficile. Dans la dermatite irritative aiguë, les lésions sont localisées au niveau des zones de contact, érythémateuses voire œdémateuses et s'accompagnent parfois de vésicules et bulles. Dans la forme chronique, il s'agit de lésions érythématosquameuses, parfois fissuraires avec sensation de brûlures ou de picotements.

Le diagnostic étiologique s'appuie sur l'identification des risques d'exposition professionnelle. En cas d'eczéma de contact professionnel, les patch-tests sont les tests de référence. Ils comprennent la batterie de l'International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) ([tableau 8.3](#)) et, selon l'activité exercée, des batteries spécifiques (coiffure, batterie dentaire, cosmétique, plastiques et colles, etc.). Pour tester des produits utilisés dans le milieu professionnel, il faudra au préalable s'assurer de leur absence de toxicité et corrosivité, connaître leur pH et potentiel irritant [23]. La réalisation d'un test semi-ouvert simple ou à application répétée peut être utile. La positivité d'un test épicutané signifie que le patient est sensibilisé à l'allergène. Il convient de s'assurer de sa pertinence clinique.

En cas de dermatite de contact aux protéines, il convient de réaliser un bilan allergologique de la réaction immédiate par prick-tests.

Le traitement consiste principalement en l'éviction du contact avec l'allergène, le port de gants de protection et la prévention de l'irritation cutanée.

Les dermatites allergiques peuvent être reconnues au titre du tableau n° 65 des maladies professionnelles du régime général et d'autres tableaux spécifiques, au tableau n° 44 du régime agricole.

Photodermatoses, photoallergie

Physiopathologie

Dans les photodermatoses acquises, il convient de distinguer les réactions phototoxiques des réactions photoallergiques :

- la réaction phototoxique est une réaction photochimique provoquée par le contact avec un psoralène, souvent une substance végétale (furocoumarine) ou par la prise de substances ou médicaments phototoxiques. Elle peut concerner tous les individus et ne dépend pas d'une sensibilisation préalable ;
- la réaction photoallergique est une réaction immune survenant chez une personne sensibilisée par un produit chimique, qui apparaît 24 à 48 heures après exposition à un rayonnement UVA ou UVB. La lésion cutanée débute sur les zones exposées et peut s'étendre aux zones couvertes. L'aspect est celui d'un eczéma, d'une urticaire ou d'un prurigo. Des molécules à potentiel allergisant, comme les filtres solaires contenant de l'oxybenzone, ont été retirées du marché. Il existe des photodermatoses d'origine génétique soit par défaut de réparation de l'ADN (poikilodermie congénitale, *xeroderma pigmentosum*), soit par défaillance de la protection mélanique (albinisme, piébaldisme, phénylcétonurie, vitiligo), soit par troubles métaboliques de l'hème (porphyries cutanées) ou du tryptophane (pellagre et maladie de Hartnup) [24].

Tableaux cliniques

Les photodermatoses sont peu courantes chez l'enfant [25]. Une photodermatose débutant à l'âge adulte évoquera en premier lieu une lucite estivale bénigne ou une lucite polymorphe, une photosensibilisation de contact ou médicamenteuse, plus rarement une urticaire solaire, et posera le problème du diagnostic différentiel avec un lupus ou une porphyrie cutanée tardive.

Dermite des prés

La dermite des prés apparaît lorsque trois éléments sont réunis : exposition solaire, contact avec une substance phototoxique et humidité cutanée (piscine, transpiration). L'éruption survient quelques heures plus tard, se présente initialement par un érythème avec sensation de brûlures, qui se complète par l'apparition de vésicules et de bulle fragiles. La forme de l'éruption reproduit la forme de la plante phototoxique avec laquelle la personne a été en contact (figure 8.10). Les plantes le plus souvent incriminées, en raison des furocoumarines qu'elles contiennent, sont la berce du Caucase, les ombellifères (carotte, céleri, persil, etc.) cultivées ou sauvages, le figuier, etc.



FIGURE 8.10. Dermite des prés.
Photodermatose après la taille d'un figuier.

Photosensibilité médicamenteuses

Les réactions peuvent être liées à un mécanisme phototoxique (amiodarone, cyclines, fluoroquinolones). Le phénomène de *photorecall* est un rash phototoxique survenant sur une zone cutanée préalablement exposée au soleil.

L'éruption a un aspect de type coup de soleil avec sensation de brûlures, parfois de bulles à l'origine d'une pigmentation résiduelle au niveau des zones cutanées découvertes.

Les photoallergies sont liées à une molécule médicamenteuse activée par la lumière. Les lésions sont polymorphes, prurigineuses, voire eczémateuse ou bulleuse (paclixatel, naproxène, clobazam) et débordent les zones photoexposées. Les médicaments topiques les plus incriminés sont les AINS (kétoprofène en particulier), certains filtres solaires (octocrylène), les antihistaminiques topiques (phénothiazine). Les deux mécanismes phototoxique et photoallergique sont possibles, notamment pour les phénothiazines.

Le diagnostic différentiel peut se poser avec une dermite de contact aéroportée qui se distingue par l'atteinte des zones découvertes naturellement photoprotégées.

Photodermatoses idiopathiques

Dermite printanière juvénile

L'éruption est composée de lésions érythémateuses, papuleuses, bulleuses et croûteuses du bord des oreilles, parfois du nez et des joues, survient au printemps ou en hiver après une exposition solaire prolongée notamment pendant un séjour aux sports d'hiver. La guérison est spontanée en 2 semaines. Elle disparaît habituellement à l'âge adulte mais peut évoluer parfois vers une lucite polymorphe.

Lucite polymorphe

L'éruption survient parfois dans l'enfance, mais plus souvent chez l'adulte, elle se caractérise par des papules prurigineuses, parfois vésiculeuses du décolleté, des membres supérieurs, du visage quelques heures ou jours après une exposition printanière ou estivale. Deux entités sont individualisées en France : la lucite estivale bénigne, la plus fréquente et la lucite polymorphe qui est la forme la plus sévère.

- La lucite estivale bénigne atteint les femmes jeunes, dès le printemps ou le début de l'été, quelques heures ou jours après une exposition sur peau non encore bronzée. Elle se caractérise par une éruption érythématopapuleuse prurigineuse, parfois vésiculeuse, s'atténuant en quelques jours en l'absence de nouvelle exposition. Le visage est habituellement respecté. Elle s'améliore dès l'acquisition du bronzage.
- La lucite polymorphe peut survenir à tout âge sans prédominance de sexe. Elle débute plus tôt dans l'année, ne s'atténue pas pendant l'été et tend à s'aggraver d'une année à l'autre. L'éruption est souvent plus profuse et polymorphe (plaques érythémateuses, vésicules, aspect d'érythème polymorphe, etc.). Le visage est souvent atteint.

Urticaire solaire

Cette photodermatose rare se caractérise par la survenue en 2 à 10 minutes d'une réaction urticarienne fugace (1 à 2 heures) après les premières expositions solaires de zones habituellement couvertes. Elle peut être invalidante et limiter les activités extérieures diurnes.

Prurigo actinique

Cette éruption survient chez l'enfant, se caractérise par la survenue de papules prurigineuses excoriées de l'arête nasale, des joues, plus rarement des autres parties découvertes et d'une chéilite. Elle ne laisse pas de cicatrices. Une atteinte hivernale est possible. Le prurigo actinique disparaît habituellement à la fin de l'adolescence.

Hydroa vacciniforme

Il s'agit d'une photodermatose de l'enfant, rare, caractérisée par la survenue de lésions vésiculeuses laissant des cicatrices caractéristiques au niveau des parties découvertes, principalement le visage. Les poussées s'atténuent à l'adolescence mais les cicatrices vacciniiformes persistent.

Dermatose photoaggravées

Certaines formes de lupus sont photosensibles et peuvent prendre l'aspect d'une lucite polymorphe, éruption qui peut elle-même précéder de plusieurs années l'apparition d'un lupus. L'éruption persiste plusieurs semaines après l'arrêt des expositions. Certaines dermatoses sont accentuées par l'exposition solaire telles que le chloasma ou masque de grossesse, correspondant à des plaques pigmentées, réparties sur le front, les tempes et joues, du fait d'une augmentation de la synthèse de la mélatonine pendant la grossesse ou sous traitement œstrogéniques à fortes doses, la couperose, l'herpès solaire.

Dermatite actinique chronique

La dermatite actinique chronique est une photosensibilité du sujet âgé. Les parties découvertes sont le siège d'un érythème violacé persistant avec des poussées eczémateuses, confinant le patient à l'intérieur. Au cours de l'évolution, les lésions débordent sur les parties couvertes. Cette dermatose rare correspond à l'évolution de certaines photodermatoses (photosensibilité médicamenteuse, lucite polymorphe). L'aspect histologique est celui d'un pseudolymphome.

Porphyries

Protoporphyririe érythropoïétique

Cette photodermatose rare d'origine métabolique par déficit enzymatique dans la synthèse de l'hème, se caractérise par des sensations de brûlure des zones découvertes quelques minutes ou heures après l'exposition solaire et débute dans la petite enfance. Les lésions cutanées érythémateuses et urticariennes peuvent être absentes et se limitent parfois à de petites cicatrices péri-buccales et des joues.

Porphyrie cutanée tardive

Les lésions de porphyrie cutanée tardive à type de fragilité cutanée, vésicules, bulles, cicatrices, grains de milium sont localisées au niveau des zones photoexposées.

Diagnostic

Interrogatoire et examen clinique

L'interrogatoire précise la nature de l'exposition solaire, la saisonnalité et les caractéristiques de l'éruption. Une photographie de l'éruption aide au diagnostic à distance de l'épisode. Il convient de rechercher la prise d'une substance photosensibilisante ou le contact avec celle-ci, le contact avec des végétaux, l'âge de début.

Exploration photobiologique

L'exploration photobiologique a pour but de confirmer le diagnostic, d'établir le degré de photosensibilité et de déterminer le spectre UV en cause d'action.

La réalisation de phototests, dans le diagnostic de la lucite polymorphe, vise à reproduire artificiellement les lésions par des irradiations itératives du décolleté ou des bras (2 à 4 jours consécutifs) en UVA et en rayonnement solaire simulé. La lecture est réalisée 24 à 48 heures après la dernière irradiation.

L'exploration photobiologique d'une urticaire solaire est indispensable pour préciser la dose urticarienne minimale et les longueurs d'onde responsables. Les UVA (qui traversent les vitres) sont très souvent en cause ainsi que le rayonnement visible bleu.

L'exploration des réactions de photosensibilité médicamenteuse consiste à pratiquer des phototests en UVA et lumière polychromatique au moment de la prise médicamenteuse et au moins 1 mois après son arrêt. En cas de réaction photosensible, la dose érythémateuse minimale (DEM) est initialement abaissée et le phototest est positif; ces tests se normalisent à l'arrêt du médicament.

Les photopatch-tests explorent les réactions photoallergiques. Ils consistent à poser en double ou triple exemplaire sur le dos du patient le produit suspecté, voire une batterie de patch-tests contenant des substances photoallergisantes. La série témoin est non irradiée et lue à 48 heures, les autres séries sont décollées et irradiées l'une par UVA (5 J/cm² maximum) et éventuellement la troisième par UVB (0,75 DEM) à 24 heures. La lecture se fait 48 heures après l'irradiation. Un produit est photoallergisant en cas de réaction positive uniquement sur le patch-test irradié alors que le patch non irradié est négatif. Il n'y a pas lieu de tester une substance phototoxique (végétale en particulier) puisque la réaction sera positive chez tous les individus et risque d'induire une lésion bulleuse et des séquelles pigmentaires. La réalisation de photopatch-tests avec le médicament pris par voie systémique peut être à l'origine de faux négatifs du fait de la non-absorption transcutanée du produit ou parce que la substance photosensibilisante est un métabolite du médicament. Les phototests peuvent reproduire les lésions de prurigo actinique, les phototests UVA à forte dose celles d'hydroa vacciniforme. L'exploration photobiologique est négative dans le cas de la protoporphyririe érythropoïétique. La dose érythémateuse minimale au cours de la dermatite actinique chronique est très basse.

Biologie

La recherche d'anticorps antinucléaires solubles (anti-Ro) et l'examen anatomopathologique avec immunofluorescence d'une lésion sont utiles au diagnostic de lupus. Le diagnostic de la protoporphyririe érythropoïétique se fait par la recherche de protoporphyrines dans les hématies, celui de porphyrie cutanée tardive par le dosage des porphyrines urinaires. Le type HLA-DR4 est caractéristique du prurigo actinique.

Traitement

Le traitement préventif des photodermatoses (dermite printanière juvénile, lucite polymorphe) passe par une photoprotection externe : port d'un chapeau couvrant les oreilles, de vêtements couvrant les zones exposées, utilisation d'écrans solaires à large spectre. Dans les formes sévères de lucite polymorphe, une prophylaxie par photothérapie UVB spectre étroit peut être débutée 6 semaines au moins avant les premières expositions (3 séances par semaine à doses lentement progressives) et donne de bons résultats (80 à 90 %). En cas d'impossibilité, les antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine) peuvent être utilisés bien que moins efficaces. La chloroquine (Nivaquine®) a l'AMM pour la prévention des lucites à la posologie de 100 à 300 mg/jour à débiter 7 jours avant le début de l'exposition solaire, puis à poursuivre pendant 15 jours. Il en est de même pour l'hydroxychloroquine (Plaquénil®) à la dose de 400 à 600 mg/jour.

Le traitement de la dermatite actinique chronique est difficile et fait appel aux corticoïdes, aux immunosuppresseurs et à la PUVAthérapie.

Dans l'urticaire solaire, les antihistaminiques et la photoprotection externe (souvent insuffisante car ne recouvrant pas le spectre d'action) sont utilisés en première intention. La photothérapie et la PUVAthérapie peuvent être efficaces mais de façon brève, ce qui oblige à des traitements prolongés. Les cas sévères peuvent nécessiter l'administration d'immunoglobulines intraveineuses ou une plasmaphérèse.

Le traitement de la protoporphyririe érythropoïétique est difficile et consiste dans la prescription de caroténoïdes et éventuellement de recourir à la photothérapie UVB à spectre étroit. Un traitement préventif par UVB spectre étroit est proposé dans le prurigo actinique. Il n'existe actuellement pas de traitement efficace contre l'hydroa vacciniiforme.

Autres toxidermies

Les toxidermies sont des réactions cutanées en lien avec la prise d'un médicament et sont principalement liées à un mécanisme d'hypersensibilité. Il s'agit d'un effet indésirable non prévisible. Les tableaux cliniques sont variés allant du rash cutané bénin à des tableaux sévères mettant en jeu le pronostic vital [26]. Les réactions à type d'urticaire, d'œdème, d'eczéma de contact et de photosensibilisation ont été présentées précédemment.

Exanthème maculopapuleux

L'exanthème maculopapuleux est une réaction d'hypersensibilité retardée à médiation lymphocytaire T qui représente 90 % des toxidermies d'hypersensibilité. Il constitue chez l'enfant le diagnostic différentiel d'une infection virale. Il s'agit d'une éruption généralisée composée de macules et de papules érythémateuses plus ou moins confluentes, plus ou moins prurigineuses qui persistent plusieurs jours. Elle survient 4 à 14 jours après le début du traitement (souvent 1–2 jours pour les antibiotiques et les produits iodés de contraste, 7–12 jours pour les autres médicaments) et plus rapidement en cas de réintroduction. Une fébricule et une éosinophilie sanguine modérée peuvent être observées. Il guérit en une dizaine de jours après l'éviction du médicament responsable. L'examen anatomopathologique montre un infiltrat inflammatoire périvasculaire parfois associé à quelques nécroses kératinocytaires. Les principaux médicaments en cause sont les antibiotiques, en particulier les β -lactamines, les antiépileptiques et les produits de contraste iodés. Le diagnostic est confirmé par la réalisation des tests à lecture retardée (intradermoréaction [IDR], patch-tests) en ayant pris soin de s'assurer de l'absence de réaction immédiate par prick-tests et IDR.

Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Lyell

La fréquence du syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/de la nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Lyell (NET) est estimée entre 1,4 et 6 par million de personnes et par an, la mortalité du SJS à 10 %, les formes intermédiaires SJS/NET à 30 % et celle du NET à près de 50 % [27].

Les symptômes débutent par de la fièvre, des brûlures oculaires, parfois une douleur à la déglutition. L'éruption est caractérisée par de larges bulles flaccides qui se décollent sur fond érythémateux. Le léger frottement de la peau en zone périlésionnelle induit un décollement de la couche épidermique : signe de Nikolski. L'examen anatomopathologique montre une nécrose kératinocytaire. Une fièvre, une atteinte muqueuse oculaire, buccale ou génitale sont courantes. Des atteintes hépatiques et rénales sont souvent associées. La distinction entre SSJ et NET concerne l'étendue de la surface corporelle

atteinte : < 10 % pour le SSJ, > 30 % en cas de NET. Il s'agit d'une urgence justifiant la prise en charge rapide dans un centre spécialisé. Le traitement est symptomatique. Des recommandations ont été faites par l'HAS [28].

Ces toxidermies surviennent généralement 4 à 28 jours après le début de la prise du médicament. Les médicaments les plus souvent cités sont l'allo-purinol, certains antiépileptiques, les sulfamides, la lamotrigine et les AINS dérivés de l'oxicam. Certains types HLA sont des facteurs de risque (voir chapitre 11).

Ces toxidermies bulleuses sont parfois confondues avec l'érythème polymorphe majeur constitué de lésions typiques en cocarde avec trois anneaux concentriques (les bulles étant au centre de la cocarde) touchant préférentiellement les membres. Cette entité est souvent associée à une infection à *Herpes simplex* ou à *Mycoplasma pneumoniae*. Un autre diagnostic différentiel important est l'épidermolyse staphylococcique chez le jeune enfant.

Pustulose exanthémateuse aiguë généralisée

L'aspect de la pustulose exanthémateuse aiguë généralisée (*acute generalized exanthematous pustulosis* [AGEP]) est stéréotypé : apparition de pustules généralisées sur fond érythémateux, non centrées sur les follicules pileux, associées à de la fièvre et une atteinte de l'état général (figure 8.11). Une hyperleucocytose neutrophile voire une légère éosinophilie sont présentes, parfois associées à une atteinte hépatique et rénale. Cette toxidermie partage avec le psoriasis pustuleux le même terrain génétique. Quand la molécule responsable est un antibiotique, les signes apparaissent généralement 1 à 2 jours après le début du traitement, mais des délais de 7 à 12 jours, voire 3 semaines, sont décrits avec d'autres molécules [27]. L'aspect anatomopathologique montre des pustules superficielles non folliculaires intraépidermiques. À l'arrêt du médicament, la guérison se produit en environ 2 semaines avec une desquamation. Un traitement par corticothérapie locale peut être proposé.



FIGURE 8.11. Pustulose exanthémateuse aiguë généralisée (AGEP).

Les médicaments impliqués dans l'AGEP sont différents de ceux du SSJ/NET : aminopénicillines, pristinamycine, quinolones, hydroxychloroquine, diltiazem. Les tests cutanés à lecture retardées réalisés au moins 6 à 8 semaines après la fin de l'éruption peuvent contribuer au diagnostic étiologique.

DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*)

Comme son nom l'indique, il s'agit d'une toxidermie accompagnée d'une hyperéosinophilie et de symptômes systémiques liés à des atteintes viscérales. L'atteinte cutanée est un exanthème généralisé débutant habituellement 2 à 12 semaines après l'initiation d'un médicament à prise quotidienne, délai parfois plus long en cas d'augmentation de posologie. Classiquement, les symptômes débutent dans un contexte de baisse de l'état général avec fièvre, pharyngite et exanthème avec un aspect œdématisé au niveau du visage. L'éruption est associée à de la fièvre, des polyadénopathies voire une hépatosplénomégalie. Le taux des éosinophiles sanguins est supérieur à 1,5 G/L, celui de la CRP augmenté. Une cytolysé hépatique est souvent présente de même qu'une atteinte rénale. L'examen anatomopathologique montre un infiltrat dermique composé de lymphocytes et d'éosinophiles, des nécroses kératinocytaires. L'évolution à l'arrêt du médicament se prolonge sur plusieurs semaines avec parfois des rechutes, pouvant être fatales dans 10 % des cas. Cette entité est en lien avec une réactivation d'un virus de la famille *Herpes* (HHV6, HHV7, EBV, CMV) et est un modèle de réaction synergique entre des antigènes médicamenteux et viraux. Le traitement symptomatique est constitué de dermocorticoïdes voire une corticothérapie générale en cas d'atteinte viscérale (0,5 à 1 mg/kg/j). Un traitement par immunoglobulines peut être proposé en cas d'évolution défavorable.

Les médicaments le plus souvent incriminés sont les antiépileptiques (surtout la carbamazépine), la minocycline et l'allopurinol. Les tests cutanés sont réalisés dans un délai de 6 mois s'il s'agit d'une toxidermie grave [26].

Vascularite

Les signes cliniques sont un purpura voire une nécrose cutanée, parfois accompagnée de fièvre, d'arthralgies, d'hématurie/protéinurie et d'adénopathies. L'anatomopathologie est celle d'une vascularite leucocytoclasique, parfois granulomateuse. Certaines vascularites peuvent correspondre à une maladie sérique liée à un médicament. Le diagnostic est anamnestique et clinique. Les tests cutanés ne sont pas indiqués dans ce contexte compte tenu du mécanisme. Les β -lactamines, les sulfamides et les AINS sont les causes les plus fréquentes et le délai d'apparition est généralement de 1 à 3 semaines.

Érythème pigmenté fixe

La lésion caractéristique est ovalaire unique (parfois multiple), bien délimitée, très érythémateuse voire violacée, à limite nette, voire bulleuse et nécrotique en son centre avec sensation de brûlure. L'autre élément caractéristique est la récurrence sur le même site en cas de réexposition au même médicament, en moins de 2 jours (généralement 30 minutes à 8 heures). La résolution est spontanée, laissant une ou des zones d'hyperpigmentation. Les médicaments incriminés sont les barbituriques, tétracyclines, sulfamides, AINS, le paracétamol, la carbamazépine.

Le diagnostic étiologique est suspecté par l'histoire clinique, la positivité des patch-tests réalisés sur la zone lésée. La réintroduction n'est pas conseillée car l'érythème pigmenté fixe peut évoluer vers un syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson.

SDRIFE (*symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema*) ou « syndrome Babouin »

Le SDRIFE constitue une toxidermie originale autrefois appelée « syndrome babouin ». Elle se singularise par sa localisation avec un érythème affectant la région anale et les fesses ou en « V » dans les plis inguinaux associée à l'atteinte d'un autre pli de façon symétrique (axillaire, cervical, sous-mammaire, abdominal). Peuvent être observés des signes généraux avec lymphopénie, élévation de la CRP, cytolysé hépatique. Les médicaments incriminés sont les β -lactamines (amoxicilline) et les produits de contraste iodés. Le délai de survenue varie de 15 minutes à 4 jours après exposition et la guérison intervient en 1 à 7 jours. Les patch-tests et IDR à lecture retardée contribuent au diagnostic étiologique.

Quiz

L'urticaire est caractérisée par une éruption brutale disparaissant en quelques heures. Une urticaire correspond à des poussées d'urticaire espacées par un intervalle libre de quelques semaines ou mois. L'urticaire chronique est définie par la persistance de l'apparition de nouvelles lésions pendant plus de

Les médiateurs impliqués dans la physiopathogénie des angioœdèmes sont l'....., les et la

Les 4 phases cliniques de l'eczéma sont les phases, ..., ..., ... et

La réaction est une réaction photochimique du fait du contact avec un psoralène. La réaction est une réaction immune survenant chez une personne à une substance photoallergisante.

Que retenir?

- Les réactions d'hypersensibilité cutanéomuqueuses peuvent être induites par un allergène naturel (dermatite atopique, urticaire, angioedème), une substance chimique (médicament, produit professionnel), un trouble métabolique inné ou acquis (angioedème bradykinique, intolérance aux AINS) ou un stimulus physique (urticaire physique, exposition solaire).
- L'origine allergique de l'**urticaire aiguë** est suspectée si elle survient dans les minutes après le contact avec l'allergène et régresse dans les heures suivantes.
- Les **angioedèmes** peuvent être de mécanisme histaminique, bradykinique ou induit par les leucotriènes.
- La **dermatite atopique** ou eczéma atopique est liée à une inflammation d'origine immunologique et des anomalies de la barrière cutanée.
- L'**eczéma de contact** est le plus souvent lié à des haptènes qui deviennent allergisants en se couplant à une protéine.
- La **phototoxicité** est une réaction photochimique au contact d'un psoralène (furocoumarine) ou lors de la prise de médicaments phototoxiques.
- La **photoallergie** est une réaction immune survenant chez une personne sensibilisée à un produit chimique, après exposition à un rayonnement UVA ou UVB.
- Les **toxidermies** sont des réactions cutanées liées à la prise d'un médicament. Ce sont des effets indésirables non prévisibles. Les tableaux cliniques varient du rash cutané bénin à des tableaux sévères mettant en jeu le pronostic vital.

Références

- [1] Misery L. Le prurit : des avancées physiopathologiques considérables. *Med Sci (Paris)* 2014;30:1123–8.
- [2] Misery L, Alexandre S, Dutray S, Chastaing M, Consoli SG, Audra H, et al. Functional itch disorder or psychogenic pruritus: Suggested diagnosis criteria from the French Psychodermatology Group. *Acta Derm Venereol* 2007;87:341–4.
- [3] Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, Forner C, Riepe C, Augustin M, et al. European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:1059–65.
- [4] Fujisawa D, Kashiwakura J, Ichi, Kita H, Kikukawa Y, Fujitani Y, Sasaki-Sakamoto T, et al. Expression of Mas-related gene X2 on mast cells is upregulated in the skin of patients with severe chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:622–633.e9.
- [5] Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:133–40.
- [6] Heymann WR. Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: Review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:229–32.
- [7] Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Vincent Agnello, Kaplan AP. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol* 1988;90:213–7.
- [8] Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Schohn H, Feldman L, Mallie JP, Gueant JL. Abnormalities in histamine pharmacodynamics in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1993;23:1015–20.

- [9] Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Food and drug additives: Hypersensitivity and intolerance. Descotes J (éd.). Human Toxicology. Amsterdam : Elsevier, 1996 ; 259-80.
- [10] Nicolas JF, Thivolet J, Goujon C. In: Nicolas JF, Thivolet J, Goujon C, (coord.), editors. Les urticaires: de la clinique à la thérapeutique. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2001.
- [11] HAS. Prise en charge de l'urticaire chronique. Saint-Denis: Haute Autorité de santé; 2003. www.has-sante.fr/jcms/c_272211/fr/prise-en-charge-de-l-urticaire-chronique.
- [12] Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau AM, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline: Management of urticaria. Allergy 2009;64:1427-43.
- [13] Farkas H, Harmat G, Fáy A, Fekete B, Karádi I, Visy B, et al. Erythema marginatum preceding an acute oedematous attack of hereditary angioneurotic oedema. Acta Derm Venereol 2001;81:376-7.
- [14] HAS. Angioédèmes héréditaires : diagnostic et prise en charge de l'adulte et de l'enfant. Saint-Denis: Haute Autorité de santé; 2021. www.has-sante.fr/jcms/p_3297816/fr/angioedemes-hereditaires-diagnostic-et-prise-en-charge-de-l-adulte-et-de-l-enfant.
- [15] Barbarot S, Aubert H. Physiopathologie de la dermatite atopique. Ann Dermatol Venerol 2017;144:S14-20.
- [16] Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N, Koskinen K, Torppa K, Laatikainen T, et al. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. Proc Natl Acad Sci USA 2012;109:8334-9.
- [17] Williams HC, Jburney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Ahunter JJ, et al. The UK Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis: I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. Br J Dermatol 1994;131:383-96.
- [18] Soria A. Biothérapies, leur place respective dans la dermatite atopique. Rev Fr Allergol 2023;63, 103312.
- [19] Martin H, Laborel-Préneron E, Frayssé F, Nguyen T, Schmitt AM, Redoulès D, et al. Aquaphilus dolomiae extract counteracts the effects of cutaneous S. aureus secretome isolated from atopic children on CD4+ T cell activation. Pharma Biol 2016;54:2782-5.
- [20] Kanny G, Boulangé M. La station thermale : un espace idéal pour l'éducation thérapeutique du patient. Presse Therm Climat 2013;150:83-6.
- [21] Crépy MN. Dermatite de contact d'origine professionnelle : conduite à tenir. Réf Santé Travail 2013;133:109-25. www.inrs.fr/media.html?refINRS=TA%2093.
- [22] Mathias C. Contact dermatitis and workers' compensation: Criteria for establishing occupational causation and aggravation. J Am Acad Dermatol 1989;20:842-8.
- [23] Frosch PJ, Geier J, Uter W, Goossens A. Patch Testing with the Patients' Own Products. Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin JP (éd.). Contact Dermatitis. Berlin, Heidelberg : Springer, 2006 ; 929-41.
- [24] Pillon F. Les photodermatoses Acta Pharm 2016;55:38-42.
- [25] Peyron JL. Conduite à tenir devant une photodermatose. Rev Fr Allergol 2011;51:S7-12.
- [26] Bourrain JL. Toxidermies. Ann Dermatol Venerol 2019;146:740-55.
- [27] Thong BYH, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. Br J Clin Pharmacol 2011;71:684-700.
- [28] HAS. Nécrolyse épidermique de l'adulte (Syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell). Saint-Denis: Haute Autorité de santé; 2023. www.has-sante.fr/jcms/c_1012735/fr/necrolyse-epidermique-de-l-adulte-syndromes-de-stevens-johnson-et-de-lyell.

Réactions d'hypersensibilité immunologique aux aliments, allergies alimentaires

Mots clés : allergie alimentaire IgE-dépendante, non IgE-dépendante, mixte ; œsophagite ; éosinophiles ; syndrome d'entérocolite induite par les protéines ; intolérances alimentaires.

L'allergie alimentaire constitue un véritable enjeu de santé publique du fait de sa potentielle gravité et de sa prévalence croissante. Elle correspond à l'absence, au retard ou à la rupture d'acquisition de la tolérance immunologique vis-à-vis d'un aliment. Elle est définie comme étant une réponse immunitaire spécifique néfaste survenant de manière reproductible lors de l'exposition à l'aliment incriminé. Elle est favorisée par des facteurs génétiques et environnementaux. Il existe différents types de mécanismes physiopathologiques incriminés dans l'allergie alimentaire. L'hypersensibilité immédiate IgE-dépendante est la plus fréquente, d'autres formes non IgE-dépendantes ou mixtes principalement à tropisme digestif (œsophagite, gastroentérite et colite à éosinophiles, syndrome d'entérocolite induite par les protéines) sont des manifestations émergentes de prévalence croissante. Le principal diagnostic différentiel correspond aux réactions d'hypersensibilité non immunologique ou intolérance alimentaire (figure 9.1).

Épidémiologie et facteurs de risque

L'allergie alimentaire est une maladie émergente dont la prévalence croissante s'inscrit en lien avec les changements dans nos modes de vie, nos habitudes alimentaires et les modifications environnementales [1, 2]. Elle apparaît plus fréquente dans les régions industrialisées.

L'étude épidémiologique réalisée en France et publiée en 2001 portant sur 33 110 personnes, échantillon représentatif de la population française

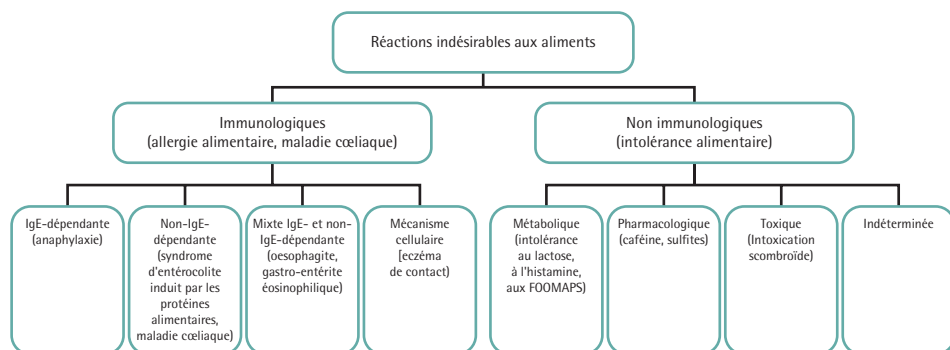


FIGURE 9.1. Réactions d'hypersensibilité aux aliments d'après Cox et Sicherer, 2020.

Cox AL, Sicherer SH. Classification of adverse food reactions. *J Food Allergy* 2020; 2 : 3–6.

de moins de 60 ans à l'échelle 1:1 000, estime la prévalence des allergies alimentaires à 3,52 % [3]. L'enquête par questionnaire réalisée par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) entre 2014 et 2015 auprès de 2 084 enfants et 2 288 adultes évalue la prévalence de l'allergie alimentaire respectivement à 4,2 % et 3,9 % [4].

En Europe, la prévalence ponctuelle autodéclarée par le patient a presque triplé entre 2000–2012 (5,9 %) et 2012–2021 (14,9 %) [2].

L'Étude longitudinale française depuis l'enfance (ELFE) portant sur 15 798 enfants estime la prévalence de l'allergie alimentaire chez l'enfant de moins de 5,5 ans à 6 % [5]. Le lait est l'allergène le plus fréquent, suivi par l'œuf, l'arachide, les fruits exotiques, les fruits à coque, le gluten et les poissons. Un enfant allergique sur cinq présente des allergies alimentaires multiples.

Les aliments les plus fréquemment incriminés dans les réactions IgE-dépendantes sont chez l'enfant l'œuf, le lait, l'arachide, le blé, le soja, les fruits à coque, les poissons, et chez l'adulte les crustacés et les allergènes végétaux en lien avec une réactivité croisée avec les pollens. La prévalence géographique des allergènes responsables varie selon les particularités des régimes alimentaires. Ainsi, en Asie, l'allergie aux crustacés et aux insectes est fréquente et ce dès le plus jeune âge [6]. D'autres allergènes sont dits « émergents » car induisant 1 % ou plus des anaphylaxies sévères déclarées en France par le réseau d'allergovigilance ou présentant un risque de réaction croisée moléculaire avec un allergène appartenant à la liste des allergènes à déclaration obligatoire (voir [fiche pratique 1](#)). C'est le cas du lait de chèvre et/ou de brebis, sarrasin, sésame, des viandes et abats (α -Gal), du kiwi, des légumineuses telles que pois et lentilles, du pignon de pin, des produits de la ruche, de la pomme, banane, pêche et carotte [7].

Physiopathogénie

IgE-dépendante

L'allergie alimentaire IgE-dépendante correspond à une absence, un retard ou à une rupture de la tolérance orale à un aliment. Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité immunologique, c'est-à-dire une réaction objective et reproductible, initiée par l'exposition à un aliment ne provoquant pas de réaction chez un sujet normal et dont le mécanisme est d'origine immunologique.

Les allergènes alimentaires entrent en contact avec le tissu lymphoïde du tube digestif : le GALT (*gut-associated lymphoid tissue*) qui a pour mission de mettre en œuvre la tolérance immunologique vis-à-vis des aliments, substances étrangères essentielles pour la nutrition humaine et la vie. Au préalable, les aliments subissent une phase de digestion physicochimique et enzymatique dans le tube digestif. L'allergénicité des aliments est influencée par la préparation culinaire, le mode de cuisson ou de conservation, ainsi que par la digestion sous l'effet de la salive, du suc gastrique et des enzymes digestives.

La réaction allergique IgE-dépendante se déroule en deux étapes. Une première phase de sensibilisation, cliniquement muette, se traduit par la production d'IgE spécifiques se fixant sur les basophiles et les mastocytes. La sensibilisation peut se produire par voie digestive, mais également par voie respiratoire ou cutanée. La seconde phase dite « effectrice » correspond à un nouveau contact avec l'aliment induisant la liaison des allergènes aux IgE spécifiques fixées sur les mastocytes et basophiles, la dégranulation de ces cellules et la libération des médiateurs de ces cellules. Certains sont préformés (histamine, tryptase, etc.) responsables de la symptomatologie immédiate (principalement l'histamine), d'autres sont néoformés à partir de l'acide arachidonique membranaire (prostaglandines, leucotriènes, etc.) et sont à l'origine de réactions cliniques tardives (figure 9.2).

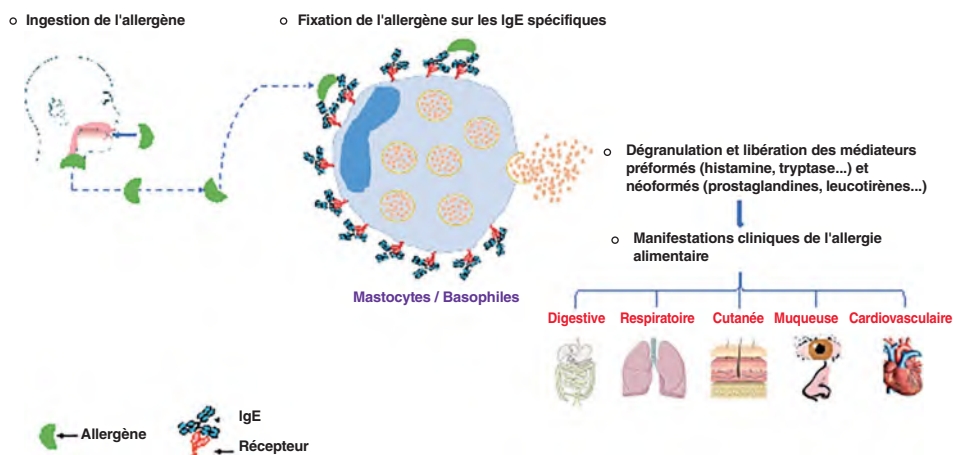


FIGURE 9.2. Phase effectrice de l'allergie alimentaire.

D'après Khelifi Touhami MA, Kanny G. Allergies alimentaires. EMC – Traité Médecine Akos 2022 ; 25 :1–10 [Article 2-0040].

Les cellules TH CD4⁺ orchestrent les réactions de tolérance immunitaire ou d'allergie par la production de cytokines et l'interaction avec les cellules B et d'autres types de cellules. Les cellules T régulatrices (Treg) sont essentielles pour réguler cette réponse. Turner et al [8] ont démontré que le niveau d'expression du TGF- β sur les cellules Treg déterminait la susceptibilité à l'allergie ou à la tolérance chez les souris et qu'un composant du complexe TGF- β de surface était moins abondant chez les humains souffrant d'allergie alimentaire. Shade et al. [9] ont identifié la glycosylation des IgE, en particulier leur teneur en acide sialique, comme un facteur qui contribue à la dégranulation des cellules effectrices et à l'anaphylaxie. La barrière épithéliale intestinale est une zone de régulation de la tolérance alimentaire [10]. La cytokine IL-13 contribue à l'absorption de l'antigène au travers des cellules sécrétoires (cellules épithéliales sécrétoires, cellules caliciformes, cellules de Paneth et cellules entéroendocrines) : elle induit la formation de canaux [11]. Les cellules lymphoïdes innées de type 2 produisent des cytokines de type 2 qui participent au processus de sensibilisation et entraînent une inflammation allergique au niveau des muqueuses. Les cellules dendritiques interviennent dans la différenciation des cellules T naïves et la génération d'un phénotype de type 2.

La susceptibilité à l'allergie alimentaire est en partie liée à la génétique : des variants des gènes de barrière et des gènes liés à l'immunité ont été associés à l'allergie alimentaire. La modification épigénétique, telle que la méthylation de l'ADN, un mécanisme par lequel les gènes peuvent être modifiés par les expositions environnementales, contribue à la susceptibilité aux allergies alimentaires. Récemment, Thouvenot et al. [12] ont publié des données soutenant une nouvelle hypothèse physiopathogénique de l'allergie alimentaire. Ils ont découvert que des déphasages transcriptionnels ou des omissions d'une seule base se produisent à une forte prévalence dans les légumineuses hautement allergéniques (arachide, soja, sésame). Ils montrent que chez les souris, ces variants peuvent induire une sensibilisation sans adjuvant. Les variants ont une extrémité carboxy plus cationique que les allergènes canoniques, ce qui augmenterait l'affinité de la liaison au CMH II. La sensibilisation au variant entraîne secondairement une réactivité à l'allergène canonique.

L'apparition d'une allergie alimentaire est en lien avec l'environnement microbiologique, nutritionnel et médicamenteux du patient. La théorie hygiéniste incrimine un défaut de l'exposition aux éléments microbiens des populations des pays industrialisés dans l'augmentation de prévalence des maladies allergiques. Le microbiote intestinal joue un rôle clé dans la susceptibilité à l'allergie alimentaire : la composition microbienne fécale des enfants porteurs d'allergies alimentaires est différente de celle de ceux sans allergie [13]. Ho et al. [14] ont étendu cette découverte à la muqueuse buccale et démontrent que des changements du microbiome buccal sont associés à l'allergie alimentaire à l'arachide. Marrs et al. [15] ont examiné l'impact du régime alimentaire sur le développement microbien au début de la vie dans l'étude *Enquiring about*

tolerance. L'introduction de plusieurs aliments solides allergènes dans le régime alimentaire a été associée à une augmentation de la diversité microbienne. Par conséquent, l'introduction précoce de solides dans le régime alimentaire peut contribuer à la tolérance orale, non seulement en fournissant des antigènes, mais aussi en modifiant le milieu microbien.

Certains facteurs peuvent favoriser l'allergie alimentaire tel qu'être enfant unique, naître par césarienne, avoir des contacts fréquents avec les désinfectants et antiseptiques, prendre des antibiotiques et médicaments antiacides qui perturbent la digestion des allergènes, avoir une alimentation pauvre en oméga 3, en antioxydants et isoflavones, avoir un déséquilibre de la balance oméga 3/oméga 6. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens jouent le rôle de catalyseurs de la phase tardive de la réaction allergique en bloquant la cyclo-oxygénase et en favorisant la synthèse de leucotriènes. L'altération de la barrière cutanée, en particulier chez les patients atteints de dermatite atopique, favorise la sensibilisation par voie transcutanée. L'effort est un facteur favorisant de la réaction anaphylactique. Le blé est l'aliment le plus souvent incriminé dans l'anaphylaxie d'effort : l'allergène responsable est l'oméga-5-gliadine (Tri a 19). La présence d'IgE spécifiques sériques à cet allergène est très évocatrice de ce diagnostic.

D'autres facteurs semblent protecteurs : vivre dans une famille nombreuse, être gardé en crèche, consommer du lait cru et des produits fermentés, être en contact avec des animaux domestiques, prendre des pré- et probiotiques.

Les allergènes alimentaires sont le plus souvent de nature protéique et glycoprotéique, rarement de nature glucidique. Le potentiel allergisant des aliments est variable. La fréquence des allergènes responsables varie avec l'âge. Chez l'enfant, les principaux responsables sont le lait (3,4 %), l'œuf (0,87 %), l'arachide (0,87 %), les fruits exotiques (0,56 %), les fruits à coque (0,50 %), le gluten (0,35 %) et le poisson (0,27 %) [16]. Chez les adultes, les aliments d'origine végétale sont incriminés en lien avec une réactivité croisée avec les pollens dont les fruits de la famille des rosacées (abricot, cerise, fraise, framboise, noisette, pêche, poire, pomme, prune, etc.), certains fruits à coques (noisette, amande, noix, etc.), les ombellifères (aneth, carottes, céleri, fenouil, persil, etc.), les fruits qui croisent avec le latex (banane, avocat, châtaigne, kiwi, etc.) et les céréales qui sont des graminées domestiques. La prévalence relative des allergènes alimentaires varie en fonction des pays et des habitudes de consommation des habitants. Les allergènes émergents sont la farine de lupin, la noix de cajou, le sarrasin, les laits de chèvre et de brebis, les isolats de blé, le pois blond et de nombreux allergènes rares.

L'allergie alimentaire est une manifestation précoce de la maladie atopique qui est définie comme l'anormale facilité qu'ont certaines personnes à synthétiser des IgE spécifiques vis-à-vis d'allergènes naturels, normalement présents dans notre environnement, par des voies naturelles (revêtement cutanéomuqueux). Certaines allergies ont tendance à évoluer favorablement. Ceci est constaté pour l'allergie au lait de vache (80–85 % de guérison à l'âge de 3–4 ans), l'allergie à l'œuf (65–80 % de guérison à l'âge de 5 ans) [17]. D'autres

allergies tendent à persister : allergie à l'arachide, aux poissons et aux crustacés [18]. L'apparition d'allergies alimentaires chez le grand enfant et l'adulte peut être liée à des réactions croisées entre aéroallergènes et aliments, pour exemple l'allergie pollens/fruits et légumes. Ainsi, les aliments appartenant à la famille botanique des Rosacées, mais également certaines graines comme la noisette, l'amande ou l'arachide, induisent des réactions allergiques par réactivité croisée chez les patients allergiques au pollen de bouleau. Il s'agit le plus souvent d'un syndrome oral, associant prurit buccopharyngé et œdème labial lors de la consommation de l'aliment végétal.

Une allergie particulière aux viandes et abats survenant de façon retardée (6 à 8 heures après la consommation) a été décrite dans les années 2000 ; elle est liée à la présence d'IgE spécifiques reconnaissant un sucre : l' α -Gal [1]. Il semble que la sensibilisation soit induite par les morsures de tique. Sa répartition géographique correspond aux zones d'endémie de ces ectoparasites.

Non IgE-dépendante

Hypersensibilité retardée

Des réactions d'hypersensibilité retardée (voir [chapitre 8](#)) aux aliments qui se manifestent par un eczéma de contact sont décrites, particulièrement chez les professionnels de l'industrie agroalimentaire.

Œsophagites et gastroentérite à éosinophiles

Œsophagite à éosinophiles

L'œsophagite à éosinophiles est une maladie à médiation immunitaire de type 2, caractérisée par des symptômes de dysfonctionnement œsophagien et d'inflammation à éosinophiles [19]. La pathogénèse résulte d'une interaction entre la génétique et l'environnement. L'exposition à des allergènes induit une réponse inflammatoire chronique de l'œsophage impliquant les systèmes immunitaires inné et adaptatif. Les gènes incriminés dans la pathogénie de l'œsophagite à éosinophiles sont impliqués dans les réponses dépendantes des lymphocytes Th2 ou dans l'intégrité de la barrière épithéliale. Les facteurs de risque environnementaux identifiés sont une fièvre maternelle pendant la grossesse, l'accouchement par césarienne, l'utilisation d'antibiotiques ou le traitement antiacide pendant la petite enfance, le fait de vivre avec un animal à fourrure à la maison.

Les aliments les plus fréquemment incriminés sont le lait, le blé, les œufs et le soja. Une hypersensibilité aux pneumallergènes tels que les pollens peut également être à l'origine d'une œsophagite à éosinophiles. Des observations d'œsophagite à éosinophiles ont été rapportées dans les suites d'une immunothérapie par voie sublinguale à des pneumallergènes et lors de protocoles de tolérance par voie orale aux aliments [20]. L'existence d'une œsophagite à éosinophiles est considérée comme une contre-indication à la réalisation d'une immunothérapie par voie orale.

Gastroentérite et colite à éosinophiles

La gastroentérite et la colite à éosinophiles sont des affections rares observées dans le cadre de pathologies allergiques ou non allergiques. Les mécanismes prédisposant à cette maladie restent mal connus. Une composante allergique est postulée, car les personnes concernées présentent souvent des antécédents de maladies atopiques et une amélioration peut être obtenue par la mise en place de régimes d'éviction. Les mastocytes pourraient avoir un rôle dans le mécanisme de chimiotaxie éosinophile induit par les IgE. Les éosinophiles ont eux-mêmes la capacité d'activer directement les mastocytes. C'est ce que l'on appelle « l'axe éosinophiles-mastocytes », qui est impliqué dans les troubles gastro-intestinaux fonctionnels, associés à une sensibilité viscérale accrue et à des troubles de la motilité [21]. D'autres facteurs environnementaux tels qu'une infestation parasitaire ont été suggérés comme facteurs de prédisposition.

Syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires

Le syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires (SEIPA) correspond à une allergie non IgE-dépendante observée le plus souvent chez le nourrisson avant la diversification [22]. Le mécanisme physiopathologique reste mal caractérisé. Ces réactions résultent d'une réponse des lymphocytes T à l'antigène avec intervention de cytokines proinflammatoires et du TNF- α . L'inflammation induit une augmentation de la perméabilité intestinale expliquant la déshydratation.

Maladie cœliaque

La maladie cœliaque est une maladie intestinale autoimmune liée à l'ingestion de gluten chez des personnes génétiquement prédisposées ayant le génotype HLA-DQ2/DQ8.

Les molécules HLA-DQ2/DQ3 sont exprimées par les cellules dendritiques et impliquées dans l'activation des lymphocytes T CD4⁺ intestinaux par les peptides dérivés du gluten. Lors de la digestion, la fragmentation du gluten en gliadine entraîne la création de peptides ayant un potentiel immunogène. Ce sont des protéines de stockage du blé, de l'orge et du seigle appelées « prolamines ». La transglutaminase tissulaire présente dans le chorion intestinal se lie aux prolamines et forme un néoantigène reconnu par le système immunitaire. Cette enzyme a également une activité de désamidation qui conduit à charger négativement les peptides du gluten, augmenter leur affinité pour les molécules HLA-DQ2/8 et favoriser leur reconnaissance par les lymphocytes T CD4⁺.

Tableaux cliniques

Allergie IgE-dépendante

Les manifestations cliniques de l'allergie alimentaire IgE-dépendante ont pour cibles différents organes : la peau (urticaire, angioœdème, dermatite atopique),

les muqueuses (œdème, conjonctivite, syndrome oral), l'arbre respiratoire (asthme, rhinite), le tube digestif (régurgitations, vomissements, constipation, diarrhée, malabsorption, retard staturopondéral) ou le système cardiovasculaire (tachycardie, hypotension, voire choc anaphylactique et arrêt cardiaque). Les symptômes surviennent rapidement après l'ingestion d'un aliment, une phase tardive peut survenir 2 à 24 heures plus tard en lien avec la synthèse de médiateurs comme les leucotriènes issus du métabolisme de l'acide arachidonique. Cette phase reproduit les symptômes initiaux et peut être d'une intensité variable, parfois plus sévère. Elle explique l'évolution biphasique de la réaction anaphylactique.

Allergie mixte IgE-dépendante et non IgE-dépendante : maladies digestives à éosinophiles

Œsophagite à éosinophiles

Les symptômes varient en fonction de l'âge. Les nourrissons et les jeunes enfants présentent généralement des manifestations non spécifiques tels que des symptômes de reflux, des vomissements, des nausées, des douleurs abdominales, un refus de s'alimenter et un retard de croissance. Chez le grand enfant et l'adulte, les symptômes caractéristiques sont la dysphagie et l'impaction alimentaire qui nécessite parfois une endoscopie d'urgence pour le déblocage. Des douleurs thoraciques atypiques sont fréquemment rapportées. Des manifestations cliniques non spécifiques à type de nausées, hématemèse, épigastralgies récurrentes avec douleurs abdominales, dyspepsie résistante au traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP).

Gastroentérite et colite à éosinophiles

Les symptômes varient en fonction du site et de la couche de la paroi gastro-intestinale infiltrée par les éosinophiles (muqueuse, musculaire et/ou séreuse). L'atteinte muqueuse est la plus courante. Elle se présente sous la forme de douleurs abdominales, de nausées, de vomissements, de dyspepsie, de diarrhée, de malabsorption ou d'entéropathie exsudative, qui peuvent être à l'origine d'une hypoalbuminémie, une anémie et une perte de poids. L'atteinte du côlon peut induire l'apparition de saignements. L'infiltration de la musculaire muqueuse peut s'accompagner de crampes, de troubles de la motilité et du péristaltisme, pouvant conduire à un iléus. Des perforations intestinales et stomachales sont décrites. L'infiltration de la séreuse peut être à l'origine d'ascites à éosinophiles et/ou d'épanchements pleuraux.

Chez le nourrisson est décrite la proctite, ou proctocolite, qui est une rectocolite hémorragique à éosinophiles, fréquente et d'évolution souvent bénigne. L'entéropathie allergique est rare, avec une infiltration par les éosinophiles localisée au niveau de l'intestin grêle. Lorsque la maladie se manifeste dans la petite enfance et qu'une allergie alimentaire est identifiée, la probabilité de rémission de la maladie à la fin de l'enfance est élevée.

Hypersensibilité alimentaire non IgE-dépendante

Syndrome d'entéocolite induit par les protéines alimentaires

SEIPA dans sa forme aiguë

Le SEIPA dans sa forme aiguë survient dans un délai d'1 à 4 heures après l'ingestion de l'aliment causal. Il se manifeste typiquement dans la petite enfance par des vomissements répétitifs prolongés, souvent accompagnés d'une léthargie et d'une pâleur et qui peuvent être suivis de diarrhée aqueuse voire sanglante. Il s'agit d'une urgence médicale potentielle conduisant à une déshydratation aiguë, une hypotension voire un état de choc hypovolémique dans au moins 15 % des réactions. Les cas graves peuvent évoluer vers une hypothermie. L'apparition tardive et l'absence de symptômes cutanés et respiratoires suggèrent une réaction systémique différente d'une réaction anaphylactique. Une allergie alimentaire IgE-dépendante peut cependant être associée. La croissance de l'enfant est normale. Le patient est asymptomatique en dehors de la prise de l'aliment déclencheur.

