

Résumés des Conférences des Seizièmes Rencontres Francophones d'Allergologie Hammamet, 4-7 octobre 2017

Les Pollinoses de la Méditerranée Pollinoses of the Mediterranean

Ikram DRIRA
Centre Ibn Zohr, Cité El Khadra, Tunis, Tunisie

driraikram2@gmail.com

Les pollinoses de la méditerranée correspondent aux manifestations cliniques secondaires à une allergie aux pollens de plantes spécifiques de la région méditerranéenne.

Elles regroupent les 3 types classiques de pollinoses : Pollinoses aux pollens d'arbres, pollinoses aux pollens de graminées et celles aux pollens d'herbacées.

Les pollens retrouvés en région méditerranéenne sont :

- Les pollens d'arbres dominés par
 - o Les cupressacées : Cyprès
 - o Les oléacées avec surtout l'olivier
 - o Le palmier dattier
- Les pollens de Graminées: avec les pollens des graminées céréalières ou graminées cultivées, des plantes ornementales (gazon) et des plantes fourragères (sauvages)

- Les pollens d'Herbacées avec les amaranthacées (Chénopode, Salsola Kali ...), les composées (Armoise, Ambroisie, Amarante, Marguerite, Pissenlit), les Urticacées (Ortie, Pariétaire).

Le tableau clinique des pollinoses est celui d'une rhino-conjonctivite saisonnière (rhume des foins) associée ou non à des manifestations bronchiques (toux, asthme). Des manifestations cutanées (Eczéma, urticaire) peuvent être parfois observées.

La symptomatologie est habituellement saisonnière s'étendant sur quelques ou plusieurs semaines selon la période de pollinisation de l'allergène responsable.

Pollinoses aux pollens d'arbres :

Pollinose aux pollens de cyprès

L'allergène le plus impliqué est Cupressus Sempervirens (Cyprès de provence, cyprès méditerranéen, cyprès commun ou cyprès d'Italie). Il émet ses pollens dans l'atmosphère aux mois de Janvier et Février.

Sur le plan moléculaire, l'allergène majeur Cup s 1 est impliqué chez plus de 70 % des patients (grande homologie de structure entre les allergènes des diverses cupressacées). La pollinose au Cyprès est plus précoce dans la vie chez les sujets polysensibilisés.

Les symptômes sont plus sévères que dans les autres allergies polliniques : La rhinite est plus fréquente que la conjonctivite ; la conjonctivite est plus invalidante ; on note une fréquence élevée de la toux sèche. L'allergie

croisée aux rosacées (pêche) est possible.

L'immunothérapie allergénique semble efficace mais ceci est à confirmer.

Pollinoses aux Oléacées

Pollinose au pollen d'olivier

L'Olivier est l'arbre emblématique du bassin méditerranéen. Les raisons climatiques, en particulier la xérophilie, sont favorables à sa plantation.

Le pollen d'olivier a un pouvoir fort allergisant. La pollinisation se fait aux mois de Mai- Juin mais peut se faire de façon plus précoce dans certaines régions.

La prévalence de la sensibilisation au pollen d'Olivier varie dans la région méditerranéenne. En Grèce, plus de 37 % des sujets atopiques sont sensibilisés aux oléacées. La majorité des études montre une prévalence plus élevée des symptômes de rhino conjonctivite que d'asthme. Les patients sont davantage susceptibles d'être polysensibilisés que monosensibilisés au pollen d'Oliviers. Les individus monosensibilisés, adultes ou enfants, peuvent avoir des symptômes toute l'année sans recrudescence nette lors de la période de pollinisation de l'olivier.

Sur le plan moléculaire, Ole e1 est l'allergène majeur (Ole e2 est une profiline ; Ole e7 est une LTP).

Le pollen de Frêne a un faible pouvoir allergisant. Il pollinise en Février- Mars

Les autres oléacées : Troène, Lilas, Jasmin, sont responsables d'allergie de proximité (pollen entomophile) avec une pollinisation en Juin- Juillet.

Pollinose au pollen de Palmier Dattier :

Elle n'est pas rare autour du bassin méditerranéen. Sa fréquence varie selon les études.

Selon une étude transversale menée à Marrakech, la sensibilisation au pollen de Palmier dattier touchait 6,6 % des sujets sensibilisés, dans le cadre d'une polysensibilisation dans la majorité des cas. Elle peut survenir à n'importe quel âge.

Pollinose au Platane : Elle est très rare en France et les mono sensibilisations sont exceptionnelles. Par contre en Espagne, c'est la sensibilisation pollinique la plus fréquente après les graminées.

Pollinoses aux pollens de Graminées

Les graminées céréalières: Blé; seigle; orge; avoine sont des graminées endogames. Leur pollen est peu ou pas dispersé par le vent. Ils sont responsables d'allergies de proximité car ce sont des pollens gros et lourds.

Les graminées fourragères ou sauvages (Dactyle, fléole, Flouve, Pâturain, Ivraie, fétuque, chiendent) sont retrouvés un peu partout dans les jardins, les pelouses, les prairies, les cultures, sur les rochers, en forêt, dans l'eau, les fossés et les accotements de route...

Leur pollinisation se fait aux mois d'Avril-Mai (juin)

Des allergies croisées à l'Arachide et aux tomates sont possibles

Phl p1 (PR 10) et Phl p5b constituent les allergènes moléculaires majeurs.

Pollinoses aux pollens d'Herbacées

La saison des Herbacées culmine de Juillet à Septembre mais elle se distingue par sa longueur car elle peut commencer au printemps et se poursuivre jusqu'à l'automne.

La famille des herbacées comporte :

Les amaranthacées avec les chénopodes, retrouvés dans les jardins à l'abandon. Leur pouvoir allergisant est modéré. Ils sont responsables de pollinose estivo-automnale. Salsola Kali est une herbacée responsable de pollinose au sud de l'Espagne. Amaranthe

La Pariétaire est une mauvaise herbe qui pousse le long des murs, des rochers. Elle a un fort pouvoir allergisant. Sa symptomatologie s'étend de Mai à Octobre mais peut être per annuelle. C'est une importante cause d'allergie dans les régions du pourtour méditerranéen en particulier au sud de l'Italie et de l'Espagne. La sensibilisation à la Pariétaire est faible chez l'enfant

L'Armoise est répandue dans les terrains vagues, le long de chemins et sur le bord des routes.

La pollinose à l'Ambroisie constitue un véritable problème de santé publiques dans certaines régions. Elle survient en période estivo-automnale (Août; Septembre), à tout âge. On retrouve un asthme et/ ou trachéite dans 50 % des cas. Elle est possible à l'âge de la retraite. L'immunothérapie allergénique sublinguale semble efficace.

Le diagnostic des pollinoses est basé, après l'orientation clinique, sur la pratique des tests cutanés. Le recours au dosage des IgE spécifiques et aux recombinants est parfois nécessaire. Toutes les pollinoses de la méditerranée ne sont certainement pas bien connues (nécessité d'une meilleure connaissance palynologique dans les divers pays et d'établissement de calendriers polliniques spécifiques à chaque région) ni diagnostiquées (Allergènes non disponibles en prick test) Lorsqu'un traitement efficace n'est pas instauré, la pérennisation de l'inflammation des voies aériennes peut faire disparaître le caractère saisonnier de la symptomatologie la rendant plus ou moins per annuelle.

Le traitement des pollinoses est double :

1/ Symptomatique basé sur

les anti histaminiques : c'est la classe thérapeutique la plus utilisée. Les produits de seconde génération sont dénués d'effets centraux. L'amélioration des symptômes est incomplète surtout l'obstruction nasale. Il n'y a pas de bénéfice de l'augmentation des doses

les anti leucotriènes : leur efficacité est modeste (seuls ou combinés aux anti histaminiques). Leur prescription est justifiée en cas d'asthme

les corticoïdes : sont encore très prescrits (en particulier sous leur forme retard à bannir). Des courtes cures peuvent être indiquées dans les formes sévères

les anti-IgE (Omalizumab) sont à éviter vu leur mauvais rapport coût-efficacité

les corticoïdes nasaux locaux : Leur efficacité est supérieure aux anti histaminiques. Ils n'ont pas d'effets secondaires (sur la croissance et la fonction surrénalienne). Il n'y a pas de différence d'efficacité entre les différentes molécules. Ils ont un effet positif sur la symptomatologie oculaire associée

Les collyres

Les médicaments anti asthmatiques sont utilisés selon les recommandations du GINA en présence d'un asthme

2/ Etiologique ou spécifique basé sur l'immunothérapie allergénique (ITA) à certains pollens pour lesquels des produits sont disponibles : 5 Graminées, Oliviers, Cyprès, Ambroisie...

L'immunothérapie allergénique sublinguale est la plus utilisée mais la forme injectable reste d'usage dans certains pays (afrique du nord).