SEIPA chronique

Un SEIPA chronique peut être observé lorsque l'aliment est ingéré quotidiennement. Il est rapporté chez les nourrissons de moins de 4 mois nourris avec des préparations pour nourrissons à base de lait de vache ou de soja. Il se caractérise par des vomissements intermittents, une diarrhée chronique et un retard de croissance. Les nourrissons atteints de SEIPA chronique retrouvent généralement leur état de santé dans les 3 à 10 jours suivant l'éviction de l'aliment déclencheur. L'ingestion ultérieure de l'aliment incriminé après une période d'éviction se manifeste par un SEIPA aigu.

Maladie cœliaque

Chez l'enfant, il s'agit d'un syndrome de malabsorption associant stéatorrhée, perte de poids, distension abdominale, retard de croissance, irritabilité et apathie. Il peut exister également des signes extradigestifs, principalement dominés par la dermatite herpétiforme et l'ataxie au gluten.

À l'âge adulte, le tableau clinique est le plus souvent aspécifique, paucisymptomatique avec une symptomatologie à type de ballonnement, de troubles du transit ou de carence martiale, rendant difficile la distinction avec le syndrome de l'intestin irritable. Les signes classiques sont une diarrhée avec stéatorrhée, un amaigrissement, une dénutrition, des douleurs abdominales et une asthénie. Les formes silencieuses sont fréquentes. Des manifestations extradigestives telles qu'une aphtose buccale récidivante, une ostéoporose, des arthralgies, une hépatopathie, des troubles neurologiques (épilepsie, neuropathie périphérique, migraine ou ataxie), une cardiomyopathie dilatée idiopathique, des troubles de la reproduction (aménorrhée, hypotrophie fœtale, fausses couches). D'autres maladies autoimmunes telles qu'une thyroïdite ou un diabète de type I sont observées chez 20 % des patients.

Le pronostic de la maladie cœliaque est lié à la survenue de complications autoimmunes et malignes, d'une sprue réfractaire ou d'un lymphome T intestinal. La sprue cœliaque réfractaire correspond à une maladie cœliaque résistante au régime sans gluten.

Pancréatite

De rares observations de pancréatite associée à une allergie alimentaire ont été rapportées [23]. Il s'agit le plus souvent de pancréatites à éosinophiles. Elles peuvent en constituer la seule expression clinique ou être associées à une gastroentérite à éosinophiles.

Diagnostic positif

Diagnostic clinique

Interrogatoire, anamnèse

Lors d'une réaction aiguë, l'interrogatoire portant sur les prises alimentaires avant sa survenue permet de suspecter l'aliment en cause. Le diagnostic est plus complexe lors de manifestations chroniques ou retardées. L'interrogatoire recherche des éléments cliniques pouvant orienter vers une origine allergique, des facteurs de risque d'allergie alimentaire, des antécédents familiaux ou personnels de maladies allergiques, l'environnement du patient, la prise de médicaments ou la pratique d'un effort physique pouvant aggraver l'allergie, les mesures mises en place par le patient ou son entourage après la réaction.

Examen clinique

Les tableaux cliniques de l'allergie alimentaire sont multiples ([tableau 9.1](#)). Lors d'une réaction aiguë, seul le médecin appelé en urgence peut préciser les symptômes de la réaction allergique. Le patient se présentant au décours de la réaction aiguë en consultation d'allergologie ne présente plus de signes cliniques particuliers. Dans les formes chroniques comme la dermatite atopique, il faudra réaliser un score clinique (SCORAD) qui permettra de suivre l'évolution sous traitement. En cas d'atteinte digestive chronique, il conviendra de chercher des signes de reflux gastro-œsophagien, de douleurs abdominales, de retard de croissance, etc.

Enquête catégorielle alimentaire

L'enquête catégorielle alimentaire consiste dans le recueil précis des ingérats du patient (aliments solides et boissons) pendant une semaine. L'étude de ce journal alimentaire comporte l'analyse de l'équilibre nutritionnel, l'identification des allergènes consommés et la recherche de lien entre les symptômes présentés par le patient et les consommations alimentaires. Cette enquête justifie

le recueil des ingrédients inscrits sur l'étiquetage des produits industriels. Elle guidera le choix des tests allergologiques.

TABEAU 9.1. Manifestations cliniques de l'allergie alimentaire.

Organes atteints	Expressions cliniques
Revêtement cutanéomuqueux	Érythème, prurit, urticaire aiguë, angioedème, dermatite atopique, eczéma
Ceil et paupières	Prurit, larmolement, érythème conjonctival, œdème conjonctival et palpébral, eczéma palpébral
Appareil digestif	Syndrome oral (œdème des lèvres, de la langue ou du palais, prurit oropharyngé), vomissements, constipation, diarrhée, douleurs abdominales, reflux gastro-œsophagien, dysphagie, refus alimentaire et cassure de la courbe staturopondérale, voire rectorragies dans le SEIPA
Voies respiratoires hautes	Rhinite : rhinorrhée, prurit, obstruction nasale, éternuement Dyspnée laryngée : bradypnée inspiratoire, tirage, cornage, dysphonie aiguë, modification de la voix (rauque et éteinte)
Voies respiratoires basses	Toux, dyspnée expiratoire, oppression thoracique, wheezing, détresse respiratoire
Système cardiovasculaire	Tachycardie, bradycardie, hypotension, choc
Système neurologique	Hypotonie, léthargie au cours du SEIPA

SEIPA : syndrome d'entérocologie induit par les protéines alimentaires.

Tests cutanés

Prick-tests cutanés

Les tests cutanés utilisés en première intention sont les prick-tests : l'allergène est appliqué sur la peau de l'avant-bras ou du dos puis est réalisée une légère piqûre épidermique indolore. La positivité du test se traduit par l'apparition d'une papule et d'un érythème dont la lecture est effectuée 15 à 20 minutes plus tard. Ce test cutané induit la dégranulation des mastocytes et étudie la réactivité spécifique de la peau à l'allergène alimentaire. L'interprétation obéit à des critères précis qui comparent la taille de la papule à celle du témoin positif (codéine 9 % ou histamine 10 mg/mL). Un témoin négatif (sérum physiologique ou solution de dilution des extraits allergéniques) est également réalisé pour s'assurer de l'absence de réactivité non spécifique de la peau.

Le prick-test peut être réalisé en utilisant un extrait allergénique. En raison de l'instabilité de nombreux allergènes alimentaires lors des processus d'extraction, en particulier les fruits et légumes, les tests sont le plus souvent réalisés avec l'aliment natif, ce qui permet de tester l'aliment suspecté dans sa configuration originelle et d'étudier les réactivités croisées entre les aliments (figure 9.3).



FIGURE 9.3. Prick-tests aux aliments croisant avec le latex.

Les prick-tests peuvent être réalisés dès le plus jeune âge. Leur réalisation justifie l'arrêt de la prise d'antihistaminiques 5 à 7 jours avant leur réalisation car ces médicaments atténuent la réactivité de la peau à l'allergène.

Atopy patch-tests

En cas de négativité des prick-tests, pourront être envisagés des tests à lecture retardée (48 heures) par *atopy patch-test*. Ils consistent en la pose d'une cupule de 12 mm de diamètre contenant l'aliment sur la peau du dos. Le temps d'occlusion est de 48 heures et les résultats sont lus 20 minutes et 24 heures après le retrait des cupules, selon une classification de + pour l'érythème et une légère infiltration, ++ pour l'érythème et les papules, et +++ pour l'érythème et les vésicules (figure 9.4). Ces tests apportent un élément d'orientation dans les formes d'allergie alimentaire à expression digestive. Leur intérêt diagnostique a été montré dans l'allergie à forme digestive au lait chez l'enfant : sensibilité de 67,95 %, spécificité de 88,3 %, VPP de 82,81 %, VPN de 76,85 % pour prédire la tolérance orale [24].



FIGURE 9.4. *Atopy patch-tests* aux aliments courants de l'enfant. Noter la positivité à +++ au gluten et à la gliadine, à ++ pour le lait et + pour le blanc d'oeuf

Biologie

Tryptase sérique

Le dosage de la tryptase sérique, enzyme libérée par les mastocytes lors de la réaction allergique est utile pour orienter le diagnostic lors de réactions systémiques sévères. Il convient de vérifier en cas d'augmentation au moment de la réaction le taux de base qui, lorsqu'il est élevé, fera suspecter une mastocytose ou un syndrome d'activation mastocytaire. Le taux de tryptase augmente après la réaction IgE-dépendante avec un pic entre 30 minutes et 2 heures (Chapitre 2, fiche focus 1). Le dosage de l'histamine plasmatique compte tenu de sa labilité *in vivo* et *in vitro*, des contraintes de la phase préanalytique est aujourd'hui considéré comme obsolète.

Dosage des IgE spécifiques

Ce test biologique consiste dans le dosage sérique des IgE spécifiques vis-à-vis des allergènes suspectés (Chapitre 2, fiche focus 2). Il utilise des méthodes immunoenzymatiques de type ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*). Les résultats sont exprimés en kilo-unités par litres (kU/L) avec un seuil de positivité à $>0,1\text{kU/L}$ (seuil de détection).

Le dosage des IgE spécifiques à un aliment n'est pas prescrit en première intention. Le praticien non allergologue peut demander la réalisation d'un test de multidétection allergénique vis-à-vis des aliments qui, s'il est positif, fait suspecter un mécanisme IgE-dépendant [25].

Il existe plus de 200 tests de dosage d'IgE spécifiques vis-à-vis des aliments. Leur pertinence diagnostique est très variable selon le test. Il convient de souligner que lorsqu'un sujet est sensibilisé à un panallergène de nombreux tests de dosage des IgE spécifiques peuvent se révéler positifs sans signification clinique. Un sujet allergique au pollen pourra ainsi avoir des IgE spécifiques à différents aliments végétaux, sans pertinence clinique, par reconnaissance *in vitro* du

panallergène partagé. Ainsi 79 % des sujets allergiques aux pollens sans allergie alimentaire à l'arachide ont des IgE positives à l'arachide par réactivité croisée avec Ara h 8, qui est une PR10, présente dans les pollens [26]. Certains dosages d'IgE spécifiques ont une forte valeur diagnostique. C'est le cas dans l'allergie alimentaire à l'arachide du dosage des IgE spécifiques vis-à-vis des allergènes moléculaire Ara h2 et Ara h 6 et dans l'anaphylaxie d'effort au blé de celui vis-à-vis d'oméga5 gliadine.

Le dosage des IgE spécifiques est utile lorsque l'état cutané ne permet pas d'effectuer les prick-tests, notamment lors d'une dermatite atopique étendue ou d'un dermographisme et lorsque les antihistaminiques ne peuvent pas être interrompus. Il convient de souligner que le test cutané témoigne de la présence d'IgE spécifiques fixées sur les mastocytes de la peau et le dosage sérique mesure les IgE spécifiques résiduelles présentes dans la circulation.

Le dosage des immunoglobulines G aux aliments n'a pas d'intérêt dans le diagnostic de l'allergie alimentaire. Il témoigne de la réaction immunologique normale mise en place par tout individu lors du processus de tolérance.

Test d'activation des basophiles

Le test d'activation des basophiles est un test fonctionnel qui a pour but de reproduire *in vitro* la réaction allergique (voir [fiche focus 3, chapitre 4](#)).

Il consiste à mettre en contact les basophiles du patient avec l'allergène suspecté. Si les basophiles portent à leur surface des IgE spécifiques de l'allergène, ce dernier pontre les récepteurs Fcε RI et déclenche l'activation cellulaire. Ce test utilise un anticorps reconnaissant le CD63 membranaire qui est un marqueur d'activation du basophile. Il s'agit d'une variante du test d'histaminolibération qui dose l'histamine libérée dans le surnageant après exposition des basophiles à l'allergène. Ces tests ne sont pas utilisés en routine.

Signes de malabsorption

La recherche d'anomalies signant la malabsorption est importante, notamment dans les allergies alimentaires à forme digestive chronique et au cours de la maladie cœliaque : anémie, carence en fer, folates, vitamine B12, facteurs vitamino-K-dépendants (II, VII et X), hypoalbuminémie, hypocalcémie, hypomagnésémie et déficit en zinc.

Recherche d'autoimmunité et génotypage HLA

La recherche d'anticorps de type IgA anti-transglutaminases tissulaires est essentielle en cas de suspicion de maladie cœliaque. Cependant, 10 % des personnes porteuses d'une maladie cœliaque sont séronégatives, en particulier si le patient suit déjà un régime strict sans gluten. Le dosage des IgG anti-transglutaminases et des IgG anti-endomysium est recommandé en cas de déficit en IgA. Le génotypage HLA-DQ révèle la présence des allèles DQ2 et/ou DQ8 chez plus de 90 % des patients souffrant de maladie cœliaque. Au moment du diagnostic, un dépistage familial sera proposé par génotypage HLA-DQ2/DQ8 et recherche d'anticorps anti-transglutaminase.

Autres éléments du bilan biologique

Lors d'une gastroentérite à éosinophiles, une éosinophilie sanguine est présente dans 70 % des observations. Une hypoalbuminémie due à l'entéropathie exsudative, une carence en fer en lien avec des troubles de l'absorption et des hémorragies gastrointestinales occultes peuvent être observées. Le taux d' α 1-antitrypsine est augmenté dans les selles.

Lors d'un SEIPA, le bilan biologique peut révéler une leucocytose neutrophile, une thrombocytose. Les cas graves peuvent être associés à une méthémoglobinémie et une acidémie.

Endoscopie

Le diagnostic d'une *œsophagite à éosinophiles* repose sur l'association de critères cliniques, endoscopiques et histologiques.

Le diagnostic est établi par une endoscopie haute avec biopsies étagées. Celle-ci montre typiquement des lésions en anneaux circulaires, des exsudats blanchâtres, une muqueuse friable, des érosions longitudinales et parfois des sténoses. L'absence de signe n'exclut pas le diagnostic, qui peut être posé devant une symptomatologie clinique évocatrice et une infiltration éosinophilique sur les biopsies, persistantes après six à huit semaines de traitement d'épreuve par IPP. Les caractéristiques changent entre l'enfance et l'âge adulte : l'inflammation chronique entraîne une fibrose progressive et un remodelage de l'œsophage.

Le score endoscopique de référence est le score EREFS (*Endoscopic reference score*) qui consiste à décrire et à classer les signes endoscopiques (inflammation et fibrosténose) en fonction de leur sévérité et de leur extension. Les 5 signes majeurs sont :

- les anneaux fixes (trachéalisation de l'œsophage),
- l'exsudat,
- les sillons longitudinaux,
- l'œdème,
- les sténoses œsophagiennes.

et un signe mineur qui est une muqueuse œsophagienne fragile saignant facilement au contact de l'endoscope. Une endoscopie digestive haute normale est observée chez 10 à 15 % des enfants.

Il est recommandé de prélever au moins 6 biopsies au niveau de l'œsophage proximal et distal, en privilégiant les zones présentant des anomalies. Des biopsies du duodénum et de l'estomac sont réalisées systématiquement pour exclure une gastroentérite à éosinophiles. Le diagnostic histologique est confirmé lorsque 15 éosinophiles ou plus sont comptés par champ de haute puissance (*high-power field* [HPF]) dans les échantillons de biopsie de l'œsophage proximal et moyen. Ce seuil de 15 éosinophiles/HPF a montré une sensibilité de 100 % et une spécificité de 96 % [27]. La présence d'éosinophiles au niveau de l'œsophage est possible dans d'autres affections : reflux gastro-œsophagien, gastroentérite à éosinophiles, syndrome hyperéosinophilique, maladie

de Crohn, maladie cœliaque, achalasie, infections, réactions du greffon contre l'hôte et prise de médicaments. L'endoscopie avec biopsies est nécessaire pour évaluer l'efficacité des traitements 6 à 12 semaines plus tard.

En cas de suspicion de *gastroentérite à éosinophiles*, le bilan endoscopique permet de préciser les lésions macro- et microscopiques. L'aspect macroscopique peut être normal ou révéler une muqueuse érythémateuse, nodulaire, friable et parfois ulcérée, des pseudopolypes et des polypes. La distribution parcellaire des infiltrats éosinophiles justifie plusieurs biopsies, au moins 5–6, provenant de zones d'aspects normal et pathologique. Le diagnostic histologique prend en compte le nombre d'éosinophiles, la présence d'abcès à éosinophiles et d'éosinophiles intraépithéliaux, les signes d'inflammation aiguë et chronique, d'hyperplasie des cryptes, de nécrose des cellules épithéliales voire d'atrophie villositaire. La pierre angulaire du diagnostic est l'examen histologique des biopsies gastriques et duodénales qui mettent en évidence une infiltration à éosinophiles (> 10 éosinophiles/HPS chez l'enfant, > 20 /HPS chez l'adulte, > 40 éosinophiles/champ de HPS dans le cæcum) [21].

En cas de suspicion de *maladie cœliaque*, la réalisation d'une endoscopie digestive haute avec biopsies est essentielle. L'aspect endoscopique est normal chez 30 % des patients. Les biopsies duodénales révèlent une atrophie villositaire qui peut être sévère, partielle, voire une augmentation de la taille des cryptes et une hyperlymphocytose intraépithéliale qui peut être isolée dans les formes paucisymptomatiques.

Épreuve d'éviction

La suspicion de la responsabilité d'un aliment justifie la mise en place d'un régime d'éviction. La régression des symptômes et l'amélioration clinique sont en faveur du diagnostic d'allergie alimentaire qu'elle soit de mécanisme IgE- ou non IgE-dépendant. Chez le nourrisson ayant une alimentation lactée exclusive et présentant des symptômes de dermatite atopique ou digestif, l'amélioration par l'éviction des protéines du lait de vache signe le diagnostic.

Tests de réintroduction alimentaire

Le terme de test de réintroduction alimentaire a remplacé celui de test de provocation [28]. En effet, ce test ne vise pas à provoquer une réaction allergique, mais à évaluer le seuil de réactivité à l'aliment du sujet dans l'objectif de mettre en place un régime d'éviction personnalisé et d'envisager la possibilité d'induire une tolérance orale. Ce test consiste à administrer l'aliment incriminé à doses croissantes en commençant par une faible quantité jusqu'à une dose cumulée équivalente à une portion standard pour l'âge. La progression des doses administrées dépend du tableau clinique et de la sévérité de la réaction. Ce test est réalisé dans des unités spécialisées dédiées disposant d'une surveillance médicale étroite ainsi que des moyens de prise en charge de la réaction allergique aiguë. Pour limiter l'effet nocebo, ce test est réalisé en double aveugle. Dans le cas de l'anaphylaxie à l'effort, un exercice physique peut être couplé au test de réintroduction.

En cas de suspicion de SEIPA, un test de réintroduction orale peut être proposé s'il persiste un doute sur le diagnostic ou pour évaluer l'évolution de la maladie. Il est réalisé dans un environnement supervisé médicalement avec pose de voie veineuse préalable et accès à une réanimation. Le consensus actuel est d'administrer l'aliment à une dose de 0,06 à 0,6 g/kg, généralement 0,3 g/kg de la protéine, en 3 doses égales sur 30 minutes. Il est recommandé de ne pas dépasser un total de 3 g de protéines ou 10 g de nourriture totale (100 mL de liquide) pour une première prise et d'observer le patient pendant 4 à 6 heures. Des doses plus faibles doivent être envisagées chez les patients ayant des antécédents de réactions sévères.

Diagnostic différentiel : réactions d'hypersensibilité non immunologique ou intolérances alimentaires

Intoxication alimentaire

L'intoxication alimentaire est consécutive à la contamination d'un aliment par des bactéries et/ou leurs toxines (staphylocoques, *E. Coli*, etc.). La symptomatologie associe nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées. La réaction apparaît généralement dans l'heure suivant l'ingestion.

L'intoxication scombroïde est une intoxication alimentaire qui entraîne des symptômes mimant une réaction allergique. Elle est liée à la prolifération de bactéries dans les poissons mal conservés entraînant une accumulation d'amines biogènes dont l'histamine. En cas d'ingestion, la quantité d'histamine dans le bol alimentaire excède les capacités de dégradation enzymatique de l'organisme humain. Les poissons le plus souvent impliqués sont le thon et le maquereau car ils ne dégagent pas d'odeur ammoniacale témoignant d'une mauvaise conservation comme les autres poissons. L'intoxication scombroïde induit des symptômes à type de troubles gastrointestinaux aigus, des diarrhées, bouffées de chaleur, des éruptions cutanées (flush, urticaire), des maux de tête.

Intolérance à l'histamine

L'intolérance à l'histamine ou fausse allergie alimentaire de mécanisme histaminique correspond à l'apparition de symptômes lors de l'ingestion d'aliments contenant de l'histamine à des doses bien tolérées par des sujets sains [29]. Sa prévalence est estimée à 1 %. Les mécanismes impliqués sont des anomalies de l'absorption intestinale de l'histamine, un déficit de dégradation enzymatique impliquant principalement la diamine oxydase (DAO) de localisation entérocytaire mais également l'histamine N-méthyltransférase de localisation hépatique et rénale, une hyperréactivité de l'organisme à l'histamine et/ou une facilité à l'histaminolibération non spécifique des mastocytes. Une diminution de l'activité DAO est mise en évidence dans l'intolérance à l'histamine mais également en cas de pathologie inflammatoire ou néoplasique du tube digestif.

Certains médicaments inhibiteurs de la DAO peuvent favoriser ce type d'intolérance [29].

L'histamine entraîne la contraction des muscles lisses (intestin, bronches), une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire, une augmentation de la sécrétion de mucus, la production de sucs gastriques, une tachycardie voire des troubles du rythme, une stimulation des fibres nerveuses sensibles responsable du prurit. L'histamine est présente en grande quantité dans certains aliments, comme les fromages à pâte cuite avec un affinage long, saucissons, sauce *nước mắm*, etc. Elle augmente avec la fermentation (choucroute) et en cas de mauvaise conservation des aliments, notamment dans les poissons scromboïdes (maquereau, thon) [29]. L'intolérance est liée à une consommation excessive d'aliments riches en histamine et un régime déséquilibré favorisant les processus de fermentation et la synthèse d'histamine par les bactéries de la flore intestinale.

Les tableaux cliniques sont variés : prurit, flush, urticaire, troubles digestifs, céphalées vasomotrices appelées *cluster headache*, rhinite, asthme, voire choc anaphylactique. Les manifestations digestives peuvent être des nausées, vomissements, douleurs abdominales, un météorisme ou des diarrhées. Le diagnostic d'intolérance à l'histamine requiert la présence d'au moins deux symptômes parmi les signes cliniques de l'intolérance à l'histamine (tableau 9.2).

TABLEAU 9.2. Signes cliniques pouvant faire suspecter une intolérance à l'histamine.

Systèmes	Signes cliniques
Système cutané	Flush Urticaire Prurit
Système digestif	Nausées/vomissements Douleurs abdominales Météorisme Diarrhées
Système nerveux central	Céphalées de type vasculaire (<i>cluster headache</i>) Vertiges
Système cardio-vasculaire	Hypotension Tachycardie Arythmie
Système respiratoire	Obstruction nasale Rhinorrhée Asthme

Lefèvre S, Astier C, Kanny G. Intolérance à l'histamine ou fausses allergies alimentaires de mécanisme histaminique. Rev Fr Allergol 2017 ; 57 : 24-34.

Les éléments du diagnostic se basent sur la réalisation d'une enquête catégorielle alimentaire, l'exclusion d'une allergie alimentaire et l'effet d'un régime pauvre en histamine.

Le principal diagnostic à écarter est celui d'une allergie alimentaire. La recherche d'une mastocytose sous-jacente doit être réalisée en dosant la tryptase sérique à l'état de base à distance de l'événement. Le diagnostic de syndrome d'activation mastocytaire (SAMA) qui se caractérise par une libération inappropriée de médiateurs par les mastocytes doit être envisagé face à des symptômes typiques, une augmentation de la tryptase sérique et l'efficacité des médicaments agissant contre l'activation des mastocytes (antagonistes des récepteurs de l'histamine). Dans ce contexte, la réalisation d'une biopsie médullaire, de mutation Kit D816V au niveau sanguin ou médullaire et d'une hyper- α -tryptasémie héréditaire est envisagée.

Le traitement de l'intolérance est basé sur un régime équilibré sans excès de consommation catégorielle selon les recommandations du Programme national nutrition santé (PNNS) pendant au moins un mois en limitant les apports alimentaires en histamine (voir [fiche pratique 2](#)). Il ne s'agit pas d'une éviction stricte. Il est essentiel de veiller à la restauration d'horaires réguliers de repas et d'y adjoindre la pratique d'une activité physique (au moins 30 minutes de marche par jour, dans la nature de préférence). Un traitement de fond par anti-histaminiques de seconde génération est prescrit.

Intolérance au lactose et aux sucres

Physiopathogénie

Les principaux déficits enzymatiques responsables de ces intolérances sont le déficit en lactase responsable d'une insuffisance de la digestion et de l'absorption du lactose, le déficit en saccharose-isomaltase qui induit des troubles de la digestion et de l'absorption du saccharose et/ou de l'isomaltose. La malabsorption des sucres est à l'origine d'un appel d'eau et d'une fermentation colique des sucres avec production d'acide lactique et de selles de $\text{pH} < 5$. Les symptômes de l'intolérance aux sucres résultent principalement de la métabolisation du sucre en acides gras à chaîne courte et en hydrogène par les bactéries coliques [30].

L'intolérance au fructose peut être héréditaire ou acquise. La forme héréditaire est due à un déficit en aldolase B hépatique ou fructose-1-phosphate-aldolase. La forme acquise, la plus fréquente résulte d'une incapacité de transport du fructose par l'épithélium intestinal, responsable d'une absorption incomplète de celui-ci [31]. Le fructose non absorbé peut être fermenté par la flore colique anaérobie, produisant des quantités excessives d'hydrogène, de méthane, de dioxyde de carbone, d'acides gras à chaîne courte et d'autres gaz.

Épidémiologie

L'intolérance au lactose est la plus commune des intolérances alimentaires métaboliques. Le déficit se développe progressivement de l'enfance à l'âge adulte. Elle touche 7 à 20 % des Caucasiens et près de 90 % des Asiatiques et des Amérindiens. Elle est liée à un déficit en lactase, enzyme hydrolysant le lactose en glucose et en galactose afin de permettre leur absorption dans l'intestin grêle. La forme primaire, appelée « hypolactasie de l'adulte » est la

forme la plus fréquente. Elle est due à une diminution physiologique de l'activité de la lactase intestinale. Il existe une forme congénitale, plus rare, de transmission autosomique récessive. Un déficit transitoire peut résulter d'une infection gastrointestinale qui endommage temporairement la paroi de l'intestin, provoquant une réduction à court terme de l'enzyme lactase. Ce déficit peut être secondaire à d'autres atteintes de la muqueuse intestinale : gastroentérite, entérite radique, maladie de Crohn, pullulation microbienne, maladie cœliaque, médicaments, etc. L'intolérance au lactose peut être associée à une allergie alimentaire à forme digestive du fait de l'inflammation qui induit une baisse de l'activité lactase.

Tableaux cliniques

L'intolérance au lactose est généralement un diagnostic clinique établi sur la base des symptômes signalés en rapport avec l'ingestion de produits laitiers. Les symptômes varient en fonction de la quantité de produit laitier ingérée et de sa teneur en lactose.

La symptomatologie se manifeste par des symptômes non spécifiques, tels que des douleurs abdominales, des ballonnements, des flatulences, des diarrhées et parfois un syndrome de malabsorption. Elle est généralement dose-dépendante.

Le test respiratoire à l'hydrogène (*breath test*) est la méthode de référence du diagnostic [32]. Lorsque le lactose est mal absorbé, il est métabolisé par fermentation au niveau du côlon en acides gras à chaîne courte et en gaz dont

l'hydrogène. Une partie de l'hydrogène est expirée. Le test respiratoire mesure la production d'hydrogène expiré après une charge de lactose qui est de 2 g/kg de poids corporel chez l'enfant et de 25 g, ce qui correspond à 500 mL de lait chez l'adulte. Le diagnostic d'intolérance clinique est confirmé par l'apparition des symptômes (douleurs abdominales, flatulences, ballonnement, diarrhées) dans les 8 heures qui suivent l'ingestion du lactose.

Une amélioration de la symptomatologie ressentie par le patient, après un régime d'éviction stricte du lactose durant deux semaines et une reprise des symptômes à l'arrêt de ce régime sont des indicateurs diagnostiques. En cas de syndrome de malabsorption, une endoscopie digestive est indiquée à la recherche d'une maladie digestive. Le traitement consiste en un régime pauvre en lactose, en veillant à un apport suffisant en calcium et en vitamine D. La supplémentation en lactase a une efficacité variable.

En cas de symptômes lors de l'ingestion de lait de vache et d'un test respiratoire normal, une intolérance à d'autres composants du lait, comme le triacylglycérol à longue chaîne, peut être envisagée. Le diagnostic repose sur l'éviction du lait de vache et la récurrence des symptômes lors de nouvelles consommations.

Les symptômes d'intolérance au fructose apparaissent à la suite d'une consommation d'aliments riches en fructose ou d'édulcorants à base de saccharose. Le fructose est présent dans les sirops de maïs utilisés dans les sodas, les jus de fruits ou les bonbons. Il est naturellement présent dans des fruits tels que les pommes, les pêches, les poires et les oranges. Les symptômes ne sont pas

spécifiques : douleurs abdominales, ballonnements, flatulences et diarrhées. Le diagnostic est établi par l'efficacité du régime d'éviction. Le test respiratoire au fructose est un apport pour le diagnostic, mais sa reproductibilité est limitée [31].

Intolérance aux FODMAP (*fermentable oligo-, di-, monosaccharides, and polyols*)

Physiopathologie

L'intolérance aux FODMAP est attribuée à l'ingestion de certains sucres : les FODMAP qui sont des glucides fermentescibles à chaîne courte. Ce groupe comprend des polyols (sorbitol, mannitol, xylitol, etc.) et différents sucres à chaîne courte : oligosaccharides (fructo-oligosaccharides, galacto-oligosaccharides), disaccharides (ex. : lactose), monosaccharides (ex. : fructose). Dans les conditions normales, la majeure partie de la charge glucidique ingérée est absorbée avant d'atteindre le côlon. Leur malabsorption peut être due à un défaut de transport à travers l'épithélium (fructose), à un défaut ou à une diminution d'activité des hydrolases (lactose, fructanes, galactanes) ou au fait que les molécules sont trop volumineuses pour être absorbées (polyols). La malabsorption des glucides provoque un afflux osmotique de liquide dans l'intestin grêle. Les glucides sont fermentés par le microbiote colique, générant des gaz (hydrogène, méthane), du lactate et des acides gras à chaîne courte qui agissent sur la fonction gastrointestinale [33].

Clinique et diagnostic

L'intolérance aux FODMAP se manifeste par de la diarrhée, des gaz, des éructations, des ballonnements, des flatulences et des douleurs abdominales. La réalisation de tests respiratoires après ingestion de fructose, lactose ou sorbitol peut être proposée pour dépister une intolérance à une ou plusieurs catégories de FODMAP.

Traitement

La réalisation d'une enquête alimentaire permettra d'analyser l'équilibre alimentaire. Le traitement est basé sur des conseils hygiénodététiques. L'intolérance aux FODMAP n'est pas liée à l'ingestion d'un aliment unique, mais d'une catégorie; l'effet dose est important. Le régime peut être personnalisé par la réalisation de tests respiratoire à différents sucres (lactose, fructose). Le régime sans FODMAP est à risque de carences en glucides, fibres, fer, vitamines du groupe B et calcium, de perte de poids, de constipation et d'induction d'une dysbiose. Un suivi diététique s'impose. Ce régime est proposé pendant une période de 3 à 4 semaines, suivi d'une réintroduction progressive des FODMAP. Le patient sera accompagné vers un mode alimentaire plus équilibré et diversifié, en limitant les aliments transformés et en veillant à leur bonne mastication.

Intolérance au gluten non cœliaque (*non-celiac gluten sensitivity*)

À l'heure actuelle, les pathologies liées au gluten ne sont plus limitées à la maladie cœliaque, dont les critères diagnostiques et les mécanismes immunologiques sont bien établis. Une nouvelle entité « l'intolérance au gluten sans maladie cœliaque » a été définie [34]. L'émergence actuelle de ces maladies est mal comprise. Le blé appartenant à la famille des FODMAP, il est possible que cette entité s'inscrive dans le continuum de l'intolérance aux FODMAP.

L'hypersensibilité au gluten non cœliaque est caractérisée par la présence de troubles digestifs variés (douleurs abdominales, ballonnements, troubles du transit à type de diarrhée et/ou constipation) associés à des manifestations systémiques (céphalées, fatigue, douleurs articulaires et musculaires). Ce diagnostic est retenu après avoir éliminé une maladie cœliaque, une allergie alimentaire au blé ou une autre pathologie intestinale chronique. Il n'existe à ce jour aucun marqueur biologique ou histologique de ce syndrome. Le dosage des IgG spécifiques au gluten n'est pas recommandé. Leur présence témoigne de la réaction immunitaire humorale normale d'un individu qui consomme du blé et non pas d'une réaction d'intolérance [35]. Le diagnostic d'intolérance est un diagnostic d'exclusion qui se base sur l'effet d'un régime sans gluten d'au moins 3 à 6 semaines.

Des modifications histologiques telles qu'une augmentation des lymphocytes intraépithéliaux, des dépôts d'IgA au niveau villositaire et des changements de structures des microvillies sont décrites. Elles s'améliorent sous régime sans gluten.

Intolérance aux sulfites

Les additifs et les auxiliaires de fabrication sont des substances utilisées par l'industrie agroalimentaire et légalement autorisées à des fins technologiques pour la fabrication de produits alimentaires. Les additifs directs courants sont les colorants, les conservateurs, les antioxydants, les stabilisants, les gélifiants, les liants et épaississants, les arômes, les releveurs de goût, les édulcorants. Des réactions d'intolérance peuvent survenir par mécanisme non immunologique.

Les sulfites sont présents dans l'alimentation principalement par l'adjonction de métabisulfite/sulfites de sodium ou de potassium dans l'objectif de diminuer l'oxydation et de prévenir le développement bactérien.

L'Union européenne et les États-Unis ont rendu obligatoire l'étiquetage des sulfites pour les aliments en contenant plus de 10 mg/kg.

Les sulfites libèrent de l'anhydride sulfureux (SO₂) en milieu acide. Après ingestion, ce phénomène survient dans l'estomac. Le SO₂ remonte par l'œsophage et est inhalé. Ceci entraîne un réflexe vagal, provoquant chez

certaines asthmatiques une bronchoconstriction immédiate. Cette intolérance survient chez les sujets ayant une réactivité bronchique anormale à la stimulation parasympathique (mise en évidence par tests à la métacholine ou carbamylcholine). Une anomalie des récepteurs muscariniques M2 est postulée. Ce phénomène survient dans la minute qui suit la prise d'aliments contenant des sulfites comme le vin. La dose réactogène est en moyenne de 15 à 30 mg. Des réactions anaphylactiques aux sulfites sont décrites mais très rares.

Traitement

Traitement symptomatique

Allergie IgE-dépendante

Le traitement est celui des réactions anaphylactiques (voir [chapitre 4](#)).

Œsophagite à éosinophiles

Le traitement de première intention de l'œsophagite à éosinophiles se base sur la prise de corticoïdes topiques tels que la fluticasone en spray ou le budésonide en gel visqueux prescrits pendant 8 semaines. Ce traitement doit être pris après le repas, en évitant de manger et boire dans les 30 à 60 minutes qui suivent afin de limiter la clairance œsophagienne du médicament. Les doses recommandées de propionate de fluticasone sont de 880 à 1 760 µg/jour pour l'induction et de 440 à 880 µg/jour pour la phase d'entretien ; les doses de budésonide suggérées sont de 1–2 mg/jour pour l'induction et de 1 mg/jour pour l'entretien [36]. Les doses sont administrées de façon fractionnée. La réponse histologique est évaluée à trois mois.

Les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être proposés. Ils réduisent le reflux acide et favorisent la restauration de la barrière muqueuse. Il convient de souligner qu'ils constituent également un facteur de risque de sensibilisation aux aliments. Des doses de 20 à 40 mg d'oméprazole sont proposées pour les adultes et de 1 à 2 mg/kg par jour chez les enfants pendant une durée de 8 semaines pour évaluer la réponse.

Un nouveau traitement dans les œsophagites à éosinophiles réfractaires est proposé : le dupilumab (Dupixent®) qui est un anticorps monoclonal IgG4 humain qui inhibe la signalisation de l'interleukine-13 (IL-13) et de l'interleukine-4 (IL-4). Il a été montré que le dupilumab réduisait la dysphagie, améliorait les caractéristiques histologiques et endoscopiques de la maladie, augmentait la distensibilité œsophagienne. Il a été approuvé le 20 mai 2022 par la *Food and Drug Administration* (FDA) pour le traitement de l'œsophagite à éosinophiles [37]. La posologie recommandée pour les patients adultes et pédiatriques de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg, est de 300 mg/semaine. En France, ce médicament n'a pas encore l'autorisation de mise sur le marché

dans cette indication. En cas de survenue de sténose, l'indication d'une dilatation œsophagienne sera discutée.

Gastroentérite et colite à éosinophiles

Le montélukast sodique, qui est un antagoniste des récepteurs des leucotriènes, s'est avéré efficace seul ou en association avec une faible dose de stéroïdes pour l'induction et le maintien de la rémission à la dose de 5 à 10 mg/jour.

Des traitements complémentaires par des stabilisateurs des mastocytes ou des antihistaminiques ont été proposés. Les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être prescrits, même en l'absence de reflux gastro-œsophagien. Ils limitent l'étendue de l'infiltration éosinophile en affectant la viabilité des éosinophiles par augmentation du pH ainsi que par un mécanisme impliquant le blocage de l'activité de l'IL-4 et de l'IL-13.

En l'absence d'amélioration ou chez les patients présentant des symptômes cliniques sévères, la corticothérapie générale (prednisone 20–40 mg/jour) est initiée pendant 6-8 semaines, suivie d'une décroissance progressive. L'amélioration s'observe habituellement en 2 semaines. Des rechutes peuvent survenir nécessitant parfois de faibles doses d'entretien (1 à 10 mg/jour) de prednisolone pendant une période plus longue ou la substitution de la prednisolone par du budésonide (9 mg/j) sous forme de granules gastrorésistants en gélule.

En l'absence de réponse, des immunosuppresseurs tels que l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, des biomédicaments tels que les anticorps anti-IL-5 (reslizumab), les inhibiteurs du TNF α (infliximab), les anticorps anti-IgE (omalizumab), un inhibiteur sélectif des cytokines TH2 (tosilate de suplast), des immunoglobulines intraveineuses ont été utilisés avec succès dans quelques observations de formes sévères résistantes aux corticoïdes ou corticodépendantes. Une étude rapporte l'intérêt de la transplantation de microbiote fécal [38].

Syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires (SEIPA)

Le traitement de l'épisode aigu du SEIPA est essentiellement basé sur la restauration volémique par un remplissage vasculaire de 20 mL/kg en bolus de sérum physiologique. Dans les formes sévères, l'administration par voie veineuse de méthylprednisolone à la dose de 1 mg/kg est proposée. Chez les enfants de plus de 6 mois, l'administration d'ondansétron par voie veineuse à la dose de 0,15 mg/kg est indiquée (maximum de 16 mg) pour les formes modérées ou sévères. L'adrénaline n'est pas utile sauf en adjonction si l'hypotension confine au choc.

Prévention secondaire

Carte d'allergie

Au terme du bilan, le médecin allergologue remet au patient :

- une carte sur laquelle sont notés l'identité du patient, la liste des allergènes incriminés, les réactions cliniques possibles, les numéros d'urgence, celui du médecin traitant et des personnes à prévenir en cas de réaction ;
- la composition de la trousse d'urgence ;
- le protocole de soins et d'urgence ;
- le projet d'accueil individualisé en milieu scolaire pour l'enfant.

Régime d'éviction

La prévention secondaire de l'*allergie alimentaire IgE-dépendante* repose sur le régime d'éviction. Les régimes d'éviction peuvent avoir des conséquences nutritionnelles et doivent être mis en place et expliqués en concertation avec un diététicien. Dans l'Union européenne, l'obligation d'information s'applique à 14 ingrédients allergéniques responsables d'allergie IgE-dépendantes (voir [fiche pratique 1](#)). Il convient de souligner l'absence d'harmonisation de la réglementation internationale sur l'étiquetage des allergènes, ce qui constitue un risque pour les personnes allergiques voyageant à l'étranger [39]. Il n'y a pas d'obligation d'étiquetage des allergènes alimentaires à étiquetage obligatoire pour les médicaments et cosmétiques. Le consommateur, le prescripteur et le pharmacien devront être vigilants lors de la prescription d'un médicament quant à la présence éventuelle d'un allergène alimentaire [40]. À noter que des observations d'allergie au lait ont été décrites avec le lactose contenu dans les dispositifs Autohaler® [41].

Dans l'*œsophagite à éosinophiles*, certains régimes d'éviction alimentaire empiriques ou guidés par les sensibilisations cutanées aux aliments et/ou la détection d'IgE spécifiques peuvent s'avérer efficaces. La prescription des formules à base d'acides aminés pendant 4 semaines est limitée aux tableaux sévères chez les enfants polyallergiques avec une cassure staturopondérale ou résistants au traitement initial.

Le régime d'éviction prescrit au cours de la *gastroentérite* et de la *colite à éosinophiles* concerne les aliments pour lesquels une sensibilisation est identifiée par tests cutanés ou dosage des IgE spécifiques. En l'absence d'orientation particulière, un régime d'élimination de 6 aliments (lait de vache, soja, blé, œufs, fruits à coques et fruits de mer) voire des viandes rouges est prescrit pendant au moins 4–6 semaines. Dans les formes sévères, un régime élémentaire par une alimentation à base d'acides aminés est proposé.

Au cours du *SEIPA*, le traitement consiste en l'éviction de l'aliment incriminé en veillant à ce que l'équilibre nutritionnel soit assuré. Un test de réintroduction de l'aliment est habituellement envisagé vers l'âge de 12 à 18 mois chez l'enfant.

Le traitement de la *maladie cœliaque* consiste en un régime sans gluten à vie avec éviction du blé, du seigle et de l'orge. L'avoine est tolérée par la plupart

des patients. L'efficacité et la bonne observance du régime sont appréciées par l'amélioration clinique et biologique après trois mois de régime, la régression des anomalies histologiques et la négativation des anticorps spécifiques à 12 mois. Le traitement de la sprue réfractaire qui correspond à une maladie cœliaque résistante au régime sans gluten justifie une corticothérapie prolongée, l'utilisation d'immunosuppresseurs, voire d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques lorsqu'il existe une prolifération clonale de lymphocytes intraépithéliaux anormaux.

Protocole de soins et d'urgence

Si la personne allergique est à risque de réaction anaphylactique, le port d'une trousse d'urgence et la rédaction d'un protocole de soins et d'urgence est indispensable pour la traiter rapidement en cas d'ingestion accidentelle (voir [fiche pratique, chapitre 4](#)). À noter que dans les formes aiguës de SEIPA, l'adrénaline n'est pas recommandée ; le traitement repose essentiellement sur la réhydratation.

Ces mesures sont associées à la mise en place d'un projet d'accueil individualisé en milieu scolaire chez l'enfant [42]. Ce projet est établi à la demande des parents, par le directeur d'école ou le chef d'établissement, en concertation avec le médecin de l'Éducation nationale ou le médecin de la structure d'accueil, à partir des besoins thérapeutiques précisés par le médecin allergologue. Il est réactualisé chaque année [43]. L'objet de ce document est d'organiser les soins dans le cadre de l'urgence si l'enfant présente une réaction allergique en milieu scolaire.

Immunothérapie allergénique

La mise en place de protocole de tolérance aux aliments, appelée aussi « immunothérapie par voie orale aux aliments », a pour objectif d'obtenir un état de tolérance à l'aliment à des doses de consommation courante dans l'objectif de mettre le patient à l'abri de réactions allergiques sévères en cas d'exposition accidentelle à l'allergène. Elle consiste en l'administration de doses d'allergènes alimentaires, progressivement croissantes à intervalles réguliers. Dans le cadre du traitement de l'allergie alimentaire, elle est réalisée le plus souvent par voie orale et peut-être initiée par voie sublinguale ou épicutanée lorsque le seuil réactogène est faible [44]. Les protocoles de tolérance doivent être initiés dans un centre spécialisé après la réalisation d'un test de réintroduction qui détermine le seuil réactogène. La dose initiale et la progression des doses sont adaptées au profil de réactivité allergénique du patient. Les prises seront réalisées par le patient à domicile selon un protocole personnalisé rédigé par l'allergologue. L'immunothérapie allergénique nécessite une bonne adhésion des patients au traitement. Des effets secondaires allergiques sont possibles justifiant d'être particulièrement vigilant dans la gestion des facteurs favorisant la réaction allergique. La prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, la réalisation d'un effort important

dans les 3 heures précédant et suivant l'immunothérapie spécifique sont à éviter. L'asthme non contrôlé, l'œsophagite à éosinophiles, une maladie néoplasique ou autoimmune active constituent des contre-indications à l'immunothérapie allergénique. Un protocole d'accoutumance ne sera pas débuté en période de grossesse.

Quiz

La forme d'hypersensibilité aux aliments la plus fréquente est l'.....
..... Les formes non IgE-dépendantes ou mixtes sont l'....., la
et la , le (SEIPA).

La correspond à une maladie cœliaque résistante au régime sans gluten.

L'intolérance au lactose peut être associée à une à forme digestive.

Que retenir ?

- L'allergie alimentaire est une réponse immunitaire spécifique néfaste lors de l'exposition à un aliment.
- Elle peut être **IgE-dépendante** et induire des réactions anaphylactiques, **non IgE-dépendante** ou **mixte** à tropisme digestif (**œsophagite, gastroentérite et colite à éosinophiles, syndrome d'entérocolite induite par les protéines**).
- Les principaux diagnostics différentiels sont les intoxications et **intolérances alimentaires** de mécanisme non immunologique.

Fiche focus 1

Œsophagite à éosinophiles**Physiopathogénie**

L'œsophagite à éosinophiles est une maladie à médiation immunitaire de type Th2, caractérisée par des symptômes de dysfonctionnement œsophagien et d'inflammation à éosinophiles [19]. La pathogenèse résulte d'une interaction entre génétique et environnement. L'exposition à des allergènes induit une réponse inflammatoire chronique de l'œsophage impliquant les systèmes immunitaires inné et adaptatif. Les gènes incriminés dans la pathogénie de l'œsophagite à éosinophiles sont impliqués dans les réponses dépendantes des lymphocytes Th2 ou dans l'intégrité de la barrière épithéliale. Les facteurs de risque environnementaux identifiés dans sa genèse sont une fièvre maternelle pendant la grossesse, l'accouchement par césarienne, l'utilisation d'antibiotiques ou de traitement antiacide pendant la petite enfance, le fait de vivre avec un animal à fourrure à la maison.

Les aliments les plus fréquemment incriminés sont le lait, le blé, les œufs et le soja. Une hypersensibilité aux pneumallergènes tels que les pollens peut également être à l'origine d'une œsophagite à éosinophiles. Des observations d'œsophagite à éosinophiles ont été rapportées dans les suites d'une immunothérapie par voie sublinguale à des pneumallergènes et lors de protocoles de tolérance par voie orale aux aliments. L'existence d'une œsophagite à éosinophiles est une contre-indication à la réalisation d'une immunothérapie par voie orale.

Épidémiologie

L'œsophagite à éosinophiles est une maladie émergente dont l'incidence est croissante. Sa prévalence est estimée à 32,5/100 000 chez les adultes et 19,1/100 000 chez les enfants [45]. Elle est plus fréquente chez les hommes, avec un rapport hommes/femmes de 3:1. Le pic d'incidence se situe entre 20 et 40 ans. La plupart des patients ont un terrain ato-

pique et une hypersensibilité alimentaire.

Tableaux cliniques

Les symptômes varient en fonction de l'âge. Les nourrissons et les jeunes enfants présentent généralement des symptômes non spécifiques tels que des symptômes de reflux, des vomissements, des nausées, des douleurs abdominales, un refus de s'alimenter et un retard de croissance. Chez le grand enfant et l'adulte, les symptômes caractéristiques sont la dysphagie et l'impaction alimentaire qui nécessite parfois une endoscopie d'urgence pour le déblocage. Des douleurs thoraciques atypiques sont fréquemment rapportées. Des manifestations cliniques non spécifiques à type de nausées, hématemèse, épigastralgies récurrentes avec douleurs abdominales, dyspepsie résistante au traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).

Diagnostic

Le diagnostic repose sur l'association de critères cliniques, endoscopiques et histologiques. L'endoscopie haute avec biopsies étagées montre typiquement des lésions en anneaux circulaires, des exsudats blanchâtres, une muqueuse friable, des érosions longitudinales et parfois des sténoses. Une endoscopie digestive haute normale est observée chez 10 à 15 % des enfants. L'absence de signe macroscopique n'exclut pas le diagnostic : il peut être posé face à une symptomatologie clinique évocatrice et une infiltration éosinophilique sur les biopsies, persistantes après 6 à 8 semaines de traitement d'épreuve par IPP. L'inflammation chronique entraîne une fibrose progressive et un remodelage de l'œsophage.

Le score endoscopique de référence est le score EREFS qui consiste à décrire et à classer les signes endoscopiques (inflammation et fibrosténose) en fonction de leur sévérité et de leur extension. Les 5 signes majeurs sont : les anneaux fixes (trachéalisation de l'œsophage), l'exsudat, les sillons longitudinaux, l'œdème et les sté-





noses œsophagiennes et 1 signe mineur qui est une muqueuse œsophagienne fragile saignant facilement au contact de l'endoscope.

Il est recommandé de prélever au moins 6 biopsies au niveau de l'œsophage proximal et distal, en privilégiant les zones présentant des anomalies. Des biopsies du duodénum et de l'estomac sont réalisées systématiquement pour exclure une gastroentérite à éosinophiles. Le diagnostic histologique est confirmé lorsque 15 éosinophiles ou plus sont comptés par champ de haute puissance (*high-power field* [HPF]) dans les échantillons de biopsie de l'œsophage proximal et moyen. Ce seuil de 15 éosinophiles/HPF a montré une sensibilité de 100 % et une spécificité de 96 % [27].

Le bilan allergologique par tests cutanés et dosage des IgE spécifiques permet d'identifier les sensibilisations aux aliments et aux pneumallergènes, de guider les mesures d'éviction.

Diagnostic différentiel

La présence d'éosinophiles au niveau de l'œsophage est possible dans d'autres affections : reflux gastro-œsophagien, gastroentérite à éosinophiles, syndrome hyperéosinophilique, maladie de Crohn, maladie cœliaque, achalasie, infections, réactions du greffon contre l'hôte et médicaments.

Traitement

Le traitement de première intention repose sur des corticoïdes topiques tels que la fluticasone en spray ou le budésonide en gel visqueux prescrits pendant 8 semaines. Ce traitement doit être pris après le repas, en évitant de manger et boire dans les 30 à 60 minutes qui suivent afin de limiter la clairance œsophagienne du médicament. Les doses recommandées de propionate de fluticasone sont de 880 à 1760 µg/jour pour l'induction et de 440 à 880 µg/jour pour la phase d'entretien; les doses de budésonide suggérées sont de 1–2 mg/jour pour l'induction et de 1 mg/jour pour l'entretien. Les doses sont administrées de

façon fractionnée. La réponse histologique est évaluée à trois mois.

Les IPP peuvent être proposés car ils réduisent le reflux acide et favorisent la restauration de la barrière muqueuse. A noter que les IPP constituent également un facteur de risque de sensibilisation aux aliments. Des doses de 20 à 40 mg d'oméprazole sont proposées pour les adultes et de 1 à 2 mg/kg par jour chez les enfants pendant une durée de 8 semaines pour évaluer la réponse.

Les symptômes sont soulagés par certains régimes d'éviction alimentaire qui peuvent être empiriques ou guidés par les tests cutanés aux aliments et/ou la détection d'IgE spécifiques. La prescription des formules à base d'acides aminés pendant 4 semaines est limitée aux tableaux sévères chez les enfants polyallergiques avec une cassure staturopondérale ou résistant au traitement initial. En cas de survenue de sténose, l'indication d'une dilatation œsophagienne sera discutée.

Un nouveau traitement dans les œsophagites à éosinophiles réfractaires est proposé : le dupilumab (Dupixent®) qui est un anticorps monoclonal IgG4 humain qui inhibe la signalisation de l'interleukine 13 (IL-13) et de l'interleukine 4 (IL-4). Le dupilumab réduit la dysphagie, améliore les caractéristiques histologiques et endoscopiques de la maladie, augmente la distensibilité œsophagienne. Il a été approuvé le 20 mai 2022 par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement de l'œsophagite à éosinophiles [37]. La posologie recommandée pour les patients adultes et pédiatriques 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg, est de 300 mg/semaine. En France, ce médicament n'a pas encore l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'endoscopie avec biopsies évaluera l'efficacité des traitements 6 à 12 semaines plus tard. À ce jour, il n'y a pas de consensus sur le rythme des endoscopies de contrôle.

Fiche focus 2

Gastroentérite et colite à éosinophiles**Physiopathogénie**

La gastroentérite et la colite à éosinophiles sont des affections rares observées dans le cadre de pathologies allergiques ou non allergiques. Les mécanismes prédisposant à cette maladie sont mal connus. Une composante allergique est postulée, car les personnes concernées présentent souvent des antécédents de maladies atopiques et une amélioration peut être obtenue par la mise en place de régimes d'éviction ciblés. Les mastocytes jouent un rôle dans le mécanisme de chimiotaxie éosinophile induit par les IgE. Les éosinophiles peuvent agir directement les mastocytes. C'est ce que l'on appelle l'axe éosinophiles-mastocytes qui est impliqué dans les troubles gastrointestinaux fonctionnels [21]. D'autres facteurs environnementaux, tels qu'une infestation parasitaire ou des médicaments, sont suspectés comme facteurs de prédisposition.

Tableaux cliniques

Les symptômes et les présentations cliniques varient en fonction du site et de la couche de la paroi gastrointestinale infiltrée par les éosinophiles (muqueuse, musculaire et/ou séreuse). L'atteinte muqueuse, la plus courante, se présente cliniquement sous la forme de douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, malabsorption ou entéropathie exsudative qui peuvent être à l'origine d'une hypoalbuminémie, une anémie et une perte de poids. L'atteinte du côlon peut induire l'apparition de saignements. L'infiltration de la musculaire muqueuse s'accompagne de crampes, de troubles de la motilité et du péristaltisme, pouvant conduire à un iléus. Des perforations intestinales et stomachales sont décrites. L'infiltration de la séreuse peut être à l'origine d'ascites éosinophiles et/ou d'épanchements pleuraux.

Chez le nourrisson, est décrite la proctite, ou proctocolite, qui est une rec-

tolite hémorragique à éosinophiles, fréquente et d'évolution souvent bénigne. L'entéropathie allergique est rare, avec une infiltration par les éosinophiles localisée à l'intestin grêle. Lorsque la maladie se manifeste dans la petite enfance et qu'une allergie alimentaire est identifiée, la probabilité de rémission de la maladie à la fin de l'enfance est élevée.

Diagnostic

Le diagnostic de la gastroentérite à éosinophiles repose sur trois critères :

- présence d'une symptomatologie évocatrice ;
- mise en évidence d'une infiltration à éosinophiles dans le tube digestif ou présence d'éosinophiles dans le liquide d'ascite ;
- exclusion d'autres causes d'éosinophilie tissulaire (parasitoses, maladies intestinales inflammatoires, maladies autoimmunes, tumeurs malignes).

Le bilan endoscopique précise les lésions macro- et microscopiques. L'aspect macroscopique peut être normal ou montrer une muqueuse érythémateuse, nodulaire, friable et parfois ulcérée, des pseudopolypes et des polypes. La distribution parcellaire des infiltrats éosinophiles justifie plusieurs biopsies, au moins 5–6, provenant de zones d'aspects normal ou pathologique. Le diagnostic histologique prend en compte le nombre d'éosinophiles, la présence d'abcès à éosinophiles et d'éosinophiles intraépithéliaux, les signes d'inflammation aiguë et chronique, d'hyperplasie des cryptes, de nécrose des cellules épithéliales voire d'atrophie villositaire. L'examen histologique des biopsies gastriques et duodénales met en évidence une infiltration à éosinophiles (> 10 éosinophiles/HPS chez l'enfant, > 20/HPS chez l'adulte, > 40 éosinophiles/champ de HPS dans le cæcum).

Une éosinophilie sanguine est présente dans 70 % des observations. Une hypoalbuminémie due à l'entéropathie exsuda-





tive, une carence en fer en lien avec des troubles de l'absorption et des hémorragies gastrointestinales occultes peuvent être observées. Le taux d' α 1-antitrypsine est augmenté dans les selles.

Traitement

Un régime d'éviction des aliments pour lesquels une sensibilisation est identifiée par tests cutanés ou dosage des IgE spécifiques est proposé. En l'absence d'orientation particulière, un régime d'élimination de 6 aliments (lait de vache, soja, blé, œufs, fruits à coques et fruits de mer), voire des viandes rouges, est prescrit pendant au moins 4–6 semaines. Dans les formes sévères, un régime élémentaire par une alimentation à base d'acides aminés est recommandé.

Le montélukast sodique qui est un antagoniste des récepteurs des leucotriènes s'est avéré efficace seul ou en association avec une faible dose de stéroïdes pour l'induction et le maintien de la rémission à la dose de 5 à 10 mg/jour.

Des traitements complémentaires par des stabilisateurs des mastocytes ou des anti-histaminiques ont été proposés. Les IPP peuvent être prescrits, même en l'absence de reflux gastro-œsophagien. Ils limitent l'étendue de l'infiltration éosinophile

en affectant la viabilité des éosinophiles par augmentation du pH et en bloquant l'activité de l'IL-4 et de l'IL-13.

En l'absence d'amélioration ou chez les patients présentant des symptômes cliniques sévères, la corticothérapie générale (prednisone 20–40 mg/jour) est initiée pendant 6–8 semaines, suivie d'une décroissance progressive. L'amélioration s'observe habituellement en 2 semaines. Des rechutes peuvent survenir nécessitant parfois de faibles doses d'entretien (1 à 10 mg/jour) de prednisolone pendant une période plus longue ou la substitution de la prednisolone par du budésonide (9 mg/j) sous forme de granules gastrorésistants en gélule.

En l'absence de réponse, des immunosuppresseurs tels que l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, des biomédicaments tels que les anticorps anti-IL5 (reslizumab), les inhibiteurs du TNF α (infliximab), les anticorps anti-IgE (omalizumab), un inhibiteur sélectif des cytokines Th2 (tosilate de suplastat), des immunoglobulines intraveineuses ont été utilisés avec succès dans quelques observations de formes sévères résistantes aux corticoïdes ou corticodépendantes. Une étude rapporte l'intérêt de la transplantation de microbiote fécal [38].

Fiche focus 3

Syndrome d'entérocologie induit par les protéines alimentaires

Physiopathogénie

Le syndrome d'entérocologie induit par les protéines alimentaires (SEIPA) correspond à une allergie non IgE-dépendante observée le plus souvent chez le nourrisson avant la diversification [22]. Le mécanisme physiopathologique reste mal caractérisé. Ces réactions sont liées à une réponse des lymphocytes T à l'antigène avec intervention de cytokines proinflammatoires et du TNF α . L'inflammation induit une augmentation de la perméabilité intestinale expliquant la déshydratation.

Épidémiologie

Cette pathologie touche habituellement l'enfant, mais existe également chez l'adulte. La prévalence de l'entérocologie induite par les protéines de lait est estimée à 0,34 % chez le nourrisson [46]. En France, les aliments le plus souvent incriminés chez l'enfant sont le lait de vache (51 %), les poissons (22 %), l'œuf de poule (15 %), le poulet (11 %), le bœuf (8 %), le riz (7 %), le blé (5 %), les haricots verts (4 %) [47]. Chez les adultes, ce sont les poissons, les mollusques et crustacés. Le SEIPA est sous-diagnostiqué chez l'adulte. La forme la plus courante est celle consécutive à l'ingestion d'huîtres, souvent confondue avec une intoxication. L'évolution est le plus souvent favorable chez l'enfant : la tolérance aux protéines de lait de vache est acquise pour 85 % des enfants après l'âge de 3 ans. L'évolution est plus longue en cas d'allergie IgE-dépendante associée.

Tableaux cliniques

SEIPA dans sa forme aiguë

Le SEIPA dans sa forme aiguë survient dans un délai d'une à 4 heures après l'ingestion de l'aliment causal. Il se manifeste typiquement dans la petite enfance, par des vomissements répétitifs prolongés, souvent accompagnés d'une léthargie et

d'une pâleur, qui peuvent être suivis de diarrhée aqueuse voire sanglante. Il s'agit d'une urgence médicale potentielle conduisant à une déshydratation aiguë, une hypotension voire un état de choc hypovolémique. Les cas graves peuvent évoluer vers une hypothermie. Une allergie alimentaire IgE-dépendante peut être associée. La croissance de l'enfant est normale. Le patient est asymptomatique en dehors de la prise de l'aliment déclencheur.

SEIPA chronique

Un SEIPA chronique est observé lorsque l'aliment est ingéré quotidiennement. Il est rapporté chez les nourrissons de moins de 4 mois nourris avec des préparations pour nourrissons à base de lait de vache ou de soja. Il se caractérise par des vomissements intermittents, une diarrhée chronique et un retard de croissance. Les nourrissons atteints de SEIPA chronique retrouvent généralement leur état de santé dans les 3 à 10 jours suivant l'éviction de l'aliment déclencheur. L'ingestion ultérieure de l'aliment incriminé après une période d'éviction se manifeste par un SEIPA aigu.

Diagnostic (tableau 9.3)

Le diagnostic est basé sur les signes cliniques. L'interrogatoire met en évidence des épisodes de réactions lors de la consommation du même aliment, l'absence de symptômes lorsque l'aliment causal est éliminé du régime. Chez la plupart des patients souffrant de SEIPA aigu, l'anamnèse est suffisante pour poser le diagnostic et identifier les aliments déclencheurs.

Le test de provocation orale peut être proposé s'il persiste un doute sur le diagnostic ou pour évaluer l'évolution de la maladie. Il est réalisé dans un environnement supervisé médicalement avec pose de voie veineuse préalable et accès à une structure de réanimation. Le consensus actuel est d'administrer l'aliment de provocation à



une dose de 0,06 à 0,6 g/kg, généralement 0,3 g/kg de la protéine, en 3 doses égales sur 30 minutes. Il est recommandé de ne pas dépasser un total de 3 g de protéines ou 10 g de nourriture totale (100 mL de liquide) pour une première prise et d'observer le patient pendant 4 à 6 heures. Des doses plus faibles doivent être envisagées chez les patients ayant des antécédents de réactions sévères. Chez les patients présentant des IgE spécifiques à l'aliment, une administration plus graduelle est recommandée.

La plupart des patients souffrant d'un SEIPA ont des prick-tests négatifs et des IgE spécifiques sériques indétectables à l'aliment suspect au moment du diagnostic initial.

Le bilan biologique peut révéler une leucocytose neutrophile, une thrombocytose. Les cas graves peuvent être associés à une méthémoglobinémie et une acidémie.

L'endoscopie peut révéler un infiltrat mixte éosinophile et neutrophile mais n'est pas nécessaire pour poser le diagnostic.

Traitement

Traitement symptomatique de l'épisode aigu

Le traitement de l'épisode aigu est basé sur la restauration volémique, par un remplissage vasculaire de 20 mL/kg en bolus de sérum physiologique. Dans les formes sévères, l'administration par voie veineuse de méthylprednisolone à la dose de 1 mg/kg est proposée. Chez les enfants de plus de 6 mois, l'administration d'ondansétron par voie veineuse à la dose de 0,15 mg/kg est indiquée (maximum de 16 mg) pour les formes modérées ou sévères. L'adrénaline n'est pas utile sauf en adjonction si l'hypotension confine au choc.

Régime d'éviction de l'aliment incriminé

Le traitement consiste en l'éviction de l'aliment incriminé en veillant à ce que l'équilibre nutritionnel soit assuré. Chez l'enfant, un test de réintroduction de l'aliment est habituellement envisagé vers l'âge de 12 à 18 mois.

TABLEAU 9.3. Critères diagnostiques du SEIPA.

SEIPA aigu	
<i>Critères majeurs</i> Vomissements 1 à 4 h après l'ingestion de l'aliment suspect et absence de symptômes allergiques IgE-dépendants cutanés ou respiratoires	<i>Critères mineurs</i> 1. Un deuxième épisode (ou plus) de vomissements répétitifs après avoir mangé l'aliment suspect 2. Un épisode de vomissements répétitifs 1–4 h après l'ingestion d'un aliment différent 3. Léthargie extrême lors de la réaction 4. Pâleur marquée lors de la réaction 5. Nécessité d'une visite au service des urgences lors de la réaction 6. Nécessité d'un apport liquidien par voie intraveineuse lors de la réaction 7. Diarrhée dans les 24 h (généralement 5–10 h) 8. Hypotension 9. Hypothermie
Diagnostic basé sur la présence du critère majeur et au moins 3 critères mineurs. Si un seul épisode s'est produit, un test de provocation orale doit être envisagé pour confirmer le diagnostic, en raison de la fréquence de la gastroentérite virale dans ce groupe d'âge. À noter que les réactions aiguës de SEIPA disparaissent en quelques heures alors que la gastroentérite évolue habituellement sur plusieurs jours	



SEIPA chronique	
<i>Sévère :</i> – aliment incriminé ingéré régulièrement tel que le lait pour nourrissons – vomissements, diarrhée parfois sanglante, pouvant être associés une déshydratation et une acidose métabolique <i>Modéré :</i> – doses plus faibles de l'aliment (aliments solides ou allergènes alimentaires dans le lait maternel) – vomissements et/ou diarrhée intermittents, accompagnés d'une faible prise de poids et retard de croissance, sans déshydratation ni acidose métabolique	1. Résolution des symptômes dans les jours qui suivent l'élimination de l'aliment ou des aliments incriminés 2. Réapparition aiguë des symptômes lorsque l'aliment est réintroduit : – vomissements en 1–4 h – diarrhée dans les 24 h (habituellement 5–10 h)

Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary – Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol 2017; 139 : 1111-26.e4.

Fiche focus 4

Maladie cœliaque

La maladie cœliaque est une maladie intestinale auto-immune liée à l'ingestion de gluten chez des personnes génétiquement prédisposées ayant le génotype HLA-DQ2/DQ8 [48].

Physiopathogénie

Les molécules HLA-DQ2/DQ3 sont exprimées par les cellules dendritiques et impliquées dans l'activation des lymphocytes T CD4⁺ intestinaux par des peptides dérivés du gluten. Lors de la digestion, la fragmentation du gluten en gliadine entraîne la création de peptides ayant un potentiel immunogène. Ce sont des protéines de stockage du blé, de l'orge et du seigle appelées prolamines. La transglutaminase tissulaire présente dans le chorion intestinal se lie aux prolamines et forme un néoantigène reconnu par le système immunitaire. Cette enzyme a une activité de désamidation qui conduit à charger négativement les peptides du gluten, à augmenter leur affinité pour les molécules HLA-DQ2/DQ8 et à favoriser leur reconnaissance par les lymphocytes T CD4⁺.

Épidémiologie

La prévalence de la maladie cœliaque est estimée à 1 % de la population générale. Elle affecte principalement les sujets de type caucasien.

Tableaux cliniques

Typiquement, il s'agit d'un syndrome de malabsorption, survenant chez un enfant, avec stéatorrhée, perte de poids, distension abdominale, retard de croissance, irritabilité et apathie. Il existe également des signes extradigestifs, dominés par la dermatite herpétiforme et l'ataxie au gluten.

À l'âge adulte, le tableau clinique est le plus souvent aspécifique, paucisymptomatique avec une symptomatologie à type de ballonnement, de troubles du transit ou de carence martiale, rendant difficile la distinction avec le syndrome

de l'intestin irritable. Les signes classiques sont une diarrhée avec stéatorrhée, un amaigrissement, une dénutrition, des douleurs abdominales et une asthénie. Les formes silencieuses sont fréquentes. Des manifestations extradigestives sont rapportées telles qu'une aphtose buccale récidivante, une ostéoporose, des arthralgies, une hépatopathie, des troubles neurologiques (épilepsie, neuropathie périphérique, migraine ou ataxie), une cardiomyopathie dilatée idiopathique, des troubles de la reproduction (aménorrhée, hypotrophie fœtale, fausses couches). D'autres maladies autoimmunes telles qu'une thyroïdite ou un diabète de type I sont observées chez 20 % des patients.

Les anomalies biologiques signent la malabsorption : anémie, carence en fer, folates, vitamine B12, facteurs vitamino-K-dépendants (II, VII et X), hypoalbuminémie, hypocalcémie, hypomagnésémie et déficit en zinc.

Le pronostic de la maladie cœliaque est lié à la survenue de complications autoimmunes et malignes, d'une sprue réfractaire ou d'un lymphome T intestinal. La sprue cœliaque réfractaire correspond à une maladie cœliaque résistante au régime sans gluten.

Diagnostic

La réalisation d'une endoscopie digestive haute avec biopsies est essentielle. L'aspect endoscopique macroscopique est normal chez 30 % des patients. Les biopsies duodénales peuvent révéler une atrophie villositaire sévère ou partielle, voire une augmentation de la taille des cryptes et une hyperlymphocytose intraépithéliale qui peut être isolée dans les formes paucisymptomatiques.

Le diagnostic se base sur la recherche d'anticorps de type IgA antitransglutaminases tissulaires. Dix pour cent des personnes porteuses de maladie cœliaque sont séronégatives, en particulier si le patient suit déjà un régime sans gluten



strict. Le dosage des IgG antitransglutaminase et des IgG antiendomysium est recommandé en cas de déficit en IgA. Le génotypage HLA-DQ, révèle la présence des allèles DQ2/DQ8 chez plus de 90 % des patients souffrant d'une maladie cœliaque. Au moment du diagnostic, un dépistage familial sera proposé par génotypage HLA-DQ2/D8 et recherche d'anticorps antitransglutaminase.

La réalisation d'une ostéodensitométrie à la recherche d'une ostéopénie est recommandée.

Traitement

Le traitement est basé sur le régime sans gluten à vie avec éviction du blé, du seigle

et de l'orge. L'avoine est tolérée par la plupart des patients. L'efficacité et la bonne observance du régime sont appréciées par l'amélioration clinique et biologique après trois mois de régime et par la régression des anomalies histologiques et la négativation des anticorps spécifiques à 12 mois.

Le traitement de la sprue réfractaire justifie une corticothérapie prolongée, l'utilisation d'immunosuppresseurs, voire d'autogreffes de cellules souches hématopoïétiques lorsqu'il existe une prolifération clonale de lymphocytes intraépithéliaux anormaux.

Fiche pratique 1

Allergènes alimentaires à déclaration obligatoire

- Céréales contenant du gluten (à savoir blé, seigle, avoine, épeautre, kamut ou leurs souches hybridées) et produits à base de ces céréales.
- Crustacés et produits à base de crustacés.
- Œufs et produits à base d'œufs.
- Poissons et produits à base de poissons.
- Arachide et produits à base d'arachide.
- Soja et produits à base de soja.
- Lait et produits à base de lait (y compris de lactose).
- Fruits à coques (amandes, noisettes, noix, noix de : cajou, pécan, macadamia, du Brésil, du Queensland, pistaches) et produits à base de ces fruits.
- Graines de sésame et produits à base de graines de sésame.
- Céleri et produits à base de céleri.
- Moutarde et produits à base de moutarde.
- Anhydride sulfureux et sulfites en concentration de plus de 10 mg/kg ou 10 mg/L (exprimés en SO₂)*.
- Lupin et produits à base de lupin.
- Mollusques et produits à base de mollusques.

* Les sulfites induisent plus souvent des réactions d'intolérance que des réactions allergiques IgE-dépendantes.

Décret n° 2015-447 du 17 avril 2015 relatif à l'information des consommateurs sur les allergènes et les denrées alimentaires non préemballées. 2015-447 avr 17, 2015.

Fiche pratique 2

Régime pauvre en histamine (tableau 9.4)

TABLEAU 9.4. Régime pauvre en histamine.

Aliments	Fréquence de consommation	Recommandations PNNS	Particularités du régime pauvre en histamine
Fruits et légumes	Au moins 5/j	À chaque repas et en cas de petit creux	Limiter les légumes fermentés (choucroute), épinard, choux Limiter les tomates et en particulier le concentré de tomate Préférer les légumes frais
Pains, céréales, pommes de terre et légumes secs	À chaque repas	Favoriser les aliments céréaliers complets Privilégier la variété	En quantités modérées
Lait et produits laitiers	3 fois/j	Privilégier les fromages les plus riches en calcium, les moins gras et les moins salés	Limiter les fromages fermentés : camembert, emmental, gouda, cheddar, parmesan
Viandes, volailles, produits de la pêche, et œufs	1 à 2 fois/j	En quantité inférieure à l'accompagnement Viandes : privilégier la variété des espèces et les morceaux les moins gras Poisson : au moins 2 fois par semaine	Limiter les apports de poissons riches en histidine/histamine : maquereau, hareng, thon, sardine Préférer les poissons frais ou surgelés Limiter les charcuteries et la viande de porc
Matières grasses ajoutées	Limiter la consommation	Privilégier les matières grasses végétales (huile de colza, d'olive, etc.) Favoriser la variété Limiter les graisses d'origine animale (beurre, crème, etc.)	

(Suite)



TABLEAU 9.4. Suite.

Aliments	Fréquence de consommation	Recommandations PNNS	Particularités du régime pauvre en histamine
Produits sucrés	Limiter la consommation	Attention aux produits sucrés Attention aux aliments gras et sucrés à la fois (pâtisseries, glaces, crèmes desserts, etc.)	
Boissons	De l'eau à volonté	Limiter les boissons sucrées Boissons alcoolisées : ne pas dépasser par jour : 2 verres de vin (10 cL) pour les femmes, 3 pour les hommes Deux verres de vin sont équivalents à 2 demis de bière ou 6 cL d'alcool fort	Limiter l'apport de vins, bière et champagne
Sels	Limiter la consommation	Préférer le sel iodé Ne pas resaler avant de goûter Réduire l'ajout de sel dans les eaux de cuisson Limiter les fromages et les charcuteries les plus salées et les produits apéritifs salés	
Activités physiques	Au moins l'équivalent de 30 min de marche par jour	À intégrer dans la vie quotidienne (marcher, monter les escaliers, faire du vélo, etc.)	

Lefèvre S, Astier C, Kanny G. Intolérance à l'histamine ou fausses allergies alimentaires de mécanisme histaminique. Rev Fr Allergol. 2017;57:24-34.

PNNS : Plan national nutrition santé. (<https://www.mangerbouger.fr/ressources-pros/le-programme-national-nutrition-sante-pnns>)

Fiche pratique 3

Substances allergéniques dispensées d'étiquetage
(tableau 9.5)

TABLEAU 9.5. Substances exclues de l'annexe III bis de la directive 2000/13/CE.*

Ingrédients	Produits à base de ces ingrédients provisoirement exclus
Céréales contenant du gluten	Sirops de glucose à base de blé y compris le dextrose* Maltodextrines à base de blé* Sirops de glucose à base d'orge Céréales utilisées pour la fabrication de distillats ou d'alcool éthylique d'origine agricole pour les boissons spiritueuses et d'autres boissons alcooliques
Poisson	Gélatine de poisson utilisée comme support pour les préparations de vitamines ou de caroténoïdes Gélatine de poisson ou ichtyocolle utilisée comme agent de clarification dans la bière et le vin
Soja	Huile et graisse de soja entièrement raffinées* Tocophérols mixtes naturels (E306), D-α-tocophérol naturel, acétate de D-α-tocophéryl naturel, succinate de D-α-tocophéryl naturel dérivés du soja Phytostérols et esters de phytostérol dérivés d'huiles végétales de soja Ester de stanol végétal produit à partir de stérols dérivés d'huiles végétales de soja
Lait	Lactosérum utilisé pour la fabrication de distillats ou d'alcool éthylique d'origine agricole pour les boissons spiritueuses et d'autres boissons alcooliques Lactitol
Fruits à coque	Fruits à coque utilisés pour la fabrication de distillats ou d'alcool éthylique d'origine agricole pour les boissons spiritueuses et d'autres boissons alcooliques

* Et les produits dérivés, dans la mesure où la transformation qu'ils ont subie n'est pas susceptible d'élever le niveau d'allergénicité évalué par l'Autorité européenne de sécurité des aliments pour le produit de base dont ils sont dérivés.

Directive 2005/26/CE de la Commission du 21 mars 2005 établissant une liste des substances ou ingrédients alimentaires provisoirement exclus de l'annexe III bis de la directive 2000/13/CE du Parlement européen et du Conseil (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. Publications Office of the European Union, 2007 [cité 29 nov 2023]. Disponible sur: <https://op.europa.eu/fr/publication-detail/-/publication/f43e5b9e-47c3-4506-a1da-71215839893a/language-fr>

Références

- [1] Platts-Mills TAE. The Allergy Epidemics: 1870-2010. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:3-13.
- [2] Spolidoro GCI, Amera YT, Ali MM, Nyassi S, Lisik D, Ioannidou A, et al. Frequency of food allergy in Europe: An updated systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2023;78:351-68.
- [3] Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:133-40.
- [4] ANSES. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation et du travail relatif à l'actualisation des données du rapport « Allergies alimentaires : état des lieux et propositions d'orientations ». Maisons-Alfort: ANSES; 2018.
- [5] Tamazouzt S, Adel-Patient K, Deschildre A, Roduit C, Charles MA, de Lauzon-Guillain B, et al. Prevalence of food allergy in France up to 5.5 years of age: Results from the ELFE Cohort. *Nutrients* 2022;14:3624.
- [6] Loh W, Tang MLK. The epidemiology of food allergy in the global context. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:2043.
- [7] Sabouraud-Leclerc D, Tscheiller S, Liabeuf V, Renaudin JM. Allergènes émergents : les données du Réseau d'Allergo Vigilance®. *Cah Nutr Diététique* 2023;58:190-201.
- [8] Turner JA, Stephen-Victor E, Wang S, Rivas MN, Abdel-Gadir A, Harb H, et al. Regulatory T cell-derived TGF- β 1 controls multiple checkpoints governing allergy and autoimmunity. *Immunity* 2020;53:1202-1214.e6.
- [9] Shade KTC, Conroy ME, Washburn N, Kitaoka M, Huynh DJ, Laprise E, et al. Sialylation of immunoglobulin E is a determinant of allergic pathogenicity. *Nature* 2020;582:265-70.
- [10] Newberry RD, Hogan SP. Intestinal epithelial cells in tolerance and allergy to dietary antigens. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:45-8.
- [11] Noah TK, Knoop KA, McDonald KG, Gustafsson JK, Waggoner L, Vanoni S, et al. IL-13-induced intestinal secretory epithelial cell antigen passages are required for IgE-mediated food-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:1058-1073.e3.
- [12] Thouvenot B, Roitel O, Tomasina J, Hilselberger B, Richard C, Jacquenet S, et al. Transcriptional frameshifts contribute to protein allergenicity. *J Clin Invest* 2020;130:5477-92.
- [13] Lee KH, Guo J, Song Y, Ariff A, O'Sullivan M, Hales B, et al. Dysfunctional gut microbiome networks in childhood IgE-mediated food allergy. *Int J Mol Sci* 2021;22:2079.
- [14] Ho HE, Chun Y, Jeong S, Jumreornvong O, Sicherer SH, Bunyavanich S. Multidimensional study of the oral microbiome, metabolite, and immunologic environment in peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2021;148:627-632.e3.
- [15] Marrs T, Jo JH, Perkin MR, Rivett DW, Witney AA, Bruce KD, et al. Gut microbiota development during infancy: Impact of introducing allergenic foods. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:613-621.e9.
- [16] Tamazouzt S, Adel-Patient K, Deschildre A, Charles MA, De Lauzon-Guillain B, Divaret-Chauveau A. Prévalence des allergies alimentaires en France : données de la cohorte ELFE. *Rev Fr Allergol* 2021;61:233.
- [17] Juchet A, Chabbert-Broué A, Micheau P, Piot M, Brémont F. Évolution naturelle de l'allergie alimentaire chez l'enfant. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43:186-91.
- [18] Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:41-58.
- [19] Visaggi P, Savarino E, Sciume G, Chio TD, Bronzini F, Tolone S, et al. Eosinophilic esophagitis: clinical, endoscopic, histologic and therapeutic differences and similarities between children and adults. *Ther Adv Gastroenterol* 2021;14. 1756284820980860.

- [20] Votto M, Filippo MD, Caminiti L, Carella F, Castro G de, Landi M, et al. Eosinophilic gastrointestinal disorders and allergen immunotherapy: Lights and shadows. *Pediatr Allergy Immunol* 2021 ; 32 : 814-23.
- [21] Sunkara T, Rawla P, Yarlagaadda KS, Gaduputi V. Eosinophilic gastroenteritis: Diagnosis and clinical perspectives. *Clin Exp Gastroenterol* 2019;12:239-53.
- [22] Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1111-1126.e4.
- [23] Manohar M, Verma AK, Upparahalli Venkateshaiah S, Goyal H, Mishra A. Food-induced acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2017;62:3287-97.
- [24] Nocerino R, Granata V, Di Costanzo M, Pezzella V, Leone L, Passariello A, et al. Atopy patch tests are useful to predict oral tolerance in children with gastrointestinal symptoms related to non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2013;68:246-8.
- [25] Labbé A. Le diagnostic allergologique est-il en train de changer? *Rev Fr Allergol* 2020;60:529-35.
- [26] Codreanu F, Collignon O, Roitel O, Thouvenot B, Sauvage C, Vilain AC, et al. A novel immunoassay using recombinant allergens simplifies peanut allergy diagnosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2011 ;154:216-26.
- [27] Dellon ES, Speck O, Woodward K, Covey S, Rusin S, Shaheen NJ, et al. Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. *Mod Pathol* 2015;28:383-90.
- [28] Santos C, Deschildre A, Paty E, Couderc L, Marguet C, Rancé F. Test de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant. Quand, pour qui et comment ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* . 2006 ; 46 : 659-69.
- [29] Lefèvre S, Astier C, Kanny G. Intolérance à l'histamine ou fausses allergies alimentaires de mécanisme histaminique. *Rev Fr Allergol* 2017;57:24-34.
- [30] Misselwitz B, Pohl D, Frühauf H, Fried M, Vavricka SR, Fox M. Lactose malabsorption and intolerance: Pathogenesis, diagnosis and treatment. *United Eur Gastroenterol J* 2013;1:151-9.
- [31] Choi YK, Johlin FC, Summers RW, Jackson M, Rao SSC. Fructose intolerance: An under-recognized problem. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1348-53.
- [32] Morin MC. Intolérance au lactose. *Med Mal Metabol* 2020;14:706-17.
- [33] Fernández-Bañares F. Carbohydrate Maldigestion and Intolerance. *Nutrients* 2022;14:1923.
- [34] Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: A review. *JAMA* 2017;318:647-56.
- [35] Chabane H, Doyen V, Bienvenu F, Adel-Patient K, Vitte J, Mariotte D, et al. Les dosages d'IgG anti-aliments : méthodes et pertinence clinique des résultats. Position du groupe de travail de biologie de la Société française d'allergologie. *Rev Fr Allergol* 2018;58:334-57.
- [36] Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United Eur Gastroenterol J* 2017;5:335-58.
- [37] Al-Horani RA, Chiles R. First therapeutic approval for eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Insights* 2022;13:238-44.
- [38] Dai YX, Shi CB, Cui BT, Wang M, Ji GZ, Zhang FM. Fecal microbiota transplantation and prednisone for severe eosinophilic gastroenteritis. *World J Gastroenterol WJG* 2014;20:16368-71.

- [39] Dano D, Michel M, Astier C, Couratier P, Steenbeek N, Sarr PY, et al. Impact of food allergies on the allergic person's travel decision, trip organization and stay abroad. *Glob J Allergy* 2015;1:040–3.
- [40] Piney D, Commun N, Kanny G. Food allergens submitted to compulsory food labelling in the 50 highest-selling drugs in France. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2005;37:309–13.
- [41] Morisset M, Moneret-Vautrin D, Commun N, Schuller A, Kanny G. Allergy to cow milk proteins contaminating lactose, common excipient of dry powder inhalers for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:S95.
- [42] Ministère de l'Éducation nationale de la Jeunesse et des Sports. École inclusive. Bulletin officiel n° 9 du 4 mars 2021 (www.education.gouv.fr/bo/21/Hebdo9/MENE2104832C.htm).
- [43] Ministère de l'Éducation nationale de la Jeunesse et des Sports. Bulletin officiel n° 9 du 4 mars 2021 (www.education.gouv.fr/pid285/bulletin_officiel.html?pid_bo=40185).
- [44] Jarlot-Chevaux S, Hosotte M, Kanny G. Protocoles de tolérance orale aux aliments : pour qui, pourquoi, comment ? *Rev Fr Allergol* 2013;53:243–7.
- [45] Arias Á, Pérez-Martínez I, Tenías JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: The incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:3–15.
- [46] Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein–induced enterocolitis syndrome to cow's milk: A large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:647–653.e3.
- [47] Bidat E. Syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) : des présentations variées. *Rev Fr Allergol* 2018;58:106–10.
- [48] Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet* 2018;391:70–81.

Hyménoptères et arthropodes mordeurs ou piqueurs

Mots clés : hyménoptères ; abeilles ; bourdons ; guêpes, frelons ; allergies croisées ; réaction toxique ; réaction allergique ; anaphylaxie ; mastocytose ; immunothérapie allergénique ; arthropodes ; tiques.

Allergie aux hyménoptères

Classification des hyménoptères

Les hyménoptères sont le deuxième ordre le plus important du monde des insectes après les Coléoptères. Ils font partie d'un superordre des endoptérygotes qui constitue un sous-ordre d'insectes porteurs d'ailes ou ptérygotes [1]. L'ordre des hyménoptères est divisé en deux grands groupes :

- les Symphytes, dont l'abdomen n'est pas séparé du thorax ;
- les Apocrites, dont l'abdomen et le thorax sont séparés par un étranglement. Les Apocrites se divisent en Térébrants et Aculéates. Ce sont ces Hyménoptères Aculéates qui sont le plus fréquemment responsables de piqûres chez l'être humain. Les Aculéates sont divisés en 3 familles (figure 10.1) :
 - les Apoïdes comprenant les abeilles (*Apis mellifera*) et les bourdons (*Bombus sp*) ;
 - les Formicidés comprenant les fourmis ;
 - les Vespoïdes qui comprennent les guêpes (*Polistes* et *Vespula*) et les frelons (*Vespa crabro*).

Les abeilles sont moins agressives que les guêpes. Les abeilles possèdent un dard crénelé : lors d'une piqûre, celui-ci ne peut être retiré, il va déchirer l'abdomen de l'insecte et entraîner sa mort. Le dard des guêpes est moins crénelé que celui des abeilles ce qui permet à l'insecte de ne pas abandonner son dard lors d'une piqûre. Le venin est sécrété par des glandes situées dans la cavité abdominale des hyménoptères et est utilisé pour se défendre contre les prédateurs lorsque ces insectes se sentent menacés. Il contient des amines vasoactives (histamine, noradrénaline,

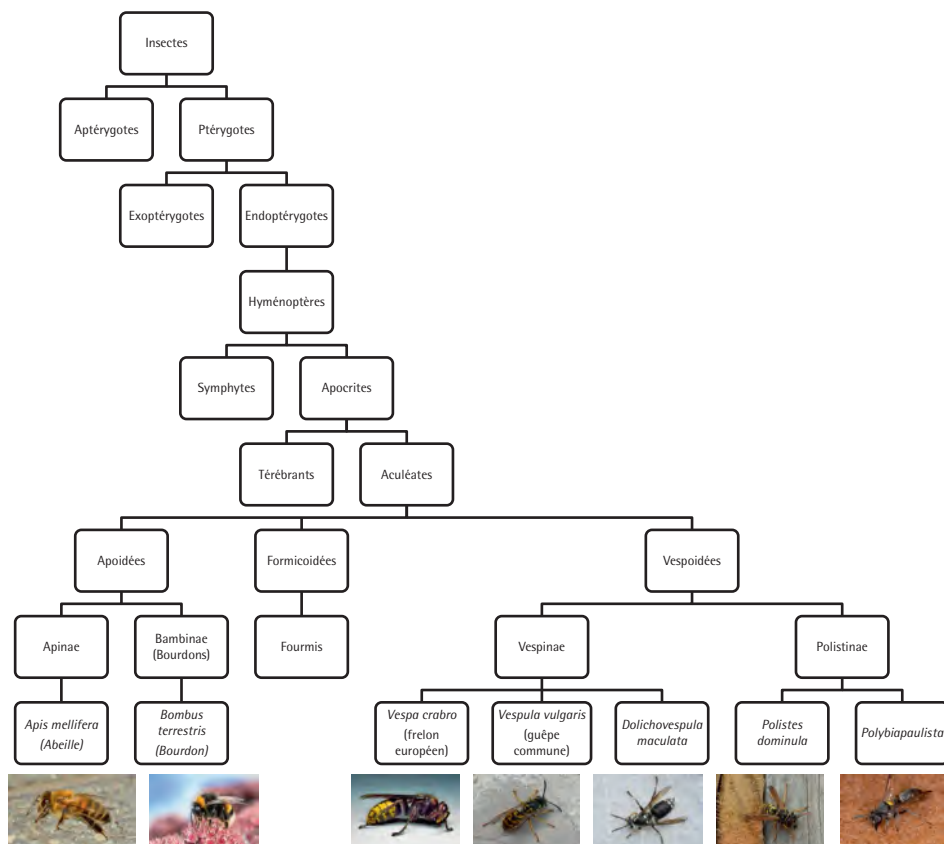


FIGURE 10.1. Taxonomie simplifiée des Hyménoptères.

Dutau G. Allergie hyménoptères: introduction entomologique et épidémiologique. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2007; 47 : S15-8.

Blank S, Grosch J, Ollert M, Bilò MB. Precision medicine in hymenoptera venom allergy: Diagnostics, biomarkers, and therapy of different endotypes and phenotypes. Front Immunol 2020;11 : 579409.

dopamine), des enzymes ou glycoprotéines qui sont des allergènes (phospholipase, hyaluronidases et antigène 5) et des protéines (bradykinine, apamine).

Allergènes

La liste des allergènes connus des hyménoptères évolue avec le temps et est accessible sur le site www.allergome.org [2–3].

Allergènes de l'abeille (*Apis mellifera*)

- Api m 1 est le principal allergène du venin d'abeille. Il s'agit de la phospholipase A2 également présente dans le venin du bourdon (Bom p 1 et Bom t 1);
- Api m 2 est le deuxième allergène majeur du venin d'abeille. Il s'agit de la hyaluronidase qui présente des similitudes avec la hyaluronidase du venin de la guêpe et qui existe sous 2 isoformes : Ves v 2.0101 et Ves v 2.0201;

- Api m 3 est un autre allergène majeur du venin d'abeille. Il s'agit de la phosphatase acide;
- Api m 4 est un allergène mineur du venin d'abeille. Il s'agit de la mélittine, qui représente environ la moitié du poids sec du venin d'abeille et qui a une activité hémolytique et antimicrobienne;
- Api m 5 est la dipeptidyl peptidase IV, présente également dans le venin de guêpe (Ves v 3 et Pol d 3);
- Api m 10 ou icarpine;
- Les autres allergènes du venin d'Apidés sont des allergènes mineurs : Api m 6, Api m 7, Api m 8, Api m 9 (dont l'immunogénicité n'est pas confirmée), Api m 11 et Api m 12.

Allergènes des *Vespinæ* et *Polistinae*

- Ves v 1 et Pol d 1 (phospholipase A1);
- Ves v 2 et Pol d 2 (hyaluronidase);
- Ves v 3 et Pol d 3 (dipeptidyl peptidase IV);
- Ves v 5 et Pol d 5, il s'agit de l'allergène de guêpe le plus représenté;
- Ves v 6 (vitellogénine).

Allergies croisées

Les réactivités croisées sont définies par la présence d'une sensibilisation et parfois d'une réaction allergique chez le même individu à différents genres d'hyménoptères (apidés/vespidés) et/ou à différents hyménoptères au sein d'une même famille (guêpe *Vespula*/guêpe *Polistes*). Plusieurs mécanismes peuvent être responsables de réactivités croisées [4] :

- une homologie de structure entre les allergènes de différents venins d'hyménoptères, comme la présence de l'antigène 5 chez la majorité des vespides (principalement entre Ves v 5 et Pol d 5 qui représente la cause la plus fréquente de réactivité croisée), l'homologie de la phospholipase A2 de l'abeille et du bourdon, l'homologie des hyaluronidases de Api m 2 et Ves v 2, l'homologie des dipeptidyl peptidases IV de Api m 5 et Ves v 3 et l'homologie des vitellogénines de Api m 12 et Ves v 6 [5];
- la présence d'épitope glucidique croisant ou CCD (*cross-reactive carbohydrate determinant*) dans différents venins peut être responsable de la détection d'IgE spécifiques ou de tests cutanés faussement positifs à la guêpe et l'abeille. Le venin de guêpe poliste en est dépourvu;
- une vraie sensibilisation à 2 hyménoptères différents.

Sur le plan pratique, il existe de possibles réactions croisées entre l'abeille et le bourdon, entre l'abeille et la guêpe (25 à 40 % des cas dans le sud de l'Europe), entre la guêpe *Vespula* et le frelon, entre la guêpe *Vespula* et la guêpe *Poliste* qui peut atteindre une fréquence de 50 à 61 % [4, 6, 7]. Ainsi, un patient peut être sensibilisé à la guêpe *Vespula* et avoir une réaction allergique clinique lors d'une piqûre par une guêpe *Poliste*. Une immunothérapie allergénique (ITA)

à la guêpe *Vespula* sera efficace contre le frelon grâce à l'homologie de structure entre les allergènes de 2 insectes. L'intérêt de l'exploration des allergies croisées réside dans le choix du venin qui sera utilisé pour l'immunothérapie allergénique.

Épidémiologie

Au moins une personne sur deux est piquée par un hyménoptère au cours de sa vie [8]. Les réactions locales sont plus fréquentes que les réactions systémiques. En Europe, l'allergie aux hyménoptères constitue la première cause d'anaphylaxie chez l'adulte (48 % des anaphylaxies) et la deuxième cause d'anaphylaxie chez l'enfant (20 % des anaphylaxies) [6, 9]. Les réactions allergiques aux venins d'hyménoptères sont plus fréquentes chez les hommes et les enfants, lors d'activités en milieu extérieur [1]. En Europe, les réactions anaphylactiques sont liées à des piqûres de guêpes (70,6 % des cas), à des piqûres d'abeilles (23,4 %) et à des piqûres de frelons (4,1 %) [9]. Des facteurs de risques sont associés à une réaction anaphylactique sévère après une piqûre d'hyménoptère : mastocytose, tryptasémie basale élevée, comorbidités cardiovasculaires et âge de plus de 40 ans [10]. Le risque pour les adultes ayant déjà présenté une réaction anaphylactique d'avoir une autre réaction systémique lors d'une nouvelle piqûre est de 40 à 60 % [11].

Physiopathologie et manifestations cliniques

Une piqûre d'hyménoptère peut s'accompagner d'une réaction toxique et/ou d'une réaction allergique.

Réaction toxique

La réaction toxique non allergique est habituellement localisée et liée à un effet inflammatoire des composants du venin et spontanément résolutive en moins de 48 heures. Elle consiste en l'apparition au point de piqûre d'un érythème douloureux, parfois prurigineux et induré, d'un diamètre habituellement inférieur à 2 cm, et qui disparaît en quelques heures. Les amines vasoactives présentes dans les venins sont responsables de l'œdème, de la douleur et de la rougeur. Les réactions toxiques sont fréquentes en cas de piqûres multiples.

Réaction allergique

La réaction allergique est secondaire à une hypersensibilité de type I qui peut se manifester par une réaction cutanéomuqueuse locale, locorégionale (définie par une étendue supérieure à 10 cm qui dure plus de 24 heures) ou une anaphylaxie d'apparition rapide en quelques minutes et dont l'étendue et la gravité sont variables pouvant aller du grade I au grade IV (tableau 10.1). Les réactions locorégionales sont les plus fréquentes et ne constituent pas un facteur de risque

de développer une réaction systémique en cas d'une nouvelle piquûre [12]. Les piquûres oropharyngées peuvent engager le pronostic vital en provoquant une obstruction des voies respiratoires liée à l'œdème local, que la réaction soit allergique ou non. L'absence d'urticaire et/ou d'angioœdème au cours d'une anaphylaxie est en faveur d'une réaction sévère, d'une élévation de la tryptasémie et/ou d'une mastocytose [10]. Il est possible d'observer des réactions retardées.

Réactions atypiques

Les piquûres d'hyménoptères peuvent engendrer des réactions plus rares à type de maladie sérique, de syndrome néphrotique ou de glomérulonéphrite, de neuropathie, de vascularite, d'atteinte hématologique, de cardiomyopathie ou de coronaropathie (tableau 10.1).

TABLEAU 10.1. Classification des réactions d'hypersensibilités allergiques aux venins d'hyménoptère.

Réactions locales étendues	Œdème au site de la piquûre d'un diamètre > 10 cm et durant plus de 24 h
Grade I	Urticaire généralisée, prurit, malaise, anxiété
Grade II	Au moins 1 symptôme du stade précédent et au moins 2 symptômes parmi angioœdème (stade II même si isolé), oppression thoracique, douleurs abdominales, nausées, diarrhées, vomissements, vertiges
Grade III	Au moins 1 symptôme des stades précédents et 1 symptôme parmi dyspnée, bronchospasme, stridor et/ou au moins 2 symptômes parmi dysphagie, dysphonie, enrouement, asthénie, confusion, sensation de mort imminente
Grade IV	Au moins 1 symptôme des stades précédents et au moins 2 symptômes parmi hypotension, collapsus, perte de conscience, incontinence urinaire ou fécale, cyanose
Autres réactions possibles	Maladie sérique Atteinte rénale (glomérulonéphrite, syndrome néphrotique) Atteinte du système nerveux (névrite périphérique, polynévrite, convulsion, lésion nerveuse centrale) Atteinte hématologique (thrombocytopénie, anémie hémolytique, coagulation intravasculaire disséminée) Atteinte cardiaque (angor, infarctus du myocarde, arythmie)

Mueller UR. Insect Sting Allergy: Clinical Picture, Diagnosis and Treatment. Stuttgart-New York : Gustav Fischer Verlag, 1990.

Diagnostic allergologique

Le bilan allergologique est réalisé à 4 semaines de la réaction initiale. Le bilan allergologique est réalisé en cas de réaction systémique avec indication d'une immunothérapie allergénique. Il n'est pas réalisé en cas de réaction locale.

Il se discute en cas de réaction locorégionale d'aggravation progressive, dans le contexte d'une forte exposition au risque de piqûre d'hyménoptères ou en cas d'altération de la qualité de vie [13]. Ce bilan permet de mettre en évidence un mécanisme IgE-dépendant (en réalisant des tests cutanés et le dosage des IgE spécifiques) et d'identifier l'hyménoptère responsable de la réaction allergique pour pouvoir mettre en place une immunothérapie allergénique adaptée.

Identifier l'insecte piqueur

Dans certains cas, le patient reconnaît d'emblée l'insecte piqueur ou arrive à le reconnaître à l'aide de planches de photographies d'hyménoptères que le praticien montre au patient. Dans d'autres cas, les informations fournies par le patient permettent d'aider à orienter vers l'insecte piqueur [5] :

- la présence d'un dard sur le lieu de la piqûre oriente vers une abeille ;
- une piqûre lors d'une marche pieds nus dans l'herbe oriente vers l'abeille ou le bourdon ;
- les piqûres d'abeilles sont plus fréquentes au début de l'été et chez les apiculteurs alors que les piqûres de guêpes sont plus fréquentes en fin d'été et en automne et chez les cultivateurs d'arbres fruitiers ;
- la guêpe *Poliste* est plus fréquente dans le sud de la France ;
- les nids de guêpe *Vespula* sont plutôt souterrains, ceux de la guêpe *Poliste* sont de petite taille et aériens, ceux du frelon asiatique sont volumineux et en haut des arbres.

Cependant, les informations fournies par le patient ne sont souvent pas suffisantes, la réalisation d'examens complémentaires (tests cutanés et dosage des IgE spécifiques) aidera à identifier l'insecte piqueur.

Tests cutanés

Les tests cutanés utilisés dans l'exploration d'une allergie aux hyménoptères sont les prick-tests et les intradermoréactions (IDR) à lecture immédiate. Les prick-tests sont réalisés à des concentrations en allergènes allant de 10 à 100 µg/mL. Concernant l'IDR, une injection de 0,02 mL de solution est réalisée avec une concentration en allergène croissante, débutée habituellement à 0,001 µg/mL voire à 0,0001 µg/mL en cas de réaction sévère puis augmentée progressivement de 10 fois lors de chaque nouvelle injection intradermique jusqu'à obtenir une IDR positive ou jusqu'à la concentration de 1 µg/mL [5]. La sensibilité des prick-tests seuls est de 64 %, tandis que la combinaison des prick-tests et de l'IDR augmente la sensibilité à 94 % [11]. Les tests cutanés sont réalisés en ambulatoire et en milieu médicalisé, simultanément pour la guêpe *Vespula*, la guêpe *Poliste* et l'abeille. Les tests cutanés peuvent être négatifs malgré une réaction clinique confirmée lorsqu'ils sont réalisés à moins d'un mois de la piqûre et seront répétés à distance de la réaction. Ils peuvent être négatifs lorsqu'un composant allergénique est peu représenté dans l'extrait utilisé, en particulier chez patients sensibilisés à Api m 10 qui est peu présent dans

les extraits [3]. L'interprétation des tests cutanés doit tenir compte de l'histoire clinique.

Dosage des IgE spécifiques

Le dosage des IgE spécifiques (IgEs) est réalisé en complément des tests cutanés pour améliorer la sensibilité du bilan allergologique, en cas de doute sur l'insecte piqueur et en raison de l'indisponibilité de certains extraits pour la réalisation de tests cutanés en France, comme pour les frelons et les bourdons. Le dosage est fait sur le sang périphérique et il n'est pas nécessaire pour le patient d'être à jeun. Il existe plusieurs techniques de dosage (voir [chapitre 4](#)). Le dosage d'IgEs peut être réalisé vis-à-vis d'extraits complets de venins naturels ou d'allergènes moléculaires préparés par purification (allergènes naturels) ou par génie génétique (allergènes recombinants). Les IgEs vis-à-vis d'extraits complets de venins sont disponibles pour les hyménoptères suivants : l'abeille (*Apis mellifera*), le bourdon (*Bombus terrestris*), la guêpe commune (*Vespula* sp.), la guêpe poliste américaines (*Polistes* spp.), la guêpe poliste européenne (*Polistes dominulus*), le frelon européen (*Vespa crabro*), le frelon asiatique (*Vespa velutina*), le frelon à tête jaune (*Dolichovespula maculata*), le frelon à tête blanche (*Dolichovespula arenaria*) et la fourmi rouge (*Solenopsis invicta*). Ils sont considérés comme négatifs lorsque leur taux est $< 0,10$ kU/L. Le seuil international de positivité a été fixé à $0,35$ kU/L. Lorsque la valeur se situe entre $0,1$ et $0,35$ kU/L, ils doivent être interprétés par le clinicien en fonction du contexte.

Les tests cutanés et le dosage des IgE spécifiques sont réalisés en première intention dans le bilan allergologique. La taille des tests cutanés et le taux des IgEs ne sont pas corrélés à la sévérité de la réaction clinique et ne permettent pas de prédire les réactions allergiques, mais sont utiles pour le suivi [5]. Face à une réaction clinique sévère et des tests de sensibilisation négatifs, il est nécessaire de répéter ces examens 1 à 2 mois après la piqûre avant de conclure à une réaction non allergique. Cette situation peut aussi se rencontrer en cas de tryptasémie basale élevée, de mastocytose ou lorsque la piqûre est due à un autre insecte.

En cas de discordance entre l'histoire clinique et les tests de sensibilisation ou en cas de positivité à plusieurs allergènes faisant suspecter une allergie croisée, d'autres examens peuvent s'avérer nécessaires tels que le dosage des allergènes moléculaires recombinants, le test d'inhibition des IgEs et le test d'activation des basophiles. Ces examens aident à identifier l'insecte responsable, notamment en cas de double positivité, et à différencier une réaction croisée d'une vraie double sensibilisation et à orienter l'ITA [14].

Allergènes moléculaires recombinants

Le dosage des allergènes moléculaires recombinants est réalisé en deuxième intention après les tests cutanés et le dosage des IgEs. Les allergènes recombinants discriminants sont le Ves v 1 et Ves v 5 pour la guêpe *Vespula* et Api m 1,

Api m 3, Api m 4, Api m 10 pour l'abeille (figure 10.2). La négativité des IgEs vis-à-vis des allergènes recombinants Ves v 1 et Ves v 5 permet d'exclure une allergie au venin de guêpe *Vespula* [15]. Une monosensibilisation à l'Api m 5 peut orienter vers une réactivité croisée au venin de vespides [14]. Les autres allergènes moléculaires recombinants disponibles sont Api m 2 pour l'abeille et Pol d 5 pour la guêpe *Poliste*. Les allergènes moléculaires recombinants ne réagissent pas avec les IgE anti-CCD ; leur positivité est donc en faveur d'une sensibilisation aux épitopes protéiques uniquement et non aux CCD, excluant ainsi des sensibilisations cliniquement non pertinentes [11]. En plus de leur valeur diagnostique, les allergènes moléculaires recombinants permettent de personnaliser et d'optimiser l'ITA. Par exemple, les patients sensibilisés à l'Api m 4 ont un risque accru de réaction systémique pendant l'ITA, cette dernière serait moins efficace chez les patients sensibilisés à l'Api m 3, Api m 5 et Api m 10 car ces allergènes sont peu représentés dans les extraits utilisés lors de l'ITA [3, 15].

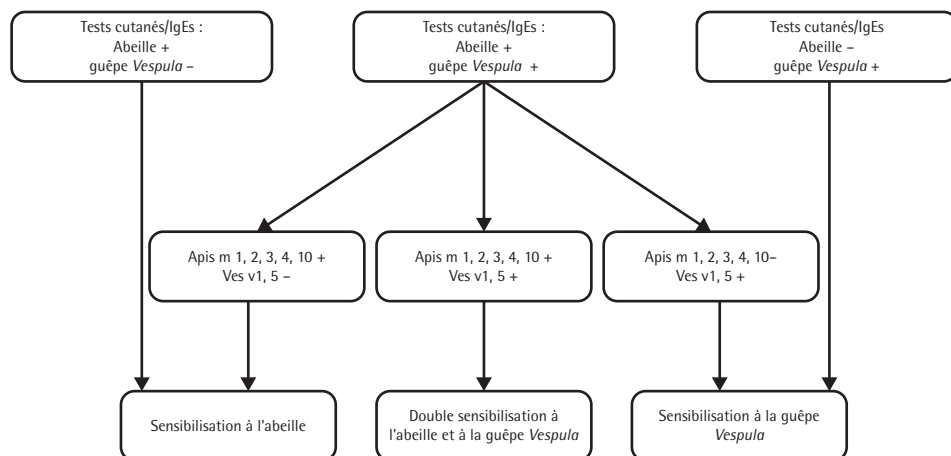


FIGURE 10.2. Caractérisation des profils de sensibilisation aux hyménoptères en fonction des résultats des tests cutanés, du dosage des IgE spécifiques (IgEs) et des allergènes moléculaires recombinants.