L'immunothérapie est pratiquée selon un protocole pré et co-saisonnier pour la forme sublinguale et en comprimés. L'ITA est à démarrer 2 à 3 mois avant la saison pollinique et maintenue jusqu'à la fin de la saison. Le protocole sera répété tous les ans durant 3 ans.

L'efficacité est prouvée pour les pollens de Graminées, d'Oliviers, de Cyprès et d'ambroisie. Le maintien de l'effet bénéfique varie de 3 à 12 ans.

3/ Des mesures pratiques peuvent être recommandées aux patients. Elles consistent à :

Eviter les promenades dans les prairies, les forêts, les bois et les chemins de campagne en période de pollinisation

Fermer les fenêtres en milieu de matinée et en début d'après-midi (moments où les pollens sont très présents dans l'air)

Rouler en voiture les vitres fermées

Se laver les cheveux en fin de journée après chaque sortie

Prise en charge de l'asthmatique en 2017

Management of asthmatics in 2017

Jean-Pol DUMUR
Aix En Provence, France

jean-pol.dumur@wanadoo.fr

LIMITES DU SUJET

L'objectif de cette présentation est la prise en charge de l'asthme de l'adulte et du grand enfant dont les problématiques sont voisines

En revanche, nous n'évoquerons pas l'asthme du jeune enfant.

Les avis énoncés sont quelquefois personnels, fruits de 40 années d'expérience dans la prise en charge des asthmatiques. Ils pourront parfois diverger des recommandations internationales type GINA.

POINTS-CLES

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des bronches souvent à composante allergique, qui se caractérise par des accès volontiers nocturnes de dyspnée sibilante avec toux et oppression. Il touche tous les âges de la vie. Attention, tout ce qui siffle n'est pas asthme...

Dans les pays développés, la mortalité diminue (autour de 1000 morts par an en France), mais la sévérité augmente. L'asthme persistant sévère représente 10 % des asthmatiques, soit 0,6 % de la population générale

Les objectifs du traitement ont évolué, le but étant actuellement d'obtenir un contrôle total ou acceptable de l'asthme. La notion de contrôle de l'asthme a également évolué : on parle actuellement de sévérité résiduelle sous traitement. Les patients ont tendance à mal apprécier leur état. Selon une étude de Partridge et Al. en 2006, sur 100 asthmatiques qui déclarent « aller bien », 28 % sont effectivement bien contrôlés, 21 % sont insuffisamment contrôlés et 51 % ne sont pas contrôlés

OBJECTIFS DU TRAITEMENT DE FOND

CONTROLE OPTIMAL

A l'état stable, contrôle de l'asthme : mener une vie normale, c'est à-dire

Peu ou pas de symptômes y compris la nuit
Nombre minimal de crises ou d'attaques d'asthme
Pas de visites d'urgence chez le médecin ou à l'hôpital
Besoin minimal en broncho-dilatateur à la demande
Aucune limitation dans les activités physiques, y compris la course ou les autres exercices
Fonction respiratoire aussi normale que possible
Peu ou pas d'effets secondaires des médicaments
Le traitement doit être mené en adéquation avec les projets du patient, chaque fois que c'est possible

CHOIX DES TRAITEMENTS

MOLECULES

La molécule est choisie en fonction de la physiopathologie du trouble traité

Bronchoconstriction => bronchodilatateurs

Inflammation => anti-inflammatoires

La présentation est choisie en fonction du malade et de la situation ; c'est particulièrement vrai pour les techniques d'inhalation

SYSTEMES D'INHALATION

Les aérosols doseurs restent la référence, mais ils nécessitent un entraînement et un suivi. 2. En cas d'échec, on choisira :

Pour la vie quotidienne : les dispositifs d'inhalation de poudres sèche, les dispositifs autodéclenchés ou la chambre d'inhalation intégrée

Pour le domicile, et dans tous les cas devant une situation grave : la chambre d'inhalation ou le nébulisateur

MEDICAMENTS DISPONIBLES

ANTI-INFLAMMATOIRES

Corticoides inhalés, per os

Antileucotriènes per os

BRONCHODILATEURS

β2-adrénergiques inhalés courte action (SABA) ou longue action (LABA)

Anticholinergiques inhalés (LAMA)

Associations inhalées (Béta 2 + anti-cholinergique)

théophylline longue action per os

ASSOCIATIONS

Broncho-dilatateur longue action inhalé + anti-inflammatoire

BIOETHERAPIES

Anti-IgE, Anti-IL 5, Anti-IL 5 R, Anti IL 13 , Anti-IL 4-13, Anti-IL 6 ?

PHILOSOPHIE DU GINA

Les recommandations de prise en charge (GINA version 2016) préconisent l'utilisation d'un système de paliers thérapeutiques d'intensité croissante de 1 à 5 fondé sur l'évaluation du contrôle de l'asthme.

Asthme contrôlé : maintien et recherche du palier le plus bas

Asthme contrôlé partiellement : considérer un palier supérieur pour atteindre le contrôle

Asthme non contrôlé : augmenter de palier pour atteindre le contrôle

Exacerbation : traitement spécifique

EN PRATIQUE

En fonction de l'intensité des signes, lorsque l'asthme est non contrôlé et sans traitement on commencera par un palier 2 ou 3. Les doses de corticoïdes inhalés sont données en équivalent béclométasone (faible dose jusqu'à 500 µg/j ; dose modérée 500 à 1000 µg/j ; dose forte > 1000 µg/J). Les bronchodilatateurs d'action rapide peuvent être pris dans les minutes avant l'exercice programmé.

Les bronchodilatateurs de longue durée d'action peuvent être pris pour une protection sur le nyctémère ; les antileucotriènes sont une alternative possible

Traitement de secours

A coté du traitement de fond tous les asthmatiques doivent pouvoir disposer d'un traitement de secours à utiliser en cas de symptômes ou pour la prévention de ceux-ci dans les situations à risque (sport par exemple). La base reste l'utilisation d'un bêta 2 mimétique inhalé courte action type Salbutamol ou Terbutaline. La consommation de bronchodilatateurs de secours fait d'ailleurs partie des critères permettant d'évaluer le contrôle de l'asthme HAS ou GINA.

EDUCATION THERAPEUTIQUE

Beaucoup de malades peuvent se prendre en charge très efficacement avec l'aide de leurs soignants, et mener une vie normale.

Ils peuvent apprendre à :

- prendre leurs médicaments correctement ;
- comprendre ce que leurs médicaments peuvent leur apporter
- comprendre les notions de soulagement immédiat et de traitement préventif à long terme
- éviter les facteurs déclenchants des exacerbations et d'entretien de la maladie ;
- gérer leur état clinique en identifiant et en sachant interpréter leurs symptômes en s'aidant éventuellement, d'un débit-mètre de pointe
- reconnaître les signes annonciateurs d'une exacerbation et prendre les mesures adéquates
- vous appeler en fonction de critères que vous leur avez enseignés
- appliquer une stratégie adéquate et pratique que vous avez établie avec eux

Cette éducation thérapeutique, proposée sinon prescrite chaque fois que nécessaire, est la clef du succès dans la prise en charge des maladies chroniques.

LIMITES ET IMPERFECTIONS DU GINA

Le médecin doit traiter des patients et non des paliers...
Il est parfois difficile de faire rentrer un patient, souvent

singulier, dans des cases

Le GINA ne tient pas compte des effets secondaires ou des intolérances à certains traitements

L'appréciation du contrôle est subjective et dépend de la compliance et de la tolérance du patient à son asthme

Le niveau d'obstruction à l'EFR doit intervenir dans la modulation du traitement

L'immunothérapie allergénique n'est mentionnée que comme alternative éventuelle dans les asthmes palier 3 contrôlés alors que de récentes publications font état de résultats intéressants avec nette diminution des exacerbations et possibilité de diminution des doses de corticoïdes dans l'asthme modéré à sévère (Etude MITRA et MT02 avec MITIZAX° cps acariens). En outre, les études récentes confirment la diminution notable de l'évolution vers l'asthme en cas d'ITA sur rhinites persistantes sévères

FACTEURS D'ENTRETIEN ET D'AGGRAVATION

Allergènes : mesures d'éviction ; immunothérapie spécifique ; anti-IgE dans les asthmes allergiques

Exercice : échauffement, bronchodilatateur

Infection : traitement spécifique

Médicaments (bêta-bloquants même en collyre, IEC, sartans): éviction

Reflux gastro-oesophagien : traitement du RGO

Profession : protection, éviction

Autres facteurs : en fonction du contexte

SURVEILLANCE

Elle repose sur un malade éduqué

Malade : Symptômes + DEP + médicaments = journal de bord

Médecin

Calendrier de suivi à définir en fonction du contrôle et de la pression thérapeutique (au minimum une fois par an) :

Examen clinique

DEP/EFR

Technique de prise des médicaments - Observance - Evictions ?

Adaptation thérapeutique (augmentation, réduction, maintien) en fonction du contrôle et de la durée de celui-ci (pallier de stabilité minimum de 3 mois avant d'envisager une réduction thérapeutique).