D'après Jakob T, Müller U, Helbling A, Spillner E. Component resolved diagnostics for hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017; 17 : 363-72.

Test d'inhibition des IgE spécifiques

Le test d'inhibition des IgE spécifiques consiste à mettre en contact le sérum du patient avec 2 allergènes différents (par exemple *Vespula* et *Polistes*) qui sont mis en compétition, l'un sous forme soluble (suspecté comme étant l'allergène croisant) et l'autre préfixé sur un support comme lors d'un dosage classique d'IgEs (voir chapitre 4). Si les IgEs sont détectées pour les 2 allergènes, cela signifie qu'il y a une double sensibilisation. Dans le cas d'une réaction croisée,

les IgEs vont se fixer sur l'allergène soluble et le taux d'IgEs dirigées contre le 2^e allergène sera diminué.

Test d'activation des basophiles

Le test d'activation des basophiles (voir [chapitre 4, fiche focus 3](#)) est utilisé pour les venins d'abeille et de guêpes *Vespula* et *Poliste* comme aide au diagnostic lorsque les tests cutanés ne sont pas réalisables ou en cas de discordance entre la clinique et les tests cutanés et/ou les IgEs [5]. Il permet d'identifier les réactions croisées en comparant le pourcentage d'activation des basophiles obtenu avec 2 venins différents.

Dosage de la tryptase sérique

Le dosage de la tryptase sérique est réalisé dans le sang périphérique au cours de la réaction anaphylactique et à distance d'une réaction allergique pour connaître sa valeur de base. Le dosage de la tryptasémie permet de rechercher une pathologie mastocytaire sous-jacente (voir [chapitre 4, fiche focus 1](#)).

Mastocytose et α -tryptasémie associées

L' α -tryptasémie héréditaire est une maladie génétique associée à une mutation du gène codant pour l' α -tryptase (*TPSAB1*) qui s'accompagne d'une tryptasémie basale élevée. Les mastocytoses sont un groupe de maladie d'étiologies diverses, caractérisées par une prolifération et une accumulation de mastocytes activés dans les tissus avec libération non contrôlée de médiateurs. Une réaction à prédominance cardiovasculaire (syncope ou présyncope) d'apparition rapide sans réaction cutanée et/ou muqueuse après piqûre d'hyménoptère est très évocatrice d'une mastocytose sous-jacente, même en cas de tryptasémie basale normale [11, 16]. Environ 8 % des patients allergiques au venin d'hyménoptère présentent une mastocytose ou une α -tryptasémie héréditaire associée [17]. Les réactions aux piqûres d'hyménoptères sont plus sévères chez les patients atteints de mastocytose ou d' α -tryptasémie héréditaire et cela dès la première piqûre. La présence d'une pathologie mastocytaire clonale sans atteinte cutanée peut être prédite par le score REMA (Réseau espagnol des mastocytoses) consiste en l'attribution de points positifs ou négatifs : homme (+ 1), femme (– 1), taux de tryptase sanguine basale < 15 µg/L (– 1) ou > 25 µg/L (+ 2), présence (– 2) ou absence (+ 1) de prurit, d'urticaire ou d'œdème de Quincke et présence (+ 3) de présyncope ou de syncope ([tableau 10.2](#)) [18]. Si le score est inférieur à 2, il y a une faible probabilité de syndrome d'activation mastocytaire systémique clonal ; s'il est supérieur ou égal à 2, il y a une forte probabilité de syndrome d'activation mastocytaire systémique clonal. La sensibilité de ce score est de 0,92, sa spécificité de 0,81, sa valeur prédictive positive de 0,89, sa valeur prédictive négative de 0,87.

TABEAU 10.2. Score REMA, outil de dépistage de la présence d'activation mastocytaire clonales chez les patients présentant une anaphylaxie en l'absence de mastocytose cutanée [18].

Variable		
Genre	Homme	+ 1
	Femme	- 1
Symptômes	Absence de prurit, d'urticaire et d'angioedème	+ 1
	Prurit, urticaire et/ou d'angioedème	- 2
	Présyncope et/ou syncope	+ 3
Taux basal de tryptase sérique	< 15 ng/mL	- 1
	> 25 ng/mL	+ 2

Score < 2 : faible probabilité de syndrome d'activation mastocytaire systémique clonal.

Score ≥ 2 : forte probabilité de syndrome d'activation mastocytaire systémique clonal.

REMA : réseau espagnol des mastocytoses (Red Española de Mastocitosis).

Aspects professionnels de l'allergie aux hyménoptères

Certains professionnels ont un risque accru de piqûre et de sensibilisation aux venins d'hyménoptères ; c'est le cas des apiculteurs, des maraîchers et des ouvriers de la construction. En milieu professionnel, une allergie aux venins d'hyménoptère peut entraîner une diminution de la capacité de travail. Elle peut être indemnisée au titre d'un accident de travail et remettre en cause l'aptitude à certaines professions mais ne peut pas donner lieu à une mise en invalidité [18]. Une déclaration en maladie professionnelle peut se faire en cas d'allergie professionnelle aux insectes piqueurs (tableau n° 44 du régime agricole).

Traitement

Mesures de prévention des piqûres [19, 20]

- Porter des vêtements de couleur claire qui couvrent toutes les parties du corps.
- Ne pas marcher pieds nus, en particulier à proximité des points d'eau.
- Se tenir loin des nids, ne pas les déterrer, les faire enlever par des spécialistes.
- Éviter d'utiliser des produits parfumés.
- Éviter de boire dans une bouteille, éviter la nourriture et les boissons sucrées qui attirent les insectes, principalement en milieu extérieur et durant l'été.
- Rester calme et se mettre à l'abri en présence d'un hyménoptère.
- En cas d'attaque massive, se protéger autant que possible la tête, pratiquer une course en zigzag, se mettre à l'abri ou sous l'eau.

Gestes immédiats après une piqûre

Le retrait du dard est le premier geste à faire après une piqûre d'abeille. Le dard contient une poche ou réservoir de venin, qui doit être retiré rapidement et avec précaution pour ne pas injecter le contenu de la poche ; cela se fait par grattage de la peau et non pas à l'aide d'une pince qui risque d'inoculer le venin qui reste dans la poche. L'application d'une source de chaleur locale de 50 à 60 °C durant une minute immédiatement après une piqûre peut rendre le venin inactif [20]. Il est déconseillé d'appliquer du froid dans les suites immédiates d'une piqûre car il peut augmenter la durée d'action du venin. L'application de froid est utile en cas d'inflammation à distance de la piqûre.

Traitement immédiat d'une réaction locale et locorégionale

Les antihistaminiques par voie orale sont utilisés pour réduire le prurit lié à la piqûre d'hyménoptère. L'application locale de dermocorticoïdes est utile pour limiter la réaction d'hypersensibilité retardée. Les corticoïdes systémiques par voie orale sont parfois utilisés à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/j durant 24 à 48 heures comme traitement symptomatique d'une réaction locale ou locorégionale et principalement pour limiter l'œdème.

Traitement d'urgence d'une réaction allergique généralisée

Le traitement d'une réaction généralisée repose sur les principes de la prise en charge de l'anaphylaxie (voir [chapitre 4](#)) consistant à administrer l'adrénaline par voie intramusculaire ou intraveineuse (en milieu médicalisé), à administrer un bronchodilatateur inhalé de courte durée d'action en cas de bronchospasme et un corticoïde systémique pour éviter la réaction retardée. Le patient doit être porteur d'une trousse d'urgence et un protocole de soins d'urgence doit lui être remis. La personne allergique et son entourage doivent être formés à reconnaître les signes d'anaphylaxie et à recourir rapidement aux traitements d'urgence car la majorité des piqûres surviennent en extérieur et parfois loin des services d'urgence. En dehors des réactions sévères, le port d'une seringue d'adrénaline autoinjectable durant et après l'arrêt de l'ITA est recommandé chez les patients à risque de piqûres multiples présentant des facteurs de risque de réaction sévère ou de récurrence [19].

Immunothérapie allergénique

Indications de l'immunothérapie allergénique aux hyménoptères

L'ITA est indiquée chez les enfants à partir de l'âge de 5 ans (peut être initiée avant cet âge) et chez l'adulte en cas de :

- réaction allergique systémique à une piqûre d'hyménoptère ;
- réaction cutanée généralisée en cas d'altération de la qualité de vie et/ou risque élevé de piqûres d'hyménoptères (apiculteur et sa famille) ;

- mastocytose ou α -tryptasémie héréditaire chez un patient ayant un antécédent de réaction systémique. L'ITA se discute aussi en cas de sensibilisation asymptomatique chez ces patients [12, 21].

L'ITA est discutée chez les adultes avec des réactions locorégionales récidivantes, invalidantes et étendues.

Contre-indications de l'immunothérapie allergénique aux hyménoptères

En dehors des contre-indications habituelles de l'ITA (voir chapitre 12), celle-ci n'est pas recommandée en cas de réaction clinique non allergique (toxique) ou en cas de sensibilisation sans réaction clinique. Le traitement par β -bloqueurs, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et inhibiteurs de la monoamine oxydase n'est pas une contre-indication à l'ITA mais justifie des précautions lors de sa mise en œuvre [22].

Technique de réalisation

L'ITA est disponible pour les venins de la guêpe *Vespula*, *Polistes* et le venin d'abeille (*Apis mellifera*) à la dose de 120 μ g et 550 μ g (usage hospitalier). Le choix du venin nécessite l'identification préalable de l'insecte piqueur et une analyse des réactions croisées.

S'il s'agit d'une allergie au frelon, une ITA à la guêpe *Vespula* sera réalisée. Si le bourdon est responsable de l'allergie, une ITA à l'abeille sera proposée. En cas de polyallergie avérée, une ITA à 2 venins est possible mais doit être réalisée sur 2 sites corporels différents.

L'ITA est administrée par voie sous-cutanée chez un patient à jeun en 2 phases. Une première phase consiste en une augmentation progressive des doses pour atteindre une dose d'entretien. La dose de venin administrée initialement sera entre 0,001 μ g et 0,1 μ g en fonction de la sévérité de la réaction allergique initiale. L'augmentation progressive des doses peut se faire en quelques semaines (protocole conventionnel) ou de façon accélérée en quelques jours ou quelques heures (protocole rush et ultrarush). L'ITA est réalisée en milieu hospitalier spécialisé sous surveillance médicale et des constantes hémodynamiques. Il est recommandé de suspendre la pratique d'une activité d'apiculture. Une surveillance d'au moins une heure après les injections est préconisée. Entre 2 injections, il convient de vérifier l'apparition d'une réaction retardée lors de la précédente injection et l'apparition d'un nouvel événement médical (diagnostic d'une maladie cardiaque ou respiratoire, maladie infectieuse en cours de traitement, introduction d'un traitement par un β -bloquant, etc.). La deuxième phase (phase d'entretien ou de maintenance) peut être réalisée en ambulatoire. Le médecin doit disposer d'une trousse d'urgence contenant de l'adrénaline. La dose d'entretien recommandée est de 100 μ g quel que soit l'âge du patient, soit l'équivalent de 2 piqûres d'abeille et 5 piqûres de guêpe [21]. Durant la phase d'entretien, les recommandations européennes proposent un espacement des injections de 4 semaines la 1^{re} année puis de 6 semaines à partir de la 2^e année

puis à 8 semaines à partir de la 3^e année puis à 3 mois au-delà de la 5^e année [12]. La durée d'ITA aux hyménoptères préconisée est d'au minimum 3 ans chez l'enfant et l'adulte, d'au minimum 5 ans en cas de réaction initiale sévère et d'une durée prolongée (voire à vie) en présence de facteurs de risque de rechute [12, 14]. Les facteurs de risque de rechute sont : les patients âgés ou avec des comorbidités (cardiovasculaires et BPCO), une réaction initiale très sévère ou durant l'ITA, l'existence de désordres mastocytaires, une tryptasémie basale élevée, les patients allergiques au venin d'abeille et à haut risque de nouvelle piqûre (apiculteur), persistance de tests de sensibilisation (tests cutanés et IgEs) positifs au bout de 5 ans d'ITA [19]. La décision d'une ITA prolongée est discutée avec le patient.

Résultats

L'ITA aux venins d'hyménoptères est le seul traitement curatif qui confère aux patients une protection précoce et durable contre le risque de réaction anaphylactique sévère. Elle réduit la mortalité liée aux piqûres d'hyménoptères et améliore la qualité de vie des patients en réduisant l'anxiété et la limitation des activités quotidiennes liées au risque de piqûre. L'efficacité de l'ITA dans les réactions anaphylactiques sévères est de 77 à 84 % vis-à-vis de l'abeille et de 91 à 96 % vis-à-vis de la guêpe [12]. L'observance thérapeutique à l'ITA est de l'ordre de 95 % des patients après 3 ans et 84 % à 5 ans [12, 19]. L'ITA est le plus souvent bien tolérée. Les effets secondaires sont rapportés dans 8 à 20 % des observations et sont plus fréquents en cas d'ITA au venin d'abeille, lors de la phase initiale de progression des doses, plutôt à type de réaction locale ou locorégionale [21]. Ces réactions ne présentent pas un facteur de risque de réactions systémiques mais peuvent amener à fractionner la dose en 2 injections et/ou à changer de site d'injection, à utiliser des antihistaminiques en prémédication pour limiter ces réactions [12]. En cas de réaction systémique, l'ITA est suspendue jusqu'à amélioration clinique, puis elle est reprise à la dernière dose bien tolérée avec une progression des doses plus lente.

Quiz

Les réactions locales aux venins d'hyménoptères sont plus que les réactions systémiques. Les réactions anaphylactiques sont le plus souvent liées à des piqûres de

La présence d'épitope glucidique croisant ou ... (*cross-reactive carbohydrate determinant*) dans différents venins peut être responsable de la détection d'IgE spécifiques ou de tests cutanés à la guêpe et l'abeille.

L'immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères confère une contre le risque de réaction anaphylactique sévère. Elle est efficace vis-à-vis du venin d'..... et de

Allergie aux arthropodes piqueurs ou mordeurs (hyménoptères exclus)

Classification

Les arthropodes (mot qui signifie «avec des pieds articulés») terrestres regroupent 4 classes [23] :

- les insectes (punaises, puces, moustiques, similies, taons);
- les arachnides (acariens, araignées, scorpions);
- les crustacés (crevettes);
- les myriapodes (mille pattes).

Leur répartition varie selon la région géographique; certaines espèces sont cosmopolites (moustiques et mouches). Certains arthropodes piquent et administrent du venin pour se défendre comme les araignées et les scorpions; d'autres espèces hématophages sont responsables de piqûres ou de morsures pour aspirer le sang de leur hôte et se nourrir telles que les taons, les moustiques, les similies, les tiques, les puces, les punaises des lits [24]. Dans certains cas, les lésions surviennent par contact cutané avec les arthropodes, comme c'est le cas des chenilles processionnaires.

Allergènes et allergies croisées

Les allergènes d'arthropodes sont encore mal connus. La liste de ces allergènes est régulièrement mise à jour (disponible sur www.allergen.org) Les allergènes des arthropodes sont localisés dans leur salive, leur venin ou leur corps.

Moustiques

Il existe plus de 3 000 espèces de moustiques (figure 10.3). Les plus fréquents en France sont *Aedes communis*, *Culex pipiens* et *Anopheles* [23]. Parmi les allergènes de moustiques connus : Aed a 1-12 (*Aedes aegypti*), Aed al 2, 3, 13, 14 (*Aedes albopictus*), Ano d 2 (*Anopheles dirus B*), Cul q 2,3 (*Culex quinquefasciatus*). Les allergènes sont des protéines salivaires spécifiques d'espèces ou communes qui peuvent être responsables de réactions croisées entre différentes espèces de moustiques. Pour exemple, Aed a 1 est présent chez *A. aegypti*, *A. vexans* et *A. albopictus* alors que Aed d 2 est présent chez *Aedes*, *Culex* et *Ochlerotatus triseriatus* [25]. Un autre exemple est celui de *Culex quinquefasciatus* et *Culex fatigans* qui partagent les allergènes Cul q 4, Cul q 5, Cul q 6, Cul q 7 et Cul q 8 [26]. Une réaction croisée entre le moustique (*A. communis*) et le venin d'abeille a été décrite [19]. Des réactions croisées ont également été rapportées entre les moustiques, la guêpe et le taon et seraient liées à la présence de panallergènes tel que l'apyrase, l'antigène 5 et la hyaluronidase [26, 27]. Une réactivité croisée est possible entre les différentes tropomyosines du moustique (*Aedes aegypti*), des

acariens (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis*), des blattes (*Periplatena americana*) et des crevettes (*Litopenaeus vannamei*) [28].



FIGURE 10.3. Morsure de moustique.
Depositphoto.com



FIGURE 10.4. Taon.
Depositphoto.com

Taons

Les taons (figure 10.4) sont des insectes diptères de la famille des *Tabanidae* et du genre *Tabanus*. Trois allergènes sont caractérisés pour l'espèce *Tabanus yao* : Tab y 1 (apyrase), Tab y 2 (hyaluronidase) et Tab y 5 (antigène du groupe 5). Tab y 2 et Tab y 5 peuvent être responsables de réactions croisées avec la guêpe [19].

Simulies

Les simulies (figure 10.5) sont de petites mouches noires réparties dans toutes les régions du monde, principalement dans les régions chaudes ensoleillées et



FIGURE 10.5. Simulie.
Depositphoto.com

humides. Les allergènes ont été identifiés en pathologie vétérinaire : Sim v 1 (antigène 5), Sim v 2 (inhibiteur de la sérine protéase), Sim v 3 et Sim v 4 (α -amylases) [26]. Une réactivité croisée est possible entre les simulies et les culicoïdes, liée à la présence de l'antigène 5 présent dans l'allergène Sim v 1 (simulies) et des Cul n 1 (culicoïdes) [29].

Punaises

La punaise impliquée dans la pathologie chez l'être humain est la punaise de lit (*Cimex lectularius*) (figure 10.6). Leurs sécrétions salivaires contiennent de l'apyrase qui est une protéine inhibitrice de l'agrégation plaquettaire pouvant donner des réactions croisées avec les blattes et les acariens [30]. La nitrophorine (activité vasodilatatrice) et l'acide nitrique sont d'autres allergènes des punaises [26]. Les sécrétions salivaires contiennent aussi de l'éotaxine, de l'IL 8, du GCSF, de l'IL 7, de l'IL 10 et de l'IL 12, ce qui induit le chimiotactisme des éosinophiles et neutrophiles et un effet proinflammatoire [31].

Tiques

Les tiques (figure 10.7) peuvent être vecteurs de maladies infectieuses telles que la maladie de Lyme. Les réactions allergiques sont rares. On distingue 3 familles de tiques : *Ixodidae* (tiques dures telles qu'*Ixodes ricinus* du chien), *Argasidae* (tiques molles telles que *Argas reflexus* du pigeon) et *Nuttalliellidae* (*Nuttalliella namaqua*). La morsure de tique peut s'accompagner d'une sensibilisation IgE-dépendante [32]. Des réactions allergiques systémiques IgE-dépendantes sont possibles après une morsure causée par *Argas reflexus* dont l'allergène majeur *Arg r 1* (la lipocaline) [33]. Les tiques sont porteuses du sucre α -1,3-galactose appelé α -Gal, absent chez l'être humain, qui peut être responsable de réactions allergiques à d'autres allergènes porteurs de l' α -Gal comme la viande



FIGURE 10.6. Punaise de lit.
Depositphoto.com



FIGURE 10.7. Morsure de tique (*Ixodes ricinus*).
Depositphoto.com

rouge ou des médicaments tels que le cétuximab (anticorps monoclonal murin humanisé utilisé pour le traitement de certains cancers colorectaux et ORL métastatiques) (voir [chapitre 9](#)).

Fourmis

Les fourmis ([figure 10.8](#)) appartiennent à l'ordre des Hyménoptères et à la famille des *Formicidae*. Plusieurs espèces de fourmis sont susceptibles d'engendrer des réactions allergiques sévères telles que les *Pachycondyla*, *Myrmecia*, *Solenopsis*, *Tetraponera*, *Odontoponera* [19]. Les protéines allergisantes sont la phospholipase A1 et l'antigène 5 ; des réactions croisées sont possibles entre le venin de *Solenopsis*, celui de la fourmi *Pachycondyla* et le venin des vespides [31].



FIGURE 10.8. Fourmi.

Depositphoto.com



FIGURE 10.9. Chenille processionnaire (*Thaumetopoea pityocampa*).

Depositphoto.com

Chenille processionnaire

La chenille processionnaire (figure 10.9) (*Thaumetopoea pityocampa* et *Thaumetopoea processionea*) possède des poils qui se détachent et se brisent facilement au contact, libérant des protéines dont la thaumétopoéïne qui entraîne une réaction d'histaminolibération au contact de la peau (dermite de contact) et des muqueuses (rhinite, toux, kératite) [31]. Des réactions d'anaphylaxie IgE-dépendantes sont rapportées [34].

Araignées et scorpions

Les espèces d'araignées les plus concernées sont : les veuves noires (*Latrodectus tredecimguttatus*), les loxosceles (*Loxosceles reclusa*), l'araignée à toile enton-

noir d'Australie (*Atrax robustus*) et l'araignée banane du Brésil (*Phoneutria nigriventer*). Les réactions sont plutôt à type d'envenimation. Les réactions allergiques sont rares. Une réactivité croisée entre le venin de scorpion (*Centruroides vittatus*) et celui de la fourmi de feu (*Solenopsis invicta*) a été décrite.

Physiopathologie et manifestations cliniques

Les piqûres, les morsures ou le contact avec des arthropodes peuvent s'accompagner de réactions toxiques, d'envenimation, de troubles de la coagulation et de surinfection des lésions de grattage. Les arthropodes peuvent être vecteurs de pathologies infectieuses pouvant poser de véritables problèmes de santé publique telle que la maladie de Lyme transmise par les tiques. Les réactions allergiques sont rares. L'aspect du point de piqûre ou de morsure ainsi que la réaction provoquée est variable en fonction de l'espèce. Une papule centrée d'un point noir oriente vers une puce; une réaction centrée d'un point hémorragique se voit lors de piqûres par les simulies; la présence de deux points de piqûre ou d'une nécrose témoigne d'une morsure d'araignée. Les morsures de taons sont parfois térébrantes et très douloureuses. Les morsures de simulies souvent indolores, térébrantes, multiples et se situent préférentiellement au niveau des membres inférieurs; elles peuvent provoquer des réactions inflammatoires. La morsure de la punaise de lit et celle de la tique sont indolores.

Réactions non allergiques

Les réactions locales non allergiques sont fréquentes et sont dues à des substances vasoactives. Elles sont généralement à type de papule ou d'érythème prurigineux et moins fréquemment à type de bulle ou de lésion hémorragique. Les lésions sont d'apparition immédiate ou retardée (2 à 6 heures plus tard). Elles peuvent persister quelques jours et s'étendre au niveau locorégional, provoquer un œdème articulaire, une adénopathie ou une fièvre. Le syndrome de Skeeter correspond à une réaction inflammatoire locale non allergique induite par une piqûre de moustique, parfois associée à une fièvre ou des vomissements, de pronostic favorable [35]. La réaction clinique après une morsure d'araignée est variable en fonction de l'espèce. Elle peut entraîner une douleur locale, une envenimation sévère avec manifestations neurovégétatives, cardiaques et des contractures musculaires comme lors d'une morsure par une veuve noire (*Latrodectus tredecimguttatus*), qui libère l' α -latrotoxine, ou une ulcération nécrotique extensive donnant un aspect d'escarre. Une morsure d'araignée peut être mortelle (*Atrax robustus*) [31].

Réactions allergiques

Les réactions allergiques sont rares. Il peut s'agir d'hypersensibilité immédiate IgE-dépendante avec des réactions immédiates et retardées qui apparaissent 2 à 6 heures après la piqûre ou la morsure et persistent jusqu'à 2 jours. Ces réactions sont parfois difficiles à différencier des réactions locales d'origine

histaminique car les manifestations cliniques sont comparables. Cependant, lors d'une réaction allergique, le prurit et l'œdème sont habituellement plus importants et durent plus longtemps.

Les réactions d'hypersensibilité retardée se manifestent par un aspect de prurigo et des lésions eczématiformes, parfois des lésions vésiculeuses, bulleuses, hémorragiques, une fièvre et des arthralgies faisant évoquer un phénomène d'Arthus [26]. Les réactions anaphylactiques systémiques sont rares et doivent faire rechercher une mastocytose. Des réactions allergiques peuvent se produire après :

- l'inhalation de débris de corps d'arthropodes provoquant des allergies respiratoires comme dans l'asthme aux blattes;
- l'inoculation de la salive lors d'une morsure d'arthropode hématophage (moustiques, tiques, taons, punaises);
- l'injection de venin, qui peut provoquer une anaphylaxie (araignées et scorpion);
- le contact avec l'arthropode. L'allergie de contact est plus importante en cas de contact prolongé et répété avec un risque important en cas d'atteinte des muqueuses. L'exemple classique est celui des chenilles processionnaires et de certains papillons.

Diagnostic allergologique

L'anamnèse ne permet pas toujours d'identifier l'arthropode causal. Les tests cutanés et biologiques pour les arthropodes ne peuvent souvent pas être réalisés par défaut d'extraits commerciaux. En cas de réaction systémique sévère, la préparation personnalisée d'un extrait de corps total pour l'exploration allergologique nécessite l'identification préalable de l'arthropode incriminé par le patient et la maîtrise du risque microbiologique s'il est utilisé pour un test cutané. Les dosages d'IgE spécifiques peuvent être réalisés pour la fourmi de feu (*Solenopsis invicta*) (i70), les moustiques (*Aedes communis*) (i71) et les taons (*Tabanus* sp) (i204). La positivité des IgE spécifiques antimoustique peut correspondre à une positivité liée à des groupements glucidiques (CCD) ou à une réaction croisée avec le venin de guêpe (voir chapitre 10). Des tests cutanés avec des extraits de corps entier de fourmi (*Solenopsis*) sont réalisés dans les régions concernées par celle-ci (Amérique du Sud).

Aspects professionnels de l'allergie aux arthropodes

Les réactions d'allergie professionnelle sont soit liées à des piqûres ou morsures par un arthropode (anaphylaxie aux taons, moustiques, similies) ou à l'inhalation d'allergènes (asthme aux larves de moustiques) [36]. Les travailleurs en milieu extérieur sont les plus concernés comme les bûcherons, forestiers,

horticulteurs, maraîchers, agriculteurs, ouvriers, militaires, commerçants, etc. Une réaction allergique aiguë faisant suite à une piqûre d'insecte en milieu professionnel peut faire l'objet d'une indemnisation au titre d'un accident de travail et être reconnue comme maladie professionnelle lorsqu'elle entraîne une incapacité permanente partielle au moins égale à 25 % [36]. Une déclaration en maladie professionnelle est possible en cas d'asthme aux insectes (tableau n° 66 du régime général) ou d'allergie professionnelle aux insectes piqueurs (tableau n° 44 du régime agricole).

Traitement

Mesures d'éviction

La prévention des piqûres ou des morsures d'insecte se fait par le port de vêtements qui couvrent le corps, la mise en place de moustiquaires imprégnées ou non d'insecticides, l'application de répulsifs, l'utilisation d'insecticides, la suppression de points d'eau stagnante et l'éradication des foyers de tiques liés à la présence de pigeons. En cas de morsure de tique, l'extraction de la tique à l'aide d'une pince spéciale doit être faite avec précaution. En cas de contact avec les chenilles processionnaires, il faut retirer les vêtements, nettoyer la peau avec du savon et utiliser un adhésif pour retirer les poils.

Traitement des réactions locales et locorégionales

Les lésions de grattages exposent à un risque de surinfection nécessitant une désinfection locale et des antibiotiques topiques tels que l'acide fusidique. Les antihistaminiques permettent de soulager le prurit. Les corticoïdes sont utilisés en cas de réaction inflammatoire au point de piqûre. Une morsure d'araignée peut nécessiter l'administration de myorelaxants et une surveillance des signes de dysautonomie.

Traitement des réactions anaphylactiques

Le traitement est celui recommandé dans les réactions anaphylactiques (chapitre 4)

Immunothérapie allergénique

L'immunothérapie allergénique (ITA) peut être proposée en cas de réaction allergique systémique avec un mécanisme IgE-dépendant démontré. Des extraits allergéniques sont disponibles sous forme de corps totaux pour certains insectes comme la fourmi rouge mais n'existe pas pour d'autres tels que les moustiques et les taons. L'ITA avec des extraits de corps entier de *Solenopsis* apparaît efficace [37].

Quiz

Les piqûres, les morsures ou le contact avec des arthropodes sont le plus souvent responsables de réactions de mécanisme

Les morsures de tiques peuvent induire une sensibilisation à un sucre, l' α -Gal qui est responsable de réactions allergiques à la et à un
..... : le cétuximab.

Les poils des chenilles processionnaires libèrent des protéines dont la thaumétopoéine, qui entraîne chez l'homme une réaction d'..... au contact de la peau et des muqueuses. Des réactions sont possibles.

Que retenir?

- Les **hyménoptères** responsables de réaction d'allergie sont les **abeilles**, les **bourdons**, les **guêpes** et les **frelons**.
 - Des **allergies croisées** entre les différents hyménoptères sont possibles.
 - Une piqûre d'hyménoptère peut s'accompagner d'une **réaction toxique** et d'une **réaction allergique**.
 - Les réactions locales sont plus fréquentes que les réactions systémiques.
 - L'allergie aux venins d'hyménoptère est la première cause d'**anaphylaxie** chez l'adulte.
 - Elle peut s'intégrer dans le cadre d'un accident de travail ou d'une maladie professionnelle.
 - La **mastocytose**, l' α -tryptasémie héréditaire, les maladies cardiovasculaires et l'âge sont des facteurs de risque.
 - L'**immunothérapie allergénique** aux venins d'hyménoptères est le seul traitement curatif.
- Les piqûres, les morsures ou le contact des **arthropodes** (insectes, arachnides, crustacés et myriapodes) induisent rarement des réactions allergiques.
 - Les morsures de **tiques** peuvent induire une sensibilisation IgE-dépendante à un sucre, l' α -Gal.
 - Les réactions locales non allergiques sont fréquentes.

Références

- [1] Dutau G. Allergie hyménoptères : introduction entomologique et épidémiologique. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2007;47:S15–8.
- [2] Ponvert C. Hyménoptères. Rev Fr Allergol 2012;52:465–9.
- [3] Matysiak J, Matuszewska E, Packi K, Klupczyńska-Gabryszak A. Diagnosis of hymenoptera venom allergy: State of the art, challenges, and perspectives. Biomedicines 2022;10:2170.
- [4] Neukirch C, Thibaut de Menonville C, Laborier F, Elbany C, Van der Brempt X, Nicaise-Roland P. Réactions croisées dans le monde des hyménoptères. Re Fr Allergol 2023;63, 103305.
- [5] Popin E, Jacquier JP, Lambert C. Diagnostic de l'allergie aux venins d'hyménoptères. Rev Fr Allergol 2022;62:44–51.

-
- [6] Bilò MB, Tontini C, Martini M, Corsi A, Agolini S, Antonicelli L. Clinical aspects of hymenoptera venom allergy and venom immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2019;51:244–58.
 - [7] Ruiz-Leon B, Serrano P, Vidal C, Moreno-Aguilar C. Management of double sensitization to Vespids in Europe. *Toxins* 2022;14:126.
 - [8] Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, Durham SR, Frew AJ, Leech SC, et al. Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1201–20.
 - [9] Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy* 2014;69:1397–404.
 - [10] Stoevesandt J, Sturm GJ, Bonadonna P, Oude Elberink JNG, Trautmann A. Risk factors and indicators of severe systemic insect sting reactions. *Allergy* 2020;75:535–45.
 - [11] Blank S, Grosch J, Ollert M, Bilò MB. Precision medicine in hymenoptera venom allergy: Diagnostics, biomarkers, and therapy of different endotypes and phenotypes. *Front Immunol* 2020;11, 579409.
 - [12] Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2018;73:744–64.
 - [13] Patural M, Lambert C, Dzviga C. Diagnostic des allergies aux hyménoptères. Pour une mise à jour des recommandations de bonnes pratiques. *Rev Fr Allergol* 2014;54:469–76.
 - [14] Sturm GJ, Arzt-Gradwohl L, Varga EM. Medical Algorithms: Diagnosis and treatment of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2019;74:2016–8.
 - [15] Jakob T, Müller U, Helbling A, Spillner E. Component resolved diagnostics for hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017;17:363–72.
 - [16] Chatain C, Van der Brempt X. Allergie au venin d'hyménoptère, désordres mastocytaires clonaux et alpha-tryptasémie héréditaire. *Rev Fr Allergol* 2022;62:52–8.
 - [17] Bonadonna P, Bonifacio M, Lombardo C, Zanotti R. Hymenoptera anaphylaxis and C-kit mutations: An unexpected association. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:49.
 - [18] Girodet E, Renaudin JM. Allergie aux venins d'hyménoptères : aspects professionnels et médico-légaux. *Rev Fr Allergol* 2022;62:59–61.
 - [19] Roussel C, Birnbaum J, Van der Brempt X, Neukirch C. Traitement de l'allergie aux venins d'hyménoptères et autres insectes. *Rev Fr Allergol* 2022;62:62–76.
 - [20] Dutau G. Traitements immédiats non conventionnels des piqûres d'insectes. *Rev Fr Allergol* 2016;56:143–5.
 - [21] Roussel C. Dernières recommandations EAACI sur l'immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères : actualisation des connaissances. *Rev Fr Allergol* 2020;60(4):192–4.
 - [22] Van der Brempt X. Allergie aux venins d'hyménoptères : quoi de neuf en dix ans ? *Rev Fr Allergol* 2022;62:3–4.
 - [23] Chabane H, Dzviga C, Lambert C, Sarrazat A, Lefevre S, Vitte J, et al. Recommandations pour la prescription et l'interprétation des examens biologiques utilisables dans le cadre du diagnostic ou du suivi des allergies, disponibles en France. Partie 5 : allergie aux piqûres et morsures d'arthropodes et autres allergies ou pathologies. *Rev Fr Allergol* 2021;61:541–54.
 - [24] Hutt N, Pauli G. Allergie aux insectes piqueurs (hyménoptères exclus). *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1996;36:503–6.
 - [25] Drouet M, Sarre ME, Bonneau JC, Hoppe A. Moustiques et allergie. *Rev Fr Allergol* 2016;56:140–2.
 - [26] Lavaud F, Dutau G. Hypersensibilité aux morsures d'arthropodes hématophages. *Rev Fr Allergol* 2020;60:498–506.
 - [27] Sabbah A, Hassoun S, Drouet M, Lauret MG, Doucet M. Le syndrome guêpe/moustique : extension de l'allergénicité croisée au taon. *Allerg Immunol* 2000;32:16–9.

- [28] Beaudouin E, Poncet P, Lavaud F. Composition des venins d'hyménoptères et de la salive des arthropodes hématophages. *Rev Fr Allergol* 2022;62:18–31.
- [29] Schaffartzik A, Marti E, Cramer R, Rhyner C. Cloning, production and characterization of antigen 5 like proteins from *Simulium vittatum* and *Culicoides nubeculosus*, the first cross-reactive allergen associated with equine insect bite hypersensitivity. *Vet Immunol Immunopathol* 2010;137:76–83.
- [30] Valenzuela JG, Charlab R, Galperin MY, Ribeiro JMC. Purification, cloning, and expression of an Apyrase from the Bed Bug *Cimex lectularius*: A new type of nucleotide-binding enzyme. *J Biol Chem* 1998;273:30583–90.
- [31] Dauptain P, Schwartz C. Piqûres et morsures de fourmis, moustiques, taons, araignées, et autres arthropodes non-hyménoptères. *Rev Fr Allergol* 2022;62:77–84.
- [32] Moneret-Vautrin DA, Beaudouin E, Kanny G, Guérin L, Roche JF. Anaphylactic shock caused by ticks (*Ixodes ricinus*). *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(1 Pt 1):144–5.
- [33] Kleine-Tebbe J, Heinatz A, Gräser I, Dautel H, Hansen GN, Kespohl S, et al. Bites of the European pigeon tick (*Argas reflexus*): Risk of IgE-mediated sensitizations and anaphylactic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:190–5.
- [34] Renaudin JM, Morisset M, Jaquenot S, Allard P, Guilloux L, Kanny G. Anaphylaxie d'origine professionnelle à la chenille processionnaire du chêne. *Rev Med Interne* 2010;31:S69–70.
- [35] Ramirez R, Gables C, Zeoli K. Skeeter syndrome – an uncommon insect bite reaction. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(5, Suppl 1):AB80.
- [36] Renaudin JM. Allergie aux insectes piqueurs et maladie professionnelle. *Rev Fr Allergol* 2010;50:137–40.
- [37] Arseneau AM, Nesselroad TD, Dietrich JJ, Moore LM, Nguyen S, Hagan LL, et al. A 1-day imported fire ant rush immunotherapy schedule with and without premedication. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:562–6.

Allergie aux médicaments et dispositifs médicaux

Mots clés : effet indésirable médicamenteux, hypersensibilité IgE-dépendante ; cytotoxicité dépendante des anticorps ; réaction à complexes immuns ; réaction retardée à médiation lymphocytaire ; processus PI ; pharmacovigilance, matériovigilance.

Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments et dispositifs médicaux constituent une préoccupation courante dans la pratique. Un diagnostic précis et l'identification du produit incriminé dans la réaction allergique est essentiel pour prévenir de futures réactions ainsi que pour identifier des alternatives thérapeutiques sûres. À l'inverse, un diagnostic d'allergie médicamenteuse posé par excès peut priver le patient d'un traitement efficace. Seul un quart des soupçons initiaux de réactions d'hypersensibilité médicamenteuse est confirmé après le bilan allergologique [1].

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit un effet indésirable médicamenteux (EIM) comme une réaction nocive et non intentionnelle à un médicament, qui survient à des doses normalement utilisées chez l'être humain. Les EIM de type A sont prévisibles et dépendants de la dose. Ils représentent environ 80 % des EIM : ce sont des effets secondaires pharmacologiques telles que les hémorragies gastrointestinales consécutives à un traitement par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) [1]. Les EIM de type B sont imprévisibles, indépendants de la dose et représentent 15 à 20 % de l'ensemble des EIM. Il peut s'agir d'une hypersensibilité médicamenteuse à médiation immunologique (allergie médicamenteuse) ou de réactions non immunologiques. Les EIM justifient en France d'un dispositif de veille : le système de pharmacovigilance.

La définition du dispositif médical par le Code de santé publique est : « tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour [...] une ou plusieurs [...] fins médicales [...] et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction

peut être assistée par de tels moyens [2]. » Les dispositifs médicaux sont répertoriés en quatre classes selon leur risque potentiel pour la santé :

- classe I (risque faible) : béquilles, fauteuils roulants, lunettes correctrices, etc.;
- classe IIa (risque potentiel modéré/mesuré) : lentilles de contact, aides auditives, couronnes dentaires, etc.;
- classe IIb (risque potentiel élevé/important) : préservatifs, produits de désinfection pour lentilles, pompes à perfusion, etc.;
- classe III (risque élevé) : prothèses de hanche, implants mammaires, etc.

Comme pour les médicaments, les dispositifs médicaux font l'objet d'une surveillance pendant et après commercialisation : la matériovigilance est assurée en France par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Épidémiologie et facteurs de risque

La fréquence d'admissions à l'hôpital pour EIM est estimée à 3,5 % et l'occurrence de leur survenue au cours de l'hospitalisation à 10,1 % [3]. La majorité des études épidémiologiques portent davantage sur les EIM que spécifiquement sur les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse. La fréquence des réactions allergiques en hospitalisation varie entre 1,8 à 4,2/1 000 hospitalisations [1]. Les médicaments les plus souvent incriminés sont les antibiotiques, les produits de contraste iodés, les anticancéreux et les antiépileptiques. La proportion de réactions allergiques dans les EIM recensés par les systèmes de pharmacovigilance est estimée à 11,6 %. Les facteurs de risque d'allergie médicamenteuse [1] sont :

- l'immunogénicité du médicament qui peut agir comme un haptène, un pro-haptène ou se lier de façon covalente aux récepteurs immuns (PI concept);
- l'administration intermittente ou répétée du médicament;
- le sexe féminin (ratio homme/femme : 1/2);
- certaines infections virales comme le VIH pour des médicaments tels que le cotrimoxazole, l'abacavir ou la névirapine, le virus herpès Epstein-Barr pour l'amoxicilline;
- certains génotypes HLA tels que HLA B*5701 pour l'abacavir dans les populations caucasiennes sont à risque de réactions d'hypersensibilité systémiques caractérisées par une fièvre et/ou une éruption cutanée ainsi que d'autres symptômes traduisant une atteinte multiorgane, HLA B*1502 dans les populations d'Asie du Sud-Est pour la carbamazépine et le risque de SSJ/NET, HLAB*5801 pour l'allopurinol dans les populations asiatiques et européennes et le risque de toxidermies sévères, etc. (tableau 11.1) [4].

Physiopathologie et classification (figure 11.1)

Les différents mécanismes de la classification de Gell et Coombs peuvent être impliqués dans une réaction d'allergie médicamenteuse de type I (IgE-dépendante), de type II (cytotoxicité dépendante des anticorps), de type III (réaction à complexes immuns) et de type IV (réaction retardée à médiation lymphocy-

taire). Un même médicament peut être à l'origine de réactions d'hypersensibilité de différents types. Ainsi, la pénicilline peut induire une réaction d'anaphylaxie IgE-dépendante, une vascularite de mécanisme de type III impliquant des IgM et IgG spécifiques ou un eczéma de contact à médiation cellulaire (type IV).

TABEAU 11.1. Principales associations de susceptibilité HLA avec une molécule médicamenteuse.

Médicament	HLA de susceptibilité	Population concernée	Symptomatologie	Intérêt
Abacavir	B*57:01	Australie Europe Afrique Amérique	DRESS	Forte valeur prédictive
Carbamazépine	B*15:02 A*31:01	Chine Japon Europe	SJS NET RMP	Forte valeur prédictive
Allopurinol	B*58:01 B*15:02	Chine Europe	SJS NET DRESS	Forte valeur prédictive positive

Flucloxacilline et B*57:01, lamotrigine et B*15:02, phénytoïne et B*15:02 ou B*15:13, pénicillamine et DR4, dapson et B*13:01, oxcarbazépine et B*15:02 ou B*40:02 ou DRB*04:03, névirapine et B*35:05 ou DRB1*01, salazosulfapyridine et B*13:01, méthazolamide et B*59:01, phénobarbital et A*01 ou B*13:01, sulfaméthoxazole et A*29 ou B*12 ou DR7.

DRESS : éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*); NET : nécrolyse épidermique toxique; RMP : rash maculopapuleux; SJS : syndrome de Stevens-Johnson.

Aimone-Gastin I. Prédispositions génétiques aux réactions d'HS allergiques aux médicaments. Rev Fr Allergol 2013; 53 : 275-9. Bergmann MM, Villard J, Caubet JC. Prédispositions génétiques dans l'allergie médicamenteuse : importance du HLA. Rev Med Suisse 2014; 10 : 864-8.

La plupart des médicaments sont des composés de faible poids moléculaire qui deviennent immunogènes après liaison à une protéine porteuse endogène (hapténisation). Certaines réactions sont provoquées par la liaison du médicament à un antigène HLA ou à récepteur des lymphocytes T (TCR) : c'est le processus PI (stimulation immunitaire par interaction pharmacologique avec les récepteurs immunitaires HLA ou TCR).

L'approche de la médecine de précision basée sur la présentation clinique et le délai d'apparition des symptômes permet de classer les réactions en 2 phénotypes : immédiat et retardé [5].

Les médicaments peuvent avoir d'autres effets immunotoxiques qui correspondent à l'ensemble des réactions indésirables liées à leurs effets sur le système immunitaire :

- immunosuppression et immunodépression (IgA déprimées par les hydantoïnes);
- immunostimulation (pseudolymphomes induits par les hydantoïnes et la carbamazépine);
- autoimmunité (syndrome lupique induit par les β -bloqueurs);
- dysrégulations immunitaires complexes.

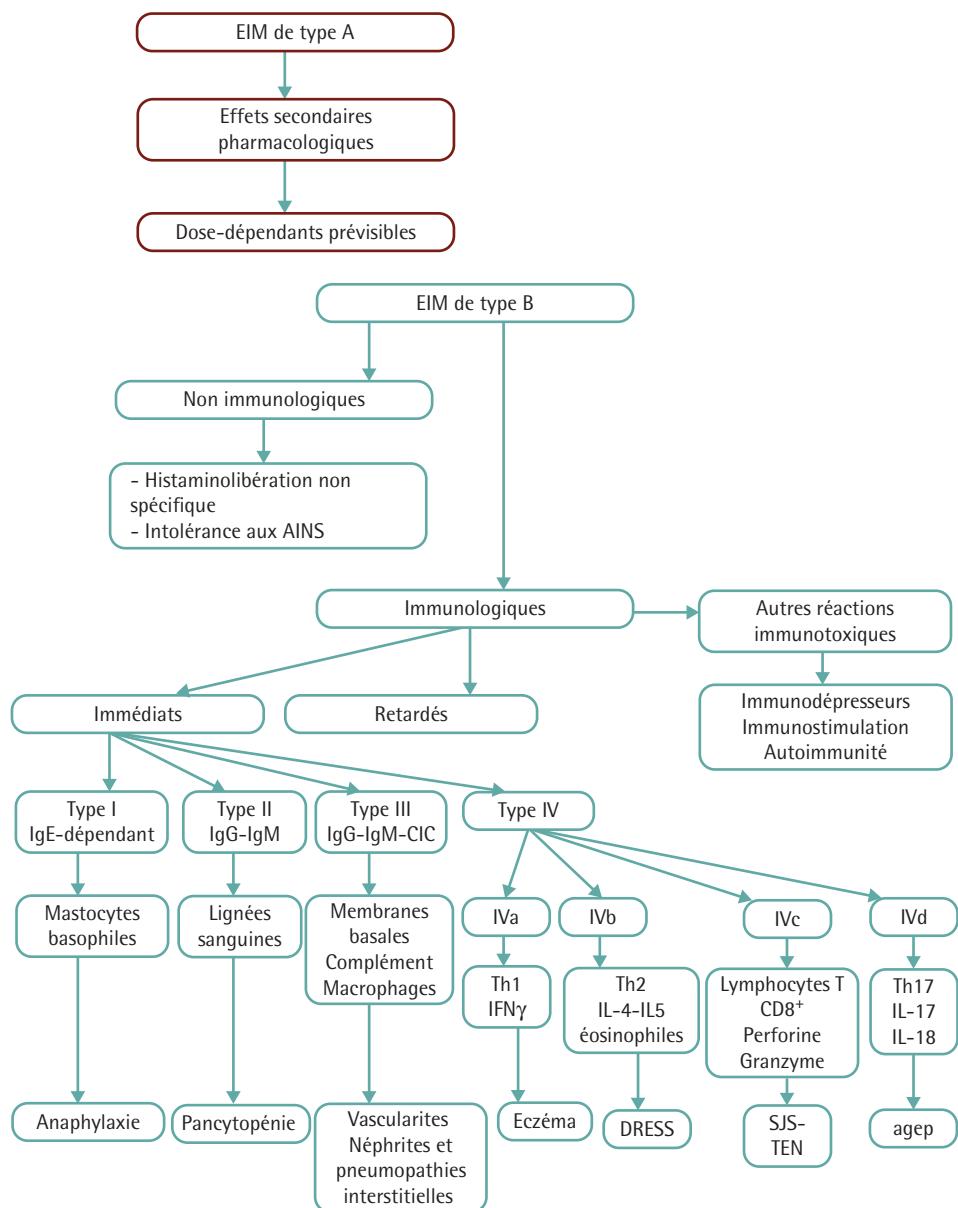


FIGURE 11.1. Mécanismes impliqués dans les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse.

AGEP : pustulose exanthématique aiguë généralisée (*acute generalized exanthematous pustulosis*); AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens; CIC : *containing immune complexes*; DRESS : éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*); EIM : effet indésirable médicamenteux; IFN : interféron; Ig : immunoglobuline; SJS : syndrome de Stevens-Johnson (*Stevens-Johnson syndrome*); TEN : nécrolyse épidermique toxique (*toxic epidermal necrolysis*).

Réactions immédiates

Les réactions d'hypersensibilité immédiate surviennent dans l'heure suivant l'exposition au médicament jusqu'à 6 heures plus tard. Elles se manifestent par des symptômes cutanéomuqueux (flush, prurit, urticaire et/ou angioœdème), respiratoires (toux, bronchospasme) et/ou gastrointestinaux (nausées, vomissements, douleurs abdominales, sensation de diarrhée imminente).

Trois endotypes sont décrits :

- l'activation des mastocytes par les anticorps IgE spécifiques du médicament. La sensibilisation IgE est liée à des expositions antérieures au médicament ou à une réactivité croisée du fait d'épitopes communs au médicament et à d'autres molécules, ce qui explique que la réaction peut survenir à la première exposition au médicament. C'est le cas de l'anaphylaxie à la première utilisation de curares par sensibilisation préalable à la pholcodine présente dans certains sirops antitussifs [6] ou des réactions d'hypersensibilité au cétuximab chez les patients sensibilisés au galactose- α -1,3-galactose (α -Gal) (voir [chapitre 2](#));
- une activation directe des mastocytes non IgE-dépendante : les mastocytes expriment à leur surface des récepteurs couplés à la protéine G (*human G-protein-coupled receptor*, MrgprX2) pouvant être activés par des molécules porteuses d'un motif THIQ (tétra-hydro-isoquinoline) comme certains curares (sauf la succinylcholine), les fluoroquinolones, la vancomycine, la morphine et l'icatibant. Cette voie est incriminée dans les réactions aux médicaments survenant au cours de la mastocytose;
- l'inhibition de la cyclo-oxygénase-1 (COX1) dans les intolérances à l'aspirine et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui favorisent la synthèse de leucotriènes ([figure 11.2](#)).

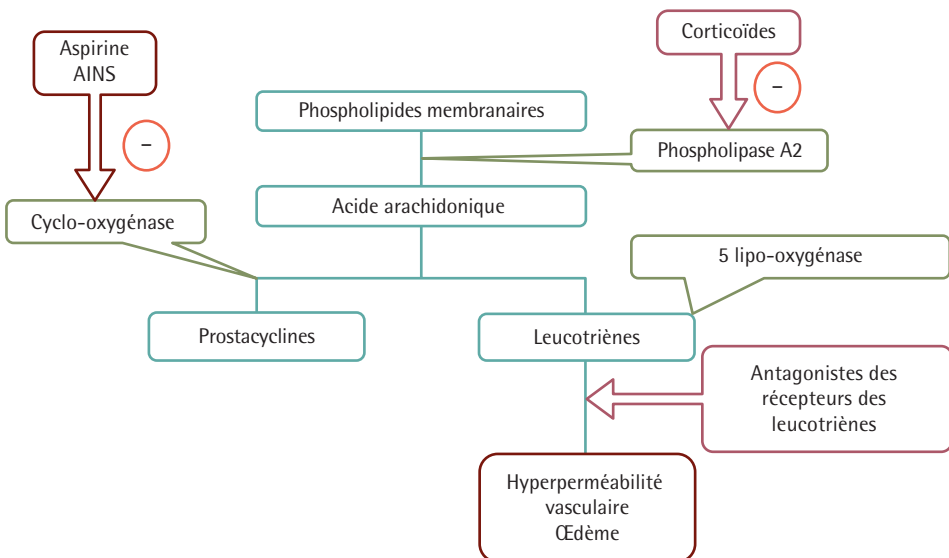


FIGURE 11.2. Hypersensibilité par anomalie du métabolisme de l'acide arachidonique.

Réactions retardées

Les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse retardée surviennent plusieurs jours voire semaines après l'initiation du traitement. Les manifestations cliniques sont hétérogènes et peuvent être subdivisées en deux catégories :

1. atteinte isolée d'un organe ;
2. atteinte systémique touchant plusieurs organes.

Les réactions cutanées constituent l'expression clinique la plus fréquente. La survenue des symptômes dépend d'une activation lymphocytaire T. L'intervalle est classiquement de 7 à 10 jours mais ces réactions peuvent survenir plus rapidement (24–48 heures) en cas de réexposition.

Tableaux cliniques

Urticaire, angioedème, anaphylaxie

L'urticaire et l'angioedème dans l'hypersensibilité allergique médicamenteuse surviennent généralement dans l'heure suivant l'administration de la molécule. L'anaphylaxie correspond à une forme sévère d'hypersensibilité immédiate caractérisée par une atteinte systémique (digestive, respiratoire, cardiovasculaire) avec ou sans urticaire/angioedème, pouvant aboutir au collapsus et au décès. Les principaux médicaments responsables de ce type de réactions sont les antibiotiques β -lactamines (pénicillines, céphalosporines) et les AINS. Dans le contexte d'une induction d'anesthésie générale, les curares sont les médicaments les plus fréquemment en cause, suivis par les antibiotiques (antibioprophylaxie) puis les colorants (utilisés pour le repérage du ganglion sentinelle en chirurgie carcinologique) et le latex [7]. Lorsque le médicament est administré par voie intraveineuse, la réaction survient plus rapidement que par voie orale.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les gliptines peuvent être responsables d'angioedèmes, parfois plusieurs années après l'initiation du traitement (voir [chapitre 8](#)). Le mécanisme est lié à une altération pharmacologique du catabolisme de la bradykinine entraînant ainsi une augmentation de son taux plasmatique. Une alternative à ces molécules doit alors être envisagée en sachant que des récives d'angioedèmes peuvent persister 6 mois après l'arrêt des médicaments.