QUELQUES CLES EN CAS D'AGGRAVATION OU DE NON AMELIORATION

Y a-t-il un problème d'environnement domestique ou professionnel ?

Le traitement est-il adapté au cas du malade ?

Le malade utilise-t-il correctement ses traitements inhalés ?

L'éducation a-t-elle été faite ?
 Le malade est-il observant ?
 Le malade est-il un mauvais percepteur de l'obstruction bronchique ?
 Y a-t-il autre chose que l'asthme ?

CONCLUSIONS

Nous disposons en 2017 de moyens efficaces pour évaluer et traiter nos patients asthmatiques

Le point de départ est de faire un diagnostic précis des symptômes, mais également des facteurs génétiques, environnementaux et étiologiques

Outre l'anamnèse avec habitus du patient (environnement domestique et professionnel, tabagisme) et l'examen clinique, le bilan minimal comporte une radiographie thoracique standard, une spirométrie avec courbe débit-volume et test de broncho-dilatation et un inventaire allergologique cutané

Le but et les modalités du traitement doivent être expliqués au patient, avec notamment la démonstration du système d'inhalation utilisé. Il faut répéter ces conseils à chaque consultation et vérifier les acquis

L'art de l'asthmologue est de trouver le traitement minimal efficace permettant un bon contrôle tout en réduisant au maximum les contraintes pour le patient

Ne jamais oublier que l'asthme, et donc son traitement, sont les compagnons de toute une vie. A nous d'en faire un compagnon agréable....

Références

1. Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, et al. L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. Institut de recherche et documentation en économie de la santé; 2011 [Contract no : Rapport no 549 (biblio no 1820)].
2. Fuhrman C, Nicolau J, Rey G, et al. Asthme et BPCO: taux d'hospitalisation et de mortalité dans les départements d'Outre-Mer et en France métropolitaine, 2005–2007. *Bull Epidemiol Hebd* 2011;13–14:168–72.
3. Roche N, Morel H, Martel P, et al. Clinical practice guidelines: medical follow-up of patients with asthma — adults and adolescents. *Respir Med* 2005;99:793–815.
4. Guarnaccia S, Lombardi A, Gaffurini A, et al. Application and implementation of the GINA asthma guidelines by specialist and primary care physicians: a longitudinal follow-up study on 264 children. *Prim Care Respir J* 2007;16:357–62.
5. Juniper EF, Langlands JM, Juniper BA. Patients may respond differently to paper and electronic versions of the same questionnaires. *Respir Med* 2009;103:932–4.
6. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:59–65.
7. Schatz M, Kosinski M, Yaras AS, et al. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:719–23.
8. Deschildre A, Pin I, El Abd K, et al. Asthma control assessment in a pediatric population: comparison between GINA/NAEPP guidelines, Childhood Asthma Control Test (C-ACT), and physician's rating. *Allergy* 2014;69:784–90.
9. Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, et al. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J* 1999;14:32–8.

Hypersensibilité (HS) aux antibiotiques autres que les bêtalactamines

Hypersensitivity (HS) to antibiotics other than betalactamins

Joëlle BIRNBAUM

Aix-en-Provence, France
birnbaumjoelle@gmail.com

Les antibiotiques sont fréquemment utilisés en pratique clinique et les réactions d'hypersensibilité sont non exceptionnelles. Les tableaux cliniques peuvent être variés (HS allergiques immédiate et retardée, HS non allergique,...) et de sévérité variable.

La prise en charge allergologique est complexe et nécessite une connaissance rapprochée des différentes familles d'antibiotiques et des risques potentiels d'allergie croisée. Le bilan allergologique doit être fait afin d'une part de confirmer le diagnostic et d'autre part de proposer au patient une alternative thérapeutique. Les possibilités diagnostiques sont limitées car les tests cutanés sont non validés en dehors des bêtalactamines, les IgEs non disponibles, il reste donc uniquement le test de réintroduction qui représente le « Gold Standard ».

Les quinolones

Les quinolones sont des antibiotiques synthétiques de plus en plus utilisées, notamment au vu de leur large spectre.

Les réactions d'HS aux quinolones peuvent être soit immédiates ou retardées et de gravité variable. Sous réserve d'un plus faible nombre de prescriptions que pour les bêta-lactamines, elles sont peu fréquentes (1-5 cas /100000 prescriptions EU).

Les tests cutanés peuvent être réalisés mais il n'y a pas de recommandation précise concernant la concentration des tests et la fiabilité de ceux-ci. On réalise habituellement un prick-test à la concentration thérapeutique et des IDR jusqu'à une concentration maximale de 10-2 du fait de leur action irritante, histamino-libérateur connue. Les tests cutanés doivent être interprétés avec circonspection car la sensibilité des tests cutanés est limitée.

Les IgEs sont non disponibles.

Le test d'activation des basophiles (TAB) peut être réalisé en complément avec une sensibilité évaluée à 70%. Mais, ils ne sont disponibles que dans de rares centres hospitaliers.

Le test de provocation orale reste le « gold standard » mais doit être envisagé avec prudence quand la réaction

antérieure est sévère. L'abstention doit être encouragée si la molécule n'est pas indispensable.

Les réactions croisées au sein de cette famille sont fréquentes, évaluées plus de 80% in vitro, du fait de leur similitude de structure. Il est possible de rechercher une alternative thérapeutique au sein de cette même famille mais la prudence est de mise quant à l'introduction de celle-ci.

Outre le mécanisme IgE médié, les quinolones peuvent être responsables de réactions d'HS non allergique sévère. On a mis en évidence leur action sur l'activation du récepteur MrgprB2/X2 (voie du sécrétagogue) localisé sur la paroi des mastocytes.

Ce mécanisme d'action pourrait expliquer l'association retrouvée entre HS immédiate allergique aux quinolones et aux curares.

Les Macrolides et apparentés des macrolides (Tableau)

Les macrolides

Les HS représentent entre 0,4-3% des traitements. Cliniquement, il s'agit le plus souvent de réactions cutanées peu sévères.

Les tests cutanés ne sont pas validés dans la littérature mais néanmoins effectués par certaines équipes. Selon ces équipes, les prick-tests peuvent être faits avec le comprimé mis en solution dilué à 10% ou avec la solution injectable (10 mg/ml). Les IDR ne peuvent être réalisées que si la molécule est disponible sous forme IV et doivent être réalisées de 10-4 à 10-2, concentration maximale à utiliser pour les formes IV au vu de leur action irritative locale. Les patch-tests peuvent de même être tentés (dilution à réaliser à 10 % ou 30% selon que l'on considère la molécule active ou le comprimé).

Le test de réintroduction oral reste le premier test diagnostic.

Les réactions croisées sont exceptionnelles entre les macrolides d'une même famille mais doivent être recherchées. Elles ont été retrouvées entre Erythromycine et Spiramycine

Tableau : Classification des macrolides et apparentés

Famille	Principe actif
Macrolides	Azithromycine
	Clarithromycine
	Dirithromycine
	Erythromycine
	Josamycine
	Midécamycine
	Roxithromycine
Lincosamides	Spiramycine
	Clindamycine
Synergistines	Pristinamycine
	Quinupristine-dalfopristine ; supprimé
Kétolides	Telithromycine

La pristinamycine

C'est une molécule apparentée à la famille des macrolides, appartenant aux synergistines dont elle est la seule représentante.

Au niveau épidémiologique, elle donne plus rarement des réactions allergiques que les bêta-lactamines, 0.4-3% des traitements, mais certains cas de réactions sévères, notamment d'hypersensibilité retardée sont décrits.

Les patch-tests peuvent être faits en utilisant la dilution à 30% dans la vaseline du comprimé.

Les Sulfamides

Le diagnostic repose sur :

- Tests cutanés caractérisés par une faible sensibilité mais une bonne spécificité

Prick test: pur, puis IDR à 0,8mg/ml

Patch tests moins sensible que les IDR:

10% dans diméthyl sulfoxyde > 10% vaseline. Il existe un patch test commercialisé

- Les IgEs ne sont pas disponibles

- Le test de réintroduction est la référence pour le diagnostic et la recherche d'HS croisée

Dans une Revue de la littérature de 1966 à 2004 dans tous les articles faisant état d'une allergie croisée entre sulfonarylamine et non-sulfonarylamine, sur les 33 médicaments étudiés, pour plus de la moitié, des informations rédigées par les fabricants affichaient une mise en garde concernant l'utilisation chez les patients allergiques aux sulfamides des médicaments non sulfonarylamine. Or, il apparaît à l'issue de ce travail que cette notion d'allergie croisée ne repose sur aucune donnée valable.

Le Bactrim

Le Cotrimoxazole (sulfaméthoxazole+triméthoprime) appartient à la famille des sulfamides, de type sulfonarylamine.

Les sulfamides antibactériens seraient les premiers responsables de DRESS (Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms)... et NET

(Nécrolyse Epidermique Toxique) notamment en association à certains HLA et aux infections HIV.