Toxidermies médicamenteuses

Les réactions cutanées médicamenteuses graves (RCMG) comprennent le syndrome de Stevens-Johnson (*Stevens-Johnson syndrome* [SJS]), la nécrolyse épidermique toxique (*toxic epidermal necrolysis* [TEN]), le syndrome d'hypersensibilité induite par les médicaments (SHM), l'éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (*drug reaction*

with eosinophilia and systemic symptoms [DRESS]) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (*acute generalized exanthematous pustulosis* [AGEP]) (voir [chapitre 8](#)). Le délai d'apparition moyen d'une RCMG est de 4 semaines.

Réactions médicamenteuses systémiques

Certains médicaments peuvent induire des réactions systémiques sévères avec fièvre, adénopathies, hépatite cytotoxique et exanthèmes, voire colite, pancréatite ou pneumopathie interstitielle. Elles sont fréquemment associées à une hyperéosinophilie ($> 1,5$ G/L) et une lymphoblastose (> 2 %). Les éruptions avec éosinophilie et symptômes systémiques sont appelées DRESS. Les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse peuvent débuter jusqu'à 10 semaines après la mise en route du traitement et persister après l'arrêt du médicament. Il existe un lien entre la survenue de ces réactions et des infections virales (HHV6, VIH).

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse multiple

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse multiple est défini comme une hypersensibilité médicamenteuse confirmée à au moins 2 médicaments sans parenté chimique et pharmacologique. La physiopathologie de ce syndrome n'est pas entièrement élucidée. La clinique évoque plutôt une hypersensibilité retardée; 30 à 40 % des patients atteints de formes sévères possèdent des lymphocytes T circulants capables de réagir à l'antigène via un mécanisme d'interaction pharmacologique directe (PI concept) [8]. Une large étude de prévalence indique que ce syndrome représenterait 2,5 % de l'ensemble des suspicions d'hypersensibilité médicamenteuse et 0,5 % des cas confirmés [9]. Les facteurs de risque sont le sexe féminin, l'âge avancé, l'obésité, l'urticaire chronique, les maladies autoimmunes, les comorbidités associées et des antécédents d'hospitalisations fréquentes. Ce syndrome est par ailleurs associé à un profil anxiodépressif, justifiant une prise en charge spécifique [10].

Autres atteintes organiques

Certains médicaments peuvent induire des atteintes isolées d'organe : hépatite isolée, néphrite interstitielle, atteinte pulmonaire interstitielle (nitrofurantoïne [Furadantine®]), pancréatite.

Particularités pédiatriques

Les infections virales sont un cofacteur fréquent des éruptions cutanées médicamenteuses de l'enfant.

Diagnostic

Le cheminement diagnostique se fonde sur l'histoire clinique sur la base d'un algorithme (figure 11.3) [11].

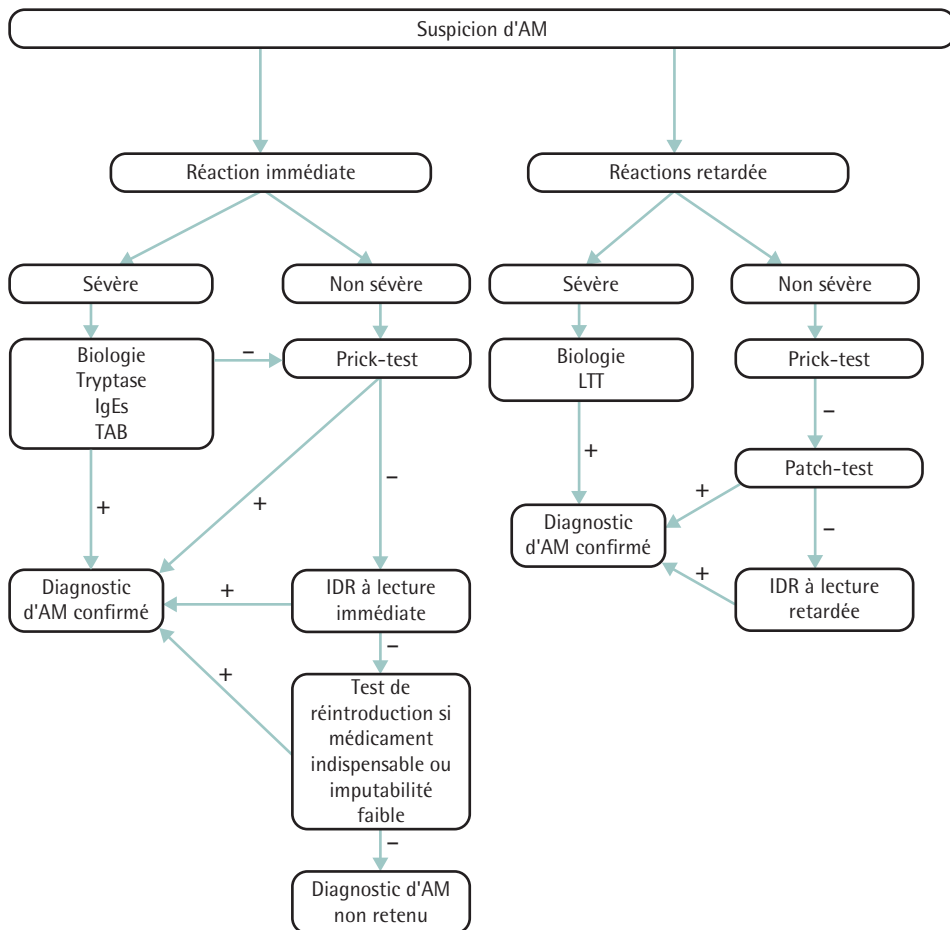


FIGURE 11.3. Algorithme diagnostique de l'hypersensibilité immédiate et retardée.
 AM : allergie médicamenteuse; IDR : intradermoréaction; IgEs : immunoglobuline E spécifique; LTT : test de transformation lymphocytaire (*lymphocyte transformation test*); TAB : test d'activation des basophiles.

Interrogatoire et examen clinique

Toute suspicion de réaction d'hypersensibilité médicamenteuse conduit à arrêter immédiatement le traitement en cours. En cas d'atteinte cutanée, il est utile que les lésions soient photographiées pour aider au diagnostic dermatologique et au suivi de l'évolution. Le médecin consignera toutes les prises médicamenteuses et leur chronologie dans les heures et les jours suivant l'apparition des symptômes. La qualité des informations transmises par la suite à l'allergologue

permet d'orienter au mieux vers la nature de la réaction et l'imputabilité de tel ou tel médicament en cas de prises multiples et/ou successives. Les facteurs de risque associés seront précisés : comorbidité cardiovasculaire, urticaire chronique, asthme, diabète, contexte infectieux, mastocytose, antécédents personnels d'allergie médicamenteuse et antécédents familiaux. Des cofacteurs de la réaction comme la prise d'alcool ou l'exercice physique doivent être recherchés. Il est utile de recenser les autres produits utilisés lors du traitement : latex, désinfectants (chlorhexidine) et excipients. Il convient de proposer une consultation allergologique aussi proche que possible de l'accident.

Pendant cette phase sera déterminé le score d'imputabilité de pharmacovigilance qui se base sur l'évaluation de 8 critères répartis en 3 groupes (chronologique, sémiologique, bibliographique) [12].

Le score d'imputabilité intrinsèque associe le score chronologique et le score sémiologique.

Le score chronologique comprend 3 critères évalués en C1 (douteux); C2 (plausible); C3 (vraisemblable) :

- délai d'apparition de l'effet indésirable;
- évolution de l'effet indésirable;
- réapparition ou non de l'effet indésirable, en cas de réadministration.

Le score sémiologique repose sur 4 critères évalués en S1 (douteux); S2 (plausible); S3 (vraisemblable) :

- la présence ou non, d'une ou plusieurs autres causes non médicamenteuses à la survenue de l'événement;
- l'existence d'un tableau clinique ou biologique caractéristique de l'effet indésirable avec le médicament suspecté;
- l'existence d'un ou de plusieurs facteurs favorisant la survenue de cet effet indésirable;
- les résultats de tests spécifiques fiables en faveur de la responsabilité du médicament dans la survenue de l'effet indésirable.

Le score d'imputabilité extrinsèque ou bibliographique évalue la notoriété de l'effet indésirable avec le médicament par le biais de l'étude des données bibliographiques.

Il comporte 4 degrés :

1. aucune référence dans la littérature;
2. publications rares et incertaines;
3. effets indésirables référencés ou largement publiés, dans les ouvrages de référence ou bases de données bibliographiques;
4. effets indésirables attendus dont la nature, la gravité et l'évolution correspondent aux informations décrites dans le résumé des caractéristiques du produit.

Tests cutanés

Le bilan des réactions immédiates et retardées peut s'appuyer sur la réalisation de tests cutanés à lecture immédiate (prick-tests, intradermoréactions) et retardée (patch-tests, intradermoréactions) selon le tableau clinique (figures 11.4 et 11.5). Ces tests sont réalisés par l'allergologue dans de strictes conditions



FIGURE 11.4. Prick-test positif au céfaclor (céphalosporine de première génération).



FIGURE 11.5. Patch-test positif à un produit de contraste iodé (iohexol).

d'hygiène et de sécurité. Il est recommandé d'effectuer les tests cutanés au moins 4 semaines après la réaction immédiate, voire 6 à 12 semaines après une réaction retardée. La sensibilité des tests diminue 6 mois après la réaction aiguë. La réactivité cutanée due à une réaction lymphocytaire pourraient persister plus de 20 ans après la réaction.

Pour les tests à lecture immédiate, les concentrations non irritatives ont été déterminées pour un certain nombre de molécules dont les β -lactamines, les médicaments peropératoires, les sels de platine, les produits iodés de contraste, les héparines [13]. Pour d'autres médicaments, les concentrations non irritatives ne font pas l'objet de consensus. Certaines molécules comme les quinolones peuvent donner des résultats faussement positifs par histaminolibération non spécifique.

Tests biologiques

Au cours de la phase aiguë, le test biologique recommandé dans les réactions immédiates est le dosage de la tryptase sérique qui, lorsqu'il est positif, est un argument en faveur d'une dégranulation mastocytaire. Dans les réactions retardées, il conviendra de réaliser une numération de formule sanguine à la recherche d'une éosinophilie, de lymphoblastes ou d'une pancytopenie, un dosage des enzymes hépatiques, évaluer la fonction rénale, doser les marqueurs de l'inflammation, en particulier la CRP, pour évaluer l'impact systémique de la réaction. La recherche de cofacteurs viraux est recommandée.

Les tests *in vitro* comportent la recherche d'IgE spécifiques et les tests d'activation des basophiles pour les réactions immédiates, les tests de transformation lymphocytaire pour les réactions retardées [14]. Ils peuvent être utiles en amont des tests cutanés pour les patients à haut risque (fragilité, antécédent de réaction sévère) et lorsque les tests cutanés ne sont pas réalisables. Ils sont réalisés à distance de la phase aiguë en raison de l'anergie temporaire des cellules impliquées dans la réaction allergique.

Les dosages d'IgE spécifiques anti-médicaments sont disponibles pour quelques molécules. Leur valeur diagnostique est variable. L'interprétation des résultats doit tenir compte du délai entre la dernière réaction et l'exploration allergologique car les IgE spécifiques peuvent être indétectables lorsque la réaction date de plusieurs années. Face à une suspicion d'allergie peranesthésique, la recherche d'IgE spécifiques des ammoniums quaternaires, du thiopental, du latex, de la chlorhexidine et de la protamine est utile au diagnostic en complément des tests cutanés [14].

Les tests d'activation des basophiles sont utiles pour le diagnostic des réactions d'hypersensibilité immédiate et le suivi d'un protocole d'accoutumance médicamenteuse [15].

Le typage HLA de certaines réactions d'hypersensibilité retardée graves est un examen biologique prédictif d'allergie à un médicament et contribue au diagnostic. Il est recommandé pour certains médicaments : abacavir, carbamazépine, allopurinol, lamotrigine, phénytoïne, pénicillamine, dapsone,

oxcarbazépine, névirapine, salazosulfapyridine, méthazolamide, phénobarbital, sulfaméthoxazole.

Le test de transformation lymphocytaire est réalisé par des laboratoires experts. Il peut être utile au diagnostic étiologique des réactions d'hypersensibilité retardée, en particulier lorsque la réalisation des tests cutanés comporte un risque.

Tests de réintroduction

Si l'histoire clinique et les tests cutanés ne permettent pas de conclure à l'imputabilité du médicament, l'allergologue peut proposer un test de réintroduction avec le consentement éclairé du patient et de ses responsables légaux s'il s'agit d'un mineur. À l'exception de l'intolérance à l'aspirine et aux AINS, la réintroduction d'un médicament n'est pas utilisée dans un but diagnostique. Elle est utilisée pour les médicaments dont l'imputabilité paraît faible dans l'objectif d'en autoriser le réemploi en démontrant l'absence de réaction. L'administration du médicament est réalisée à doses progressivement croissantes, si possible, en double aveugle versus placebo. Il est contre-indiqué chez les personnes ayant présenté une toxidermie sévère ou une atteinte organique.

Traitement

Symptomatique

Le traitement consiste en premier lieu à interrompre le médicament suspect de la réaction. Concomitamment sera instauré le traitement symptomatique selon le type de réaction présentée. Les réactions sévères justifient une hospitalisation.

Éviction

Au terme du bilan, l'allergologue remettra au patient une carte d'allergie spécifiant la molécule responsable (dénomination commune internationale), le type de la réaction, la sévérité, les modalités du bilan ayant abouti au diagnostic, les réactivités croisées potentielles et les alternatives thérapeutiques possibles.

La déclaration d'un effet indésirable médicamenteux doit être faite par le médecin au centre de pharmacovigilance (<https://ansm.sante.fr/page/liste-des-centres-regionaux-de-pharmacovigilance>).

Accoutumance

Lorsqu'une affection rend indispensable un traitement connu pour être responsable de réactions d'hypersensibilité immédiate chez un patient, un protocole d'accoutumance peut être proposé. Ce protocole de désensibilisation vise à induire un état temporaire de tolérance. Il consiste à administrer des doses croissantes du médicament concerné sur une courte période (de quelques

heures à quelques jours) jusqu'à atteindre la dose thérapeutique cible. Il s'agit d'une procédure à risque utilisée uniquement chez les patients pour lesquels les alternatives sont moins efficaces ou non disponibles après une analyse risque/bénéfice soigneuse. Cette technique est réalisée sous surveillance médicale stricte, en milieu hospitalier. La désensibilisation est principalement pratiquée dans les réactions IgE-dépendantes, mais également dans des réactions anaphylactiques pour lesquelles la présence d'IgE spécifiques au médicament n'a pas été démontrée. La désensibilisation induit un état de tolérance temporaire qui ne peut être maintenu que par l'administration continue du médicament. Une reprise du protocole est nécessaire en cas d'interruption de la prise régulière du médicament. Ainsi, pour des traitements tels que la chimiothérapie dont l'intervalle entre les cycles est de plusieurs semaines, la procédure doit être répétée à chaque nouveau cycle. Ces protocoles aboutissent à une hyporéactivité transitoire des cellules cibles (mastocytes/basophiles) permettant l'administration du médicament. Des protocoles d'accoutumance ont été mis au point chez les patients présentant des réactions allergiques aux antibiotiques, aux insulines, aux sulfamides, aux agents chimiothérapeutiques comme les sels de platine [16].

Quiz

Les allergies médicamenteuses sont des de type B. Le diagnostic par excès d'hypersensibilité médicamenteuse peut priver le patient de l'utilisation d'un médicament nécessaire à son traitement. des suspicions de réactions d'hypersensibilité médicamenteuse n'est pas confirmé après le bilan allergologique. Par contre, un diagnostic précis est essentiel pour de futures réactions. Le protocole d'accoutumance rapide induit un état temporaire de au médicament auquel la personne est allergique et qui est indispensable à son traitement. Il est principalement utilisé dans les réactions

Que retenir ?

- L'identification du médicament ou dispositif médical impliqué dans la réaction allergique est essentielle pour **prévenir la récurrence** et **identifier des alternatives thérapeutiques** sûres.
- Un diagnostic d'allergie médicamenteuse posé par excès peut priver le patient d'un traitement efficace.
- Différents mécanismes sont impliqués : hypersensibilité de type I (**IgE-dépendante**), de type II (**cytotoxicité dépendante des anticorps**), de type III (**réaction à complexes immuns**), de type IV (**réaction retardée à médiation lymphocytaire**), **processus PI** (stimulation immunitaire par interaction pharmacologique avec les récepteurs immunitaires HLA ou TCR).
- La survenue d'un effet indésirable médicamenteux doit être déclarée au centre de **pharmacovigilance**.

Fiche pratique

Points-clés face à une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse

- Interrompre la prise du ou des médicaments suspects.
- Ne pas poser un diagnostic systématique d'allergie pour toute réaction lors d'une prise médicamenteuse.
- Décrire la réaction dans le carnet de santé et le dossier médical du patient, signaler le médicament suspecté et les médicaments pris de façon concomitante.
- Faire une déclaration d'EIM au centre de pharmacovigilance.
- Prescrire un bilan allergologique pour prévenir de futures réactions et identifier des alternatives thérapeutiques sûres.
- Poser un diagnostic par excès peut grever ultérieurement l'accès à des traitements nécessaires, voire indispensables.
- Envisager un protocole d'accoutumance rapide dans une unité hospitalière spécialisée si la prise d'un médicament à l'origine de la réaction anaphylactique est indispensable.

Références

- [1] Thong BYH, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011 ;71:684–700.
- [2] Article L5211-1. Code de la santé publique (www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000046126069).
- [3] Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: A review of recent observational studies. *Drug Saf* 2015;38:437–53.
- [4] Kim SH, Ye YM, Palikhe NS, Kim JE, Park HS. Genetic and ethnic risk factors associated with drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:280–90.
- [5] Muraro A, Lemanske Jr RF, Castells M, Torres MJ, Khan D, Simon HU, et al. Precision medicine in allergic disease—food allergy, drug allergy, and anaphylaxis – PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy. *Asthma and Immunology Allergy* 2017;72:1006–21.
- [6] Mertes PM, Petitpain N, Tacquard C, Delpuech M, Baumann C, Malinovsky JM, et al. Pholcodine exposure increases the risk of perioperative anaphylaxis to neuromuscular blocking agents: the ALPHO case-control study. *Br J Anaesth* 2023;131:150–8.
- [7] Tacquard C, Collange O, Gomis P, Malinovsky JM, Petitpain N, Demoly P, et al. Anaesthetic hypersensitivity reactions in France between 2011 and 2012: the 10th GERAP epidemiologic survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017;61:290–9.
- [8] Pichler WJ, Srinoulprasert Y, Yun J, Hausmann O. Multiple drug hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol* 2017;172:129–38.
- [9] Landry Q, Zhang S, Ferrando L, Bourrain JL, Demoly P, Chiriac AM. Multiple Drug hypersensitivity syndrome in a large database. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:258–266.e1.
- [10] Blumenthal KG, Li Y, Acker WW, Chang Y, Banerji A, Ghaznavi S, et al. Multiple drug intolerance syndrome and multiple drug allergy syndrome: Epidemiology and associations with anxiety and depression. *Allergy* 2018;73:2012–23.
- [11] Rodríguez-Pérez R, De las Vecillas L, Cabañas R, Bellón T. Tools for etiologic diagnosis of drug-induced allergic conditions. *Int J Mol Sci* 2023;24:12577.
- [12] Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégaud B. Imputabilité en pharmacovigilance : de la méthode française originelle aux méthodes réactualisées. *Thérapies* 2016;71:171–8.

-
- [13] Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68:702–12.
 - [14] Chabane H, Klingebiel C, Dalampira G, Sarrat A, Lefevre S, Dzviga C, et al. Recommandations pour la prescription et l'interprétation des examens biologiques utilisables dans le cadre du diagnostic ou du suivi des allergies, disponibles en France. *Texte court Rev Fr Allergol* 2021;61:436–58.
 - [15] Luyasu S, Hougardy N, Hasdenteufel F, Jacquenet S, Weber E, Moneret-Vautrin A, et al. Choc anaphylactique à l'insuline humaine recombinante : suivi d'un protocole d'accoutumance par tests d'activation des basophiles. *Rev Med Interne* 2011;32:39–42.
 - [16] Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement. *Allergy* 2010;65:1357–66.

Traitement médicamenteux des maladies allergiques

Mots clés : adrénaline ; antihistaminiques ; antileucotriènes ; β 2-agonistes ; anticholinergiques ; bronchodilatateur ; corticoïdes ; cromones ; biothérapies ; immunothérapie allergénique.

Adrénaline

Mode d'action

L'anaphylaxie s'accompagne d'une libération systémique brutale de médiateurs inflammatoires issus des mastocytes et/ou des basophiles qui peut entraîner une vasodilatation périphérique avec une perméabilité vasculaire, un choc cardiovasculaire, un bronchospasme sévère, un œdème obstructif des voies aériennes supérieures. La réaction anaphylactique peut être fatale si elle n'est pas traitée rapidement [1]. L'adrénaline permet de stabiliser rapidement la fonction circulatoire et respiratoire. En stimulant les récepteurs α -1, elle induit une vasoconstriction périphérique, augmente la pression systolique et diastolique, permet de lutter contre l'hypotension et l'œdème des muqueuses. En stimulant les récepteurs β -1, elle augmente la fréquence cardiaque et la contractilité myocardique. Elle induit un effet bronchodilatateur et anti-inflammatoire en stimulant les récepteurs β -2.

Indications

Les sociétés savantes nationales et internationales recommandent l'utilisation d'adrénaline par voie intramusculaire en utilisant des dispositifs autoinjecteurs chez les patients présentant un risque de réaction anaphylactique grave [2]. L'adrénaline est le traitement de première intention lors de la prise en

charge en urgence d'une l'anaphylaxie [3]. Elle doit être administrée le plus précocement possible. Il n'existe pas de contre-indication absolue au traitement par adrénaline chez un patient présentant une anaphylaxie, y compris chez les personnes âgées et les patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire préexistante.

Selon les recommandations européennes [3], les indications absolues pour la prescription d'adrénaline autoinjectable sont :

1. les antécédents d'anaphylaxie aux aliments, au latex, aux aéroallergènes ;
2. les antécédents d'anaphylaxie induite par l'exercice ;
3. les antécédents d'anaphylaxie idiopathique ;
4. l'asthme persistant non contrôlé ou modéré à sévère coexistant avec une allergie alimentaire (en dehors du syndrome oral pollen-aliment) ;
5. l'allergie aux venins d'hyménoptères chez les adultes ayant déjà présenté des réactions systémiques (ne recevant pas d'immunothérapie allergénique) et les enfants présentant des réactions systémiques autres que cutanéomuqueuse (recevant ou pas une immunothérapie allergénique),
6. un trouble mastocytaire ou une tryptasémie basale élevée et toute réaction systémique antérieure aux piqûres d'insectes (recevant ou pas une immunothérapie allergénique).

Il convient également d'envisager de prescrire au moins un autoinjecteur d'adrénaline en présence d'au moins un des facteurs supplémentaires suivants :

1. antécédent de réaction allergique légère à modérée à l'arachide et/ou aux fruits à coque ;
2. adolescent ou jeune adulte souffrant d'une allergie alimentaire ;
3. éloignement de l'aide médicale et réaction allergique légère à modérée antérieure à un aliment, un venin, au latex ou à un aéroallergène ;
4. antécédent de réaction allergique légère à modérée à des traces d'aliments.

Mode d'administration

L'adrénaline est administrée par voie intramusculaire au niveau de la partie antérieure et externe de la cuisse. La voie intramusculaire est privilégiée par rapport à la voie sous-cutanée car elle a une meilleure pharmacocinétique avec un pic plasmatique plus rapide [4]. Celui-ci apparaît en moins de 10 minutes pour voie intramusculaire et en plus de 30 minutes en moyenne par voie sous-cutanée. La voie intramusculaire est aussi privilégiée par rapport à la voie intraveineuse qui induit plus d'effets indésirables [1]. L'adrénaline intramusculaire est administrée à la dose de 0,01 mg/kg de poids corporel jusqu'à une dose totale maximale de 0,3 mg chez l'enfant et 0,5 mg chez l'adulte [5]. L'adrénaline existe sous forme d'ampoules (1 mg/mL) nécessitant une manipulation pour le remplissage de la seringue et le montage de l'aiguille ainsi que sous la forme d'un dispositif autoinjectable prérempli « stylo » et prêt à l'emploi permettant une administration intramusculaire de l'adrénaline. Il existe plusieurs dispositifs autoinjectables d'adrénaline (figure 12.1). Ces dispositifs sont prescrits dans la trousse d'urgence et sont utilisés par le patient en cas de réaction

NOM

Prénom

ALLERGIES

TROUSSE D'URGENCE

Date de péremption

1. Adrénaline

2. Bronchodilatateur + Chambre d'inhalation

3. Antihistaminique

4. Divers

EPIPEN

JEXT

ANAPEN

EMERADE

UNE REACTION ALLERGIQUE PENDANT OU JUSTE APRES UN REPAS

J'EVALUE IMMEDIATEMENT LA GRAVITE DE LA REACTION

La REACTION est GRAVE

si 1 seul de ces signes parmi

- Ma voix change
- Je respire mal, je siffle, je tousse
- J'ai très mal au ventre, je vomis
- Mains, pieds, cuir chevelu me démangent
- Je me sens mal ou bizarre
- Je fais un malaise
- Autres signes:

Cela peut être encore plus grave si plusieurs de ces signes sont associés

La REACTION est MODEREE

si 1 seul de ces signes parmi

- Ma bouche pique, mes lèvres gonflent
- Mes yeux piquent, mon nez coule
- Des plaques rouges qui démangent
- J'ai un peu mal au ventre
- et j'ai envie de vomir
- Autres signes:

MAIS JE PARLE et RESPIRE BIEN

LES BONS REFLEXES

1. Allonger l'enfant ou le laisser 1/2 assis en cas de gêne respiratoire

2. Injecter dans la face antéro-externe de la cuisse

3. Puis appeler SAMU (15 ou 112)

4. Si gêne respiratoire: Inhaler avec la chambre d'inhalation

jusque 4 à 10 bouffées, à répéter selon gêne après 10 à 15 minutes.

5.

En attendant les secours, une 2^e INJECTION de peut être faite si les symptômes persistent après 5 minutes ou plus.

LES BONS REFLEXES

1.

2.

3. Surveiller l'enfant jusqu'à disparition des symptômes

4. Prévenir les parents, contacter le médecin.

EN L'ABSENCE D'AMELIORATION J'EVALUE DE NOUVEAU LA GRAVITE DE LA REACTION

Date

Nom du médecin - Signature

FIGURE 12.1. Modèle de protocole de soins d'urgence en cas d'allergie modérée à sévère chez l'enfant.

Pouessel G, Morisset M, Schoder G, Santos C, Villard-Truc F, Just J, et al. Actualisation de la conduite à tenir en cas d'urgence allergique chez l'enfant et l'adolescent. Position des groupes de travail « Allergie en milieu scolaire », « Allergie alimentaire », sous l'égide de la Société française d'allergologie. Rev Fr Allergol 2020; 60 : 83-9.

allergique sévère. La Haute Autorité de santé et la Société française de médecine d'urgence recommandent de prescrire 2 dispositifs autoinjectables d'adrénaline par trousse d'urgence [6]. Le patient et son entourage doivent bénéficier d'une éducation thérapeutique pour reconnaître les circonstances d'utilisation des stylos d'adrénaline, le maniement de ces dispositifs ainsi que la dose et le lieu d'administration. Un protocole de soins d'urgence (voir fiche pratique, chapitre 4) est remis et expliqué au patient et à son entourage. Le patient devra vérifier régulièrement la date de péremption de l'adrénaline et la conserver à une température inférieure à 25 °C [7].

L'adrénaline en dispositif autoinjectable est recommandée par la EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique) à la dose de 0,15 mg chez les patients ayant un poids compris entre 7,5 et 25 kg et à la dose de 0,3 mg à partir de 25 kg de poids corporel [3]. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France prévoit l'utilisation de l'adrénaline autoinjectable à la dose de 0,15 mg pour les patients (enfants) entre 15 et 30 kg, et à la dose de 0,3 mg pour les patients de plus de 30 kg [8]. Un dispositif contenant 0,5 mg d'adrénaline peut être proposé aux personnes pesant plus de 60 kg. Chez les patients

nécessitant des doses répétées d'adrénaline, celles-ci doivent être administrées à au moins 5 minutes d'intervalle. En cas d'échec de la voie intramusculaire, l'adrénaline peut être administrée par voie intraveineuse avec une surveillance cardiocirculatoire appropriée. Par voie intraveineuse, la Société française d'anesthésie et de réanimation recommande des bolus initiaux de 10 à 200 µg en fonction de la sévérité de la réaction, relayés par une perfusion continue de 0,05 à 0,1 µg/kg/min. La posologie est ajustée en fonction de la réponse clinique pour limiter les effets indésirables [5].

Effets indésirables

Des effets secondaires fréquents mais bénins à l'administration d'adrénaline peuvent apparaître à type de pâleur, de palpitations, de céphalées ou de tremblements. Ils sont à différencier des signes d'anaphylaxie pouvant amener à injecter de nouvelles doses [9]. L'adrénaline intraveineuse à forte dose peut provoquer une hypertension, une ischémie myocardique, des arythmies potentiellement mortelles, un œdème pulmonaire ou une hémorragie cérébrale. Ces risques sont plus fréquents chez les patients âgés ou porteurs d'une pathologie artérielle ou cardiaque, et en cas de prise d'antidépresseurs tricycliques, d'inhibiteurs de la monoamine oxydase ou chez les cocaïnomanes. L'anaphylaxie peut s'accompagner d'aspects cliniques cardiovasculaires particuliers :

1. spasme coronarien de mécanisme allergique ou syndrome de Kounis-Zavras, pour lequel l'administration d'adrénaline peut aggraver l'ischémie ainsi que le vasospasme coronarien et induire des arythmies ;
2. syndrome de tako-tsubo, qui est une cardiomyopathie correspondant à une sidération myocardique après un stress émotionnel induit par les catécholamines endogènes que l'adrénaline peut aggraver ou induire [10].

En milieu hospitalier, une surveillance électrocardiographique lors d'une réaction anaphylactique avant, pendant et après l'administration d'adrénaline permet de dépister ces situations cliniques et d'adapter la prise en charge de l'anaphylaxie.

Le glucagon peut être utilisé en cas de choc anaphylactique, ne répondant pas à l'adrénaline, chez les patients traités par β-bloquants. La dose est de 1 à 5 mg

par voie intraveineuse, sur 5 minutes, puis avec un relais en perfusion continue de 5 à 15 µg/min [5].

Antihistaminiques

Mode d'action

L'histamine est l'un des principaux médiateurs de la réaction allergique IgE-dépendante via son récepteur H_1 (cf. chapitre immunologie). L'histamine a différentes actions qui varient en fonction du type de récepteur histaminique impliqué (H_2 , H_3 , H_4) expliquant les effets secondaires associés à la prise de certains antihistaminiques. Ces médicaments sont des agonistes inverses spécifiques du récepteur H_1 de l'histamine qui permettent de le maintenir à l'état inactif et s'opposant ainsi aux effets de l'histamine au niveau de la peau, des vaisseaux, des muqueuses conjonctivales, nasales, bronchiques et intestinales [11]. Les antihistaminiques réduisent l'inflammation allergique en inhibant la libération des cytokines, des leucotriènes et des prostaglandines [12]. Ils sont utilisés dans le traitement symptomatique des allergies immédiates, permettent de soulager rapidement les symptômes et améliorent la qualité de vie des patients [13].

Classification

Les antihistaminiques sont classés en première et deuxième générations.

Ceux de première génération ont une faible spécificité pour le récepteur H_1 et traversent la barrière hématoencéphalique, ce qui est associé à plus d'effets indésirables. Ils ont une action rapide, en moins de 30 minutes, mais de courte durée (6–8 heures) liée à une fixation peu durable sur le récepteur. Ils sont métabolisés par le foie (cytochrome P450) rendant l'interaction possible avec certains médicaments tels que les macrolides. Parmi les antihistaminiques de première génération, figurent la chlorphéniramine, la bromphéniramine, la triprolidine, l'hydroxyzine, le kétotifène, la cyproheptadine, la prométhazine, l'alimémazine.

Les antihistaminiques de deuxième génération ont une affinité plus importante pour le récepteur H_1 et une durée d'action plus longue de 24 heures. Ils induisent moins d'interaction médicamenteuse et d'effets indésirables que ceux de première génération car le passage de la barrière hématoencéphalique est faible. Parmi les antihistaminiques de deuxième génération figurent la cétirizine, la lévécétirizine, la loratadine, la desloratadine, la fexofénadine, l'ébastine, la rupatadine, la bilastine.

Indications

Les antihistaminiques sont utilisés dans le traitement symptomatique des manifestations cliniques secondaires à une réaction allergique IgE-dépendante ou d'histaminolibération non spécifique telle que la rhinite, la conjonctivite, les réactions cutanées urticariennes et le prurit. Ils peuvent être prescrits en traitement de la phase aiguë ou en traitement de fond comme dans l'urticaire chronique ou la prévention des allergies respiratoires. Les antihistaminiques de seconde génération sont privilégiés. En dehors des pathologies allergiques, les antihistaminiques de première génération sont utilisés pour leur effet sédatif, anxiolytique et antitussif (alimémazine). Certains antihistaminiques de première génération ont une action anticholinergique grâce à leur activité antagoniste des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine comme la dexchlorphéniramine, la prométhazine ou l'hydroxyzine, ce qui leur permet d'être utilisés dans certaines indications, notamment en prémédication préopératoire et comme antiémétique dans le mal des transports [11].

Mode d'administration

Les antihistaminiques existent sous forme systémique (en comprimé et par voie injectable) et pour administration locale (nasale, oculaire ou cutanée).

Collyres antihistaminiques

Les antihistaminiques sous forme de collyres permettent de soulager les symptômes de la conjonctivite allergique et ont une action plus rapide que les antihistaminiques oraux dans cette indication. La prise d'antihistaminiques de première génération (phéniramine et antazoline) peut s'accompagner de sensation de brûlure [14]. Les antihistaminiques de seconde génération (lévocabastine et l'émédastine) sont mieux tolérés et ont une action plus prolongée qui dure 4 à 6 heures [15].

Antihistaminiques par voie intranasale

Les antihistaminiques par voie intranasale sont efficaces dans le traitement symptomatique de la rhinite allergique et permettent de soulager rapidement les symptômes [13]. Ils sont administrés en deux prises quotidiennes.

Antihistaminiques par voie systémique

Par voie systémique, les antihistaminiques existent par voie orale (la plus prescrite) et par voie injectable. Par voie orale, leur action est rapide; elle se manifeste en 15 à 60 minutes et dure 24 heures. Ils ont une pharmacocinétique et une pharmacodynamie qui permettent une seule prise quotidienne. Ils sont souvent administrés le soir en raison de leur potentiel effet sédatif. Ils sont

rapidement absorbés par le tube digestif [12]. L'âge minimal de prescription varie en fonction de la molécule. Pour exemple, la desloratadine a l'AMM à partir de l'âge de 1 an alors que la fexofénadine et la bilastine sont prescrites à partir de 12 ans.

Antihistaminiques par voie cutanée

Les antihistaminiques sous forme de gel ou de crème sont peu utilisés. Ils ont une efficacité variable. Ils peuvent provoquer des réactions allergiques voire de photosensibilisation, notamment ceux de la famille des phénothiazines. En cas d'urticaire, les antihistaminiques par voie orale sont indiqués. En cas d'eczéma, de prurigo, de réaction à des piqûres d'insectes, les dermocorticoïdes sont à privilégier.

Effets indésirables

Effet sédatif

La sédation (somnolence, troubles de la concentration et de la vigilance) est l'effet indésirable le plus fréquent des anti-H₁ de première génération avec d'importantes variations individuelles. L'effet sédatif est moins fréquent avec les antihistaminiques de deuxième génération qui ont une liposolubilité plus faible [16]. La bilastine et la fexofénadine sont les antihistaminiques qui présentent le moins d'effets sédatifs [17].

Effets anticholinergiques

Les effets anticholinergiques dépendent de l'affinité des médicaments pour les récepteurs muscariniques et concernent essentiellement les molécules de première génération. Ces effets sont une sécheresse des muqueuses, de la tachycardie, une rétention urinaire, de l'impuissance, de la constipation, des troubles de l'accommodation, une hypertension intraoculaire.

Effets cardiaques

Certains antihistaminiques peuvent bloquer des canaux potassiques HERG1 (*human ether-a-gogo related gene*) du muscle cardiaque et provoquer des troubles de repolarisation avec allongement de l'espace QT à l'ECG induisant un risque de torsades de pointe et de mort subite [18]. Ce risque est majoré en cas de consommation concomitante d'autres médicaments allongeant l'espace QT ou d'inhibiteurs des cytochromes P450.

D'autres effets secondaires peuvent être constatés tels que la stimulation de la sensation de faim (effet orexigène), des réactions allergiques paradoxales, etc.

Contre-indications

Les effets multiples des antihistaminiques imposent une précaution d'emploi dans certaines situations cliniques. Les antihistaminiques de première génération sont contre-indiqués dans le glaucome à angle fermé et les troubles uréthroprostatiques. Le risque de troubles du rythme ventriculaire est à prendre en considération chez les personnes à risque. Leur effet sédatif impose la plus grande prudence chez les conducteurs de véhicules ou de machines.

Interactions médicamenteuses

La plupart des antihistaminiques ont un métabolisme hépatique par la voie des cytochromes P450 (3A4, 2D6) en dehors de la cétirizine, la lévocétirizine, la fexofénadine et la desloratadine [12]. Les interactions médicamenteuses apparaissent principalement avec les anticholinergiques, les azolés, les macrolides, les dépresseurs du système nerveux central et les analgésiques [16]. Les boissons alcoolisées et les médicaments contenant de l'alcool risquent de potentialiser leur effet sédatif [17].

Antileucotriènes

Rôle des leucotriènes dans l'asthme

Chez les patients présentant un asthme, l'agression de l'épithélium bronchique par des allergènes, de la pollution, de l'air froid, etc. déclenche une activation cellulaire qui entraîne la biosynthèse d'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires sous l'action de la phospholipase A2 cytosolique. La 5-lipoxygénase catalyse la transformation de l'acide arachidonique en leucotriène LTA4. Le LTA4 est converti en LTB4 sous l'action d'une hydrolase ou en LTC4 sous l'action d'une transférase qui sera lui-même converti en LTD4 puis LTE4 [19]. Les leucotriènes cystéinés ou cystéinyl-leucotriènes (LTC4, LTD4, LTE4) sont libérés par les macrophages alvéolaires, les mastocytes, les éosinophiles et les neutrophiles. Ils ont un effet proinflammatoire dans l'asthme (œdème et sécrétion de mucus bronchique), un effet bronchoconstricteur jusqu'à mille fois supérieur à celui de l'histamine et participent à l'hyperréactivité bronchique non spécifique [20]. Ils favorisent la prolifération du muscle lisse et l'augmentation de la perméabilité microvasculaire [19]. Les récepteurs spécifiques des leucotriènes cystéinés sont : CysLT₁, CysLT₂ et CysLT₃ [21]. Ces récepteurs sont mis en évidence sur l'endothélium vasculaire et le muscle lisse bronchique.

Indications des antileucotriènes

Les antileucotriènes sont indiqués dans le traitement de l'asthme à partir du palier 2 comme deuxième choix thérapeutique (voir [chapitre 7](#)). Ils peuvent être administrés seuls comme alternative aux corticostéroïdes inhalés ou en association avec ces derniers, notamment en cas de mauvaise compliance aux corticostéroïdes inhalés, de difficultés avec les dispositifs d'inhalation ou pour réduire les effets secondaires des corticostéroïdes. Ils sont aussi indiqués pour la prévention de l'asthme induit par l'exercice.

Mode d'action

Les antileucotriènes sont des antagonistes des récepteurs des leucotriènes (LTD4 > LTC4 > LTE4). Ils ont un effet anti-inflammatoire complémentaire de celui des corticoïdes [22]. Les antileucotriènes réduisent la migration et l'adhésion des éosinophiles; ils auraient un effet vis-à-vis des neutrophiles, monocytes et macrophages alvéolaires [23]. Lorsqu'ils sont utilisés dans le traitement de l'asthme, ils réduisent la bronchoconstriction et l'inflammation bronchique objectivée par la réduction du monoxyde d'azote (NO) exhalé et des éosinophiles dans les expectorations, améliorent les symptômes liés à l'asthme, la fonction respiratoire (VEMS) et la qualité de vie.

Pharmacocinétique

Le montélukast est la seule molécule antileucotriène disponible en France. Il s'agit d'un antagoniste sélectif des récepteurs des leucotriènes 1 (CysLT₁). Il est administré par voie orale en une seule prise quotidienne, le soir. Différentes formes sont disponibles :

- montélukast 4 mg, granulés en sachet à partir entre l'âge de 6 mois à 4 ans ;
- montélukast 5 mg, comprimé à croquer entre l'âge de 6 à 14 ans ;
- montélukast 10 mg, comprimé à partir de l'âge de 15 ans.

L'absorption se produit en 3 heures avec une biodisponibilité de plus de 50 % et une liaison aux protéines plasmatiques à 99 %. Le montélukast est métabolisé par l'enzyme CYP2C8 et est éliminé par voie biliaire.

Effets indésirables

Les effets secondaires sont généralement mineurs. Les principaux effets indésirables sont les infections respiratoires, les troubles digestifs, les éruptions cutanées. Les effets indésirables plus rares sont des céphalées, troubles du sommeil, troubles neuropsychiatriques, une asthénie, des arthralgies et myalgies.

Interactions médicamenteuses

La clarithromycine augmente les concentrations plasmatiques du montélukast alors que le fluconazole réduit ses concentrations plasmatiques [24].

Biothérapies

Biothérapies utilisées en allergologie

Un médicament biologique est un médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite [25]. Les biothérapies sont habituellement soit des anticorps monoclonaux dirigés contre une cible donnée, soit des protéines recombinantes, capables de bloquer l'interaction entre une molécule et son récepteur. Dans les pathologies allergiques, les biothérapies ont été initialement développées pour le traitement de l'asthme sévère. Elles ont permis d'améliorer de façon considérable la prise en charge des patients asthmatiques sévères qui souvent recevaient des corticostéroïdes systémiques au long court, en permettant de réduire leur prescription et leurs effets secondaires. Ces biothérapies sont des anticorps humanisés qui ciblent les acteurs de l'inflammation mise en cause dans l'asthme (voir [chapitre 7](#)). Les biothérapies disponibles actuellement en France dans le traitement de fond de l'asthme sévère sont : l'omalizumab (anti-IgE), le mépilizumab (anti-IL5), le benralizumab (anti-IL5 récepteur), le dupilumab (anti-IL-4 α récepteur et anti-IL-13) et le tézépélumab (anti-TSLP). Leur utilisation dans le traitement de l'asthme nécessite l'identification préalable du phénotype et de l'endotype du patient en analysant ses caractéristiques cliniques (atopie, polypose, obésité, etc.) et biologique (éosinophilie, NO exhalé, IgE, etc.) du patient (voir [chapitre 7](#)). Le coût du traitement, la fréquence des injections, les comorbidités et la fréquence des exacerbations sont pris en compte dans le choix de la biothérapie. L'indication des biothérapies est discutée en réunion collégiale d'asthme (RCA) sévère. Elles sont utilisées après avoir éliminé les diagnostics différentiels, traité les facteurs aggravants et les comorbidités, vérifié la technique de la prise du traitement de fond et l'observance thérapeutique [26]. Leur efficacité est évaluée après 4 à 6 mois de traitement bien conduit, en analysant le contrôle des symptômes, la réduction des exacerbations et la fonction respiratoire. La réponse à ces médicaments varie d'un patient à un autre et peut diminuer avec le temps conduisant parfois à changer de molécule [27]. Leurs indications se sont étendues à d'autres maladies telles que la dermatite atopique, l'urticaire chronique et la polypose nasale. Ils constituent une avancée majeure dans la prise en charge de ces maladies. Ces traitements sont administrés par voie sous-cutanée. La plupart de ces traitement sont disponibles sous forme de dispositif ou « stylo » autoinjectable permettant une autoadministration. Les effets indésirables de ces médicaments sont rarement sévères, à type de céphalées, d'arthralgies, d'infections respiratoires, de douleurs abdominales, de réactions allergiques et de réactions locales au site d'injection (douleur, prurit, œdème, érythème) [28].

Anticorps anti-IgE

L'anticorps anti-IgE disponible en France est l'omalizumab. Il s'agit d'une IgG1 κ qui se lie par son fragment Fc aux IgE libres et non pas à celles fixées sur les cellules, ce qui pourrait les activer. Il bloque la fixation des IgE libres sur leurs récepteurs cellulaires (Fc ϵ R1). Ceci conduit à la réduction de l'expression de ces récepteurs sur les basophiles, les éosinophiles et les mastocytes diminuant ainsi l'activation de ces cellules [29]. Dans le traitement de l'asthme, l'omalizumab est indiqué en traitement additionnel, en cas d'asthme persistant sévère, non contrôlé (symptomatique avec au moins 2 exacerbations dans l'année précédente et un VEMS < 80 %) malgré un traitement par un corticoïde inhalé à fortes doses associé à des bronchodilatateurs, chez les patients de plus de 6 ans, à phénotype T2 allergique avec une sensibilisation à un pneumallergène perannuel, confirmée par la présence d'IgE spécifique ou un test cutané positif [30]. Dans la polypose nasale, l'omalizumab est indiqué à partir de l'âge de 18 ans, en traitement additionnel aux corticoïdes intranasaux, en cas de polypose sévère insuffisamment contrôlée [31]. Le traitement est administré toutes les 2 semaines. La posologie est calculée en fonction du poids corporel et du taux d'IgE totales préthérapeutique avec une dose maximale recommandée de 600 mg. L'omalizumab a aussi une AMM en traitement additionnel de l'urticaire chronique spontanée, chez les patients à partir de 12 ans, ayant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H₁, à la dose de 300 mg toutes les 4 semaines [32]. L'utilisation d'omalizumab peut être poursuivie pendant la grossesse et l'allaitement [33].

Anticorps anti-IL5 et anti-IL5 récepteur

Les molécules disponibles actuellement sont le mépolizumab (anticorps anti-IL-5) et le benralizumab (anticorps anti-IL5 récepteur α). Ces anticorps sont utilisés chez les patients ayant un asthme de phénotype T2 éosinophile. Ils réduisent la survie et l'activité des éosinophiles ce qui réduit leur taux de manière significative, particulièrement l'anticorps anti-IL5 récepteur α qui entraînent une déplétion rapide et profonde des éosinophiles. Leur utilisation nécessite de rechercher au préalable une autre cause à l'éosinophilie en dehors de l'asthme, en particulier les infections parasitaires.

Le mépolizumab et le benralizumab sont indiqués en traitement additionnel, dans l'asthme sévère, des patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins $\geq 150/\mu\text{L}$ dans les 12 derniers mois et :

- soit des patients ayant eu au moins 2 épisodes d'exacerbations d'asthme ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des CSI à dose élevée et un BLD;
- ou des patients traités par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

Le mépolizumab a des indications dans d'autres pathologies associées à une éosinophilie en dehors de l'asthme pour lequel il a été initialement développé. Il est indiqué dans le traitement additionnel aux corticost  ro  ides par voie nasale chez les patients adultes présentant une polypose nasale sévère insuffisamment contrôlée par des corticost  ro  ides systémiques **et/ou** la chirurgie (voir [chapitre 6](#)) [34]. Le mépolizumab est un traitement additionnel des formes récidivantes ou réfractaires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (voir [chapitre 7](#)) [35]. Le mépolizumab est indiqué, en traitement additionnel, chez les patients adultes qui présentent un syndrome hyperéosinophilique insuffisamment contrôlé et sans cause secondaire non hématologique identifiable [35].

Le benralizumab est administré à partir de l'âge de 18 ans à la dose de 30 mg par injection, toutes les 4 semaines pendant les 3 premiers mois, puis une fois toutes les 8 semaines à la même dose. Dans le traitement de l'asthme, le mépolizumab est administré toutes les 4 semaines à la dose de 40 mg par injection de l'âge de 6 à 11 ans, à la dose de 100 mg par injection à partir de l'âge de 12 ans. Dans le traitement de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA), le mépolizumab est administré toutes les 4 semaines à la dose de 100 mg chez l'enfant de 6 à 11 ans pesant < 40 kg, à la dose de 200 mg chez l'enfant de 6 à 11 ans pesant à 40 kg et à la dose de 300 mg chez les patients âgés de 12 ans et plus. Dans le traitement de la polypose nasale, le mépolizumab est administré toutes les 4 semaines à la dose 100 mg par injection.

Anticorps anti-IL4   et IL-13

L'anticorps anti-IL4   et IL-13 disponible actuellement est le dupilumab. Il bloque la fixation des interleukines IL-4 et l'IL-13 et module leur signalisation intracellulaire ce qui lui permet d'avoir une efficacité dans l'asthme T2 (voir [chapitre 7](#)). En plus des effets secondaires communs aux biothérapies, le dupilumab peut se compliquer d'une hyperéosinophilie sanguine et, dans de rares cas, d'une GEPA. Ses indications et ses posologies sont les suivantes :

- traitement additionnel de l'**asthme** sévère insuffisamment contrôlé par les corticost  ro  ides inhalés à dose élevée, chez les patients de plus de 6 ans qui présentent des exacerbations répétées et des biomarqueurs d'asthme T2, à savoir une éosinophilie sanguine à 150/ μ L et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO)    20 ppb et qui sont insuffisamment contrôlés par des corticost  ro  ides inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme [36]. La posologie varie en fonction de l'âge :
 - patients de plus de 12 ans : une dose initiale de 400 mg (patients non corticod  pendants) ou de 600 mg (patients corticod  pendants), soit deux injections de 200 mg ou 300 mg réalisées le même jour, puis 1 dose de 200 mg ou 300 mg toutes les 2 semaines,

- patients de 6 à 11 ans, pesant entre 15 et 30 kg : une dose de 100 mg toutes les 2 semaines ou 1 dose de 300 mg toutes les 4 semaines; entre 30 et 60 kg : 1 dose de 200 mg toutes les 2 semaines ou 1 dose de 300 mg toutes les 4 semaines; patients pesant 60 kg ou plus : une dose de 200 mg toutes les 2 semaines;
- traitement de la **dermatite atopique sévère** de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans candidat à un traitement systémique [37]. La posologie varie en fonction du poids et de l'âge. Chez l'adulte et l'adolescent de plus de 60 kg, la posologie est comparable à celle prescrite dans le traitement de l'asthme sévère. Chez l'adolescent de 12 à 17 ans pesant moins de 60 kg, la posologie consiste en une dose initiale de 400 mg puis une dose de 200 mg toutes les 2 semaines. Chez l'enfant de 6 à 11 ans pesant entre 15 et 60 kg, elle consiste en une dose initiale de 600 mg (2 injections de 300 mg espacées de 15 jours), puis une dose de 300 mg toutes les 4 semaines, en commençant le traitement d'entretien 15 jours après la deuxième injection. Chez l'enfant de 6 à 11 ans pesant 60 kg ou plus, elle consiste en une dose initiale de 600 mg (2 injections de 300 mg le même jour), puis 1 dose de 300 mg toutes les 2 semaines;
- traitement de l'**œsophagite à éosinophiles** chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kg en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements médicamenteux conventionnels, à la dose 300 mg une fois par semaine [38];
- traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une **polypose nasale** sévère, insuffisamment contrôlée par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie, à la posologie de 300 mg toutes les 2 semaines;
- traitement du **prurigo nodulaire** modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique à la dose de 300 mg toutes les semaines [39].

Anticorps anti-TSLP

L'anticorps anti-TSLP disponible actuellement est le tézépélumab. C'est un anticorps monoclonal IgG2 λ qui agit en bloquant l'interaction de la lymphopoïétine stromale thymique (TSLP) avec son récepteur hétérodimérique réduisant ainsi l'inflammation bronchique induite par l'asthme (voir [chapitre 7](#)). Il est indiqué chez les patients de 12 ans et plus en traitement additionnel dans le traitement de fond d'un asthme sévère, non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond [40]. La dose recommandée est de 210 mg par mois.

Bronchodilatateurs

B2-agonistes par voie inhalée

Mode d'action des β_2 -agonistes

Les β_2 -agonistes ont un effet bronchodilatateur par leur liaison aux récepteurs cellulaires ADBR2 présents au niveau du muscle lisse des bronches et des bronchioles de différents calibres. Ceci stimule la production d'adénosine-3'5'-monophosphate cyclique (AMPC) par activation de l'enzyme adénylcyclase. Cette AMPC est capable de déclencher une séquence de réactions intracellulaires qui aboutit aux effets pharmacologiques associés au traitement par β_2 -agonistes [41]. L'effet bronchodilatateur se fait également de manière indirecte via l'inhibition de la libération d'acétylcholine au niveau du système nerveux cholinergique et l'inhibition de la libération des neurokinines au niveau des fibres nerveuses C du système non adrénergique et non cholinergique excitateur (voir [chapitre 7](#)). En plus de leur effet bronchodilatateur, les β_2 -agonistes stimulent la sécrétion de mucus, le battement ciliaire, la clairance mucociliaire, la sécrétion de lipides et de surfactant favorisant la ventilation des voies aériennes distales. Ils auraient également un effet anti-inflammatoire. L'administration répétée et prolongée d'un β_2 -agoniste peut entraîner une inactivation et une diminution du nombre des récepteurs β_2 -adrénergiques qui est restreinte par l'administration simultanée de corticoïdes inhalés [42].

Données pharmacocinétiques

Les β_2 -agonistes par voie inhalée existent sous forme d'aérosols doseurs, de poudre sèche ou de solution pour nébulisation (voir [fiche pratique 1, chapitre 12](#)). En fonction de leur durée d'action, on distingue différents types de β_2 -agonistes.

B2-agonistes de courte durée d'action

Il s'agit de la terbutaline et du salbutamol. Leur grande solubilité dans l'eau permet une diffusion facilitée à travers les tissus et donc un effet bronchodilatateur rapide en moins de 5 minutes avec une durée d'action de 3 à 4 heures pouvant nécessiter plusieurs prises par jour. Les β_2 -agonistes de courte durée d'action sont disponibles seuls ou en association avec un anticholinergique dans le dispositif d'inhalation (voir [fiche pratique 1, chapitre 12](#)) (association bromure d'ipratropium + fénotérol).

B2-agonistes de longue durée d'action

Il s'agit du formotérol et du salmétérol. Ils sont utilisés en association avec les corticoïdes inhalés dans le même dispositif d'inhalation ou séparément dans 2 dispositifs différents (voir [fiche pratique 1, chapitre 12](#)). Les β_2 -agonistes

de longue durée d'action sont lipophiles ce qui leur permet d'être stockés au niveau de la membrane cellulaire et d'avoir une action prolongée d'environ 12 heures. Ils sont administrés en deux prises quotidiennes. Il existe des différences pharmacologiques entre ces 2 molécules [43] :

- le formotérol a un délai d'action rapide liée à un certain degré de solubilité dans l'eau et une lipophilie modérée (action en 1 à 3 minutes et maximale en 2 heures). Il s'agit d'un agoniste complet du récepteur lui permettant de se lier avec ce dernier avec une affinité élevée;
- le salmétérol a une action plus lente (30 à 60 minutes) du fait d'une lipophilie plus importante que le formotérol. Il s'agit d'un agoniste partiel du récepteur β_2 -adrénergique.

B2-agonistes de très longue durée d'action

Les β_2 -agonistes de très longue durée d'action ont une action de 24 heures et nécessitent une seule prise par jour. Il s'agit du vilantérol et de l'indacatérol qui ont l'AMM dans le traitement de l'asthme en France. L'olodatérol est un autre β_2 -agoniste de très longue durée d'action qui n'est actuellement pas autorisé dans le traitement de l'asthme.

Les β_2 -agonistes de longue et très longue durée d'action sont prescrits en association avec les corticoïdes inhalés. Dans le dispositif d'inhalation (voir [fiche pratique 1, chapitre 12](#)), ils sont disponibles seuls ou en association avec un corticoïde inhalé (association fixe), avec ou sans anticholinergique. L'intérêt des associations fixes est de réduire le nombre de dispositifs utilisés par le patient et d'améliorer l'observance thérapeutique [44]. L'autre intérêt est celui de l'action complémentaire des molécules au niveau des récepteurs et des cellules en raison de leurs modes d'action. Les corticostéroïdes augmentent la transcription et la synthèse des récepteurs β_2 de la muqueuse respiratoire et les β_2 -agonistes favorisent la phosphorylation du récepteur glucocorticoïde, le rendant plus sensible à l'activation dépendante des stéroïdes [45].

Indication

Traitement de fond de l'asthme

Les β_2 -agonistes de longue et très longue durée d'action sont utilisés dans le traitement de fond de l'asthme persistant pour obtenir le contrôle de la maladie chez les patients insuffisamment contrôlés par un corticoïde inhalé seul [46]. Ils permettent aussi d'améliorer la fonction respiratoire et d'éviter les risques d'exacerbations (voir [chapitre 7](#)).

Exacerbation d'asthme

Le traitement des exacerbations d'asthme repose essentiellement sur les β_2 -agonistes de courte durée d'action par voie inhalée (salbutamol et terbutaline). Le formotérol peut être utilisé en cas de perte de contrôle de l'asthme et cela grâce à son action rapide (voir [chapitre 7](#)).

Bronchospasme induit par l'exercice ou secondaire à une anaphylaxie

Les β_2 -agonistes de courte durée d'action sont administrés 10 à 30 minutes avant l'exercice chez les personnes présentant un bronchospasme induit par l'exercice (voir fiche focus 3, [chapitre 7](#)). L'administration de ces médicaments est renouvelée après l'exercice en cas de bronchospasme.

Effets indésirables

Les effets secondaires des β_2 -agonistes sont parfois observés lorsque ces médicaments sont administrés par voie systémique ou à de fortes doses par voie inhalée. Il s'agit d'effets sympathomimétiques à type de tachycardie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyperglycémie, tremblements, irritabilité, insomnie, nervosité, nausées et vomissements [47].

B2-agonistes par voie systémique

La voie systémique est réservée aux exacerbations sévères d'asthme et/ou à l'asthme aigu grave, qui résistent aux traitements inhalés. Elle est utilisée en deuxième intention en milieu de soins intensifs avec surveillance hémodynamique et ECG car la stimulation systémique des récepteurs β_2 expose à des risques d'effets indésirables sévères et notamment à des troubles du rythme cardiaque et de l'hypokaliémie (voir [chapitre 7](#)).

Anticholinergiques par voie inhalée

Mode d'action

Le système nerveux parasympathique régule le tonus du muscle lisse bronchique via l'acétylcholine et les récepteurs muscariniques M1 et M3 dont la stimulation entraîne une bronchoconstriction induite par la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) intracellulaire (voir [chapitre 7](#)). Le système nerveux parasympathique participe à l'inflammation et au remodelage bronchique. Les anticholinergiques ont une action de bronchodilatation qui s'exerce principalement au niveau des bronches proximales de gros calibre en bloquant le système nerveux parasympathique. Ils permettent aussi de réduire les sécrétions muqueuses.

Données pharmacocinétiques

Les anticholinergiques par voie inhalée existent sous forme d'aérosols doseurs, de poudre sèche ou de solution pour nébulisation (voir [fiche pratique 1, chapitre 12](#)). En fonction de leur durée d'action, on distingue différents types d'anticholinergiques.

Anticholinergiques de longue durée d'action

Il s'agit du tiotropium et du glycopyrronium qui ont l'AMM dans le traitement de l'asthme en France. L'umécldinium est un autre anticholinergique de longue durée d'action qui n'est actuellement pas autorisé dans le traitement de l'asthme. Ces médicaments ont une durée d'action de 24 heures. Ils sont administrés par voie inhalée en une seule prise quotidienne. Ils sont toujours administrés en association avec les corticoïdes et un β 2-agoniste inhalés.

Anticholinergique de courte durée d'action

Il s'agit du bromure d'ipratropium qui est administré à l'aide d'un aérosol doseur ou en nébulisation. Il a une action rapide qui commence en moins de 30 minutes avec un effet maximal en 1 à 2 heures, qui dure environ 4 à 6 heures.

Indications

Traitement de fond de l'asthme

Le tiotropium et le glycopyrronium sont indiqués dans le traitement de fond de l'asthme chez les patients, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose forte de corticoïdes inhalés et un β 2-agoniste de longue durée d'action, qui ont présenté au moins une exacerbation d'asthme au cours de l'année précédente. Actuellement, le tiotropium est indiqué à partir de l'âge de 6 ans alors que le glycopyrronium est utilisé à partir de l'âge de 18 ans. Dans le traitement de fond de l'asthme, les anticholinergiques permettent de réduire le nombre des exacerbations, d'améliorer la fonction respiratoire, de réduire les doses des β 2-agonistes lorsque ces derniers sont mal tolérés par les patients [48]. Lorsque les anticholinergiques sont administrés en association avec les β 2-agonistes par voie inhalée, ils ont un effet bronchodilatateur supérieur aux β 2-agonistes seuls.

Exacerbation d'asthme

Les anticholinergiques de courte durée d'action sont associés aux β 2-agonistes dans le traitement des exacerbations d'asthme, en cas d'échec des β 2-agonistes seuls ou d'emblée en cas d'exacerbation sévère d'asthme (voir [chapitre 7](#)).

Effets indésirables

Le principal effet indésirable des anticholinergiques inhalés est la sécheresse et/ou l'irritation de la muqueuse buccale. Les effets secondaires systémiques dits « atropiniques » sont rares car lorsqu'ils sont utilisés par voie inhalée, les anticholinergiques sont peu absorbés. Ces effets systémiques sont à type de tachycardie, d'augmentation de la pression intraoculaire, de fibrillation auriculaire, de rétention d'urine et constipation ce qui conduit à la prudence chez les patients à risque. Les interactions médicamenteuses sont possibles avec les autres atropiniques et les anticholinestérasiques.

Corticoïdes

Mode d'action des corticoïdes

Les corticoïdes sont utilisés dans les maladies allergiques pour leur action anti-inflammatoire. Au niveau cellulaire, les corticoïdes traversent la membrane plasmique, se fixent sur leur récepteur cytoplasmique formant un complexe qui est transloqué vers le noyau de la cellule. Ce complexe subit une acétylation par une histone acétyltransférase lui permettant de se lier à une séquence de l'ADN [49]. Il en résulte une activation de la transcription de gènes codant pour des protéines anti-inflammatoires [50] et le blocage de la transcription des gènes codant des cytokines proinflammatoires : IL-1 β , TNF α , IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, chimiokines, phospholipase A₂, NO synthase inducible, cyclooxygénase 2 [51]. Ce processus est réversible par désacétylation du récepteur des corticoïdes par une histone désacétylase 2 [52]. Cet effet anti-inflammatoire se traduit par une diminution de la vasodilatation, de la perméabilité vasculaire et de l'œdème, une diminution du chimiotactisme et de l'activité des cellules inflammatoires et une diminution de la prolifération des fibroblastes et de la production de collagène. Les glucocorticoïdes sont des substances dopantes (amélioration des capacités mentales et physiques des sportifs).

Corticoïdes inhalés

Les corticoïdes inhalés sont utilisés en première intention dans le traitement de fond de l'asthme. Il existe plusieurs molécules de corticoïdes inhalés dont la puissance d'activation de la transcription de gènes codant pour des protéines anti-inflammatoires est la suivante : propionate de fluticasone > le budésonide et l'acétonide de triamcinolone > le dipropionate de béclo-métasone [53]. La plupart des corticoïdes inhalés ont un métabolisme et une élimination hépatiques. Les corticoïdes inhalés diffèrent par leur demi-vie. L'efficacité d'un corticoïde inhalé varie en fonction de [46] :

- la quantité de produit qui se dépose dans les bronches, celle-ci dépend du dispositif d'inhalation (voir [fiche pratique 1, chapitre 12](#));
- la lipophilie de la molécule et sa capacité à se lier aux acides gras intracellulaires qui lui permettent de persister au niveau des bronches. Une forte affinité permet d'utiliser de faible dose de médicament;
- l'affinité de liaison aux récepteurs intracellulaires des glucocorticoïdes; la plus élevée est celle de la mométasone, suivi par la fluticasone puis la béclo-métasone, la ciclesonide et le budésonide;
- l'activité inhibitrice sur les facteurs de transcription.

Les effets indésirables systémiques dépendent du taux de passage du médicament au niveau de la circulation sanguine et du temps de son élimination. Les autres facteurs pharmacologiques qui interviennent sont la liaison aux protéines

plasmatiques et la clairance plasmatique [46]. Par voie inhalée, une faible quantité va atteindre les voies respiratoires basses. La majorité du médicament inhalé se dépose au niveau de l'oropharynx avec passage au niveau de la circulation systémique après absorption gastrointestinale. L'administration de corticoïdes inhalés à de fortes doses expose à des effets secondaires plus fréquents du fait du passage systémique plus important. Les effets indésirables locaux sont à type de dysphonie, de mycose buccale ou pharyngée, de toux et d'aphtes. L'utilisation d'une chambre d'inhalation permet de réduire ces effets locaux.

Corticoïdes par voie nasale

Les corticoïdes topiques par voie nasale sont indiqués dans le traitement symptomatique de la rhinoconjonctivite allergique et de la polypose nasale. Ils ont une efficacité à la fois sur les symptômes nasaux et oculaires. Ils sont plus efficaces que les antihistaminiques sur tous les symptômes nasaux [13]. Les molécules les plus utilisées sont le budésonide, la béclométhasone le dipropionate, la mométasone furoate, la fluticasone, le flunisolide, le tixocortol pivalate et la triamcinolone acétonide. Leur efficacité est équivalente. La forme furoate permet une liposolubilité pendant 24 heures et un faible passage systémique. Les principaux effets indésirables sont les saignements et la sécheresse nasale. Les effets systémiques sont à prendre en considération chez les enfants. Les contre-indications sont les infections locales, en particulier virales (herpétiques) et les épistaxis.

Corticoïdes en collyres

Les corticostéroïdes en collyres sont utilisés dans le traitement des formes sévères ou compliquées des conjonctivites ou kératoconjonctivites allergiques (voir chapitre 5). Il s'agit de la fluorométholone, la médrysone, le lotéprednol, la rimexolone, le désônide, la prednisolone, la dexaméthasone et la bétaméthasone. Ils sont prescrits sur de courtes périodes. Les effets indésirables locaux sont un glaucome, une cataracte, une mauvaise cicatrisation des plaies, une kératite ponctuée superficielle et des infections. Ces effets dépendent de la durée, la fréquence et la puissance de la molécule utilisée. L'ulcération cornéenne est une contre-indication relative à l'utilisation des corticoïdes locaux alors que la kératite herpétique est une contre-indication absolue [54]. La prescription est faite par un ophtalmologue. Seuls 5 % de la dose de corticostéroïdes administrée en collyres est absorbée par le segment antérieur ; la diffusion est quasi nulle dans les segments intermédiaire et postérieur de l'œil [54].

Corticoïdes par voie cutanée

Les anti-inflammatoires stéroïdiens topiques ou dermocorticoïdes sont utilisés pour leur effet anti-inflammatoire mais aussi antiprolifératif, notamment pour traiter les cicatrices hypertrophiques et chéloïdes. La puissance d'un dermocorticoïde dépend de sa biodisponibilité qui correspond à sa capacité de

pénétration dans l'épiderme. Elle est liée à sa structure chimique, son affinité pour les récepteurs, sa concentration et la nature du véhicule (excipient). Les dermocorticoïdes ont un effet vasoconstricteur, utilisé pour évaluer la puissance des dermocorticoïdes (test de McKenzie : mesure du blanchiment de la peau après application sous occlusion). Il existe une bonne corrélation entre l'intensité de la vasoconstriction et l'effet anti-inflammatoire. Ils diminuent l'érythème et l'œdème induits par l'inflammation. Ils sont classés en 4 niveaux de puissance (tableau 12.1) :

- classe 4 : activité très forte ;
- classe 3 : activité forte ;
- classe 2 : activité modérée ;
- classe 1 : activité faible.

Les dermocorticoïdes ont une action immunosuppressive qui est utilisée pour traiter les dermatoses immunes, comme l'eczéma. Ils réduisent la prolifération des staphylocoques en restaurant la barrière épidermique. Les dermocorticoïdes ont une action antiproliférative en inhibant la croissance des fibroblastes et la synthèse de collagène. Cet effet est utilisé pour traiter les cicatrices chéloïdes. Leur action antiproliférative sur les kératinocytes, fibroblastes et mélanocytes est à l'origine d'effets indésirables : atrophie épidermique et dermique, dépigmentation. Leur absorption par voie transcutanée est variable selon l'épaisseur du tégument, notamment de la couche cornée. Elle est augmentée en cas d'altération du revêtement cutané par la dermatose et sous pansement occlusif. Les pommades et émulsions « eau dans l'huile » sont des excipients gras qui augmentent la pénétration du principe actif du fait de leur caractère occlusif. Elles sont indiquées en cas de lésions sèches, squameuses et hyperkératosiques. Les lotions sont adaptées aux zones pileuses. L'absorption est proportionnellement plus importante chez l'enfant en raison d'un rapport surface corporelle/poids plus élevé que chez l'adulte. Il est recommandé de limiter l'utilisation à la classe 3 chez le jeune enfant. L'accumulation des dermocorticoïdes au niveau de la couche cornée explique un relargage progressif et un effet prolongé. Ainsi, une

TABEAU 12.1. Les dermocorticoïdes classés en fonction de leur niveau de puissance anti-inflammatoire.

Activité anti-inflammatoire	Nature du corticoïde utilisé (DCI)
Classe 1 : faible	Hydrocortisone
Classe 2 : modérée	Désonide
Classe 3 : forte	Bétaméthasone valérate Bétaméthasone dipropionate Diflucortolone valérate Difluprednate Hydrocortisone acéponate
Classe 4 : très forte	Clobétasol propionate Bétaméthasone dipropionate

DCI : dénomination commune internationale.

VIDAL Hoptimal. Dermocorticoïdes (https://hoptimal.vidal.fr/recherche/index/q:dermocorticoïdes/view/prod/classe_therapeutique@FICHES:732|733|734).

seule application par jour est le plus souvent suffisante. Ils sont appliqués avec un léger massage pour faciliter la pénétration. Dans les dermatoses aiguës, les applications sont faites pendant quelques jours et arrêtées brutalement quand la guérison est obtenue. La tachyphylaxie est un phénomène de résistance de la dermatose au dermocorticoïde après une utilisation prolongée. Les dermocorticoïdes utilisés pendant de courtes périodes et sans occlusion n'ont pas d'effets secondaires importants. En cas d'utilisation de dermocorticoïdes à activité forte sur de larges surfaces et sous occlusion, sur une durée prolongée, des effets secondaires voire systémiques sont possibles (tableau 12.2). Une réaction d'hypersensibilité de contact à la molécule corticoïde est possible et doit être évoquée lorsque les dermocorticoïdes sont mal tolérés et que l'eczéma s'aggrave sous traitement local. Elle justifie d'un bilan allergologique (tests épicutanés) pour identifier la classe chimique à laquelle le patient est sensibilisé et proposer un dermocorticoïde ne présentant pas de réactivité croisée. L'utilisation de dermocorticoïdes est contre-indiquée pour traiter les dermatoses infectieuses, les lésions ulcérées, l'acné et la rosacée.

TABLEAU 12.2. Effets secondaires des dermocorticoïdes.

Effets secondaires	Manifestations cliniques
Atrophie épidermique	Épiderme fin en « papier de cigarette », fragile au moindre traumatisme
Atrophie dermique	Retard de cicatrisation, télangiectasies, vergetures, purpura Hypopigmentation
Dermatoses rosacéiformes du visage	Acné, rosacée, dermatite péri-orale
Infections cutanées	Aggravation d'une infection comme l'herpès
Atteintes oculaires	Glaucome, cataracte
Effets hormonaux	Hypertrichose, hyperplasie sébacée Effets systémiques rares
Hypersensibilité de contact	Eczéma de contact au corticoïde ou à l'excipient

Corticoïdes systémiques

Au cours des maladies allergiques, les corticoïdes systémiques sont habituellement prescrits pour de courtes cures (5 à 7 jours) afin de limiter leurs effets secondaires (tableau 12.3). Ils sont administrés par voie orale ou orodispersible. La voie injectable est utilisée en cas de contre-indications de la voie orale (trouble de la conscience ou de la déglutition). Ils ont une absorption digestive rapide en moins de 2 heures. Leur demi-vie varie en fonction de la molécule. Leur métabolisme est principalement hépatique, ce qui conduit à la prudence en cas de prise concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital) ou d'insuffisance hépatique. Des équivalences de dose sont établies pour les différentes molécules (tableau 12.4). En dehors de l'urgence, les glucocorticoïdes sont administrés

TABEAU 12.3. Exemples d'effets indésirables des corticoïdes systémiques (liste non exhaustive).

Effets indésirables	Manifestations cliniques
Métaboliques et endocriniens	Dyslipidémie, alcalose métabolique, diabète sucré, dyslipidémie, obésité, augmentation de l'appétit (effet orexigène), rétention hydrosodée, hypokaliémie, insuffisance surrénalienne, syndrome de Cushing, aménorrhée
Digestifs	Ulcère gastroduodénale, hémorragie digestive
Cardiovasculaires	Hypertension artérielle
Musculosquelettiques	Ostéoporose, nécrose aseptique, retard de croissance, amyotrophie, myopathie proximale, rupture tendineuse
Cutanés	Retard de cicatrisation, atrophie cutanée, acné, folliculites, vergetures, érythrose, pétéchies, télangiectasies, troubles de la pigmentation, hirsutisme
Ophthalmologiques	Glaucome, cataracte
Neuropsychiques	Modification de la thymie, irritabilité, excitation, insomnie, décompensation de maladie psychotique, abaissement du seuil épileptogène, hypertension intracrânienne
Immunitaires	Déficit immunitaire cellulaire

TABEAU 12.4. Corticoïdes systémiques et équivalence de doses.

Molécules	Équivalence de doses en milligrammes
Prednisone	5
Prednisolone	5
Méthylprednisolone	4
Triamcinolone	4
Dexaméthasone	0,75
Bétaméthasone	0,75
Hydrocortisone	20

en une prise quotidienne le matin, au moment du pic nycthéméral de sécrétion, afin de maintenir une stimulation hypothalamohypophysaire.

Il n'existe pas de contre-indications absolues à l'utilisation des glucocorticoïdes dans une indication vitale [55].

Cromones

Mode d'action

Les cromones ou stabilisateurs de mastocytes sont des médicaments qui ont été développés initialement pour le traitement de l'asthme basé sur l'effet bronchodilatateur d'une protéine naturelle, la khelline, qui est le modèle structural sur lequel ces médicaments ont été synthétisés. La principale action des cromones est l'inhibition de la libération de médiateurs mastocytaires qui survient lors des réactions allergiques. Ces médicaments pourraient agir en activant la protéine kinase C, stimulant la production et la libération d'une protéine anti-inflammatoire, l'annexine A1, par les mastocytes, substance capable de réduire la libération d'histamine, la production d'acide arachidonique et, en conséquence, celle des leucotriènes et de la prostaglandine D2 [56, 57]. Les cromones agissent aussi sur les autres cellules inflammatoires impliquées dans l'allergie telles que les éosinophiles et les macrophages.

Données pharmacocinétiques

Le cromoglicate de sodium a été la première cromone découverte. Les autres molécules disponibles sont le nédocromil sodique, le lodoxamide et l'acide N-acétyl aspartyl glutamique. Leurs principales voies d'administration sont l'inhalation ou l'application topique au niveau oculaire et nasal [58]. Ces médicaments sont faiblement liés aux protéines plasmatiques. Le risque de déplacer les autres médicaments liés à l'albumine est faible, ce qui réduit considérablement le risque d'interactions médicamenteuses. Leur demi-vie plasmatique moyenne est courte (80 minutes pour le cromoglicate de sodium), ce qui nécessite une administration répétée et peut grever l'observance thérapeutique. Leur élimination est rapide : par voie inhalée, 98 % de la dose sont éliminés des poumons en 24 heures.

Indications

Collyres

Les cromones sont efficaces pour traiter la conjonctivite allergique légère à modérée. Elles ont un début d'action lent et sont mieux adaptées au traitement prophylactique et à long terme des allergies oculaires chroniques qu'au traitement immédiat pour soulager les symptômes d'une conjonctivite allergique aiguë.

Voie nasale

Les cromones par voie nasale sont utilisées en deuxième intention dans le traitement de la rhinite allergique intermittente sévère ou persistante légère. Elles sont moins efficaces que les corticoïdes locaux.

Voie inhalée

Les cromones ont un rôle limité dans le traitement de l'asthme [59]. Les corticoïdes inhalés sont plus efficaces que les cromones [60].

Effets indésirables

Par voie inhalée, les effets secondaires sont rares : toux et gêne pharyngée. Par voie nasale, les effets indésirables sont des épistaxis, une sècheresse de la muqueuse nasale, des éternuements et, plus rarement : vertiges, nausées, vomissements et céphalées. Les cromones en collyre peuvent induire des sensations de brûlure ou de picotement.

Immunothérapie allergénique

Principes et mode d'action de l'immunothérapie allergénique

L'immunothérapie allergénique (ITA) est le seul traitement étiologique de l'allergie [61]. Elle consiste en l'administration régulière et à dose croissante d'un allergène auquel le patient est allergique jusqu'à une dose d'entretien dans le but d'induire une tolérance. L'ITA permet une repolarisation de la réponse immunitaire au contact d'un allergène d'une réponse T2 vers une réponse T1 (voir [chapitre 3](#)). Elle induit une tolérance immunitaire en faisant intervenir des lymphocytes T régulateurs spécifiques de l'allergène [62].

Indications

L'immunothérapie réalisée dans les allergies respiratoires est orientée vers les pneumallergènes incriminés dans les rhinites et/ou conjonctivites allergiques perannuelles et saisonnières. Elle constitue un traitement de seconde intention. Dans les cas de rhinite allergique avec une importante altération de la qualité de vie, l'ITA peut être proposée en première intention [63]. L'ITA est recommandée dans le traitement de l'asthme allergique contrôlé [59]. L'ITA aux pneumallergènes est proposée chez l'enfant de plus de 5 ans [64]. L'immunothérapie allergénique par voie sous-cutanée est le traitement des allergies aux venins d'hyménoptères (voir [chapitre 10](#)), par voie orale pour les protocoles de tolérance aux aliments (voir [chapitre 9](#)). Un protocole d'accoutumance peut être proposé dans certains cas d'allergie à un médicament indispensable au patient (voir [chapitre 11](#)).

Contre-indications [63, 65]

Contre-indications absolues

- Maladie autoimmune systémique active.
- Pathologie maligne.
- Grossesse lors de l'initiation de l'ITA.
- Asthme non contrôlé.
- Déficits immunitaires sévères (congénitale ou acquis).
- Troubles psychiatriques sévères.

Contre-indications relatives

- Maladie autoimmune spécifique d'organe ou systémique en rémission.
- Asthme non sévère partiellement contrôlé.

- Asthme sévère contrôlé.
- Antécédents de réactions systémiques sévères à l'ITA.
- Pathologie cardiovasculaire sévère ou instable.
- Dermatite atopique sévère.
- Déficit immunitaire en rémission.
- Traitement par β -bloquants.
- Risque de mauvaise adhésion thérapeutique.

Modalités pratiques de l'immunothérapie aux allergènes respiratoires

Précautions à prendre avant la prescription d'une immunothérapie allergénique

Le praticien allergologue prescrit au patient une ITA après avoir identifié l'allergène en cause et éliminé les contre-indications. En cas d'asthme, celui-ci doit être contrôlé avant de débiter l'ITA. Il est nécessaire d'évaluer la motivation du patient après lui avoir expliqué les modalités de l'immunothérapie, les bénéfices attendus (immédiats et futurs), son délai d'action ainsi que les effets indésirables [66].

Choix de la galénique du traitement

Actuellement, l'ITA est réalisée par voie sublinguale. La voie sous-cutanée n'est plus disponible en France. L'immunothérapie par voie sublinguale existe sous 2 formes galéniques différentes : 1., comprimés lyophilisés à dissolution rapide ou, 2., solution liquide appelée « allergènes préparés spécialement pour un individu » (APSI). Les APSI offrent un plus large choix d'extraits allergéniques et la possibilité d'adapter les doses [67].

Choix de l'allergène

Les principaux pneumallergènes ciblés par une ITA sont les acariens, les pollens (graminées, bouleau, cyprès et ambroisie) et les moisissures (*Alternaria*). L'ITA au chat peut être réalisée lorsque l'éviction n'est pas possible. Il est possible de réaliser une ITA à 2 classes d'allergènes de façon concomitante dans un mélange d'une solution d'APSI à hauteur de 50 % de chaque allergène, soit d'administrer en parallèle les 2 allergènes à 100 % en espaçant les prises d'au moins 30 minutes et en laissant un délai de 3 à 6 mois entre les initiations d'ITA [64]. Les mélanges de 2 familles d'allergènes différents (pollens-acariens), les mélanges d'allergènes saisonniers et perannuels et les mélanges des allergènes à propriétés protéolytiques (*Alternaria*-acariens) ne sont pas recommandés [61]. Les inconvénients de la double ITA sont le risque de compétition allergénique, un effet de dilution et la difficulté d'imputer

d'éventuels effets indésirables à un allergène en particulier [61]. Les extraits d'allergènes standardisés sont privilégiés. Un extrait standardisé présente une activité allergénique reproductible d'un lot à un autre par rapport à la solution mère.

Modalités d'administration

L'ITA est réalisée par le patient au domicile. Le patient s'administre l'allergène sous forme de comprimé ou sous forme de solution par un dispositif délivrant des gouttes ou une pipette graduée à heure fixe. Le produit d'ITA est laissé pendant 2 minutes sous la langue puis avalé ou recraché selon la prescription du praticien. La première prise d'une ITA par comprimés est réalisée sous surveillance médicale pendant 30 minutes. L'ITA est débutée à faible dose augmentée progressivement en fonction du schéma d'immunothérapie réalisé et du mode d'administration pour atteindre une dose d'entretien [61]. Les modalités pratiques sont expliquées au patient. En cas d'allergie saisonnière (pollens), l'immunothérapie est débutée 2 à 4 mois avant la saison de pollinisation et poursuivie pendant toute la saison, habituellement pendant 6 mois, puis reprise avant la saison suivante. En cas d'allergie perannuelle, l'ITA est débutée à n'importe quel moment de l'année et poursuivi sans interruption durant toute l'année. Les allergies saisonnières peuvent également bénéficier d'un schéma perannuel, ce qui permettrait de ralentir la marche allergique (d'une rhinite vers un asthme allergique) [61]. En pratique, le schéma perannuel au cours d'une allergie saisonnière est proposé en deuxième intention [63] en particulier pour les allergies sévères [68]. La durée d'une ITA est de 3 à 5 ans. Durant l'ITA, les mesures d'éviction des allergènes sont maintenues et le traitement symptomatique est poursuivi si besoin.

Suivi de l'immunothérapie allergénique

Une première consultation ou une téléconsultation après le début de l'ITA, dans les 3 premiers mois, est proposée au patient pour évaluer l'observance et la tolérance de l'ITA. Elle permet de réexpliquer la gestion des effets indésirables. Par la suite, des consultations régulières semestrielles ou annuelles sont proposées au patient.

Efficacité de l'immunothérapie allergénique

L'efficacité de l'ITA s'évalue cliniquement par l'amélioration des symptômes, la réduction de la consommation médicamenteuse, l'amélioration de la qualité de vie, l'absence d'apparition de nouvelles sensibilisations et manifestations allergiques [62, 63, 69-72]. L'efficacité de l'ITA est évaluée à 6 mois de traite-

ment en cas d'ITA saisonnière et à un an en cas d'ITA perannuelle. L'efficacité de l'ITA et le délai de réponse sont variables d'un patient à l'autre. Certains patients vont présenter une régression totale de leurs allergies respiratoires. La durée d'efficacité et de 2 à 12 ans après l'arrêt du traitement mais peut se prolonger au-delà [61]. En l'absence d'efficacité, le praticien vérifie l'observance, la dose administrée, la pertinence de l'allergène choisi. En cas d'inefficacité, l'ITA aux pneumallergènes est arrêtée après 12 mois de traitement bien conduit.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont le prurit des lèvres et l'œdème de la langue et de la bouche. De façon plus rare, il peut s'agir de symptômes digestifs à type de nausées, vomissement, douleurs abdominales et diarrhée [73]. Leur fréquence est de 46 à 69 % [64]. Les effets secondaires apparaissent dans les minutes qui suivent l'administration de l'ITA. Ils sont habituellement peu intenses et disparaissent spontanément en quelques semaines [72]. Ils peuvent nécessiter l'administration provisoire d'un antihistaminique lorsqu'ils sont gênants. Ils conduisent à ralentir la progression des doses avec retour à la dose bien tolérée pendant 15 jours. Ils conduisent rarement à l'arrêt de l'ITA. D'autres manifestations allergiques plus sévères sont rapportées comme une exacerbation d'asthme ou l'apparition d'une urticaire. En cas d'apparition de symptômes œsophagiens à la déglutition du produit d'ITA, le diagnostic d'œsophagite à éosinophiles doit être envisagé.

Quiz

L'adrénaline autoinjectable est administrée par voie au niveau de la partie et de la cuisse. Il est recommandé de prescrire autoinjecteurs d'adrénaline dans la trousse d'urgence.

Le passage de la est associé à plus d'effets indésirables des antihistaminiques H₁ de génération, en particulier la somnolence.

Les β_2 -agonistes sont principalement utilisés pour leur effet Ils stimulent la sécrétion de, le battement, la mucociliaire, la sécrétion de et de

Il n'existe pas de absolues à l'utilisation des glucocorticoïdes dans une indication vitale.

L'anticorps anti-IgE, omalizumab, est indiqué dans le traitement de l'....., non contrôlé, la et l'.....

L'immunothérapie allergénique est le seul traitement de l'allergie. Elle consiste en l'administration à dose d'un allergène auquel le patient est allergique jusqu'à une dose d'..... dans le but d'induire une

Que retenir?

- L'**adrénaline** est le traitement de première intention de la réaction anaphylactique.
 - Elle est prescrite chez les patients présentant une réaction anaphylactique grave.
- Les **antihistaminiques** sont des agonistes inverses spécifique du récepteur H₁ de l'histamine.
 - Ils sont utilisés dans le traitement symptomatique des réactions prurigineuses.
 - Les antihistaminiques de deuxième génération ont moins d'effet sédatif que ceux de première génération.
- Les **antileucotriènes** sont utilisés dans le traitement de fond de l'asthme et dans la prévention de l'asthme induit par l'exercice.
- Les **β₂-agonistes** et les **anticholinergiques** ont un effet **bronchodilatateur**.
- Les **corticoïdes** ont une action anti-inflammatoire par voie locale ou systémique.
- Les **cromones** sont des stabilisateurs des mastocytes utilisés par voie nasale (rhinite allergique), sous forme de collyre (conjonctivite allergique), inhalée (asthme) et orale (allergie alimentaire).
- Les **biothérapies** sont utilisées dans le traitement de l'asthme sévère, la dermatite atopique, l'urticaire chronique et la polypose nasale. Celles disponibles actuellement en France sont l'omalizumab (anti-IgE), le mepolizumab (anti-IL5), le benralizumab (anti-IL5 récepteur), le dupilumab (anti-IL4α récepteur et anti-IL13) et le tézépélumab (anti-TSLP).
- L'**immunothérapie allergénique** est le seul traitement étiologique des allergies aux pneumallergènes, venins d'hyménoptères, aliments et médicaments.

Fiche pratique 1

Dispositifs d'inhalation dans le traitement de l'asthme

L'administration de médicaments par voie inhalée dans l'asthme présente des avantages : une administration non invasive et à de faibles posologies. Le médicament est directement déposé au niveau de l'organe cible, ce qui permet une action locale rapide, un passage systémique et en conséquence des effets secondaires réduits.

Les β_2 -agonistes, les corticostéroïdes inhalés et les anticholinergiques ont une AMM pour une administration par voie inhalée dans l'asthme. Ces médicaments sont délivrés à l'aide de dispositifs d'inhalation, distingués en 2 catégories : les aérosols-doseurs (ou inhalateurs) de liquide ou de poudre sèche et les appareils de nébulisation [74]. Les inhalateurs sont utilisés pour le traitement de fond et les exacerbations d'asthme, alors que les nébuliseurs sont plutôt utilisés en cas d'exacerbation. Les couples médicament/dispositif d'inhalation disponibles en France évoluent avec le temps et sont référencés dans la « gamme Zéphir » de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) : <https://splf.fr/gamme-zephir> [75].

Les recommandations qui informent et guident le prescripteur pour choisir le dispositif d'inhalation qui sera le plus adapté à son patient ont été élaborées par l'European Respiratory Society (ERS) et l'International Society for Aerosols in Medicine (ISAM) [74].

L'apprentissage de la technique d'inhalation par le patient selon la méthode recommandée par le fabricant est une étape majeure dans la prise en charge de l'asthme. Elle est expliquée par le médecin prescripteur et par l'infirmière d'éducation thérapeutique. Elle doit être contrôlée lors de chaque consultation. Le guide Zéphir de la SPLF fournit une documentation et des vidéos explicatives

aux patients sur la technique d'inhalation en fonction du dispositif choisi; cela permet au patient de la réviser en cas d'oubli.

Les inhalateurs de poudre sèche et les aérosols de liquide autodéclenchés nécessitent un débit inspiratoire minimal de 30 L/min pour qu'ils se déclenchent, alors que les aérosols doseurs de liquide pressurisé (forme spray) nécessitent une bonne synchronisation main-bouche. L'ajout d'une chambre d'inhalation permet d'améliorer l'administration du médicament en cas de mauvaise coordination main-bouche et de difficultés respiratoires. Le choix du dispositif d'inhalation par le praticien doit prendre en considération ces paramètres ainsi que les préférences du patient pour optimiser l'observance.

Avant de prendre le médicament sous forme inhalée, le patient expire à fond l'air de ses poumons, il inspire profondément au moment où il actionne l'inhalateur puis bloque sa respiration pendant 10 secondes (compter jusqu'à 10) pour permettre le dépôt du médicament avant d'expirer.

Après inhalation du médicament, celui-ci se dépose au niveau des voies respiratoires en fonction de son diamètre. Ce sont les particules avec un diamètre entre 1–5 μm qui sont utilisées dans les dispositifs d'inhalation (voir [fiche pratique 1, chapitre 12](#)) et qui permettent un dépôt au niveau des bronches. À noter que les particules ayant un diamètre > 5 μm ont tendance à se déposer au niveau des voies aériennes supérieures, ce qui est associé à une moindre efficacité du médicament et à une majoration des effets secondaires oropharyngés. Les particules de diamètre < 1 μm peuvent atteindre les alvéoles et les vaisseaux sanguins.

Fiche pratique 2

Médicaments de l'allergie et grossesse

Antihistaminiques

Les antihistaminiques H_1 suivants sont autorisés pendant la grossesse et l'allaitement :

- cétirizine;
- desloratadine;
- fexofénadine;
- lévocétirizine;
- loratadine;
- azélastine après 10 semaines d'aménorrhée.

Le rapport bénéfice/risque de leur utilisation est évalué en fonction de la sévérité et de la persistance des symptômes d'allergie.

Corticoïdes

Les corticoïdes sont autorisés par voie cutanée, nasale, bronchique, oculaire et systémique. Par contre, les médicaments vasoconstricteurs sont contre-indiqués.

Traitement de l'asthme

L'effet de la grossesse sur le contrôle de l'asthme varie d'une patiente à une autre.

L'asthme peut rester stable, s'aggraver ou s'améliorer. Durant la grossesse, le contrôle de l'asthme est une priorité. Un asthme non contrôlé peut induire une souffrance fœtale. Il est important de poursuivre le traitement pendant la grossesse avec un suivi rapproché de l'asthme.

Le rapport bénéfice/risque est favorable pour les corticoïdes inhalés et systémiques, pour les β_2 -agonistes et les antileucotriènes. Il est plus discuté pour les anticholinergiques. En ce qui concerne les biothérapies, l'utilisation d'omalizumab peut être envisagée durant la grossesse et l'allaitement.

Désensibilisation

Une désensibilisation bien tolérée doit être poursuivie pendant la grossesse. Par contre, on ne la débute pas pendant la grossesse.

Pour plus d'information, consulter le site du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) : www.le-crat.fr

Références

- [1] Song TT, Worm M, Lieberman P. Anaphylaxis treatment: current barriers to adrenaline auto-injector use. *Allergy* 2014;69:983–91.
- [2] Kraft M, Dölle-Bierke S, Turner PJ, Muraro A, Fernández-Rivas M, Grabenhenrich L, et al. EAACI Task force Clinical epidemiology of anaphylaxis: experts' perspective on the use of adrenaline autoinjectors in Europe. *Clin Transl Allergy* 2020;10:1–5.
- [3] Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026–45.
- [4] Wood JP, Traub SJ, Lipinski C. Safety of epinephrine for anaphylaxis in the emergency setting. *World J Emerg Med* 2013;4:245–51.
- [5] Lefèvre S, Mertes PM, Kanny G. L'anaphylaxie : de la physiopathologie au traitement. *J Eur Urg Rea* 2015;27:97–104.
- [6] Pouessel G, Couvreur M, Deschildre A. Prise en charge des allergies alimentaires en milieu scolaire en France : projet d'accueil individualisé et adrénaline. *Ann Pharm Fr* 2022;80:239–47.
- [7] Pouessel G, Deschildre A, Beaudouin E, Birnbaum J, Neukirch C, Meininger C, et al. À qui prescrire un dispositif auto-injectable d'adrénaline ? Position des groupes de travail « Anaphylaxie », « Allergie alimentaire », « Insectes piqueurs » sous l'égide de la Société française d'allergologie. *Rev Fr Allergol* 2016;56:477–86.
- [8] Pouessel G, Beaudouin E. Auto-injecteurs d'adrénaline : quel dosage ? Position du groupe de travail anaphylaxie sous l'égide de la Société française d'allergologie. *Rev Fr Allergol* 2018;58:468–72.

- [9] Meininger C. Traitement des allergies graves : l'adrénaline dans l'urgence. *Rev Fr Allergol* 2017;57:131–2.
- [10] Calogiuri G, Savage MP, Congedo M, Nettis E, Mirizzi AM, Foti C, et al. Is Adrenaline always the first choice therapy for anaphylaxis? An allergist-cardiologist interdisciplinary point of view. *Curr Pharm Des* 2023;29:2545–51.
- [11] Faure S. Les antihistaminiques H₁. *Actu Pharm* 2009;48:49–52.
- [12] Demoly P, Bousquet J. Les nouveaux antihistaminiques dans la rhinite. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43:64–8.
- [13] Braun JJ, Devillier P, Wallaert B, Rancé F, Jankowski R, Acquaviva JL, et al. Recommandation pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et pathophysiologie exclues). *Texte court Rev Fr Allergol* 2010;50:3–6.
- [14] Mashige KP. *Ocular allergy Health SA Gesundheit* 2017;22:112–22.
- [15] Leonardi A. Management of Vernal Keratoconjunctivitis *Ophthalmol Ther* 2013;2:73–88.
- [16] Dutau G, Michéau P, Didier A, Rancé F, Brémont F, Murris-Espin M. Antihistaminiques H₁. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001;41:74–84.
- [17] Chu DK, Oykhman P, Sussman GL. Utilisation appropriée des antihistaminiques. *CMAJ* 2021;193:E992–3.
- [18] Leurs R, Church MK, Taglialatela M. H₁-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002;32:489–98.
- [19] Brouard J, Arion A, Sfez S, Duhamel JF. Les antileucotriènes et asthme chez l'enfant d'âge préscolaire. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004;44:601–7.
- [20] Demoly P. Apports des antileucotriènes dans le contrôle de l'asthme. *Rev Fr Allergol* 2010;50:368–74.
- [21] Grimfeld A, Just J. Les antileucotriènes. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002;42:50–6.
- [22] Devillier P. Effets synergiques et additifs entre les différentes classes d'anti-inflammatoires de l'asthme. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2005;45:416–21.
- [23] Tintinger GR, Feldman C, Theron AJ, Anderson R. Montelukast: More than a cysteinyl leukotriene receptor antagonist? *Sci World J*; 10 : 2403–13.
- [24] Hegazy SK, Mabrouk MM, Elsisi AE, Mansour NO. Effect of clarithromycin and fluconazole on the pharmacokinetics of montelukast in human volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:1275–80.
- [25] VIDAL. Génériques, hybrides et biosimilaires : médicaments biosimilaires (www.vidal.fr/infos-pratiques/generiques-hybrides-et-biosimilaires-medicaments-biosimilaires-id13307.html).
- [26] Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343–73.
- [27] Raherison-Semjen C, Guilleminault L, Billiard I, Chenivresse C, De Oliveira A, Izadifar A, et al. Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A). Version longue *Rev Mal Resp* 2021;38:1048–83.
- [28] Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for severe asthma. *N Eng J Med* 2022;386:157–71.
- [29] Roussel C, Birnbaum J, Van der Brempt X, Neukirch C. Traitement de l'allergie aux venins d'hyménoptères et autres insectes. *Rev Fr Allergol* 2022;62:62–76.
- [30] HAS. Commission de transparence. Xolair. Saint-Denis: Haute Autorité de santé; 2010. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-02/xolair_-_ct-7237.pdf.
- [31] Gevaert P, Saenz R, Corren J, Han JK, Mullol J, Lee SE, et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab for nasal polyposis in an open-label extension study. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149:957–965.e3.

- [32] HAS. Xolair (omalizumab), anti-IgE. Saint-Denis: Haute Autorité de santé; 2015. www.has-sante.fr/jcms/c_2031554/fr/xolair-omalizumab-anti-ige.
- [33] Namazy JA, Blais L, Andrews EB, Scheuerle AE, Cabana MD, Thorp JM, et al. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:528–536.e1.
- [34] HAS. Nucala (mépilizumab). Polyposse naso-sinusienne. Saint-Denis: Haute Autorité de santé; 2022. www.has-sante.fr/jcms/p_3349481/fr/nucala-mepilizumab-polyposse-naso-sinusienne.
- [35] HAS. Nucala (mépilizumab). Granulomatose éosinophilique avec polyangéite. Saint-Denis: Haute Autorité de santé; 2022. www.has-sante.fr/jcms/p_3339054/fr/nucala-mepilizumab-granulomatose-eosinophilique-avec-polyangeite.
- [36] HAS. Dupixent (dupilumab). Saint-Denis: Haute Autorité de santé; 2020. www.has-sante.fr/jcms/p_3202975/fr/dupixent-dupilumab.
- [37] HAS. Dupixent (dupilumab). Saint-Denis: Haute Autorité de santé; 2024. www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983161/fr/dupixent-dupilumab.
- [38] HAS. Dupixent (dupilumab). Œsophagite à éosinophiles. Saint-Denis: Haute Autorité de santé; 2022. www.has-sante.fr/jcms/p_3385852/fr/dupixent-dupilumab-oesophagite-a-eosinophiles.
- [39] HAS. Dupixent (dupilumab). Prurigo nodulaire. Saint-Denis: Haute Autorité de santé; 2023. www.has-sante.fr/jcms/p_3465275/fr/dupixent-dupilumab-prurigo-nodulaire.
- [40] HAS. Tezspire (tézipélumab). Asthme. Saint-Denis: Haute Autorité de santé; 2023. www.has-sante.fr/jcms/p_3402822/fr/tezspire-tezepelumab-asthme.
- [41] Collomp K, Le Panse B, Candau R, Lecoq AM, De Ceaurriz J. Beta-2 agonists and exercise performance in humans. *Sci Sports* 2010;25:281–90.
- [42] Devillier P. Bronchodilatateurs bêta2-adrénergiques et corticoïdes : complémentarité ou synergie d'action. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001;41:620–3.
- [43] Lötvall J. Pharmacological similarities and differences between β 2-agonists. *Resp Med* 2001;95:S7–11.
- [44] Didier A, Crestani B. Les bêta-2 mimétiques sont-ils dangereux? Campons le décor de la controverse. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;47:244–5.
- [45] Nelson HS, Chapman KR, Pyke SD, Johnson M, Pritchard JN. Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:29–36.
- [46] Devillier P, Salvator H, Grassin-Delye S, Naline E, Advenier C, Roche N. Une nouvelle association fixe de fluticasone/formotérol dans un aérosol-doseur pressurisé pour le traitement de l'asthme. *Rev Mal Resp* 2014;31:700–13.
- [47] Pauwels RA, Sears MR, Campbell M, Villasante C, Huang S, Lindh A, et al. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial. *Eur Resp J* 2003;22:787–94.
- [48] Patout M, Cuvelier A. Les anticholinergiques dans la BPCO et l'asthme. *Rev Mal Resp Actu* 2015;7:187–93.
- [49] Girodet PO, Ozier A. Pharmacologie *Rev Mal Resp Actu* 2010;2:54–64.
- [50] Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002;96:23–43.
- [51] Devillier P. Bronchodilatateurs bêta2-adrénergiques et corticoïdes : complémentarité ou synergie d'action. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001;41:620–3.
- [52] Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory Action of glucocorticoids – New mechanisms for old drugs. *N Eng J Med* 2005;353:1711–23.
- [53] Jaffuel D, Demoly P, Gougat C, Balaguer P, Mautino G, Godard P, et al. Transcriptional potencies of inhaled glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:57–63.
- [54] Fel A, Aslangul E, Le Jeune C. Indications et complications des corticoïdes en ophtalmologie. *Presse Med* 2012;41:414–21.

- [55] Collège national de pharmacologie médicale. Corticoïdes : les points essentiels., 2018, <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoïdes-les-points-essentiels>.
- [56] Sinniah A, Yazid S, Flower RJ. The anti-allergic cromones: Past, present, and future. *Front Pharmacol* 2017;8:827.
- [57] Yazid S, Sinniah A, Solito E, Calder V, Flower RJ. Anti-allergic cromones inhibit histamine and eicosanoid release from activated human and murine mast cells by releasing annexin A1. *PLoS One* 2013;8, e58963.
- [58] Chauhan AJ, Withers NJ, Krishna TM, Holgate ST. Cromones. In: Barnes PJ, Rodger IW, Thomson NC, editors. *Asthma*. Londres: Academic Press; 1998 [3^e éd.].
- [59] Global Initiative for Asthma (GINA). 2021 GINA Main Report (<https://ginasthma.org/gina-reports>).
- [60] Korhonen K, Dunder T, Klaukka T, Reijonen T, Issakoff K, Kiviharju M, et al. Do inhaled steroids differ from cromones in terms of hospital admission rates for asthma in children? *Acta Paediatr* 2004;93:1612–8.
- [61] Caimmi D, Demoly P. Recommandations pour la prescription de l'immunothérapie allergénique et le suivi du patient – Questions développées et revue de la littérature. *Rev Fr Allergol* 2021;61:35–56.
- [62] Varona R, Ramos T, Escribese MM, Jimeno L, Galán A, Würtzen PA, et al. Persistent regulatory T-cell response 2 years after 3 years of grass tablet SLIT: Links to reduced eosinophil counts, sIgE levels, and clinical benefit. *Allergy* 2019;74:349–60.
- [63] Caimmi D, Demoly P. Recommandations pour la prescription de l'immunothérapie allergénique et le suivi du patient – méthodologie et liste des recommandations. *Rev Fr Allergol* 2021;61:24–34.
- [64] Carsin A, Benoist G. Immunothérapie allergénique sublinguale aux pollens et aux acariens dans la rhinite allergique chez l'enfant : conduite pratique. *Perfectionnement en Pédiatrie* 2020;3:290–6.
- [65] Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018;73:765–98.
- [66] Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy in children user's guide. *Pediatric Allergy and Immunology* 2020;31(Suppl 25):1–101.
- [67] Demoly P, Bossé I, Chabane H, Scurati S, Nguyen H, Dolimier E. Modalités d'utilisation de l'immunothérapie allergénique sublinguale : préférences, observance et satisfaction des patients dans l'étude PRACTIS. *Rev Fr Allergol* 2023;63, 103578.
- [68] Cros P, Chartier A, Amet S, Giraud-Morel M, Texier N, Guez S. Quelles modalités de traitement par immunothérapie allergénique sublinguale en France pour des patients atteints de rhinoconjunctivite allergique liée aux graminées – étude Diagram. *Rev Fr Allergol* 2023;63, 103729.
- [69] Sedghi S, Amet S, Fonseca H, Chartier A. L'immunothérapie allergénique sublinguale aux acariens par le lyophilisat 12 SQ HDM (lyo) réduit les symptômes (symp) à la fois de la rhinite allergique (RA) et de l'asthme allergique (AA), ainsi que le recours aux médicaments symptomatiques (méd symptq), tout en améliorant le contrôle de l'asthme en conditions de vie réelle (CVR). *Rev Fr Allergol* 2023;63, 103454.
- [70] Demoly P, Bossé I, Chabane H, Scurati S, Nguyen H, Dolimier E. Bénéfices précoces de l'immunothérapie allergénique sublinguale (ITSL) dans la rhinite allergique : résultats du Patient Benefit Index dans l'étude PRACTIS. *Rev Fr Allergol* 2023;63, 103588.
- [71] Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Mise à jour sur l'immunothérapie allergénique : Rapport de consensus PRACTALL de l'AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology) et de l'EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). *Rev Fr Allergol* 2014;54:66–77.

- [72] Blanco C, Bazire R, Argiz L, Hernández-Peña J. Sublingual allergen immunotherapy for respiratory allergy: A systematic review. *Drugs Context* 2018;7, 212552.
- [73] Amat F, Bourgoïn-Heck M, Tallon P, Paluel-Marmont C, Lambert N, Just J. Épidémiologie des effets secondaires de l'immunothérapie allergénique. *Rev Fr Allergol* 2018;58:215–7.
- [74] Laube BL, Janssens HM, de Jongh FHC, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Resp J* 2011;37:1308–417.
- [75] SPLF. Gamme Zéphir. Paris : Société de pneumologie de langue française, 2021 (<https://splf.fr/gamme-zephir>).

Prise en charge sociétale des maladies allergiques

Mots clés : maladie environnementale ; prévention ; veille sanitaire ; allergènes à étiquetage obligatoire ; protocole d'accueil individualisé en milieu scolaire ; associations d'usagers du système de santé.