En cas de toxidermie sévère, des tests cutanés sont réalisables (patch tests 30% dans la vaseline) mais doivent être envisagés et réalisés avec prudence au risque d'une réactivation. Ceux-ci doivent être réalisés à distance de l'accident (au moins 6 mois).

Les autres sulfamides non sulfonarylamine comme le furosémide, les diurétiques thiazidiques, les antidiabétiques oraux type sulfonylurees et le celexocib se différencient au niveau du cycle benzène ne sont pas contre-indiqués.

Les Aminosides

Il existe un risque d'HS croisée entre tous les aminosides: amikacine, gentamycine, streptomycine, tobramycine, néomycine.

Les tests cutanés ne sont pas validés.

Les IgEs ne sont pas disponibles.

Le test de réintroduction est le seul moyen diagnostique possible.

L'éviction des aminosides est impérative devant une histoire clinique d'HS à l'un d'entre eux. ATTENTION aux vaccins car certains contiennent des traces de Néomycine. Cet élément est à vérifier avant une vaccination chez un patient HS à un aminoside

CONCLUSION

Les HS aux antibiotiques, et leurs potentielles sensibilisations croisées associées sont un problème fréquemment rencontré.

Leur prise en charge est complexe et doit être adaptée d'une part au type de réaction présentée, à la sévérité de celle-ci et à la molécule mise en cause et sa famille.

Les réactions croisées possibles sont en effet variables en fonction de la molécule et de sa famille, très souvent dépendantes d'une homologie de structure. Elles ne sont pas systématiquement présentes dans toutes les familles d'antibiotiques mais leur connaissance est primordiale pour une prise en charge adaptée.

En cas de réaction sévère la réalisation des tests en milieu hospitalier, (voir l'abstention parfois de la réalisation de ceux-ci) est fortement encouragée et le test de provocation ou de réintroduction réalisé avec prudence et uniquement si l'histoire clinique le justifie.

Le syndrome d'entéocolite induite par les protéines alimentaires

Food protein-induced enterocolitis

Nadia SIALA, Ilhem FETNI, Ahmed MAHERZI

Service de Pédiatrie Hôpital Mongi Slim La Marsa, Tunisie
sialanad@yahoo.com

Le syndrome d'entéocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) est une entité rare. Son incidence n'est pas bien connue. Il s'agit d'une allergie non IgE médiée dans plus de 90% des cas qui débute dès les premiers mois de vie.

La physiopathologie du SEIPA est encore méconnue. Dans le SEIPA il s'agit d'une réaction à médiation cellulaire. Des données récentes suggèrent le rôle des polynucléaires neutrophiles, des mastocytes en plus des lymphocytes T. Le lait est le plus souvent incriminé cependant d'autres allergènes tels que l'œuf, le poisson, le soja, le riz peuvent être en cause. Le début est plus précoce quand il s'agit d'une allergie aux protéines du lait de vache (APLV) par rapport aux autres allergies alimentaires. En effet, l'âge médian de survenue de la première réaction est de 20 jours pour le lait de vache et de 195 jours pour les autres protéines alimentaires. Le SEIPA peut se manifester par des symptômes aigus ou chroniques.

Dans les formes aiguës, les symptômes digestifs apparaissent dès les premiers mois de vie. Il s'agit le plus souvent de vomissements répétés, profus, en jet survenant 1 à 3 heures suivant l'ingestion de l'aliment. La diarrhée n'est pas constante. Elle survient généralement 2 à 10 heures après l'ingestion alimentaire. Elle est volontiers glairo-sanguinolente et profuse pouvant être à l'origine d'une déshydratation. On peut observer une léthargie, une pâleur, une hypothermie, une hypotension, même un collapsus et un choc hypovolémique. Le passage vers une forme IgE médiée (anaphylaxie, urticaire) est possible mais rare. Elle est associée à un phénotype plus sévère.

Dans les formes chroniques de SEIPA, le début est souvent insidieux. On peut observer des vomissements chroniques faisant évoquer un reflux gastro-oesophagien qui est fréquemment observé dans cette tranche d'âge, une diarrhée chronique, une distension abdominale, une léthargie, un faciès septique. Une cassure de la courbe pondérale peut être observée initialement, suivie par une cassure de la courbe staturale. L'évolution se fait le plus souvent vers l'aggravation avec survenue de manifestations aiguës. Très souvent, lors du test de provocation orale après régime d'exclusion, on observe un SEIPA aigu.

Le diagnostic différentiel se pose souvent avec les autres causes d'entéocolites essentiellement infectieuses et

également les autres étiologies de diarrhées chroniques telles que la maladie cœliaque et la mucoviscidose. Le diagnostic différentiel se pose aussi avec les manifestations aiguës IgE médiées et également avec les oesophagites, gastroentérites et colites à éosinophiles.

Devant le manque de spécificité des symptômes cliniques, un retard diagnostique de plusieurs mois est souvent observé, d'autant plus que c'est une entité qui n'est pas bien connue parmi les pédiatres et les médecins des urgences. C'est souvent la récurrence des symptômes aigus qui fait évoquer le diagnostic.

Dans les SEIPA, les IgE totales sont normales, les radio-allergo-sorbent test (RAST) sont négatifs. Les prick tests sont également négatifs. Aucun test biologique ne donne des résultats spécifiques.

L'examen anatomopathologique des biopsies duodénales, si elles sont réalisées, trouve souvent des signes non spécifiques tels qu'une atrophie villositaire partielle sans infiltrat éosinophile.

Le diagnostic de certitude repose sur l'épreuve d'éviction réintroduction ou test de provocation orale. Il s'agit d'un examen de référence pour le diagnostic de l'allergie alimentaire. Il doit être réalisé en milieu hospitalier, dans une structure proche d'une unité de soins intensifs, en présence d'un médecin, en prenant les précautions nécessaires pour faire face à une anaphylaxie. La survenue de manifestations cliniques (vomissements, diarrhée, hypotension) nécessite l'arrêt du test. Une surveillance de 6 à 8 heures est nécessaire après l'ingestion de l'aliment.

Powell a proposé 5 critères diagnostiques de SEIPA :

L'âge inférieur à 9 mois au moment du diagnostic

L'exposition répétée aux allergènes alimentaires entraînant des symptômes gastro-intestinaux de SEIPA, en l'absence d'autres pathologies

L'absence de manifestations d'une allergie IgE médiée

L'éviction des protéines alimentaires incriminées entraîne la résolution des symptômes

La réintroduction des protéines alimentaires pathogènes provoque un tableau typique de SEIPA dans un délai de 4 heures.

Le traitement du SEIPA comporte 3 volets : Le traitement d'urgence du choc, le régime d'éviction alimentaire et le traitement préventif.

Lorsque des manifestations cliniques de collapsus ou de choc sont observées, le premier réflexe doit être de

réaliser un remplissage vasculaire par du sérum physiologique à 20 ml par Kg renouvelable. Il s'agit d'un choc hypovolémique et non d'un choc anaphylactique bien que sur le plan pratique, l'administration d'adrénaline par voie intramusculaire est souvent réalisée. L'administration de corticoïdes par voie intraveineuse peut parfois arrêter l'évolution.

Le régime d'éviction de l'allergène en cause doit être strict. La lecture des étiquettes sur les produits commercialisés est essentielle afin d'éviter les ingestions accidentelles d'allergènes méconnus qui peuvent entrer dans la composition de plusieurs préparations commerciales. Concernant l'APLV, en dehors des cas où l'allaitement maternel peut être poursuivi, nous avons le plus souvent recours aux hydrolysats de protéines de lait de vache. Il peut s'agir d'hydrolysats de caséine ou d'hydrolysats de protéines du lactosérum. On peut également utiliser les hydrolysats de protéines de riz. Dans de rares cas, il existe une allergie aux formules hydrolysées. Dans ces cas le recours aux formules à base d'acides aminés peut être envisagé. Ces dernières ont un coût élevé et constituent une charge lourde pour les familles.

L'évolution se fait le plus souvent vers la guérison qui

survient le plus souvent entre 12 à 18 mois. A l'âge de 3 ans, la guérison se voit dans 70 à 90% des cas. L'acquisition de la tolérance est plus précoce quand il s'agit d'une APLV par rapport aux autres aliments (œuf, riz, poisson...).

L'allaitement maternel est considéré comme un facteur protecteur contre l'allergie alimentaire grâce à la transformation des antigènes alimentaires par les IgA maternelles. Cependant il a été décrit de rares cas de SEIPA secondaires à l'ingestion de lait maternel et qui ont bien évolué sous régime d'éviction chez la mère.

Références

- 1- Miceli Sopo S, Giorgio V, Dello Lacono I, Novembre E, Mari F, Onesimo R. A multicenter retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. *Clin Experimental Allergy* 2015, 42 : 1257-68.
- 2- Michelet M et al. Food protein induced enterocolitis syndrome. A review of the literature with focus on clinical management. *J asthma Allergy* 2017
- 3- Monti G, Castagno E, Liguori SA et al. Food protein induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed through breast milk. *J Allergy Clin Immunol* 2011 ; 127 : 679-680
- 4- Powell GK. Milk and Soy induced enterocolitis of infancy. *J pediatr* 1978 ; 93 : 553-60
- 5- Powell GK. Food protein induced enterocolitis of infancy. Differential diagnosis and management. *Comp Ther* 1986 ; 1: 28-37
- 6- Hwang JB, Sohn SM, Kim AS. Prospective follow-up oral food challenge in Food protein induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child* 2009 ; 94 :425-428.

Les rhinites chroniques non allergiques

Non-allergic chronic rhinitis

Kampadilemba OUOBA, Ouagadougou Burkina Faso

ouobakpd@yahoo.fr

Les rhinites chroniques non allergiques désignent un groupe de pathologies nasales, hétérogènes, dont la physiopathologie est mal élucidée ; leur fréquence est difficile à évaluer. Elles sont per-annuelles, non allergiques, avec une absence de signes d'inflammation classiques à l'examen de la muqueuse nasale et/ou à la cytologie nasale.

Selon des caractéristiques essentiellement cliniques (contexte, terrain, symptômes), deux grands groupes peuvent être ainsi individualisés: les rhinites chroniques inflammatoires et les rhinites chroniques non inflammatoires.

Les rhinites chroniques inflammatoires

Il s'agit essentiellement de la rhinite non allergique à éosinophile (NARES). C'est une rhinite per-annuelle, dont l'évolution se fait par paroxysmes. Le diagnostic est clinique ; ce sont, pour l'essentiel, les mêmes signes que la rhinite allergique, mais les tests allergiques sont négatifs et la cytologie nasale montre un mucus riche en éosinophile (supérieur à 20 %). L'éventualité d'une évolution vers une polypose naso-sinusienne justifie la nécessité d'une surveillance endoscopique prolongée.

Les rhinites chroniques non inflammatoires

C'est un ensemble des rhinites chroniques, sans signes inflammatoires, ni allergiques, d'origine extrinsèque ou intrinsèque.

Les rhinites d'origine extrinsèque :

La rhinite médicamenteuse dont la plus connue est la rhinite aux décongestionnants nasaux.

La rhinite à l'aspirine qui, lorsqu'elle s'associe à une

polypose naso-sinusienne, réalise la maladie de Fernand Widal.

La rhinite liée à l'alimentation (éthanol, chocolat, poissons, sulfites, piment...).

La rhinite professionnelle non allergique : les agents responsables chimiques les plus fréquents sont la colle, la résine-époxy, les isocyanates, le glutaraldéhyde. Les tests de provocation nasale sont importants, et la recherche d'un asthme est systématique.

La rhinite liée à l'environnement : c'est une rhinite per-annuelle ou sporadique

Les rhinites d'origine intrinsèque :

La rhinite hormonale : elle survient au cours de la grossesse, après le premier trimestre, et s'aggrave après le troisième trimestre. Elle disparaît souvent quelques semaines après l'accouchement

La rhinite liée au vieillissement, apanage du sujet âgé

La rhinite positionnelle, avec obstruction nasale à bascule.

La rhinite atrophique : elle est souvent liée à l'ozone , rhinite chronique croûteuse, malodorante impliquant *klebsiella rhinoscleromatis*. Elle peut être aussi iatrogène, notamment après turbinectomie excessive et s'accompagne alors d'une sensation de « nez vide ».

Chez l'enfant, elle est rare et doit faire rechercher un tabagisme passif familial, facteur aggravant majeur.

Le traitement des rhinites chroniques non allergiques est long, souvent décevant, reposant sur un trépied essentiel, à même d'en garantir le contrôle :

L'éviction des facteurs d'entretien

Les soins ORL locaux

Quelques gestes spécifiques

Anaphylaxie induite par l'exercice

Exercise-induced anaphylaxis

Christine DELEBARRE SAUVAGE

Centre d'allergologie enfant et adulte - Hôpital Saint Vincent de Paul, Lille, France
sauvage.christine@ghicl.net

L'anaphylaxie induite par l'exercice est une forme rare (< 0,01%) de l'allergie alimentaire qui survient dans un délai variable au cours ou au décours (dans un délai de 30 à 120 minutes) d'un effort physique précédé de la consommation d'un aliment allergisant.

La clinique va de l'urticaire au choc anaphylactique
Les allergènes concernés sont principalement la farine de blé et les crustacés (on pourra cependant retrouver les fruits à coque ainsi que d'autres aliments plus rares mais décrits qui seront abordés dans la présentation).

4 éléments permettent d'évoquer le diagnostic :
la mise en évidence d'une positivité de tests cutanés et un dosage des anticorps spécifiques de l'allergène,
l'ingestion de l'aliment sans effort qui est bien tolérée,
un effort non précédé de l'ingestion de l'aliment impliqué qui n'entraîne pas de réaction
l'ingestion de l'aliment suivi d'un effort entraînant l'apparition des symptômes.

Les manifestations apparaissent entre cinq et 50 minutes après le début de l'exercice et la crise peut se prolonger de trois à quatre heures après arrêt de l'effort.

L'aliment en cause (blé, crustacées, fruits à coque, le

céleri, pêche, tomate, raisin, oignon, pomme, kiwi, poulet, escargot, graine de pavot, graine de tournesol, maïs, lentilles, agrumes...) ne devra pas être ingéré au minimum quatre à cinq heures avant un effort.

Peuvent ensuite survenir une grande fatigue, des maux de tête qui peuvent se prolonger jusqu'à 3 jours après le début des symptômes, et très exceptionnellement aboutir à un décès.

Des facteurs individuels, le type, la durée, et intensité de l'effort, la quantité de l'aliment ingéré, la protéine concernée, le type de médicaments associés ainsi que des facteurs environnementaux peuvent influencer l'intensité d'une crise.

Sports les plus impliqués: le jogging, la marche et l'aérobic sont les activités sportives le plus souvent en cause, alors que le vélo, le ski de descente, la natation sont moins représentés.

Médicaments associés représentant des facteurs de gravité: bêtabloquants, IEC, Aspirine et AINS,

La Conduite à Tenir associera :

TU complète

Eviction de l'aliment + effort 5 h avant ET après

Allergie à l'œuf chez l'enfant

Egg Allergy in children

Dominique SABOURAUD-LECLERC
Hopital Maison Blanche Chu Reims, France
dsabouraud@chu-reims.fr

L'allergologue est très fréquemment confronté à des allergies à l'œuf survenant chez le nourrisson.

Son rôle est essentiel dans la prise en charge de ces allergies : il doit en faire le diagnostic mais aussi apprécier le potentiel de sévérité et d'évolutivité : quels enfants mettre sous régime d'éviction stricte de l'œuf ? A quels enfants autoriser la consommation de formes cuites ? Quand prévoir une réintroduction de l'œuf et où : à domicile ? En milieu hospitalier ? Faut-il proposer une trousse d'urgence et laquelle ? Quelles autres allergies (alimentaires, respiratoires) doit-il rechercher en priorité ? Peut-on prévenir l'allergie à l'œuf et comment ?

L'analyse clinique et le bilan allergologique (taille des tests cutanés, valeur des IgE spécifiques) vont permettre une prise en charge optimale et guider, si besoin, l'indication d'une induction de tolérance orale, l'objectif étant de permettre la consommation de l'œuf au moins sous forme cuite à tous les allergiques et d'éviter les accidents anaphylactiques.

L'œuf est le premier allergène alimentaire en fréquence de l'enfant de moins de 3 ans. L'étude de la cohorte Europrevall (12049 nouveaux-nés dont 77% (9336) suivis jusque 2 ans) a permis de retrouver une incidence de l'allergie à l'œuf de 1,23% avec des variations de 0,07% (Grèce) à 2,18% (Grande-Bretagne). 50% enfants étaient devenus tolérants au bout d'un an [1].

L'allergie à l'œuf est considérée comme une allergie d'évolution favorable puisqu'elle guérit spontanément dans 50% des cas vers l'âge de 3 ans [2]

L'œuf est un aliment très utilisé dans le monde, c'est une importante source de nutriments (acides aminés essentiels comme la lysine, méthionine, arginine, phénylalanine et cystine, vitamines A, D, E, K ..., minéraux dont le fer et le zinc...). On le retrouve dans de nombreuses préparations alimentaires du quotidien [3]. L'éviction stricte de l'œuf est difficile à réaliser et peut altérer la qualité de vie. En fait, des études récentes montrent que la plupart des enfants allergiques à l'œuf sont capables de le tolérer sous forme cuite et que la poursuite de la consommation d'œuf cuit va accélérer la tolérance à l'œuf cru [4].