La maladie allergique est une maladie environnementale. Sa prévention et la gestion du risque allergique justifient la mise en œuvre de mesures sociétales et d'une réglementation répondant aux particularités et aux besoins des personnes allergiques, que ce soit la veille sanitaire des maladies allergiques, la maîtrise de l'environnement extérieur et intérieur, de l'alimentation et l'accueil adapté de la personne allergique dans les structures institutionnelles telles que l'école et les services de soins.

Veille sanitaire

Les dispositifs de veille sanitaire actuellement en place portent essentiellement sur les urgences. Ainsi, le réseau OSCoUr® (Organisation de la surveillance coordonnée des urgences) porté par Santé publique France est un réseau de surveillance qui couvre 93,3 % des passages aux urgences sur le territoire français [1]. Les taux de passage aux urgences et les taux d'hospitalisation après passage aux urgences pour allergie, asthme, conjonctivite, pathologie ORL et piqûre d'insecte sont recensés.

Le Réseau d'allergovigilance (RAV ; www.allergyvigilance.org) est une association française qui recense les observations d'anaphylaxies sévères quelle qu'en soit l'étiologie (allergies alimentaires, médicamenteuses, allergies aux hyménoptères et autres insectes, à d'autres allergènes ou idiopathiques), dans le but de collecter des données concernant l'évolution de la fréquence des cas d'anaphylaxies sévères, les facteurs favorisant ces cas et l'identification de nouveaux allergènes et de nouveaux risques.

Veille environnementale

Air extérieur

Les polluants de l'air extérieur sont de différentes natures :

- chimique comme l'ozone, le dioxyde et les oxydes d'azote, le dioxyde de soufre, les métaux (arsenic, plomb), certains composés organiques volatils (COV) comme le butane, l'éthanol ou le benzène, ou encore des hydrocarbures (hydrocarbures aromatiques polycycliques [HAP]) présents dans le charbon, le pétrole ou provenant de la combustion des carburants ou du bois;
- physique comme les particules fines, des poussières constituées d'une multitude de composants chimiques;
- biologique tels que les pollens et les moisissures.

Veille pollinique

La prévalence de la rhinite pollinique était estimée en 2014 à 3 à 4 % chez l'enfant en début d'école primaire, 6 % chez les collégiens, 14 à 15 % chez l'adulte jeune et 10 % au-delà de 65 ans [2].

Elle peut être associée à une conjonctivite, un asthme et des allergies alimentaires aux fruits et légumes. Pour les personnes allergiques, il est essentiel d'identifier les pollens incriminés pour mettre en œuvre une stratégie préventive. Connaître les dates de pollinisation des espèces permet d'anticiper les allergies et de se traiter au plus tôt et au mieux. Les dates de pollinisation varient d'une année à l'autre, d'un lieu à l'autre. Le début de pollinisation d'une espèce, sa durée, les concentrations de pollens dépendent de différents facteurs, en particulier des conditions météorologiques et géographiques.

Les comptes polliniques sont réalisés par recueil du pollen sur des capteurs volumétriques de type Hirst [3]. Ces capteurs sont généralement installés sur le toit d'un immeuble de quelques étages, situé en agglomération urbaine de manière à fournir des données représentatives valables pour une zone de 20 km à 30 km autour du point de captage en s'affranchissant au mieux d'effets locaux d'une éventuelle végétation. Les capteurs ont un débit d'air régulier équivalent à une respiration humaine moyenne (10 L d'air par minute). Un tambour ayant une rotation sur 7 jours permet à la bande collante de recueil du pollen de se déplacer devant la buse d'entrée de l'air chargé de pollen. Le tambour est relevé chaque semaine. La bande découpée en 7 parties correspondant à chacun des jours de la semaine passée est lue par un analyste. Les comptes polliniques donnent une information quantitative et qualitative sur le contenu en pollens de l'air. Le Réseau national de surveillance aérobiologique (RNSA) calcule le risque allergique prévisionnel d'exposition aux pollens (RAEP) établi à partir des quantités de pollens mesurées la semaine précédente, des prévisions météorologiques, du stade phénologique des végétaux et de l'intensité des symptômes constatés par les médecins sentinelles chez leurs patients allergiques aux pollens. Les informations sont disponibles en ligne sur le site Internet (www.pollens.fr).

La veille phénologique consiste quant à elle à observer la pollinisation des

plantes à risque allergique. Elle permet d'identifier la date précise du début de la pollinisation d'une espèce dans un lieu donné alors que les comptes polliniques permettent l'identification des pollens à l'échelle de la famille botanique. Des variations de plusieurs semaines des périodes de pollinisation peuvent être observées en fonction de la géolocalisation de la plante. Le réseau participatif Pollin'air est un réseau de sentinelles bénévoles assurant une surveillance phénologique de la pollinisation des plantes à risque allergique sur différents sites du territoire. Ce réseau s'est construit sur le modèle méthodologique des sciences participatives. L'outil numérique dédié (www.pollinair.fr) permet d'informer en temps réel et de manière géolocalisée les personnes allergiques de l'arrivée des pollens à risque.

Influence des changements climatiques

L'allergie pollinique résulte d'interactions complexes entre l'environnement, le climat et la pollution. Les polluants atmosphériques peuvent augmenter la quantité d'allergènes présents dans les grains de pollen, leur capacité à se libérer dans l'air et être les véhicules des aéroallergènes vers les voies respiratoires. Certains polluants agissent comme des irritants des voies respiratoires et abaissent le seuil de réactivité bronchique aux pollens. Leurs effets peuvent être renforcés par les conditions météorologiques lorsque les paramètres tels que l'ensoleillement et le vent favorisent à la fois la production et la dispersion des pollens et des polluants. Le réchauffement climatique a modifié les aires de répartition des végétaux producteurs de pollen allergisant, en allongeant la saison de floraison et les quantités de pollen produites et en modifiant le contenu allergénique des grains de pollen [4].

Le climat a toujours présenté une variabilité naturelle à caractère aléatoire. Depuis le début de l'ère industrielle, il s'y ajoute l'impact des activités humaines telles que la consommation de combustibles fossiles et la déforestation [4]. Les gaz à effet de serre (GES) sont des composants gazeux qui absorbent le rayonnement infrarouge émis par la surface terrestre. L'augmentation de la concentration de gaz comme le dioxyde de carbone (CO_2), le méthane CH_4 et le protoxyde d'azote N_2O , certains hydrochlorofluorocarbures (HCFC) est un des facteurs à l'origine du réchauffement climatique. Les sources des GES sont d'origine naturelle et humaine. Pour le CO_2 , les sources humaines sont principalement les combustions (transports, chauffage résidentiel et tertiaire, production d'énergie). Pour le CH_4 , la source est essentiellement agricole (fermentation entérique des ruminants et culture du riz) de même pour le protoxyde d'azote (fertilisation azotée et effluents d'élevage). Les HCFC servent essentiellement aux systèmes de réfrigération et de climatisation. L'attention est attirée sur le risque particulier des gaz propulseurs utilisés dans le traitement inhalé de l'asthme, sous forme d'inhalateur-doseur pressurisé (spray) qui sont pourvoyeurs de pollution. Les inhalateurs à base de poudre sèche doivent être préférés. L'économie annuelle de l'empreinte carbone par patient est estimée à 130 kg de CO_2 [5].

Les projections réalisées par le Groupe d'experts intergouvernemental sur

l'évolution du climat (GIEC) prédisent un réchauffement de 1,1 à 6,4 °C à l'horizon de 2100 en comparaison de la période 1980–1999. L'impact de ces changements climatiques est d'ores et déjà décelable sur le risque pollinique. Un climat plus chaud tend à anticiper les dates de floraison, allonger la saison pollinique, augmenter les concentrations de pollen dans l'air, accroître le contenu allergénique des grains de pollen et entraîner un déplacement vers le nord ou en altitude, de l'aire d'extension de certaines espèces végétales. Par ailleurs, le CO₂ majore la production pollinique et augmente l'allergénicité des pollens.

Surveillance de la qualité de l'air

La loi sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie de 1996 [6] reconnaît à chacun le droit de respirer un air qui ne nuise pas à sa santé. Ce texte, aujourd'hui intégré au Code de l'environnement (articles L221-1 à L221-6), prévoit une surveillance de la qualité de l'air sur l'ensemble du territoire national et une information du public à travers un dispositif national de surveillance.

Sur le territoire français, la Fédération des associations agréées de surveillance de la qualité de l'air (Atmo France ; www.atmo-france.org) poursuit un objectif d'intérêt général : celui de contribuer, aux côtés des autres acteurs nationaux, à doter la France d'un dispositif qui assure la surveillance de la qualité de l'air ainsi que l'évaluation des actions et des politiques publiques visant à l'améliorer. Le financement des associations agréées de surveillance de la qualité de l'air (AASQA) est mixte : état, collectivités territoriales et établissements industriels assujettis à la taxe générale sur les activités polluantes (TGAP) du fait de leurs activités émettrices de polluants qui peuvent faire le choix d'en reverser une partie aux AASQA sous forme de dons libératoires.

La législation française demande aux AASQA de surveiller 13 polluants atmosphériques de l'air extérieur qui sont dits « réglementés » et font l'objet d'une surveillance dédiée au regard des conséquences sanitaires et environnementales particulièrement néfastes de ces polluants.

Les AASQA calculent et publient chaque jour un indice de la qualité de l'air appelé « indice Atmo » [7]. Cet indice permet aux citoyens de connaître l'état de la qualité de l'air et sa prévision pour le lendemain afin d'adapter leurs activités en conséquence. Il est proche de l'indice européen de la qualité de l'air qui prend en compte les mêmes 5 polluants : l'ozone, le dioxyde d'azote (NO₂), le dioxyde de soufre (SO₂) et les particules en suspension (PM₁₀ et PM_{2,5}). Les qualificatifs utilisés pour l'indice de qualité de l'air sont : bon, moyen, dégradé, mauvais, très mauvais et extrêmement mauvais ([tableau 13.1](#)). Le qualificatif de l'indice Atmo retenu correspond au qualificatif le plus négatif présent à l'échelle des 5 polluants considérés pour le jour donné.

Des recommandations comportementales établies par le ministère en charge de la Santé sont associées aux différents qualificatifs de l'indice Atmo et diffusées par les AASQA (voir [fiche pratique 2](#)). Ces recommandations sont différentes de celles des épisodes de pollution.

TABLEAU 13.1. Quantité des 5 polluants ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) de l'indice Atmo correspondant au niveau de qualité de l'air.

		Bon	Moyen	Dégradé	Mauvais	Très mauvais	Extrêmement mauvais
Moyenne journalière	PM _{2,5}	0–10	10–20	20–25	25–50	50–75	> 75
Moyenne journalière	PM ₁₀	0–20	20–40	40–50	50–100	100–150	> 150
Max horaire journalier	NO ₂	0–40	40–90	90–120	120–230	230–340	> 340
Max horaire journalier	O ₃	0–50	50–100	100–130	130–240	240–380	> 380
Max horaire journalier	SO ₂	0–100	100–200	200–350	350–500	500–750	> 750

NO₂ : dioxyde d'azote ; O₃ : ozone ; PM : particule en suspension (*particulate matter*) ; SO₂ : dioxyde de soufre.

Air intérieur

Les environnements clos (lieu de travail, domicile, établissements scolaires, véhicules [transports en commun, voiture]) contiennent des polluants spécifiques de l'air intérieur auxquels s'ajoutent ceux provenant de l'air extérieur. Le temps passé à l'intérieur des structures closes est estimé à 85 %. La qualité de l'air intérieur est en conséquence un enjeu majeur.

Les différents polluants pouvant être présents dans l'air intérieur sont :

- les polluants chimiques : CO₂, monoxyde de carbone (CO), les COV, les pesticides et les organochlorés ;
- les polluants physiques : particules, radon (gaz radioactif présent dans le sol de certaines régions) ;
- les polluants biologiques : moisissures, acariens, pollens, squames animales, allergènes alimentaires, etc.

Les sources continues de pollution de l'air intérieur sont liées aux matériaux de construction, de décoration et d'ameublement qui peuvent émettre sur une longue durée du formaldéhyde, des COV, des produits de traitement et des fongicides, du plomb, de l'amiante, des fibres de verre, etc. Tous ces polluants présentent des risques du fait du caractère continu et prolongé des expositions.

Les sources externes sont issues des pollutions de l'air extérieur qui peuvent être introduites dans le bâtiment : les particules fines, le NO₂, l'ozone (O₃), les COV, les pesticides et le radon.

Les sources intermittentes sont liées aux habitudes et usages des occupants : émissions des appareils de chauffage, combustions (bougies, encens avec émission de benzène, etc.), parfums d'intérieur, produits ménagers, fumée de tabac, etc.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a proposé des valeurs guides pour 11 polluants

d'intérêt de l'air intérieur [8]. Le Haut Comité de la santé publique (HCSP) a publié des valeurs repères d'aide à la gestion dans l'air des espaces clos pour le formaldéhyde, le benzène, le tétrachloroéthylène, le naphthalène et le trichloroéthylène [9].

IntAir'Agir (www.intairagir.fr) est un dispositif d'accompagnement des autorités publiques locales sanitaires, environnementales et sociales pour la gestion des plaintes et situations imprévues de pollution de l'air à l'intérieur des logements mis en place dans le Grand Est. L'intervention d'un(e) conseiller(ère) en environnement intérieur (CEI) permet d'expertiser l'environnement intérieur de la personne allergique et d'optimiser la mise en place de mesures d'éviction [10].

Protocole d'accueil individualisé en milieu scolaire

Le projet d'accueil individualisé (PAI) vise à garantir un accueil et un accompagnement individualisés en structures collectives des enfants et adolescents atteints de troubles de la santé évoluant sur une longue période nécessitant des aménagements [11]. Si le patient est à risque d'accident allergique grave, le médecin prescrit une trousse d'urgence et rédige le protocole de soins d'urgence (voir [fiche pratique, chapitre 4](#)).

Le PAI est élaboré avec l'élève et ses responsables légaux, à leur demande ou en accord avec eux et avec leur participation. Le PAI en milieu scolaire est établi par le directeur d'école ou le chef d'établissement, en concertation avec le médecin de l'Éducation nationale ou le médecin de la structure d'accueil, à partir des besoins thérapeutiques précisés par le médecin allergologue et réactualisés chaque année. Le directeur d'école ou le chef d'établissement est responsable de l'application du PAI. Les personnels de santé et d'action sociale en faveur des élèves apportent chacun dans leur domaine de compétence, toute l'assistance requise aux équipes éducatives.

Les représentants légaux de l'élève sont responsables de la communication des informations du PAI et de la transmission du matériel et des médicaments afférents aux différentes structures susceptibles d'accueillir l'enfant. Il appartient au médecin qui suit l'élève d'adresser au médecin de l'Éducation nationale ou du service de protection maternelle et infantile ou de la structure collective ou du médecin suivant l'apprenant dans le cas de l'enseignement agricole, à la demande des responsables légaux ou de l'élève s'il est majeur, les documents nécessaires à l'élaboration du PAI.

L'objet de ce document est d'organiser les soins dans le cadre de l'urgence si l'enfant présente une réaction allergique en milieu scolaire. La circulaire du 10 février 2021 stipule que le PAI est applicable pendant le temps scolaire et extrascolaire. Ce texte sert également de référence aux établissements collectifs d'accueil de la petite enfance et de mineurs.

Une attention particulière est portée à la prise en compte de l'ensemble du temps de présence de l'élève dans tous les espaces de l'école ou de l'établissement. Cette responsabilité pour les activités extrascolaires proposées par la collectivité incombe aux exécutifs territoriaux : maire pour les écoles mater-

nelles et élémentaires, président du conseil départemental pour les collèges et président du conseil régional pour les lycées.

À chaque sortie, les trousse d'urgence et les PAI doivent être emportés pour permettre de prendre les mesures nécessaires dès les premiers symptômes par le professeur accompagnateur. L'enfant ou adolescent doit pouvoir développer ses capacités à choisir ses aliments. Pour lui permettre de respecter les évictions alimentaires, il s'appuiera sur l'affichage obligatoire défini par le règlement concernant l'information du consommateur sur les denrées alimentaires (INCO) et indiquant les substances ou produits à risque allergique.

Gestion du risque alimentaire

Gestion du risque dans l'alimentation et en restauration

Le Code de la consommation mentionne à l'article R112-16-1 les 14 allergènes dont la présence doit obligatoirement figurer sur l'étiquette des denrées alimentaires : céréales contenant du gluten, crustacés, œuf, poisson, arachide, soja, lait, fruits à coque, céleri, moutarde, sésame, sulfites, lupin et mollusques [12] (voir [fiche pratique 1, chapitre 9](#)). Cette législation s'applique dans l'Union européenne (UE). Le patient présentant une allergie alimentaire doit être particulièrement attentif lors de séjours dans les pays hors UE pour lesquels la réglementation peut être différente. Le règlement n° 1169/2011 (Annexe II) concernant l'INCO prévoit que, pour les produits préemballés, la présence d'allergènes doit figurer sur la liste des ingrédients et être mise en évidence (en gras, souligné ou en italique) [13]. En l'absence de liste des ingrédients, l'étiquette doit comporter la mention « Contient » suivi de l'allergène. Pour les produits non préemballés, le décret n° 2015-447 du 17 avril 2015 rappelle que l'indication de la présence d'allergènes se fait obligatoirement par écrit, à proximité du produit concerné [14]. Dans les lieux où sont proposés des repas à consommer sur place, l'information ou les modalités selon lesquelles l'information est tenue à disposition du public sont portées à la connaissance du consommateur, sous forme écrite, de façon lisible et visible. Chaque professionnel de la restauration doit tenir à jour un document écrit sur la présence d'allergènes dans les plats qu'il propose et en informer le consommateur.

Le risque d'ingestion accidentelle existe pour les allergènes dont l'étiquetage n'est pas obligatoire ou en cas de contamination sur la chaîne de fabrication ou de distribution, lors de la vente au détail de produits déconditionnés. Dans l'UE, les règles d'étiquetage ne concernent que les ingrédients introduits volontairement par le fabricant dans la recette du produit. À l'initiative des entreprises du secteur agroalimentaire ont été développées des mentions d'étiquetage préventif attirant l'attention du consommateur sur le risque de présence fortuite d'allergènes dans les denrées alimentaires (contamination involontaire par contact avec d'autres produits sur la chaîne de fabrication, lors du stockage ou du transport). Ce type d'étiquetage appelé étiquetage de précaution utilise

des mentions telles que « Produit pouvant contenir... », « Produit fabriqué dans un atelier utilisant... », « Peut contenir des traces de... » ou « Susceptible de contenir... ».

Gestion du risque par l'industrie agroalimentaire

La méthode HACCP (*hazard analysis and critical control point*, « analyse des dangers et points critiques pour leur maîtrise ») est une méthode de gestion de la sécurité sanitaire des aliments initialement utilisée pour le risque biologique et secondairement appliquée au risque allergénique. La validation des méthodes HACCP nécessite de connaître les valeurs seuils de référence, variables selon l'allergène pour déterminer si le niveau de contamination mis en évidence justifie une éviction des denrées ou non. Deux types de données sont indispensables à une appréciation quantitative de risque pour les allergènes :

- les données d'exposition aux allergènes ;
- les données décrivant les relations quantitatives entre exposition aux allergènes et réactions allergiques.

Les termes « seuil de réactivité » ou « dose réactogène » correspondent à la dose minimale d'aliment qui peut déclencher une réaction chez un individu allergique. Il existe 3 approches pour déterminer les seuils de réactivité : les valeurs obtenues lors d'accidents allergiques survenus avec des allergènes présents fortuitement dans un aliment, la détermination théorique des seuils à l'aide d'une méthode statistique et la détermination du seuil réactogène à l'allergène par test de provocation orale en double aveugle.

Valeurs obtenues lors d'accidents allergiques survenus avec des allergènes présents fortuitement dans un aliment

Ces observations anecdotiques apportent des informations sur les quantités minimales d'allergène qui peuvent déclencher une réaction allergique mais ne permettent pas de déterminer le pourcentage de personnes allergiques qui réagit à de telles quantités.

Détermination théorique des seuils à l'aide d'une méthode statistique

Cette méthode consiste à calculer une dose seuil théorique par une analyse statistique des données publiées utilisant le test de provocation orale comme examen de référence. Cette approche conduit à proposer un seuil qui correspondrait à l'observation d'un accident pour un million de personnes allergiques. Les modèles probabilistiques sont considérés comme l'approche la plus prometteuse pour l'évaluation du risque allergénique au niveau de la population [15].

Détermination du seuil réactogène à l'allergène par test de provocation orale en double aveugle

Il s'agit de déterminer la plus petite dose qui déclenche une réaction (*lowest-observed-adverse-effect level* [LOAEL]) et la plus petite dose qui n'a pas déclenché de réaction (*no-observed-adverse-effect level* [NOAEL]). Des modèles pour

déterminer la dose réactogène sur la base d'études de populations allergiques ont été développés [16]. Le choix d'une dose de référence pour la gestion du risque allergénique implique un jugement sur le niveau de protection : pour exemple, l'ED05 (dose qui induit une réaction chez 5 % de la population allergique) et l'ED01 (dose qui induit une réaction chez 1 % de la population allergique). L'objectif est de définir une dose de référence allergénique permettant d'évaluer le risque d'une ingestion accidentelle de l'allergène non utilisé comme ingrédient de l'aliment. La même stratégie doit être utilisée pour les aliments dits « Sans... » pour définir le niveau de protection.

Définir des références implique d'avoir la capacité de disposer des méthodes analytiques pour détecter l'allergène et ce dans différentes matrices. Les outils de dépistage des allergènes dans les denrées alimentaires ne sont pas normalisés. La détection d'allergènes dans un aliment, à des doses susceptibles de déclencher une réaction allergique, nécessite des méthodes sensibles et spécifiques pour garantir l'absence de risque allergénique. L'hétérogénéité des processus industriels et des matrices alimentaires modifie l'état et la présentation de l'allergène. L'analyse du risque doit être pondérée par l'analyse de l'effet de matrice de la recette dans laquelle l'allergène est incorporé. Les performances des tests sont très variables car elles sont dépendantes de la méthodologie utilisée, des conditions d'extraction, de la spécificité du système et de la matrice alimentaire analysée. Il n'y a pas actuellement de standard industriel pour l'échantillonnage et l'identification d'une contamination.

Les sources de contamination sont variées :

1. au niveau du site de production avec pour exemple les risques de contamination croisée entre céréales au niveau des silos de stockage ;
2. au niveau du transport comme les containers tels que ceux utilisés pour le transport de laits de différentes origines animales ;
3. de l'espace de fabrication ;
4. du site de distribution comme les produits vendus en vrac.

FoodDrinkEurope a publié un guide visant à aider les industriels agroalimentaires à évaluer les risques de contaminations croisées et à pouvoir les gérer [17].

L'objectif en matière de protection des consommateurs est de disposer d'une gamme de produits permettant au consommateur allergique de consommer des aliments sans risque de réaction allergique. Pour atteindre la maîtrise du risque allergique, il convient de disposer :

1. d'aliments garantis « Sans... » qui sont spécifiquement développés et commercialisés pour les consommateurs allergiques. Ces aliments peuvent être consommés en toutes circonstances et faire partie du régime diététique du sujet allergique ;
2. d'aliments où le niveau de contamination allergénique répond au risque correspondant à la dose de référence. Ces aliments peuvent être consommés après avis d'un professionnel de santé en tenant compte du seuil réactogène du patient et doivent être évités dans des situations telles qu'un asthme mal contrôlé ;

3. d'aliments dont le risque de contamination est supérieur à la dose de référence et qui ne peuvent être choisis par le consommateur allergique;

4. d'aliments contenant l'allergène comme ingrédient intentionnellement utilisé et qui ne peuvent être consommés par le consommateur allergique.

En Australie, a été développée une procédure dite VITAL (*voluntary incidental trace allergen labelling*) pour améliorer et harmoniser la gestion du risque allergénique [18]. L'élément clé de ce système est une série de 3 niveaux d'action :

- le niveau 1 correspond à des concentrations d'allergène pour lesquelles l'étiquetage de précaution n'est pas nécessaire;
- le niveau 2 correspond à la nécessité d'un étiquetage de précaution;
- le niveau 3 correspond à la nécessité d'un étiquetage en qualité d'ingrédient.

La quantification de l'allergène n'est pas requise actuellement dans le processus VITAL

Gestion du risque professionnel

La cause professionnelle est impliquée dans 15 à 20 % des asthmes, 70 à 90 % des dermatites de contact [19]. Ces affections professionnelles touchent des sujets jeunes : âge moyen de 40 ans pour l'asthme professionnel, 35 ans pour la dermatite allergique de contact. Environ 180 cas d'asthme et plus de 400 cas de dermatites allergiques de contact par an en moyenne sont reconnus d'origine professionnelle. Ces chiffres sont vraisemblablement sous-évalués, en raison d'une probable sous-déclaration.

L'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS) développe des outils d'information sur le risque allergique professionnel et sa prévention [19].

Les allergies professionnelles, cutanées ou respiratoires nécessitent souvent un aménagement du poste de travail, un reclassement ou une réorientation professionnelle des travailleurs concernés.

Les agents sensibilisants pouvant être de nature chimique ou biologique, la démarche de prévention consiste à :

- évaluer les risques;
- supprimer ou substituer les agents sensibilisants si cela est possible;
- adapter les méthodes de travail;
- confiner, capter les agents sensibilisants à la source;
- adopter des protections individuelles.

Une maladie est considérée comme professionnelle lorsqu'elle est contractée du fait du travail qu'elle figure ou non au tableau des maladies professionnelles. C'est au travailleur ou à ses ayants droit d'effectuer les démarches de déclaration auprès de la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) dans un délai de 15 jours après la cessation du travail ou la constatation de la maladie. Il convient de fournir le certificat médical initial descriptif établi par le médecin. C'est la CPAM qui décidera de reconnaître ou non l'origine professionnelle de la maladie et le notifiera à la victime dans un délai maximum de 120 jours.

Le tableau des maladies professionnelles précise les éléments suivants : maladies concernées, délai de prise en charge (et, dans certains cas, délais d'exposition), liste indicative des principaux travaux pouvant provoquer ces maladies. Ces maladies sont recensées sur le site de l'INRS.

Deux conditions sont requises pour qu'une maladie non inscrite dans le tableau puisse être reconnue d'origine professionnelle :

1. la maladie est essentiellement et directement causée par le travail habituel;
2. elle entraîne soit une incapacité permanente d'au moins 25 % ou le décès.

Associations d'usagers du système de santé et patient expert

Les associations d'usagers du système de santé jouent un rôle clé pour promouvoir les changements sociétaux en concertation avec les instances politiques et de santé et proposer un environnement de vie optimale pour les personnes allergiques. Elles sont essentielles pour faire évoluer les textes réglementaires et adapter au mieux les propositions à la réalité de vie de la personne allergique. Leur démarche s'inscrit dans l'alliance thérapeutique établie avec les professionnels de santé et experts, souvent appelés à siéger au sein de leur conseil scientifique.

Les associations d'usagers participent également à des travaux scientifiques visant à préciser les problématiques de santé propres aux personnes allergiques. Un exemple est le travail visant à évaluer l'impact de l'allergie alimentaire sur la décision, l'organisation et le déroulement d'un séjour à l'étranger, étude coconstruite avec l'Association française pour la prévention des allergies (AFPRAL; www.afpral.fr) [20]. L'association « est née de la volonté de parents d'enfants allergiques souhaitant améliorer la prise en charge et le quotidien des enfants souffrant de cette maladie. Ils se fixent alors pour principales missions d'aider, d'informer, de conseiller, mais aussi de participer activement aux changements qui les concernent en travaillant en concertation avec les instances de santé. Ils visent à développer la prévention des allergies en améliorant l'information et en créant du lien entre les principaux acteurs (patients allergiques, familles, médecins, professionnels de l'éducation, institutions, etc.) » (www.afpral.fr).

Le patient expert désigne celui qui, atteint d'une maladie chronique, a développé au fil du temps une connaissance fine de sa maladie et dispose ainsi d'une réelle expertise dans le vécu quotidien d'une pathologie ou d'une limitation physique liée à son état [21]. Il permet de mettre le malade au cœur des dispositifs et participe à la démocratie sanitaire. Il peut être un acteur de différentes actions :

- pair aidant, pour les partages d'expérience avec les malades et leurs proches;
- pair formateur, participant à la création et à l'animation de programmes d'éducation thérapeutique, intervention au cours de formations en santé, etc.;

- ressource, en tant qu'usager représentant les malades pour l'organisation des soins et la gouvernance des hôpitaux, la rédaction de fiches pratiques ou de protocoles de soins en collaboration avec les médecins, la coconstruction ou relecture de protocoles d'études scientifiques;
- ressource, pour les instances publiques comme la Haute Autorité de santé (HAS), les maisons départementales pour les personnes handicapées (MDPH), les comités de protection des personnes (CPP) ou les agences médicamenteuses.

Quiz

La prévention du risque allergique justifie des mesures et répondant aux besoins des personnes allergiques : dispositifs de des maladies allergiques, maîtrise de l'... extérieur et intérieur, ... des allergènes alimentaires à risque, dispositifs d'..... de la personne allergique dans les structures institutionnelles telles que l'école, les lieux de travail et les services de soins.

Que retenir?

- La maladie allergique est une **maladie environnementale**.
- La **prévention** et la **gestion du risque allergique** justifie la mise en œuvre de mesures sociétales et d'une réglementation répondant aux particularités et aux besoins des personnes allergiques :
 - la **veille sanitaire** des maladies allergiques (réseaux OSCoUr®, d'allergovigilance);
 - la maîtrise de l'environnement extérieur et intérieur (AASQA);
 - la gestion de l'environnement professionnel (INRS);
 - de l'alimentation (**allergènes à étiquetage obligatoire**, règlement INCO);
 - l'accueil adapté de la personne allergique dans les structures institutionnelles telles que l'école (**protocole d'accueil individualisé en milieu scolaire**) et les services de soins.
- Les **associations d'usagers du système de santé** jouent un rôle clé pour promouvoir les changements sociétaux et un environnement de vie optimale pour les personnes allergiques.

Fiche pratique 1

Adopter de bons gestes pour se protéger [22]

Chacun peut agir à son échelle sur son mode de vie (déplacements, chauffage, consommation, etc.) pour améliorer la qualité de l'air.

En intérieur

- J'aère plusieurs fois par jour pendant une dizaine de minutes.
- Je ne fume pas à l'intérieur.
- Je dépoussière les meubles avec un chiffon humide.
- Je n'utilise pas de désodorisant, d'encens ou de parfum d'intérieur.
- Je choisis des produits d'entretien labélisés.
- J'opte pour des peintures et colles à moquette avec une étiquette «Émissions dans l'air intérieur A+», qui indique un faible niveau d'émission du produit en polluants volatils dans l'air intérieur d'une pièce.
- J'opte pour une literie anti-acarienne (matières synthétiques).
- J'évite les traitements anti-acariens qui introduisent des substances chimiques.
- J'évite les insecticides en bombes aérosols ou en diffuseurs électriques.
- Je lutte contre l'humidité.
- Pour mon chauffage au bois, je privilégie un appareil performant labellisé et je suis les

recommandations de bonnes pratiques [23].

- Je privilégie des produits écolabellisés pour l'entretien [24].
- J'entretiens mon installation de chauffage.

Lors de mes déplacements

- Je privilégie des modes de déplacement sans moteur, dits «doux», comme la marche, le vélo, la trottinette, le skateboard.
- J'adopte une conduite souple et limite ma vitesse.
- Je coupe le moteur de mon véhicule lors d'arrêts, même brefs.
- J'entretiens régulièrement le moteur de mon véhicule.

Dans mon jardin

- Je ne brûle pas mes déchets verts.
- J'évite l'utilisation des engrais et des pesticides.

Dans mes achats

J'achète local et de saison dans la mesure du possible afin de limiter le nombre de kilomètres parcourus par mes produits.

Fiche pratique 2

Mesures et recommandations en fonction de l'indice de qualité de l'air Atmo [7]

Indice bon à moyen

- Privilégier le covoiturage à l'usage individuel de la voiture.
- Entretenir régulièrement son véhicule en faisant une fois par an les différents réglages nécessaires à son bon fonctionnement.
- Changer le filtre à air de votre véhicule une fois par an pour éviter la surconsommation, la pollution et même la panne du moteur.
- Préférer les pistes cyclables séparées de la voie principale de circulation.
- À vélo, éviter les gaz d'échappement : il est conseillé de se placer devant les voitures au feu rouge et de garder ses distances lorsque l'on suit un véhicule motorisé.
- À vélo, choisir dès que possible un itinéraire évitant les grands axes routiers.
- Pratiquer une activité physique en extérieur en privilégiant les parcs et les zones piétonnes.
- Faire du sport en extérieur après une averse permet de limiter l'impact de la pollution de l'air sur la santé.
- Privilégier le vélo pour se rendre au travail.
- En ville, privilégier l'usage du vélo pour ses déplacements afin de réduire l'impact environnemental.

Indice dégradé à extrêmement mauvais

- En ville, l'utilisation de masque anti-pollution ne suffit pas à réduire l'impact de la pollution de l'air sur la santé.
- Privilégier le covoiturage à l'usage individuel de la voiture.
- À pied, préférer les voies piétonnes ou les rues moins encombrées par le trafic.

- En cas de mauvaise qualité de l'air, reporter l'utilisation d'un barbecue à combustible solide (bois, charbon, etc.).
- Préférer les pistes cyclables séparées de la voie principale de circulation.
- À vélo, éviter les gaz d'échappement : il est conseillé de se placer devant les voitures au feu rouge et de garder ses distances lorsque l'on suit un véhicule motorisé.
- À vélo, choisir dès que possible un itinéraire évitant les grands axes routiers.
- En cas de gêne respiratoire ou cardiaque, prendre conseil auprès d'un professionnel de santé.
- Pour faire du sport, privilégier les parcs, les zones piétonnes, et les rues peu circulantes.
- En cas de mauvaise qualité de l'air, privilégier la marche pour les déplacements en ville.
- privilégier des trajets courts et moins intenses pour les déplacements à vélo.
- limiter les activités physiques intenses.
- Même en cas de mauvaise qualité de l'air, il est possible de pratiquer une activité physique en extérieur.
- il est conseillé de maintenir les activités sportives de son enfant en limitant leur intensité.
- Ne pas aggraver les effets de la pollution en ajoutant des facteurs irritants : fumée de tabac, utilisation de solvants en espace intérieur, chauffage au bois, exposition aux pollens en saison, etc.

Fiche pratique 3

Éviction des acariens

Les acariens se nourrissent des squames humaines. L'allergie aux acariens est due aux déjections des acariens. Les matelas, les canapés, la moquette constituent un réservoir d'acariens. L'Acarex® Test permet de quantifier la quantité d'allergènes dans un échantillon de poussière. Une positivité 2 ou 3 correspond à un taux d'allergènes très important.

- Préférer les chambres exposées au sud et au sud-est; éviter les chambres en sous-sol.
- Aérer la chambre tous les jours au moins 30 minutes par jour.
- Abaisser la température de la chambre à coucher vers 16 °C et l'humidité à moins de 50 %.
- Maintenir la température de la maison à moins de 19 °C.
- Entretenir régulièrement la ventilation (changer les filtres, éviter de boucher les grilles).
- Retirer tapis, moquettes, meubles rembourrés, peluches.
- Laver les peluches une fois par mois.
- Éviter les sommiers tapissiers et les literies en plumes; préférer les sommiers à lattes.
- Préférer une literie et une couette en synthétique.
- Remplacer les matelas de plus de 10 ans d'âge.
- Utiliser des housses de matelas imperméables aux allergènes d'acariens, perméables à l'air et à la vapeur d'eau et lavables; préférer les housses non traitées chimiquement.
- Laver les draps et les couettes à 60 °C, une fois par semaine.
- Aspirer régulièrement le matelas, les plinthes et les rideaux (une fois par semaine) avec un aspirateur avec un filtre HEPA qui retient les allergènes des acariens.
- Préférer les sols lavables.
- Nettoyer les meubles une fois par semaine à l'aide de chiffon humide.
- Éviter les traitements acaricides qui tuent les acariens mais ne modifient pas la teneur en allergènes et présentent un risque toxicologique.
- Ne pas utiliser les nettoyeurs à vapeur : ils augmentent l'humidité relative et favorisent la prolifération des acariens.

Fiche pratique 4

Éviction des moisissures

- Aérer au moins 30 minutes 2 fois par jour, laisser entrer le soleil.
- Maintenir un taux d'humidité de moins de 50 % maximum : éviter les eaux stagnantes, réparer les dégâts des eaux, utiliser un déshumidificateur, ne pas occlure les bouches d'aération et, si besoin, recourir à un absorbeur d'humidité.
- Rechercher les causes de l'humidité : condensation (souvent liée au système de ventilation), ponts thermiques, fuites, infiltrations, remontées telluriques, façades non hermétiques, etc. Procéder dès que possible aux réparations.
- Être attentif aux travaux qui sont susceptibles de mettre en contact les personnes avec de grandes quantités de spores fongiques.
- Éviter de faire sécher le linge dans l'appartement.
- Accroître la ventilation des pièces humides (salle de bains, cuisine, lingerie).
- Entretenir et ne pas boucher les systèmes d'aération.
- Nettoyage régulier des pièces sombres.
- Vérifier toutes les huisseries à la recherche de la présence de moisissures qui sont parfois invisibles à l'œil nu.
- Vérifier l'absence de plaques d'humidité au niveau du papier peint : lorsqu'il y a des moisissures, le papier ou tissu mural se décolle.
- Chauffer régulièrement toutes les pièces de l'habitation.
- Nettoyer régulièrement les poubelles.
- Éradiquer les moisissures avec de l'eau de Javel (10 %) ou un désinfectant antifongique chaque semaine au niveau des poubelles, des salles d'eau (rideaux de douche, joints), des robinetteries, des joints de réfrigérateur, de machines à laver et des cadres de fenêtres.
- Préférer les revêtements lisses et lavables (sols, murs et plafonds) et non poreux.
- Laver souvent les jouets de bain avec du savon.
- Supprimer les plantes vertes de l'habitation.
- Éviter les promenades en forêt après la pluie et le brouillard, le ramassage des feuilles et du bois mort.

Fiche pratique 5

Éviction des pollens

- Se renseigner sur la période de pollinisation des plantes auxquelles vous êtes allergique.
- Suivre les prévisions et les alertes polliniques en fonction de vos allergies et votre localisation; informations publiées par le Réseau national de surveillance aéro-biologique (RNSA) (<https://pollens.fr>) et Pollin'air (www.pollinair.fr).
- Pendant la période pollinique :
 - aérer la maison le matin de bonne heure, idéalement de 6 à 9 heures [25] ou tard le soir;
 - fermer les fenêtres pendant la journée;
 - éviter les activités extérieures en période pollinique qui entraînent une surexposition aux pollens (tonte du gazon, entretien du jardin, activités sportives, etc.), particulièrement en période ensoleillée ou venteuse;
 - se changer en rentrant de l'extérieur;
 - ne pas entreposer les vêtements utilisés à l'extérieur dans les pièces à vivre;
 - ne pas faire sécher le linge à l'extérieur;
 - ne pas sortir avec les cheveux mouillés;
 - porter des lunettes de soleil à l'extérieur;
 - en cas de déplacement en voiture, garder les vitres fermées, entretenir le filtre de l'habitacle du véhicule.

Références

- [1] Santé publique France. Réseau OSCOUR®. Organisation de la surveillance coordonnée des urgences. Saint-Maurice: Santé publique France; 2021. www.santepubliquefrance.fr/surveillance-syndromique-sursaud-R/reseau-oscour-R-organisation-de-la-surveillance-coordonnee-des-urgences.
- [2] Charpin D, Caillaud D. Épidémiologie de l'allergie pollinique. *Re Mal Resp* 2014;31:365–74.
- [3] Thibaudon M, Caillaud D, Besancenot JP. Méthodes d'étude des pollens atmosphériques et calendriers polliniques. *Rev Mal Resp* 2013;30:463–79.
- [4] Besancenot JP, Thibaudon M. Changement climatique et pollinisation. *Rev Mal Resp* 2012;29:1238–53.
- [5] Woodcock A, Janson C, Rees J, Frith L, Löfdahl M, Moore A, et al. Effects of switching from a metered dose inhaler to a dry powder inhaler on climate emissions and asthma control: Post-hoc analysis. *Thorax* 2022;77:1187–92.
- [6] Loi n° 96-1236 du 30 décembre 1996 sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie (www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000001147715).
- [7] Atmo France. L'indice Atmo (www.atmo-france.org/article/lindice-atmo).
- [8] ANSES. Valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI). Maisons-Alfort : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, 2021 (www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualit%C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai).
- [9] HCSP. Valeurs repères d'aide à la gestion de la qualité de l'air intérieur. Rapport de l'HCSP. Paris : Haut Conseil de la santé publique, 2019 (www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=724).
- [10] Ott M, de Blay F. L'expérience des conseillers médicaux en environnement intérieur (CMEI). *Rev Fr Allergol* 2017;57:216–8.
- [11] Ministère de l'Éducation nationale de la Jeunesse et des Sports. Bulletin officiel n° 9 du 4 mars 2021 (www.education.gouv.fr/pid285/bulletin_officiel.html?pid_bo=40185).
- [12] Décret n° 2008-1153. Décret n° 2008-1153 du 7 novembre 2008 modifiant l'annexe IV mentionnée à l'article R. 112-16-1 du code de la consommation, concernant la liste des ingrédients allergènes majeurs devant figurer sur l'étiquetage des denrées alimentaires. 2008-1153 nov. 7, 2008.
- [13] Règlement (UE) n° 1169/2011 du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires, modifiant les règlements (CE) n° 1924/2006 et (CE) n° 1925/2006 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant la directive 87/250/CEE de la Commission, la directive 90/496/CEE du Conseil, la directive 1999/10/CE de la Commission, la directive 2000/13/CE du Parlement européen et du Conseil, les directives 2002/67/CE et 2008/5/CE de la Commission et le règlement (CE) n° 608/2004 de la Commission Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. OJ L, 32011R1169 nov. 22, 2011 (<http://data.europa.eu/eli/reg/2011/1169/oj/fra>).
- [14] Décret n° 2015-447 du 17 avril 2015 relatif à l'information des consommateurs sur les allergènes et les denrées alimentaires non préemballées. 2015-447 avr. 17, 2015.
- [15] Hattersley S, Ward R, Baka A, Crevel RWR. Advances in the risk management of unintended presence of allergenic foods in manufactured food products – An overview. *Food Chem Toxicol* 2014;67:255–61.
- [16] Klein Entink RH, Remington BC, Blom WM, Rubingh CM, Kruizinga AG, Baumert JL, et al. Food allergy population thresholds: An evaluation of the number of oral food challenges and dosing schemes on the accuracy of threshold dose distribution modeling. *Food Chem Toxicol* 2014;70:134–43.
- [17] Manning L, Soon JM. An alternative allergen risk management approach. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;57:3873–86.
- [18] Allen KJ, Remington BC, Baumert JL, Crevel RWR, Houben GF, Brooke-Taylor S, et al.

- Allergen reference doses for precautionary labeling (VITAL 2.0): Clinical implications. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:156–64.
- [19] INRS. Démarche de prévention. Paris : Institut national de recherche et de sécurité, 2021 (www.inrs.fr/risques/agents-sensibilisants/demarche-prevention.html).
- [20] Dano D, Michel M, Astier C, Couratier P, Steenbeek N, Sarr PY, et al. Impact of food allergies on the allergic person's travel decision, trip organization and stay abroad. *Glob J Allergy* 2015;040–3.
- [21] Friconneau M, Archer A, Malaterre J, Salama F, Ouillade MC. Le patient-expert - Un nouvel acteur clé du système de santé. *Med Sci (Paris)* 2020;36:62–4.
- [22] Atmo France. Grand public (www.atmo-france.org/article/grand-public).
- [23] Bien se chauffer au bois en Nouvelle-Aquitaine (<https://bien-se-chauffer-au-bois-nouvelle-aquitaine.org>).
- [24] Ministère de la Transition écologique et de la Cohésion des territoires. L'écolabel européen. Paris : Ministère de la Transition écologique et de la Cohésion des territoires, 2023 (www.ecologie.gouv.fr/lecolabel-europeen).
- [25] Suarez-Suarez M, Costa-Gómez I, Maya-Manzano JM, Rojo J, Hentges F, Porcsin I, et al. Diurnal pattern of Poaceae and Betula pollen flight in Central Europe. *Sci Total Environ* 2023;900, 165799.

Pour en savoir plus

Caillaud D, Marson H, Meunier O. Méthodes d'éviction des moisissures. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2006;46:216–20.

14

Cas cliniques

Cas clinique 1

Jacques, étudiant en faculté de droit à l'université de Lorraine, 20 ans, consulte pour des démangeaisons oculaires et des larmoiements très invalidants qui le gênent depuis plusieurs jours. Il dit avoir présenté le même type de symptômes l'an passé à la même période mais de façon moindre.

Question 1

Parmi ces éléments, lequel (ou lesquels) conduit (ou conduisent) à suspecter le diagnostic de conjonctivite allergique pollinique ?

- A. Chalazion
- B. Chémosis
- C. Hyperhémie conjonctivale
- D. Rythme saisonnier
- E. Prurit oculaire

Réponses

B, C, D, E

Commentaires

Le chalazion est une inflammation d'une ou plusieurs glandes sébacées appelées « de Meibomius ». Il n'est pas d'origine allergique. Par contre, le chémosis est un œdème conjonctival habituellement de cause allergique.

Question 2

Quel(s) test(s) diagnostique(s) peut (ou peuvent) être utile(s) pour établir le diagnostic de conjonctivite allergique pollinique ?

- A. Dosage des IgE totales
- B. Test de multidétection allergénique
- C. Prick-tests utilisant des extraits de pollens
- D. Dosage des IgG spécifiques
- E. Test de provocation conjonctivale

Réponses

B, C, E

Commentaires

L'augmentation du taux des IgE totales n'est habituellement pas observée dans les rhinoconjonctivites allergiques. Il peut être augmenté dans la dermatite atopique et certaines parasitoses. La présence d'IgG spécifiques n'est pas un marqueur de l'allergie, elle témoigne d'une réaction immunologique vis-à-vis d'allergènes normalement présents dans notre environnement.

Question 3

L'allergologue a établi le diagnostic d'allergie IgE-dépendante aux pollens de bétulacées (noisetier, bouleau, aulne, charme). Quelle(s) proposition(s) thérapeutique(s) faites-vous à Jean ?

- A. Antihistaminiques anti-H₂ par voie orale avant et pendant la saison pollinique
- B. Lavages oculaires au sérum physiologique pendant la période pollinique
- C. Antihistaminiques topiques anti-H₁ avant et pendant la période pollinique
- D. Inhibiteurs de la dégranulation des mastocytes avant et pendant la saison pollinique
- E. Immunothérapie aux pollens de bétulacées par voie sublinguale

Réponses

B, C, D, E

Commentaires

Les antihistaminiques anti-H₂ sont des médicaments à visée digestive. Ils sont utilisés dans la dyspepsie non ulcéreuse et les œsophagites. Le lavage par du sérum physiologique permet d'éliminer les pollens qui se sont impactés dans l'œil.

Question 4

À Pâques, Jacques présente, après avoir consommé un œuf fourré praliné, un prurit buccopharyngé dans les minutes qui suivent l'ingestion. L'allergologue réalise un prick-test à la noisette crue qui est positif induisant à 15 minutes une papule de 7 mm pour un témoin histamine à 3 mm. Le diagnostic d'allergie alimentaire à la noisette est retenu. Parmi ces propositions, laquelle (ou lesquelles est (ou sont) vraie(s) ?

- A. Il s'agit probablement d'une allergie croisée pollens/fruits
- B. Il convient de rechercher une sensibilisation à d'autres fruits à coques
- C. Un régime d'éviction strict de l'ensemble des fruits à coques est prescrit

D. Le traitement étiologique de l'allergie alimentaire à la noisette est l'immunothérapie par voie sublinguale au pollen de noisetier

E. Les principaux allergènes responsables de l'allergie croisée pollen-aliments sont les PR10 et les profilines

Réponses

A, B, E

Commentaires

L'allergie à la noisette n'induit pas systématiquement l'éviction de tous les fruits à coques. Il convient de réaliser un bilan allergologique pour déterminer les allergies aux autres fruits à coque. Cette allergie est souvent associée à une réactivité croisée à d'autres rosacées comme la pomme. L'immunothérapie aux pollens a un effet variable sur les allergies alimentaires : un effet bénéfique est observé dans un tiers des observations.

Cas clinique 2

Baptiste, 3 ans, participe à un repas chez ses grands-parents qui habitent à 200 km. Au moment de l'apéritif, il prend une noix de cajou et la recrache immédiatement. Cinq minutes plus tard, il présente des vomissements, un œdème palpébral bilatéral, une asthénie et une gêne respiratoire. Vous êtes appelé par les parents.

Question 1

Quel(s) conseil(s) leur donnez-vous ?

A. Contacter au plus vite le service des urgences

B. Faire boire une solution de réhydratation

C. Administrer un antihistaminique

D. Administrer un antiémétique

E. Administrer un spray β_2 -mimétique en chambre d'inhalation

Réponses

A, E

Commentaires

Le traitement antihistaminique sera difficile à absorber compte tenu des vomissements. Ce médicament a principalement un effet sur le prurit. Le fait de vomir est une réaction physiologique qui permet d'éliminer l'allergène ingéré. La prise d'une solution de réhydratation et d'un antiémétique n'a pas d'indication dans une réaction allergique aiguë. Il convient de s'occuper en priorité des manifestations à risque vital, en particulier respiratoires, chez cet enfant.

Question 2

Parmi ces signes cliniques, lequel (ou lesquels) est (ou sont) évocateur(s) du diagnostic d'œdème laryngé ?

- A. Râles sibilants
- B. Dyspnée inspiratoire
- C. Dyspnée expiratoire
- D. Hypersalivation
- E. Voix éteinte

Réponses

B, D, E

Commentaires

Il est essentiel d'évaluer le temps respiratoire de la dyspnée : une dyspnée inspiratoire est une dyspnée laryngée, une dyspnée expiratoire évoque un asthme. L'obstruction du larynx est à l'origine d'un défaut d'élimination de la salive et conduit à une hypersalivation. L'attention doit être portée sur la tonalité de la voix : une inflammation des cordes vocales induit une modification de la voie, une raucité voire une extinction. Un œdème de la luette doit être recherché à l'examen clinique.

Question 3

Parmi ces tests, lequel (ou lesquels) peut (ou peuvent) être utile(s) dans le cadre du diagnostic d'allergie à la noix de cajou ?

- A. Prick-test à la noix de cajou
- B. Patch-test à la noix de cajou
- C. Prick-tests aux autres fruits à coque
- D. Dosage des IgE totales
- E. Dosage de la tryptase sérique basale

Réponses

A, C, E

Commentaires

Les prick-tests sont les tests cutanés évaluant l'allergie immédiate. Les prick-tests aux autres fruits à coque permettront d'évaluer s'il existe des réactivités croisées. Le dosage de la tryptase sérique à distance de la réaction aiguë permet de déterminer s'il y a une mastocytose associée.

Question 4

L'allergologue diagnostique une allergie alimentaire à la noix de cajou. Vous expliquez les mesures préventives pour éviter une nouvelle réaction allergique par ingestion accidentelle. Parmi ces propositions, laquelle (ou lesquelles) est (ou sont) vraie(s) ?

- A. Les restaurateurs doivent informer les consommateurs de la présence des allergènes à étiquetage obligatoire dans les plats
- B. La noix de cajou est un allergène à étiquetage obligatoire
- C. Le port d'une trousse d'urgence contenant de l'adrénaline autoinjectable est recommandé
- D. La prévention des récives justifie un traitement de fond par antihistaminiques H1
- E. Vous mettez en place un projet d'accueil individualisé en milieu scolaire

Réponses

A, B, C, E

Commentaires

Les antihistaminiques H1 ont principalement un effet antiprurigineux dans les réactions allergiques immédiates. Ils n'ont pas d'effet préventif d'une réaction anaphylactique.

Question 5

Vous rédigez le projet d'accueil individualisé en milieu scolaire (PAI). Parmi ces propositions, laquelle (ou lesquelles) est (ou sont) vraie(s) ?

- A. L'allergologue est responsable de l'application du PAI
- B. Le PAI est mis en œuvre sous la responsabilité du directeur de l'école
- C. Le PAI précise l'aménagement des conditions de prise de repas
- D. Le PAI indique les gestes et procédures à mettre en œuvre en cas d'urgence
- E. L'accord de la famille n'est pas nécessaire

Réponses

B, C, D

Commentaires

Le projet d'accueil individualisé en milieu scolaire est établi à la demande des parents, par le directeur d'école ou le chef d'établissement, en concertation avec le médecin de l'Éducation nationale ou le médecin de la structure d'accueil, à partir du protocole thérapeutique établi par le médecin allergologue et réactualisé chaque année. L'aménagement de la prise des repas est établi avec la structure en charge de la restauration et le protocole doit être signé par le responsable de cette structure.

Question 6

Âgé de 11 ans, Baptiste mange des pâtes italiennes contenant du pesto chez sa grand-mère. De façon immédiate, il présente une toux puis une urticaire généralisée. Vous êtes appelé en urgence. Arrivé sur place, vous constatez une urticaire généralisée, une hypersalivation et une voix éteinte. Quel(s) geste(s) et traitement faites-vous en urgence ?