L'œuf de poule est composé d'une coquille (8–11 % de l'œuf entier), de blanc (56–61 %) et de jaune (27–32 %). Un œuf pèse environ 60g (œuf moyen). Le blanc d'œuf est beaucoup plus allergisant que le jaune d'œuf. Les allergènes du blanc d'œuf sont constitués par 23

glycoprotéines dont la plupart ont été identifiées et purifiées. Les allergènes majeurs sont l'ovomucoïde (Gad d1, thermorésistant, TR), l'ovalbumine (Gad d2, thermosensible, TS), l'ovotransferrine (Gad d3, TS), le lysosyme (Gad d4, TS) ; Gal pour Gallus, D pour domesticus.

L'ovomucoïde représente environ 10 % du contenu protéique du blanc d'œuf et en constitue son allergène majeur en raison de sa stabilité à la chaleur et de sa résistance à la digestion.

L'allergénicité diminue de plus de 75% après 10 mn de cuisson (œuf bouilli) [5]. Le jaune d'œuf contient de l'alpha-livétine, Gad d5 qui est impliquée dans les réactions croisées œuf/oiseau.

Sur le plan clinique, l'œuf peut être responsable de manifestations d'allergie IgE dépendante (simple urticaire localisée jusqu'au choc anaphylactique), d'allergies non IgE dépendante de symptomatologie exclusivement digestive (SEIPA à l'œuf) ou mixtes (pathologies à éosinophiles)

45 cas d'anaphylaxie à l'œuf ont été déclarés au réseau d'allergovigilance, entre 2002 et 2016, sur 1828 déclarations soit 2% des cas avec une majorité de cas déclarés chez l'enfant (77%). Sur le plan clinique, il s'agit majoritairement de « réactions systémiques sérieuses », soit l'atteinte d'au moins 2 organes après contact avec de l'œuf. Dans 80 % des cas sur c'est de l'œuf cru ou peu cuit qui est à l'origine de l'anaphylaxie [6].

Le diagnostic d'une allergie IgE dépendante repose sur l'analyse clinique et le résultat du bilan allergologique. La taille des tests cutanés et la valeur des IgE spécifiques, principalement au blanc d'œuf et à l'ovomucoïde, associés à l'anamnèse clinique permettent une prise en charge optimum et de guider la réintroduction de l'œuf au fil du temps: autorisation ou pas des formes cuites de l'œuf, réintroduction progressive de l'œuf cru voire mise en place d'une induction de tolérance à l'œuf [7,8]. Ainsi une valeur des IgE sp de l'ovomucoïde supérieure à 10,8 kU/l, a une VPP de 95% pour une allergie persistante à l'œuf cuit. Si elle est inférieure à 1,2kU/l, la VPN est de 95% pour une tolérance de l'œuf cuit. Par contre des IgEsp au blanc d'œuf supérieures à 7 kU/l indiquent une forte probabilité d'allergie à l'œuf cru ; si elles sont inférieures à 0,6 kU/l, VPN de 95% pour une tolérance à l'œuf cru[7].

Des études de cohorte ont montré que l'introduction

retardée de l'œuf dans l'alimentation du nourrisson n'avait pas d'effet protecteur sur l'allergie à l'œuf chez les enfants à risque atopique mais pouvait au contraire en favoriser l'apparition [9]. Récemment, à l'instar de l'étude LEAP ayant montré l'effet protecteur de l'introduction précoce de l'arachide dans le régime du nourrisson, plusieurs études (HEAP, STAR et BEAT study) ont cherché à démontrer un effet protecteur de l'introduction précoce de l'œuf dans le régime du nourrisson contre le risque d'allergie. Les résultats ne sont pas homogènes du fait de patterns différents (nature de l'œuf introduit : poudre d'œuf entier, poudre de blanc d'œuf, œuf cru ; quantité et rythme d'introduction). L'étude de Tan et al, faite contre placebo avec de la poudre d'œuf entier chez 319 nourrissons à risque atopique montre une diminution de la sensibilisation au blanc d'œuf et une augmentation significative des taux d'IgG4 dans le groupe consommant de l'œuf. Cependant, 8,5% des nourrissons échappent à cette prévention primaire en développant une allergie [10]. D'autres études semblent donc nécessaires mais il est vraisemblable qu'à l'avenir, des recommandations d'introduction précoce de l'œuf dans le régime du nourrisson seront faites, à l'instar de celles qui existent déjà pour l'arachide, et dépendant du contexte familial et des habitudes alimentaires [11].

Références

- [1] Xepapadaki P, Fiocchi A, Grabenhenrich L, Roberts G, Grimshaw KE, Fiander A, et al. Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life—the EuroPrevall birth cohort study. *Allergy* 2016;71:350-7.
- [2] Benhamou AH, Caubet JC, Eigenmann PA, Nowak-Węgrzyn A, Marcos CP, Reche M, et al. State of the art and new horizons in the diagnosis and management of egg allergy. *Allergy* 2010;65:283-9.
- [3] Quid de l'œuf : www.eassafe.com
- [4] Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Węgrzyn A, et al. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(5):977-83.
- [5] Benhamou AH, Nouvelles perspectives dans le diagnostic de l'allergie à l'œuf. *Rev fr Allergol* 51 (2011) 230-233
- [6] Réseau d'allergo-vigilance : www.allergo-vigilance.com
- [7] Ando H, Movérare R, Kondo Y, et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 583-8.
- [8] Calvani M, Arasi S, Bianchi A, Caimmi D, Cuomo B, Dondi A et al. Is it possible to make a diagnosis of raw, heated, and baked egg allergy in children using cutoffs? A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 Sep;26(6):509-21.
- [9] Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, Martin PE, Gurrin LC, Robinson MN, et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:807-13.
- [10] Tan JW, Valerio C, Barnes E, Turner P, Van Asperen P, Kakakios A et al. [10] A randomized trial of egg introduction from 4 months of age in infants at risk for egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1621-8.
- [11] Togias A, Cooper SF, Acebal ML, Assa'ad A, Baker JR, Beck LA et al. Addendum guidelines for the prevention of peanut allergy in the United States: Report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139:29-44

Place de la biologie moléculaire en pratique courante en allergologie.

Usefulness of molecular biology for allergist in the daily practice.

Jean Francois FONTAINE.
Reims, France
drjffontaine@live.fr

Au cours des dernières années la biologie moléculaire s'est imposée dans la pratique quotidienne des allergologues avec l'emploi des allergènes moléculaires recombinés comme outil diagnostique, notamment pour l'interprétation des sensibilisations croisées, la compréhension des poly-sensibilisations et/ou le diagnostic de certaines allergies alimentaires.

Interprétation des poly-sensibilisations

L'intérêt pratique des allergènes moléculaires dans l'interprétation d'une poly-sensibilisation cutanée et/ou biologique est particulièrement évident en matière de pollinose. La mise en évidence d'IgE spécifiques vis-à-vis de certains panallergènes comme les profilines (rBet v2, Phl p12) ou les polcalcines (rBet v4, rPhl p7) y est fort utile car ces molécules sont présentes dans les extraits allergéniques totaux employés et peuvent être à l'origine de résultats positifs multiples sans pertinence clinique. Leur utilisation combinée à celle d'IgE spécifiques des recombinants d'allergènes majeurs des pollens, comme rBet v1 pour le bouleau, rPhl p1 et rPhl p5 pour les graminées, ou Ole e1 pour l'olivier et le frêne, permet d'appréhender plus aisément certaines situations cliniques difficiles.

De même, l'expression clinique des sensibilisations alimentaires croisées observées chez les patients allergiques aux pollens est susceptible de différer en fonction des molécules en cause selon qu'il s'agit de protéines PR-10 ou de profilines. Une sensibilisation aux protéines de transfert lipidique, indépendante d'une pollinose et dont l'expression clinique est plus sévère, sera quant à elle recherchée par la mise en évidence d'IgE sériques spécifiques de rPru p 3 (Tableau 1).

Les protéines de transfert lipidique (LTP), que l'on sait responsables de réactions croisées entre pollens et aliments, sont également considérées comme des panallergènes susceptibles d'expliquer une poly-sensibilisation. Isolées dans différents tissus de nombreux végétaux, dont plus d'une centaine sont répertoriés, elles présentent des homologies de structure importante mais ne sont cependant pas systématiquement responsables de réactivités croisées

multiples.

D'autres supports moléculaires de réactions immunologiques croisées multiples entre végétaux non apparentés seront peut-être identifiés dans les années qui viennent. Les 1,3- β -glucanases présentes dans de nombreuses plantes, et à la famille desquelles appartient l'allergène majeur Ole e 9 de l'olivier et l'allergène Hev b 2 du latex, sont par exemple à l'origine de réactions biologiques croisées mais sans pertinence clinique évidente.

Diagnostic de certaines allergies alimentaires

En matière d'allergie alimentaire la possibilité de rechercher une sensibilisation aux allergènes moléculaires de certains aliments constitue aussi une avancée majeure dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique du patient. L'exemple le plus parlant sur ce point est celui des fruits à coque et légumineuses, et en particulier de l'arachide, dont nombre d'allergènes moléculaires ont été identifiés (Tableau 2).

Habitué à raisonner par familles d'allergènes pour expliquer les réactions croisées observées en matière de pollinose, l'allergologue ne pourra cependant effectuer la même démarche dans ce domaine car les sensibilisations croisées entre albumines 2S, globulines 7S ou globulines 11S sont inconstantes et variables, et parce que l'on peut aussi observer des réactions croisées entre protéines de stockages de familles différentes.

Par contre l'identification d'allergènes majeurs dont l'importance clinique est démontrée dans les allergies les plus sévères, à l'exemple d'Ara h2 pour l'arachide ou de Cor a 9 et Cor a 14 pour la noisette, permet d'approcher plus aisément la pertinence diagnostique et le potentiel de gravité d'une sensibilisation aux légumineuses ou aux fruits à coque correspondants. Ainsi la recherche d'une sensibilisation à certains allergènes moléculaires comme Ara h2 peut-elle maintenant être proposée comme première étape d'un algorithme diagnostique. De même le niveau de sensibilisation à ces allergènes majeurs, estimé par rapport à des valeurs seuils, peut être corrélé à la probabilité d'obtenir un test de provocation positif.

Implications thérapeutiques

L'apport diagnostique des allergènes moléculaire a déjà modifié notre approche de l'immunothérapie spécifique chez les patients poly-sensibilisés dont on disait classiquement qu'ils ne pouvaient bénéficier d'une désensibilisation. Cette dernière pourra en effet être envisagée chez les sujets mono-allergiques dont le caractère positif multiple des tests cutanés et/ou biologiques repose sur une sensibilisation à un panallergène d'expression clinique mineure comme une profiline.

En matière d'allergie alimentaire, la détermination du profil de sensibilisation moléculaire du patient permettra d'éviter un régime d'éviction trop strict lorsque les protéines impliquées sont connues comme sensibles à la chaleur et à la protéolyse, ou au contraire d'en approcher un peu mieux le risque potentiel et l'intérêt d'un test de provocation.

Conclusion

La biologie moléculaire est incontestablement devenue un outil diagnostique précieux pour l'allergologue, tant en termes d'interprétation des poly-sensibilisations que de diagnostic d'une allergie donnée par la mise en évidence d'une sensibilisation à un ou plusieurs allergènes

majeurs. La détermination des profils allergéniques des patients permet également de mieux les phénotyper, d'approcher plus aisément l'implication clinique de leurs sensibilisations, et donc d'adapter au mieux les mesures d'éviction et la prise en charge thérapeutique. Pour autant, il convient d'en connaître aussi les limites.

Références

1. Molecular Allergology User's guide. EAACI 2015
2. Mari A. Multiple pollen sensitization: a molecular approach to the diagnosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 125: 57-65.
3. Allergome data base. Available from: URL: <http://www.allergome.org/>
4. Salcedo G, Ranchez-Monge R, Diaz-Perales A, Garcia-Casado G, Barber D. Plant non-specific lipid transfer proteins as food and pollen allergens. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1336-1341.
5. Palomares O, Villalba M, Quiralte J, Polo F, Rodriguez R. 1,3- β -glucanases as candidates in latex-pollen-vegetable food cross-reactivity. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 345-351.
6. Beyer K, Grabenhenrich L, Härtl M, Beder A, Kalb B, et al. Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children. *Allergy* 2015; 70: 90-98.
7. Eller E. Clinical value of component-resolved diagnostics in peanut-allergic patients. *Allergy* 2013; 68: 190-194.
8. Bublin M, Breitener H. Cross-reactivity of peanut allergens. *Curr Allergy Asth-ma Rep* 2014; 14 : 426
9. Fontaine JF. Allergies alimentaires croisées : comment s'y retrouver ? *Rev Fr Allergol* 2012 ; 52 : 380-384.
10. Fontaine JF. Les recombinants des panallergènes polliniques : application à l'interprétation des polysensibilisations. *Rev Fr Allergol* 2007 ; 47 : 129-132

Avancées dans l'imagerie naso-sinusienne

Advances in sinonasal imaging

Emna MENIF
CERU, Belvédère, Tunis Tunisie

emnamenif@yahoo.fr

La tomodensitométrie (TDM) et actuellement le Cone Beam (CBCT) représentent les modalités d'imagerie de première intention dans l'exploration des cavités naso-sinusiennes.

Le Cone Beam de nouvelle génération offre actuellement des possibilités d'exploration à très haute résolution avec une réduction significative des doses d'irradiation.

TDM et CBCT permettent la classification des dysfonctionnements rhino sinusiens chroniques (DRSC) en atteintes diffuses et localisées. Cette exploration sera toujours réalisée sans injection de produit de contraste. Elle permet, en confrontation avec l'examen ORL, une première orientation étiologique. Et, dans tous les cas, elle établit le bilan anatomique pré opératoire indispensable avant toute chirurgie endonasale.

Les dysfonctionnements rhino sinusiens chroniques diffus

Ils sont souvent le fait d'une polypose naso sinusienne. Les atteintes fongiques sont classées en 2 catégories :
Les formes non invasives représentées par la sinusite fongique allergique et la balle fongique
Les formes invasives représentées par les sinusites fongiques aiguës invasives, les sinusites fongiques chroniques invasives et les sinusites fongiques granulomateuses invasives. En dehors de la forme aigüe invasive dont la présentation clinique est bruyante et rapidement évolutive, les sinusites fongiques peuvent également se présenter sous forme de DRSC diffus, en l'occurrence lorsqu'il s'agit de sinusite fongique allergique ou de sinusite fongique chronique invasive. L'imagerie joue alors un rôle de premier plan dans le diagnostic de nature.

La polypose naso sinusienne

Le CBCT (ou la TDM) confirme le diagnostic de polypose naso sinusienne en mettant en évidence un comblement diffus éthmoïdal bilatéral antérieur et postérieur, et en précise l'extension au reste des cavités naso-sinusiennes, en particulier aux fentes olfactives. Outre le bilan anatomique pré opératoire, cette imagerie sert à détecter une éventuelle complication, le plus souvent représentée par la mucocèle. Celle-ci est le plus fréquemment de localisation fronto éthmoïdale. Elle réalise une opacité expansive soufflante de la cavité sinusienne qu'elle occupe, avec une possible interruption discontinue de la corticale osseuse. Elle peut avoir une extension orbitaire ou endocrânienne.

En IRM, la mucocèle se présente sous forme d'une lésion expansive bien limitée de signal T1 et T2 variable : respectivement en T1 de bas signal, en iso signal ou de signal spontanément élevé, et en T2 en hypersignal ou de bas signal. Elle ne présente pas de modification après injection de gadolinium en dehors d'une prise de contraste périphérique fine et régulière.

Par son caractère expansif, elle écrase la muqueuse sinusienne normale et va se révéler précocement en IRM, avant même l'apparition du caractère expansif et du remodelage osseux en scannographie, par un effacement de la muqueuse sinusienne normalement en hypersignal T2, en hyposignal T1 et avec un rehaussement superficiel, régulier et intense après injection de gadolinium.

L'IRM étudie au mieux l'extension endocrânienne et orbitaire, et ses rapports avec le parenchyme cérébral et les muscles occluso moteurs.

Les sinusites fongiques

Au cours de la sinusite fongique allergique, le CBCT (ou la TDM) montre une opacité à caractère expansif occupant les cavités naso sinusiennes, volontiers bilatérale et pan-sinusienne. Le comblement réalisé se caractérise, en particulier, par un remodelage des parois osseuses sinusiennes, une ostéosclérose et une interruption plus ou moins étendue des corticales, et souvent une extension orbitaire et endocrânienne.

L'aspect caractéristique hyperdense du contenu sinusien cerné d'une hyperplasie muqueuse hypodense conforte la suspicion diagnostique mais reste inconstant.

Le diagnostic de sinusite fongique allergique est aisé à l'IRM. Celle-ci a un aspect caractéristique par le contenu vide de signal en T2 de la cavité sinusienne simulant une aération normale contrastant avec un comblement sinusien en hyposignal T1 non modifié après injection de produit de contraste, avec un rehaussement périphérique intense dessinant la muqueuse inflammatoire hyperplasique. L'IRM précise l'extension endocrânienne, souvent contenue par un épaississement régulier de la dure mère, ainsi que l'extension orbitaire extra conique.

La sinusite fongique chronique invasive

Elle se traduit par un comblement des cavités naso sinusiennes dont le caractère extensif et lytique peut simuler un processus tumoral malin. Cependant, le diagnostic est orienté vers une origine fongique par

l'absence d'un authentique effet de masse, l'alternance d'ostéosclérose et de lyses des parois sinusiennes, avec souvent une infiltration extra sinusienne.