- A. Mise en position latérale de sécurité avec jambes surélevées
- B. Adrénaline par voie intramusculaire
- C. Pose d'une voie veineuse
- D. Remplissage vasculaire
- E. B2-mimétiques en Autohaler®

Réponses

B, C, D

Commentaires

Le pesto est un produit italien traditionnellement à base de pignon de pin. Il peut être remplacé dans certains produits commerciaux par de la noix de cajou. Ceci souligne la nécessité de bien lire toutes les étiquettes même pour des produits pour lesquels on ne suspecte pas la présence de l'allergène. La dyspnée laryngée contre-indique la position couchée. L'enfant sera mis en position semi-assise contre un mur avec les jambes surélevées. Les β_2 -mimétique sont le traitement de l'asthme, pas de l'œdème laryngé. Par ailleurs, la forme Autohaler® n'est pas adaptée au traitement de l'urgence respiratoire, le patient n'ayant pas la capacité respiratoire d'inspirer le produit.

Cas clinique 3

Vous êtes appelé en urgence par M. Dupont. Son épouse vient d'être piquée à la main par un insecte alors qu'elle arrachait de mauvaises herbes dans son jardin. La main est gonflée et elle présente une éruption rouge sur tout le corps. Elle se sent très mal, dit que son cœur palpite et a le sentiment de mourir. Arrivé sur place, vous notez à l'examen une tension artérielle à 70/40 mmHg, un pouls filant. La saturation en oxygène est à 94 %. L'éruption cutanée ressemble à des piqûres d'ortie.

Question 1

Quel(s) diagnostic(s) est (ou sont) compatible(s) avec ce tableau clinique ?

- A. Choc anaphylactique
- B. Mastocytose systémique
- C. Accident vasculaire cérébral transitoire
- D. Malaise hypoglycémique
- E. Crise d'épilepsie

Réponses

A, B

Commentaires

Le tableau clinique présenté évoque sémiologiquement un choc anaphylactique. Il peut être observé lors d'une allergie IgE-dépendante aux venins d'hyménoptère ou lors d'une réaction de dégranulation mastocytaire s'inscrivant dans le cadre d'une mastocytose systémique.

Question 2

Quel(s) traitement(s) instaurez-vous à votre arrivée ?

- A. Adrénaline par voie intramusculaire
- B. Pose de voie veineuse
- C. Remplissage vasculaire
- D. Théophylline
- E. anti-inflammatoire non-stéroïdien

Réponses

A, B, C

Commentaires

L'adrénaline par voie intramusculaire administrée par autoinjecteur est le traitement de première intention du choc anaphylactique. Elle a un effet vasoconstricteur et inhibe l'hyperperméabilité vasculaire. Il s'agit d'un choc hypovolémique qui justifie la mise en place d'un remplissage vasculaire par cristalloïdes. La théophylline n'est pas un traitement de l'urgence allergique. Elle n'est quasiment plus utilisée du fait de ses effets indésirables et de ses interactions nombreuses avec d'autres médicaments dans la prise en charge de l'asthme. La prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut aggraver la réaction en favorisant la synthèse de leucotriènes à partir de l'acide arachidonique membranaire.

Question 3

Parmi ces propositions, quelle(s) est (ou sont) celle(s) qui est (ou sont) un (ou des) élément(s) diagnostique(s) d'un choc anaphylactique au venin d'hyménoptère ?

- A. Augmentation du taux de la tryptase sérique au moment de l'accident
- B. IDR positive au venin de guêpe à 0,01 µg/mL
- C. Présence d'IgE spécifiques au venin de guêpe *Vespula*
- D. Présence d'IgE spécifiques vis-à-vis du miel
- E. Patch-test positif au venin d'abeille

Réponses

A, B, C

Commentaires

L'augmentation de la tryptase sérique témoigne de la dégranulation des mastocytes au cours de la réaction anaphylactique. Les patch-tests sont des tests explorant l'hypersensibilité retardée et non pas immédiate. L'allergie au miel existe : c'est une allergie alimentaire liée aux pollens contenus dans le produit.

Question 4

Parmi ces propositions, laquelle (ou lesquelles) est (ou sont) exacte(s) ?

- A. L'immunothérapie allergénique vise à induire un état de tolérance immunologique
- B. L'immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptère s'administre par voie orale
- C. L'immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptère s'administre par voie sous-cutanée
- D. Le taux d'IgE spécifiques est un marqueur d'efficacité de l'immunothérapie allergénique
- E. Le taux des IgG4 spécifiques est un marqueur d'efficacité de l'immunothérapie spécifique

Réponses

A, C

Commentaires

L'immunothérapie allergénique ou désensibilisation aux venins d'hyménoptères s'administre par voie sous-cutanée. Les taux d'IgE et IgG4 spécifiques ne sont pas des marqueurs d'efficacité du traitement.

Question 5

Parmi ces médicaments, lequel (ou lesquels) est (ou sont) un (ou des) facteur(s) favorisant la réaction allergique IgE-dépendante ?

- A. B2-mimétiques
- B. Corticoïdes
- C. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- D. B-bloqueurs
- E. Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Réponses

C, D, E

Commentaires

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II bloquent la dégradation de la bradykinine : ce sont des facteurs facilitant et aggravant la réaction IgE-dépendante. Les β -bloqueurs bloquent

les récepteurs β , potentialisent l'histaminolibération et pourraient augmenter la synthèse d'IgE spécifiques. Ils favorisent le bronchospasme et rendent l'organisme réfractaire à l'action de l'adrénaline.

Cas clinique 4

Thibault, 23 ans, est étudiant en master 2 à la faculté des sports. Il vous consulte en juillet. Il a été piqué la veille par une guêpe au niveau de la cuisse et présente une réaction inflammatoire, œdémateuse et indurée de 20 sur 10 cm centrée par la piqûre.

Question 1

Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous ?

- A. Réaction inflammatoire aux composants du venin d'hyménoptère
- B. Anaphylaxie
- C. Dermate atopique
- D. Réaction d'hypersensibilité retardée au venin de guêpe
- E. Urticaire

Réponses

A, D

Commentaires

Il s'agit d'une réaction locale bénigne au point de piqûre, conséquence de la toxicité directe des venins et de la réaction immunitaire spécifique ou non qu'ils déclenchent. Elle peut persister quelques heures à quelques jours. Un risque asphyxique existe lorsque la piqûre se situe au niveau de la sphère oropharyngée.

Question 2

Quel(s) bilan(s) proposez-vous ?

- A. Aucun
- B. Consultation allergologique
- C. Dosage des IgE spécifiques
- D. Numération de formule sanguine
- E. Prick-test au venin de guêpe

Réponse

A

Commentaires

Le bilan allergologique est prescrit dans les réactions allergiques immédiates systémiques au venin d'hyménoptère.

Question 3

Quel(s) traitement(s) proposez-vous ?

- A. Dermocorticoïde
- B. Adrénaline
- C. Pansement alcoolisé
- D. Corticoïde per os
- E. Topique antihistaminique

Réponses

A, C

Commentaires

Le pansement alcoolisé et le traitement par dermocorticoïde réduisent l'inflammation. Il faut éviter les topiques à base d'antihistaminique qui peuvent favoriser une photosensibilité, en particulier ceux de la famille des phénothiazines.

Question 4

Une semaine plus tard, il est inquiet car il présente une éruption bulleuse au niveau de l'avant-bras. Ces lésions sont apparues dans la soirée alors qu'il revenait d'une journée de pêche, au bord d'un étang.



Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous ?

- A. Pemphigoïde bulleuse
- B. Urticaire
- C. Dermite des prés
- D. Réaction d'hypersensibilité au venin de guêpe
- E. Photophytophymatose

Réponses

C, E

Commentaires

La dermatite des prés est une phytophymatose phototoxique. Elle dessine la forme de brins d'herbe. Elle apparaît quand trois facteurs sont réunis : une plante contenant des substances phototoxiques (furocoumarines), un ensoleillement et en présence d'humidité. Ces lésions apparaissent quelques heures après l'exposition. Elles sont prurigineuses, érythémateuses et bulleuses avec une forme correspondant à celle de la plante incriminée. Elles peuvent induire une pigmentation séquellaire.

Question 5

En mai de l'année suivante, il consulte car il présente une dermatose érythémateuse bilatérale au niveau des articulations du genou. Il a arbitré, la veille, un match de foot qui se jouait sur un stade en plein air. Il applique depuis 3 jours un topique cutané anti-inflammatoire à base de kétoprofène au niveau du dos pour traiter une lombalgie.



Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous ?

- A. Photodermatose
- B. Photoallergie
- C. Dermatite atopique
- D. Allergie au soleil
- E. Urticaire de contact

Réponses

A, B

Commentaires

L'éruption est caractéristique, localisée au niveau des zones exposées au soleil.

Cas clinique 5

Jean, 19 ans, boulanger, rapporte depuis avril des épisodes de rhinite.

Question 1

Parmi ces signes cliniques, lequel (ou lesquels) est (ou sont) en faveur d'une rhinite allergique aux pollens ?

- A. Amélioration par temps de pluie
- B. Aggravation par temps ensoleillé et venteux
- C. Anosmie complète
- D. Prurit nasal
- E. Rhinorrhée aqueuse

Réponses

A, B, D, E

Commentaires

La pluie « lave » l'air des pollens et les dépose sur le sol alors que le soleil et le vent favorisent leur mise en suspension. L'anosmie complète est en faveur de l'atteinte du nez olfactif, notamment dans la polyposse nasosinusienne. Le prurit est caractéristique d'une réaction allergique. La rhinorrhée aqueuse n'est pas en faveur d'une origine infectieuse bactérienne.

Question 2

Quel(s) symptôme(s) clinique(s) peut (ou peuvent) être associé(s) à une rhinite allergique ?

- A. Larmoiement
- B. Toux
- C. Troubles du sommeil
- D. Prurit pharyngé
- E. Céphalées

Réponses

A, B, C, D

Commentaires

La conjonctivite, une atteinte respiratoire haute (prurit pharyngé) et basse (toux, asthme), est à rechercher devant un tableau de rhinite allergique. La rhinite a un impact important sur la qualité de vie et les performances de la personne allergique, en particulier du fait des troubles du sommeil. Les céphalées ne sont pas des manifestations d'allergie.

Question 3

Jean signale une toux sèche évoluant depuis 2 mois survenant quelques minutes après l'effort, en particulier après les courses d'endurance. Quel(s) diagnostic(s) envisagez-vous ?

- A. Asthme
- B. Insuffisance cardiaque
- C. Hyperréactivité bronchique
- D. Dyskinésie laryngée
- E. Surcharge pondérale

Réponses

A, C

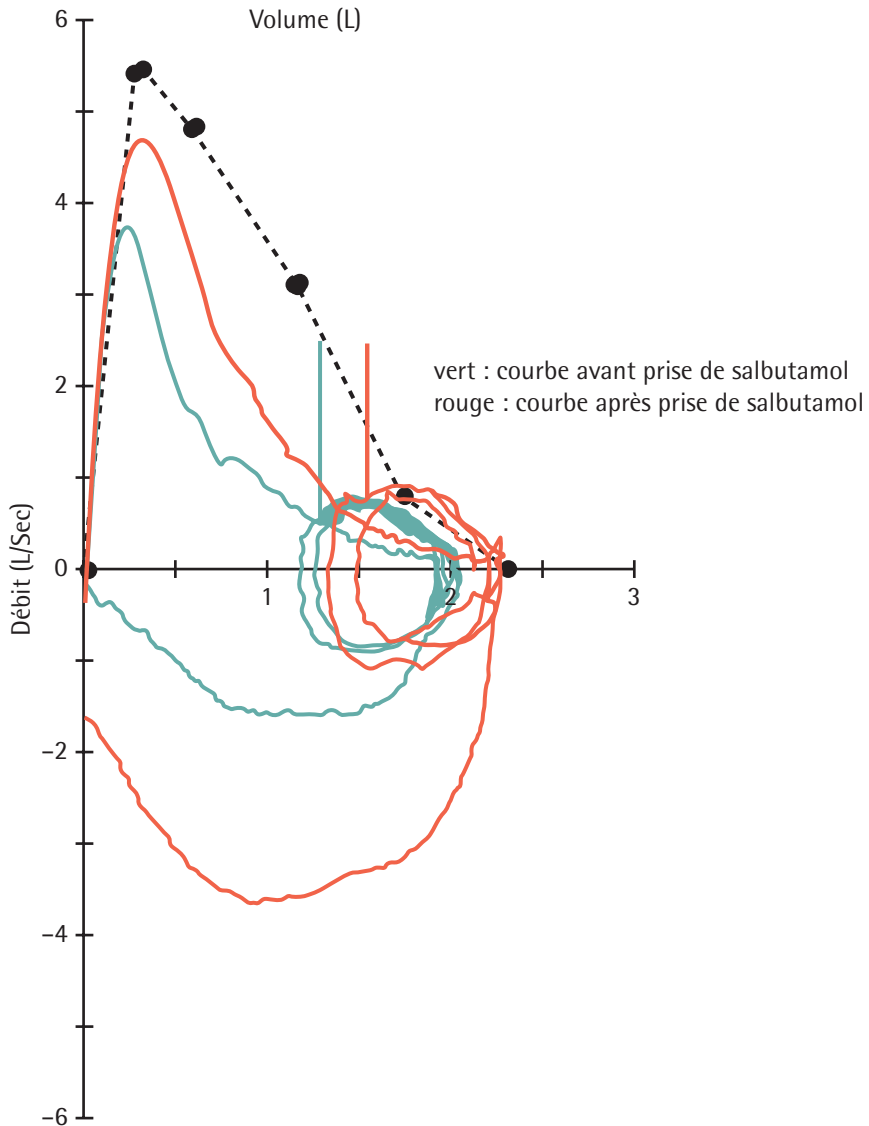
Commentaires

Une toux sèche isolée fait suspecter une hyperréactivité bronchique, voire un asthme d'effort.

Question 4

Vous réalisez une exploration fonctionnelle respiratoire avec test de réversibilité au salbutamol. Les résultats sont les suivants :

	Pré-test	Post-test	Théorique	% théorique Pré-test	% théorique Post-test	% changement
CVF (litres)	2,03	2,27	2,28	88	99	+ 11
VEMS (litres)	1,30	1,56	1,87	69	83	+ 20
VEMS/CVF (%)	64	69	74	86	92	+ 7
DEM 75 (L/sec)	1,96	3,88	4,86	40	79	+ 97
DEM 50 (L/sec)	0,86	1,55	3,16	27	48	+ 78
DEM 25 (L/sec)	0,28	0,50	0,81	34	62	+ 81
CPT (L)	5,07		5,84	115		



Parmi ces propositions, laquelle (ou lesquelles) est (ou sont) vraie(s) ?

- A. Il existe un syndrome obstructif
- B. La bronchoréversibilité se caractérise par une diminution du VEMS de plus de 12 % après l'inhalation de salbutamol
- C. Il existe une bronchoréversibilité sous traitement par salbutamol
- D. Le salbutamol est un β_2 -mimétique à courte durée d'action
- E. Le salbutamol est un inhibiteur des récepteurs aux leucotriènes

Réponses

A, C, D

Commentaires

Le rapport VEMS/CV est inférieur à 0,7 témoignant d'un syndrome obstructif. Il y a une bronchoréversibilité car le VEMS augmente de plus de 12 % après traitement par salbutamol.

Question 5

Vous retenez le diagnostic d'asthme d'effort. Quelle(s) est (ou sont) votre (ou vos) proposition(s) thérapeutique(s) ?

- A. Arrêt de la pratique de la course de fond
- B. Contre-indication des activités de plongée
- C. Traitement de fond par montélukast
- D. Traitement de fond par omalizumab
- E. Prise d'un β 2-mimétique inhalé à courte durée d'action avant l'effort

Réponses

B, C, E

Commentaires

La pratique d'une l'activité physique est recommandée en cas de maladie asthmatique. Seule la pratique de la plongée n'est pas conseillée. En plongée, l'organisme est soumis aux contraintes liées à l'augmentation de pression sous l'eau. Dans le cas d'une crise d'asthme, l'air est piégé dans les poumons. Si une crise se produit en immersion, cet air piégé se comprime à la descente et se dilate lors de la remontée, ce qui augmente le risque de barotraumatisme thoracique lors de la remontée.

Cas clinique 6

Mme Durant amène en consultation son fils Victor, âgé de 6 mois, pour un avis diagnostique concernant une dermatose qui s'aggrave depuis 3 semaines.

Question 1

Quel(s) diagnostic(s) évoquent ces lésions localisées au niveau des plis du coude et des creux poplités ?



- A. Dermatite atopique
- B. Psoriasis
- C. Eczéma
- D. Impétigo
- E. Érysipèle

Réponses

A, C

Commentaires

La localisation est typique d'une dermatite atopique. Il s'agit d'un eczéma dont la lésion primaire est une vésicule excoriée par endroit.

Question 2

Parmi ces propositions, laquelle (ou lesquelles) est (ou sont) un (ou des) facteur(s) intervenant dans la physiopathogénie de la dermatite atopique ?

- A. Allergie alimentaire
- B. Trisomie 21
- C. Histoire familiale de maladie atopique
- D. Déficit immunitaire commun variable
- E. Déficit en filaggrine

Réponses

A, C, D

Commentaires

La dermatite atopique survient sur un terrain génétique familial se caractérisant par la facilité à se sensibiliser aux allergènes de l'environnement dont les aliments. Le déficit en filaggrine du fait de la mutation avec perte de fonction du gène codant pour la protéine filaggrine est rapporté chez certains patients. Il s'agit d'un composant essentiel de la barrière cutanée, présent dans l'enveloppe cellulaire cornée.

Question 3

Quel(s) signe(s) clinique(s) associé(s), recherchez-vous ?

- A. Toux
- B. Signe de Dennie-Morgan
- C. Régurgitations
- D. Purpura
- E. Retard de croissance

Réponses

A, B, C, E

Commentaires

L'interrogatoire et l'examen clinique rechercheront d'autres signes cliniques de maladie atopique. La toux chronique sèche peut être un équivalent d'asthme. Le signe de Dennie-Morgan correspond à un double pli palpébral inférieur et est caractéristique de la dermatite atopique. Il convient de rechercher des signes d'allergie alimentaire dont les régurgitations et le retard de croissance.

Question 4

La maman vous apprend que Victor régurgite souvent après ses biberons et qu'il a tendance à être constipé. Un bilan allergologique est réalisé et confirme l'existence d'une sensibilisation au lait de vache (*atopy patch-test* positif). Vous décidez de mettre en place un régime d'éviction des protéines de lait de vache. Parmi ces propositions, laquelle (ou lesquelles) est (ou sont) recommandée(s) ?

- A. Substitution du lait à base de protéine du lait de vache par du lait de soja
- B. Substitution par un lait infantile adapté deuxième âge à base de protéines de riz
- C. Substitution par une formule à base d'acides aminés
- D. Substitution par du lait de riz
- E. Substitution par du lait de chèvre

Réponses

B, C

Commentaires

Il convient de substituer le lait adapté deuxième âge contenant des protéines du lait de vache par un lait adapté correspondant aux besoins nutritionnels de l'enfant n'en contenant pas. Les laits végétaux ne sont pas adaptés à l'alimentation du nourrisson. Leur usage exclusif et prolongé peut entraîner un état de malnutrition ou des désordres métaboliques graves. Par ailleurs, les laits de soja contenant des phyto-œstrogènes peuvent induire des troubles hormonaux.

Cas clinique 7

Question 1

Jeanne, 33 ans, est infirmière au bloc opératoire de chirurgie orthopédique. Elle développe une dermatose vésiculeuse, prurigineuse et bilatérale des mains. Quel(s) diagnostic(s) envisagez-vous ?

- A. Poussée d'urticaire
- B. Eczéma de contact
- C. Syndrome de Lyell
- D. Psoriasis
- E. Syndrome de Raynaud

Réponses

B

Commentaires

La lésion épidermique vésiculeuse et prurigineuse est éocatrice d'un eczéma.

Question 2

La dermatose s'améliore pendant les vacances. Jeanne suspecte fortement le rôle déclenchant des gants en caoutchouc. Quel(s) test(s) permet (ou permettent) d'identifier l'allergène responsable de l'eczéma de contact ?

- A. Prick-test
- B. Patch-test ou test épicutané
- C. Test de transformation lymphoblastique
- D. Biopsie cutanée
- E. Intradermoréaction

Réponses

B

Commentaires

Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité retardée. Le test diagnostique est le patch-test vis-à-vis des composants du caoutchouc : latex et agents de vulcanisation avec lecture à 48 heures.

Question 3

Le patch-test à un produit de vulcanisation du caoutchouc est positif. Que proposez-vous à Jeanne ?

- A. Arrêt de ses études en sciences infirmières
- B. Déclaration de maladie professionnelle
- C. Port de gants en vinyle
- D. Traitement de l'eczéma par dermocorticoïdes
- E. Traitement de l'eczéma par onguent émollient

Réponses

B, C, D

Commentaires

Il s'agit d'une maladie professionnelle qu'il convient de déclarer. Le port de gants en vinyle constitue la mesure d'éviction à privilégier. Les dermocorticoïdes constituent le traitement symptomatique de la poussée d'eczéma.

Cas clinique 8

Jacques et Élisabeth ont décidé de réunir leur famille ce dernier week-end du mois d'août dans leur chalet en Savoie. Leur petit-fils, Alexandre, 8 ans présente une urticaire généralisée 5 minutes après avoir consommé une bouchée de thon cuit au barbecue. Les autres membres de la famille n'ont pas présenté de symptômes.

Question 1

Vous êtes appelés en urgence. Parmi ces diagnostics, lequel (ou lesquels) peut (ou peuvent) être envisagé(s) ?

- A. Intoxication scombroïde
- B. Anisakiase
- C. Allergie IgE-dépendante au thon
- D. Allergie IgE-dépendante à *Anisakis simplex*
- E. Intolérance à l'histamine

Réponses

C, D, E

Commentaires

L'intoxication due aux poissons scombroïdes comme le thon et le maquereau est liée à une teneur élevée en histamine du poisson témoignant de sa mauvaise conservation. Il s'agit d'une intoxication alimentaire. Tous les convives auraient, dans ce cas, ressenti des symptômes. Le poisson s'enrichit, en postmortem, en

amines biogènes, en particulier en histamine du fait de la transformation de l'histidine par l'action de l'histidine décarboxylase présente dans certaines bactéries du tube digestif. La congélation du poisson pendant son transport et son stockage prévient l'enrichissement du poisson en histamine, en particulier lorsqu'il est consommé à distance du lieu de pêche.

L'anisakiase est une parasitose liée à la consommation de poisson cru infesté par *Anisakis simplex*. Les symptômes apparaissent de façon plus tardive, dans les heures qui suivent, et se manifestent par des nausées, vomissements et douleurs abdominales, en particulier épigastriques. Le diagnostic peut être fait par une fibroscopie gastrique qui permet de visualiser les larves et de les extirper. Les larves d'*Anisakis* sont détruites par la cuisson (1 minute à 60 °C à cœur) et la congélation (– 15 °C durant 96 heures minimum).

Une réaction allergique lors de la consommation de thon peut être liée au poisson lui-même ou aux allergènes parasitaires d'*Anisakis simplex* dont les protéines thermostables peuvent être responsables d'une sensibilisation et d'une réaction IgE-dépendante.

L'intolérance à l'histamine correspond à une réaction d'hypersensibilité en lien avec des capacités individuelles altérées de catabolisme de l'histamine.

Question 2

Après le traitement de la réaction allergique, quelle(s) recommandation(s) alimentaire(s) faites-vous à Victor et à ses parents en première intention ?

- A. Éviction du poisson
- B. Éviction des crustacés
- C. Éviction des coquillages
- D. Éviction du surimi
- E. Éviction des produits iodés

Réponses

A, D

Commentaires

L'allergie au poisson est principalement liée à la parvalbumine. L'allergène majeur des crustacés et des mollusques est la tropomyosine. Il n'y a pas lieu de contre-indiquer les crustacés de principe si l'enfant en consomme sans souci. L'iode est un élément chimique qui n'induit pas de réaction allergique car les allergènes sont le plus souvent de nature protéique, voire glucidique. Le surimi même aromatisé au crabe est obtenu à partir de pâte de poisson.

Question 3

Parmi ces allergènes, lequel(oulesquels) est (ou sont) à déclaration obligatoire ?

- A. Poisson
- B. Gélatine de poisson

- C. Crustacés
- D. Mollusques
- E. Algues

Réponses

A, C, D

Commentaires

La gélatine de poisson utilisée comme support pour les préparations de vitamines, de caroténoïdes ou ichtyocolle, comme agent de clarification dans la bière et le vin a obtenu une exemption d'étiquetage. Il convient de souligner que la gélatine est un allergène responsable de réaction anaphylactique quelle que soit son origine animale.

Question 4

Parmi ces propositions, laquelle (ou lesquelles) est (ou sont) vraie(s) ?

- A. L'allergie au poisson justifie l'éviction de toutes les espèces de poissons
- B. Le fumet de poisson peut déclencher une réaction allergique
- C. Le poisson peut être responsable de réactions immunologiques non IgE-dépendantes
- D. Les poissons de rivière ne présentent pas d'allergie croisée avec les poissons de mer
- E. Les œufs de poisson peuvent induire une réaction allergique chez un sujet qui tolère la chair de poissons

Réponses

B, C, E

Commentaires

L'allergie à un poisson n'induit pas l'éviction systématique de la consommation de toutes les espèces. En effet, le sujet peut être monosensibilisé, réagir aux poissons osseux mais pas aux poissons cartilagineux. Un bilan allergologique est essentiel pour préciser le profil allergique du sujet et prescrire un régime d'éviction personnalisé.

Les protéines mises en suspension lors de la cuisson d'un poisson peuvent induire une réaction allergique.

Le poisson est un des principaux aliments responsables de réactions non IgE-dépendantes, le syndrome d'entéocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA).

Les réactions croisées entre poissons de rivière et de mer sont fréquentes.

L'allergie aux œufs de poisson est liée à une protéine particulière : la vitellogénine. La personne allergique aux œufs peut tolérer la consommation de chair de poisson.

Question 5

Vous proposez un rendez-vous chez un de vos confrère allergologue. Parmi ces propositions, laquelle (ou lesquelles) est (ou sont) vraie(s) ?

- A. Le profil de sensibilisation sera précisé par prick-tests
- B. Un protocole d'accoutumance au thon par voie orale pourra être proposé
- C. Un régime d'éviction personnalisé sera expliqué
- D. Un protocole d'accueil individualisé en milieu scolaire sera initié
- E. Un protocole d'induction de tolérance à l'histamine sera mis en œuvre

Réponses

A, B, C, D

Commentaires

Les prick-tests permettent de tester différentes espèces de poisson et de préciser le profil de sensibilisation du sujet. L'histamine contenue dans le poisson n'est pas responsable de la réaction allergique au poisson.

QUIZ : RÉPONSES

1

La caractéristique de l'apprenant est qu'il est **autonome**, c'est-à-dire qu'il sait apprendre et surtout **comment** apprendre en fonction de sa propre capacité à s'approprier les **savoirs** et à les **mobiliser** à bon escient. La **compétence** se définit comme un savoir-agir en situation. Évaluer ses connaissances permet d'identifier ses **points forts** et ses faiblesses.

2

L'allergie est une maladie **environnementale**. Les facteurs qui expliquent l'augmentation des maladies allergiques sont les changements des conditions d'hygiène (théorie **hygiéniste**), la **sédentarisation**, la présence des **animaux** domestiques au domicile, les modifications du **microbiote**, la **pollution** atmosphérique.

3

Un mécanisme d'hypersensibilité se déroule en 2 phases : une phase de **sensibilisation** lors d'un premier contact avec l'antigène cible et une phase **effectrice** lors d'un second contact qui est la phase **symptomatique**. L'activation des mastocytes et basophiles peut être **IgE-dépendante** ou non.

Un **allergène** est un **antigène** exogène capable d'induire des manifestations cliniques d'allergie. Un **haptène** est un antigène qui à lui seul ne peut induire une réponse immunitaire. Un **panallergène** est une protéine ubiquitaire retrouvée dans des groupes d'allergènes de taxonomies différentes. Un **allergène recombinant** est un allergène moléculaire produit par recombinaison génétique.

4

Le choc anaphylactique est un choc **hypovolémique**. Le signe initial pathognomonique est le **prurit palmoplantaire** et du cuir chevelu. Le choc anaphylactique en cours d'anesthésie est décapité de tout **prodrome** et se manifeste par un **collapsus** nu avec risque d'**arrêt cardiaque**, par un **bronchospasme** serré (véritable mur bronchique à l'essai d'insufflation). La **tachycardie** est absente sous traitement par β -bloquants.

5

L'œil humain est formé de trois membranes : une membrane externe constituée par la **cornée** et la **scière** recouverte par la **conjonctive**, une membrane intermédiaire ou **uvéa** et une membrane interne constituée par la **rétine** et l'**épithélium pigmentaire**. Les allergies oculaires peuvent atteindre la **conjonctive** (conjonctivites), la cornée (**kératites**) ou les paupières (**blépharite**).

Le score clinique de la conjonctivite est quantifié en attribuant un chiffre de 0 à 3 aux quatre symptômes que sont le **prurit**, le **larmolement**, la **rougeur** et l'**œdème** (score PLOR). Un **chémosis** est un œdème conjonctival. La **photophobie** est le principal symptôme témoin d'une atteinte cornéenne.

6

Le mécanisme physiopathologique de la rhinite allergique est une réaction d'hypersensibilité **immédiate IgE-dépendante**. Le score d'**hyperréactivité nasale** est calculé en affectant à chacun des symptômes un chiffre de 0 à 3 selon que le signe est absent, léger, modérément gênant ou très gênant. Les 5 symptômes évalués sont le **prurit**, l'**anosmie**, la **rhinorrhée**, les **éternuements**, l'**obstruction** (score PAREO).

L'immunothérapie allergénique vise à induire une **tolérance** aux allergènes, à éviter le développement de nouvelles **sensibilisations** allergénique et à réduire le risque d'apparition d'un **asthme**.

La polypose nasale est une maladie inflammatoire chronique de la muqueuse **non olfactive** de l'ethmoïde. Un **asthme** ou une **hyperréactivité bronchique** doivent être recherchés systématiquement en cas de polypose et de rhinite allergique. L'association d'une **polypose nasale**, d'une **intolérance à l'aspirine** et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'un **asthme** définit la triade de Fernand-Widal.

7

L'atteinte des voies respiratoires au cours de l'asthme est caractérisée par une limitation variable des débits aériens secondaire à la **réduction** du calibre des voies respiratoires causée par l'inflammation bronchique, l'**hypersécrétion** de mucus, l'**hyperréactivité** et le **remodelage** bronchique.

Deux **endotypes** T2 et non T2 sont distingués sur la base du profil inflammatoire, cellulaire et des cytokines impliquées.

La **spirométrie** est un examen de la fonction respiratoire qui permet de mesurer les volumes et les débits respiratoires mobilisables inspirés et expirés. La **réversibilité** se définit par une courbe débit-volume qui se normalise partiellement ou complètement après traitement.

Le **contrôle** de l'asthme apprécie l'activité de la maladie sur une période d'une semaine à 3 mois par le **questionnaire** du GINA.

L'asthme peut se présenter sous la forme d'une **toux sèche** chronique isolée.

Les diagnostics différentiels de l'asthme chez l'enfant sont la **mucoviscidose**, la **dysplasie bronchopulmonaire**, la **dyskinésie ciliaire primitive**, la présence d'un **corps étranger** dans les voies aériennes, la **dilatation des bronches**, la **trachéo-broncho-malacie**, les malformations bronchopulmonaires, les pneumopathies interstitielles diffuses, les pathologies **cardiovasculaires**, le reflux **gastro-œsophagien**, la fistule **œsotrachéale**, les infections.

La mise en place d'un traitement de fond dépend du **contrôle** des symptômes évalué par questionnaire, de l'existence d'une **exacerbation** récente, de facteurs **aggravant** l'asthme et de la fonction respiratoire.

Les pneumopathies d'hypersensibilité les plus fréquentes sont la maladie du **poumon de fermier** et des **éleveurs d'oiseaux**.

8

L'urticaire **aiguë** est caractérisée par une éruption brutale disparaissant en quelques heures. Une urticaire **aiguë récidivante** correspond à des poussées d'urticaire **aiguë** espacées par un intervalle libre de quelques semaines ou mois. L'urticaire chronique est définie par la persistance de l'apparition de nouvelles lésions pendant plus de **6 semaines**.

Les médiateurs impliqués dans la physiopathogénie des angioedèmes sont l'**histamine**, les **leucotriènes** et la **bradykinine**.

Les 4 phases cliniques de l'eczéma sont les phases **érythémateuse**, **vésiculeuse**, **suintante**, **croûteuse** et **desquamative**.

La réaction **phototoxique** est une réaction photochimique du fait du contact avec un psoralène. La réaction **photoallergique** est une réaction immune survenant chez une personne **sensibilisée** à une substance photoallergisante.

9

La forme d'hypersensibilité aux aliments la plus fréquente est l'**hypersensibilité immédiate IgE-dépendante**. Les formes non IgE-dépendantes ou mixtes sont l'**œsophagite**, la **gastroentérite** et la **colite à éosinophiles**, le **syndrome d'entéro-colite induite par les protéines** (SEIPA).

La **sprue cœliaque réfractaire** correspond à une maladie cœliaque résistante au régime sans gluten.

L'intolérance au lactose peut être associée à une **allergie alimentaire** à forme digestive.

10

Les réactions locales aux venins d'hyménoptères sont plus **fréquentes** que les réactions systémiques. Les réactions anaphylactiques sont le plus souvent liées à des piqûres de **guêpes**.

La présence d'épitope glucidique croisant ou **CCD** (*cross-reactive carbohydrate determinant*) dans différents venins peut être responsable de la détection d'IgE spécifiques ou de tests cutanés **faussement positifs** à la guêpe et l'abeille.

L'immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères confère une **protection** contre le risque de réaction anaphylactique sévère. Elle est efficace vis-à-vis du venin d'**abeille** et de **guêpe**.

Les piqûres, les morsures ou le contact avec des arthropodes sont le plus souvent responsables de réactions de mécanisme **non allergique**.

Les morsures de tiques peuvent induire une sensibilisation **IgE-dépendante** à un sucre, l' α -Gal qui est responsable de réactions allergiques à la **viande** et à un **anticorps monoclonal murin humanisé** : le cétuximab.

Les poils des chenilles processionnaires libèrent des protéines dont la thaumétopoéine, qui entraîne chez l'homme une réaction d'**histaminolibération** au contact de la peau et des muqueuses. Des réactions **allergiques IgE-dépendantes** sont possibles.

11

Les allergies médicamenteuses sont des **effets indésirables médicamenteux** de type B. Le diagnostic par excès d'hypersensibilité médicamenteuse peut priver le patient de l'utilisation d'un médicament nécessaire à son traitement. **Trois quarts** des suspicions de réactions d'hypersensibilité médicamenteuse ne sont pas confirmés après le bilan allergologique. Par contre, un diagnostic précis est essentiel pour **prévenir** de futures réactions. Le protocole d'accoutumance rapide induit un état temporaire de **tolérance** au médicament auquel la personne est allergique et qui est indispensable à son traitement. Il est principalement utilisé dans les réactions **IgE-dépendantes**.

12

L'adrénaline autoinjectable est administrée par voie **intramusculaire** au niveau de la partie **antérieure et externe** de la cuisse. Il est recommandé de prescrire **2** autoinjecteurs d'adrénaline dans la trousse d'urgence.

Le passage de la **barrière hématoencéphalique** est associé à plus d'effets indésirables des antihistaminiques H_1 de **première** génération, en particulier la somnolence.

Les β_2 -agonistes sont principalement utilisés pour leur effet **bronchodilatateur**. Ils stimulent la sécrétion de **mucus**, le battement **ciliaire**, la **clairance** mucociliaire, la sécrétion de **lipides** et de **surfactant**.

Il n'existe pas de **contre-indications** absolues à l'utilisation des glucocorticoïdes dans une indication vitale.

L'anticorps anti-IgE, omalizumab, est indiqué dans le traitement de l'**asthme persistant sévère**, non contrôlé, la **polypose nasale** et l'**urticaire chronique**.

L'immunothérapie allergénique est le seul traitement **étiologique** de l'allergie. Elle consiste en l'administration à dose **croissante** d'un allergène auquel le patient est allergique jusqu'à une dose d'**entretien** dans le but d'induire une **tolérance**.

13

La prévention du risque allergique justifie des mesures **sociétales** et **réglementaires** répondant aux besoins des personnes allergiques : dispositifs de **veille sanitaire** des maladies allergiques, maîtrise de l'**air** extérieur et intérieur, **étiquetage** des allergènes à risque, dispositifs d'**accueil** de la personne allergique dans les structures institutionnelles telles que l'école, les lieux de travail et les services de soins.

POSTFACE

Les auteurs de ce traité d'allergologie affirment dans leur introduction que le présent ouvrage « est un outil à la disposition des étudiants et professionnels de santé confrontés à une problématique d'allergologie » par la présentation de connaissances académiques accompagnées de fiches pratiques utiles pour l'exercice professionnel. Le propos de la présente postface est de réfléchir également à l'adéquation d'un tel manuel dans le cadre de démarches spécifiques d'éducation thérapeutique du patient allergique.

Un premier élément de réflexion concerne la catégorisation de l'allergie comme maladie environnementale. Notre environnement s'est profondément modifié tant au niveau atmosphérique, domestique que professionnel. L'univers du soin n'échappe pas à ces diverses transformations environnementales. Elles impliquent certes la formation de spécialistes pouvant prendre en charge la complexité des situations, mais également l'adaptation de procédures d'accompagnement des patients et leur inclusion dans les dispositifs de soin pour répondre aux défis de santé publique associés.

La pédagogie de l'éducation thérapeutique des patients repose d'une part, sur l'accompagnement des soignants, posture clinique permettant l'émergence de savoirs d'expérience, supports à l'alliance thérapeutique et à l'observance, et d'autre part, sur l'activation in situ de savoirs expérientiels formalisés par les patients [1]. L'apprentissage expérientiel est ainsi conçu comme un « [...] *processus par lequel des connaissances sont créées à partir d'une transformation de l'expérience. Ces connaissances nouvelles résultent de la saisie (préhension) de l'expérience et de sa transformation* » [2].

Les accompagnements thérapeutiques qui s'appliquent à développer un environnement capacitant, favorisent le développement du pouvoir d'agir des individus [3]. Ce pouvoir d'agir est à l'intersection de la capacité d'agir (qui représente une potentialité, un ensemble de ressources mobilisables en situation par un sujet) et des conditions propres aux situations dans lesquelles les sujets sont engagés [4]. Dynamiser un environnement de travail pour le rendre capacitant, en aidant toujours plus les individus à mobiliser pour les utiliser les ressources qui sont à leur disposition (et pas seulement les mettre à leur disposition !), devient un objectif essentiel pour tout accompagnement thérapeutique à visée éducative.

Comment dépasser le paradoxe d'approches médicales disciplinaires, qui inscrivent principalement leurs recherches dans un cadre académique, lorsque la posture de soignant accompagnateur, nécessairement multi-référentielle, ne devrait

négliger aucune variable en termes d'apprentissage ? L'étude d'interactions entre différents espaces éducatifs est nécessaire à une compréhension globale du processus de résilience des patients atteints de pathologies chroniques.

Le présent ouvrage nous apparaît de ce point de vue un outil de premier ordre, pour permettre l'ouverture vers d'autres univers, d'autres ergonomies, nous amenant à repenser le rôle du sujet-patient en tant qu'acteur de la construction de ses propres apprentissages, articulant réflexion et analyse critique. La socialisation comme la restructuration de l'identité individuelle deviennent dans cette perspective des processus complexes, issus de la diversité des influences croisées héritées d'habitus sociaux différenciés où évoluent les acteurs.

Loïc Chalmel

Professeur des Universités émérite
Laboratoire LISEC
Université de Haute-Alsace

Références

- [1] Chalmel L. *Thérapie et Education. de Quoi et de Qui Parle-T-on ?* Nancy: Presses Universitaires de Nancy; 2015. 145. p.
- [2] Kolb D. *Experiential learning: experience as the source of learning and development.* Prentice-Hall International. Hemel Hempstead: Herts; 1984. 256. p.
- [3] Fernagu Oudet S. Concevoir des environnements de travail capacitants : l'exemple d'un réseau réciproque d'échanges des savoirs. *Formation emploi* 2012;119:7–27.
- [4] Rabardel P, Pastré P. *Modèles du sujet pour la conception. Dialectique activités développement.* Toulouse: Octarès Editions; 2005. 272. p.

INDEX

A

Acétylcholine, 106
Acide
– arachidonique, 101
– N-acétyl aspartyl glutamique, 332
Adrénaline, 309
Aéroallergène, 38
A-Gal, 9, 38, 232, 284
Agranulocytose, 40
Air
– extérieur, 131, 346
– intérieur, 349
Allergène, 7, 28
– à déclaration obligatoire, 228
Allergie
– alimentaire, 227
– fausse allergie alimentaire, 243
– fruits et légumes, 232
– médicaments et dispositifs médicaux, 293
– oculaire, 62
– pollens, 232
– professionnelle, 288, 354
Allergies croisées, 80
Allergologie, 7
Ambroisie, 8
Anaphylaxie, 309
– d'effort, 231
Anémie, 40
Angioedème
– allergique, 40
– héréditaire, 40
Anticholinergique, 86, 325
Anticorps anticytoplasmiques des
 polynucléaires (ANCA), 123
Anti-endomysium, 262
Antigénicité, 28
Antihistaminique, 72, 85, 313
Anti-IgE, 319
Anti-IL-13, 319
Anti-IL-4 α récepteur, 319
Anti-IL5, 319
Anti-IL5 récepteur, 319
Anti-inflammatoire non stéroïdiens
 (AINS), 39
Anti-inflammatoire stéroïdien topique, 328

Antileucotriène, 86, 317
Antitransglutaminase, 240
Anti-TSLP, 319
Apprentissage, 2
Arachnide, 282
Araignée, 286
Arthropode, 282
Aspergillose bronchopulmonaire allergique
 (ABPA), 121
Aspirine, 39
Association
– agréée de surveillance de la qualité de l'air
 (AASQA), 348
– d'utilisateurs, 355
– française pour la prévention des allergies
 (AFPRAL), 355
Asthme, 9, 38, 99
– allergique, 100, 118
– contrôle, 124
– éosinophile, 100, 118
– exacerbation, 134
– neutrophile, 119
– non T2, 104
– professionnel (AP), 154
– sévère, 319
– T2, 100
Atmo France, 348
Atopie, 7, 202
Atopy patch-test (APT), 45, 238
alpha-tryptasémie, 277
Axe éosinophiles-mastocytes, 256

B

B2-agonistes, 323
Basophile, 32, 102
B-bloqueurs, 39
Benralizumab, 319
Bétaméthasone, 328
Biothérapie, 94, 207, 319
Blépharite, 62
Blépharoconjonctivite de contact, 63
Bronchodilatateur, 137
Bronchopneumopathie chronique obstructive
 (BPCO), 116
Budésonide, 327

C

- C1-inhibiteur, 40
- Capteur volumétrique, 346
- Cellule
 - lymphocytaire Th9, 102
 - lymphoïde innée (*innate lymphoid cell* [ILC]), 101
 - lymphoïde innée de type 2 (*type 2 innate lymphoid cell* [ILC2]), 100
 - Th2, 102
- CH50, 35
- Chémose, 66
- Chenille, 286
- Choc anaphylactique, 38
- Ciclésonide, 327
- Ciclosporine, 207
- c-Kit, 20
- Climat, 347
- Colite à éosinophiles, 227, 233
- Collyre, 70, 314
- Compétence, 2–3
- Complément, 34
- Compte pollinique, 346
- Conjonctivite, 40, 62
 - allergique perannuelle (CAP), 63
 - allergique saisonnière (CAS), 63
 - score clinique, 37
- Conseiller en environnement intérieur (CEI), 84, 130
- Corticoïde
 - inhalé, 327
 - nasal, 85
 - systémique, 86, 330
 - topique par voie nasale, 94, 328
 - corticoïde en collyres, 328
- Crénothérapie, 208
- Cromoglicate de sodium, 332
- Cromone, 72, 86, 332
- Crustacés, 282
- Ciclosporine, 73

D

- Débit expiratoire de pointe (DEP), 113
- Dermatite atopique, 37, 319
- Dermite des prés, 214
- Dermocorticoïde, 206, 328
- Dermographisme, 44, 181
- Désensibilisation. *Voir* Immunothérapie allergénique (ITA)
- Désonide, 328
- Dexaméthasone, 328
- Dilatation de bronches (DDB), 144
- Dose réactogène, 352
- DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), 222

Dupilumab, 207, 319

- Dyskinésie
 - ciliaire, 143
 - des cordes vocales (DCV), 117
- Dysplasie bronchopulmonaire, 143
- Dyspnée inspiratoire, 37

E

- Écosystème, 7
- Eczéma de contact, 210
- Éducation thérapeutique, 128, 136, 149, 311
- Efferocytose, 104
- Effet indésirable médicamenteux, 293
- Effort, 39
- ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), 239
- Émollient, 206
- Endoscopie nasale, 89
- Endotype, 99, 118
- Enquête catégorielle alimentaire, 42
- Environnement, 347
- Éosinophile, 33, 103
- Épigénétique, 108
- Épitope, 28
- Érythème pigmenté fixe, 223
- Étiquetage, 351
- Éviction allergénique, 84
- Exploration
 - fonctionnelle respiratoire (EFR), 176
 - photobiologique, 218

F

- Fibrose pulmonaire, 166
- Flunisolide, 328
- Fluorométholone, 328
- Fluticasone, 327
- Follicule, 64
- Formotérol, 323
- Fourmi, 285

G

- GALT (*gut-associated lymphoid tissue*), 229
- Gastroentérite, 227, 233
- Glycopyrronium, 326
- Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPa), 92, 121, 123, 321

H

- HACCP (*hazard analysis and critical control point*, « analyse des dangers et points critiques pour leur maîtrise »), 352
- Haptène, 28, 210
- Histamine, 42, 313
 - intolérance, 243

HLA, 262
 Hydroa vacciniforme, 217
 Hyménoptères, 269
 Hyperéosinophilie, 121
 Hyperréactivité, 99
 – bronchique non spécifique (HRBNS), 171, 317
 – bronchique spécifique (HRBS), 173
 – conjonctivale, 69
 – nasale, 80
 Hypersensibilité aux médicaments, 293

I

IgE spécifique, 47, 103, 303
 – dosage, 53
 IgG4 spécifique, 54
 IL-13, 100
 IL-25, 101
 IL-33, 101
 IL-4, 100
 IL-4Ra, 102
 IL-5, 100
 Immunogène, 28
 Immunothérapie allergénique (ITA), 86, 252, 334
 Imputabilité, 301
 Indacatérol, 324
 Infirmier de pratiques avancées, 10
 Inflammation
 – à neutrophiles, 104
 – bronchique, 99
 Information du consommateur sur les denrées alimentaires (INCO) règlement, 351
 Inhibiteur
 – de Janus kinase, 207
 – de l'enzyme de conversion, 39
 – de la calcineurine, 73
 – des récepteurs de l'angiotensine II, 39
 Insecte, 269, 282
 Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS), 354
 Intoxication
 – alimentaire, 243
 – scombroidé, 243

K

Kératite, 62
 Kératoconjonctivite
 – atopique, 67
 – printanière ou vernal (KCV), 63, 67

L

Lavage bronchoalvéolaire (LBA), 166
 Leucotriène, 40, 101, 317

Lichénification, 182, 203, 210
 LOAEL (*lowest-observed-adverse-effect level*), 352
 Lodoxamide, 332
 Lotéprednol, 328
 Lucite
 – estivale bénigne, 216
 – polymorphe, 216
 Lymphopoïétine stromale thymique (*thymic stromal lymphopoietin* [TSLP]), 101

M

Maladie
 – cœliaque, 233, 235, 240
 – de Carrington. (*Voir* Pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles (PCIE))
 – des éleveurs d'oiseaux, 162
 – du poumon fermier, 162
 – environnementale, 7
 – professionnelle, 168, 354
 – respiratoire exacerbée par l'aspirine. *Voir* Triade de Fernand-Widal
 Marche naturelle, 7
 Mastocyte, 19, 32, 102
 Mastocytose, 40, 191, 277
 Médrysone, 328
 Mépolizumab, 319
 Mesure la fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO), 141
 Méthacholine, 171
 Microbiome, 109
 Microbiote, 109
 Milieu professionnel, 81
 Montélukast, 318
 Morsure, 287
 Moustique, 282
 Mucoviscidose, 143
 Myriapodes, 282

N

Nécrolyse épidermique toxique, 220
 Nédocromil sodique, 332
 Neutrophile, 104
 NOAEL (*no-observed-adverse-effect level*), 352

O

Œdème laryngé, 37
 Œsophagite à éosinophiles, 227, 232, 241, 249
 Omalizumab, 319

P

Pancréatite, 236
 Paratope, 28

Patch-test, 44
 Patient expert, 355
 Périostine, 101
 Pharmacovigilance, 293, 301, 304
 Phénotype, 100, 118
 Photoallergie, 215
 Photopatch-test, 46
 Photophobie, 67
 Photothérapie, 208
 Phototoxique, 215
 Piqûre, 287
 Plan d'action personnalisé (PAP), 129, 136
 Pneumallergène pléthysmographie, 176
 Pneumopathie
 – chronique idiopathique à éosinophiles (PCIE), 121
 – d'hypersensibilité (PHS), 161
 – interstitielle diffuse (PID), 161
 Pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles (PCIE), 123
 Pollen, 347
 Pollin'air, 347
 Polluant, 131, 346, 348
 Pollution, 110, 347
 Polyposé nasale, 88, 118, 319
 Poumon éosinophile, 121
 Prednisolone, 328
 Prick-test, 43
 Proctite, 234, 256
 Proctocolite. *Voir* Proctite
 Projet d'accueil individualisé (PAI), 252, 350
 Prolamine, 261
 Protocole de soins d'urgence, 252, 279, 350
 Prurigo actinique, 216
 Prurit, 181

Q

Qualité de l'air
 – indice, 348

R

Réactivités croisées, 271
 Récepteur
 – de haute affinité pour les IgE (FcεRI), 20, 56
 – α, 106
 – β, 106
 Reflux gastro-œsophagien (RGO), 120, 131, 145
 Remodelage bronchique, 99
 Réseau d'allergovigilance (RAV), 345
 Rhinite, 40
 – allergique, 79, 93
 – allergique professionnelle, 82
 – hormonale, 84
 – liée au vieillissement, 83

– médicamenteuse, 83
 – non allergique, 83
 – non allergique à éosinophiles (NARES), 83, 93
 – pollinique, 346
 – positionnelle, 84
 – vasomotrice, 84
 Rhinosinusite chronique, 119
 Rimexolone, 328

S

Salbutamol, 323
 Salmétérol, 323
 Sarcoïdose, 116
 Score
 – clinique de dermatite atopique (SCORAD), 236
 – clinique de la conjonctivite, 37
 – clinique d'hyperréactivité nasale, 38
 – endoscopique, 241
 Scorpion, 287
 SDRIFE (*symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema*), 223
 Seuil de réactivité ou réactogène, 352
 Signe
 – de Dennie-Morgan, 203
 – de Nikolski, 220
 Simulie, 283
 Spirométrie, 111, 176
 Sprue cœliaque réfractaire, 236, 261
 Sulfate de magnésium, 139
 Syndrome
 – Babouin. *Voir* SDRIFE (*symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema*), 218
 – d'activation mastocytaire (SAMA), 40, 245
 – d'entérocolite induit par les protéines alimentaires (SEIPA), 227, 233, 235
 – d'hyperventilation, 117
 – de Fernand-Widal, 130
 – de Stevens-Johnson, 220
 – de Skeeter, 287
 – oral, 81, 232
 Système
 – adrénergique, 106
 – nerveux cholinergique, 106
 – non adrénergique non cholinergique, 106

T

Tabac, 110
 Tachyphylaxie, 330
 Tacrolimus, 73, 206
 Taon, 283

Taxe générale sur les activités polluantes (TGAP), 348

Technique

- des interruptions de débit (Rint), 176
- des oscillations forcées, 177

Terbutaline, 323

Test

- d'activation des basophiles (TAB), 47, 56, 240, 277, 303
- d'hyperventilation en air sec, 172
- d'inhibition des IgE spécifiques, 276
- de multidétection, 54, 239
- de provocation bronchique non spécifique, 171
- de provocation bronchique spécifique, 173
- de provocation conjonctivale, 65
- de provocation nasale spécifique, 83
- de réintroduction alimentaire, 242
- de transformation lymphocytaire (TTL), 47, 304
- ouvert, 46
- ouvert d'application répétée (*repeated open application test* [ROAT]), 46
- semi-ouvert, 46

Tézépélumab, 319

Thrombopénie, 40

Tiotropium, 326

Tique, 232, 284

Tixocortol pivalate, 328

Tolérance, 16

- immunitaire, 334

- orale, 242

Trachéo-broncho-malacie, 144

Traitement étiologique, 334

Tralokinumab, 207

Transglutaminase, 261

Triade de Fernand-Widal, 40, 92

Triamcinolone, 327

Trophallergène, 38

Trousse d'urgence, 48, 132, 252, 279, 310, 351

Tryptase sérique, 41, 46, 51, 239

Typage HLA, 303

U

Urgence, 136

Urticaire, 184

- aiguë, 37
- chronique, 319

V

Vaccin anti-pneumococcique, 128

Veille

- phénologique, 346
- sanitaire, 345

Ventilation mécanique, 139

Viande, 38

Vilantérol, 324

VITAL (*voluntary incidental trace allergen labelling*), 354