L'IRM met en évidence une hyperplasie muqueuse caractérisée par un signal plutôt bas en T2, associée à un comblement rétionnel plus ou moins diffus. Elle conforte le diagnostic en montrant une atteinte sous muqueuse extra sinusienne prédominante réalisant une infiltration des parties molles pré maxillaires et des espaces profonds de la face, en particulier de la fosse infratemporale, qui se traduit par une disparition de l'hypersignal graisseux en contraste spontané T1 avec une élévation du signal en T2 et une prise de contraste diffuse et trans spatiale après injection de gadolinium. Une diffusion péri nerveuse réalisant un rehaussement des canaux et foramina de la base du crâne est souvent associée. L'IRM permet un diagnostic plus précis des extensions osseuses, en particulier à la base du crâne, qui se révèlent par une modification du signal médullaire osseux en hyposignal T1 rehaussé après injection de gadolinium. Outre l'extension méningée endocrânienne, l'IRM permet de détecter des complications plus redoutables, en l'occurrence une thrombose du sinus caverneux, une collection épidermale, un abcès cérébral ou un anévrisme mycotique.

Les dysfonctionnements rhino sinusiens chroniques localisés

Ils sont liés à une atteinte sinusienne localisée et systématisée, antérieure ou postérieure.

Les sinusites antérieures peuvent être dues à des variantes anatomiques de confinement mécanique.

Cependant, elles sont dominées par les sinusites d'origine dentaires. Ce qui implique une étude dentaire systématique au cours de l'exploration des DRSC quelle qu'en soit l'origine.

Une étiologie tumorale sous-jacente doit être éliminée dans les formes localisées d'obstruction naso sinusienne systématisée. Elle est suspectée devant une opacité à caractère expansif résistant au traitement médical et sur la présence de destructions osseuses localisées.

Le diagnostic différentiel, dans ces formes localisées, se posera avec la balle fongique d'une part et les sinusites fongiques granulomateuses chroniques invasives.

La balle fongique

Elle est le plus souvent localisée au sinus maxillaire, réalise un comblement de la cavité sinusienne étendu à la fosse nasale homolatérale, s'accompagnant d'une ostéosclérose des parois sinusiennes témoin de la chronicité de l'atteinte. Des opacités de tonalité calcique ou métallique peuvent se voir au sein du comblement.

La balle fongique a les mêmes caractéristiques de signal que la sinusite fongique allergique. L'opacité sinusienne visualisée en scannographie se présente sous forme d'un processus lésionnel mixte, comportant une composante

centrale vide de signal en T2 et en hyposignal T1 non modifié par l'injection de gadolinium correspondant à la lésion mycélienne; une composante inflammatoire en hypersignal T2, hyposignal T1 et à rehaussement intense après injection de gadolinium avec un œdème sous muqueux ne captant le produit de contraste ; et une composante rétionnelle de signal liquidien variable en T1 et en T2 en fonction de son degré d'hydratation, non modifié par l'injection de produit de contraste.

La sinusite fongique granulomateuses chronique

Elle a un caractère érosif qui associe une sclérose des parois sinusiennes à une lyse d'une ou de plusieurs parois. L'IRM confirme le diagnostic de sinusite fongique granulomateuse invasive par la mise en évidence du vide de signal T2 caractéristique du contenu mycélien intra sinusien. Elle confirme le caractère érosif en mettant en évidence la disparition de la muqueuse sinusienne normale. Elle précise l'extension intra crânienne qui s'accompagne d'un épaississement méningé rehaussé par l'injection de produit de contraste. Elle joue un rôle primordial dans le diagnostic des complications orbitaires et cérébrales, en particulier pour la détection de thrombose du sinus caverneux, notamment pour les localisations sphénoïdales.

Origine tumorale

Lorsqu'une étiologie tumorale est suspectée, l'IRM joue un double rôle, celui de confirmer le diagnostic de la tumeur et d'en faire le bilan d'extension. En effet, lors de l'endoscopie nasale, le processus tumoral peut être caché par un polype inflammatoire sentinelle.

L'IRM permet de différencier le processus tissulaire tumoral de l'hyperplasie muqueuse inflammatoire et du comblement rétionnel par le signal tumoral relativement bas en T2 et le rehaussement après injection de gadolinium de moindre intensité que celui de la muqueuse inflammatoire. Elle permet de délimiter la tumeur et d'en préciser les extensions orbitaires, intra ou extra coniques, à la base du crâne et éventuellement endocrânienne, extra ou trans durale, et éventuellement à l'infrastructure maxillaire.

Conclusion :

L'exploration des dysfonctionnements rhino sinusiens chroniques à l'imagerie a pour but d'en établir le diagnostic étiologique et le bilan pré thérapeutique.

L'exploration de première intention repose actuellement sur le CBCT (ou la TDM) en haute résolution et sans injection de produit de contraste qui, dans la majorité des cas, suffit au diagnostic étiologique et réalise le bilan anatomique pré chirurgical.

L'IRM est complémentaire à l'exploration TDM/CBCT. Elle est réalisée lorsqu'une complication, une étiologique fongique ou tumorale est suspectée. Elle sera de ce fait toujours réalisée en 2^{ème} intention.

L'Asthme professionnel

Professional Asthma

Gabrielle PAULI

Faculté de médecine, Université de Strasbourg, France
Gabrielle.Pauli@chru-strasbourg.fr

L'asthme professionnel est actuellement la première maladie respiratoire de l'adulte ; la proportion d'asthme de l'adulte attribuable aux expositions professionnelles se situe entre 15 et 20 %. On distingue l'asthme avec période de latence de nature immunologique induit par des substances de haut et de faible poids moléculaire, l'asthme sans période de latence, non immunologique, succédant à une inhalation unique (RADS) ou multiples (irritant-induced asthma) à des irritants à fortes doses, et l'asthme exacerbé par le travail.

Le diagnostic repose sur l'interrogatoire du patient associé à l'étude du poste de travail basée sur la coopération avec le médecin du travail. Un document de consensus de l'European Society of Allergology and Clinical Immunology (*Moscato G et al Allergy 2012*) établit la liste des investigations complémentaires à effectuer dans un centre non spécialisé et spécialisé. Les tests cutanés allergologiques, la recherche d'IgE spécifiques, l'évaluation de la fonction respiratoire en période d'activité professionnelle et pendant les congés (Journaux de DEP, spirométries répétées, tests d'hyperréactivité bronchique en période de travail et d'éviction) sont des éléments incontournables. Les tests de provocation spécifiques nécessitent des équipes entraînées : ils sont un recours nécessaire lorsque les autres investigations ne sont pas disponibles ; ils apportent la preuve de la responsabilité de nouvelles substances. En effet de nouveaux agents étiologiques apparaissent constamment, certains demeurent des cas exceptionnels, d'autres peuvent atteindre l'ensemble d'un secteur professionnel (ainsi apparurent successivement au cours des dernières décennies, les enzymes protéolytiques pour l'industrie des détergents, le latex pour le secteur de la santé, les produits de désinfection et de nettoyage pour le personnel de soins et de ménage, et plus récemment les acrylates chez les prothésistes ongulaires). Les Observatoires de l'Asthme professionnel présents dans une demi-douzaine de pays ont confirmé ces évolutions ainsi que les études épidémiologiques effectuées dans certains secteurs professionnels. Ces dernières ont permis d'attirer l'attention sur des procédés industriels générateurs d'asthme professionnel et sur des conditions de travail inadaptées.

Au cours des 10-15 dernières années des nouveautés sont apparus.

- Sur le plan du diagnostic : le syndrome de dysfonction des cordes vocales, les manifestations d'anaphylaxie isolée, survenant dans l'environnement professionnel sont maintenant reconnues comme des manifestations cliniques qui peuvent survenir dans le contexte d'un asthme professionnel. L'intérêt du test au NO et celui du comptage des éosinophiles dans l'expectoration provoquée est démontrée pour le suivi des tests de provocation. Dans les cas d'asthmes professionnel sévères ou l'abandon des activités professionnelles ne peut s'envisager, des traitements par anti-IgE ont été introduits.

- Sur le plan des modèles animaux utilisés pour la recherche, c'est la souris qui est le modèle exclusif à l'heure actuelle et des tests de provocation avec des substances chimiques ont permis de progresser dans la compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués. Certaines structures moléculaires favoriseraient davantage des réactions asthmogènes.

- Sur le plan de l'étude de l'exposition, des progrès ont eu lieu. Des systèmes d'échantillonnage avec pompe à prélèvement individuel permettent de mieux évaluer des seuils à risque pour la survenue de sensibilisation, de déclenchement des symptômes. Des matrices emplois-expositions ont été développées pour estimer, par métier, l'exposition aux substances asthmogènes. A terme on devrait aboutir à une meilleure détermination des valeurs de référence légale et de prévention.

L'exposition professionnelle est un facteur de risque évitable pour la survenue d'asthme ; l'importance des mesures préventives a été largement soulignée dans de récentes revues de la littérature. Le pronostic de l'asthme professionnel une fois installé est le plus souvent défavorable ; la majorité des travailleurs, même soustraits à l'exposition de la substance asthmogène identifiée, présente des symptômes persistants et une hyperréactivité bronchique. Seule une éviction très précoce et totale peut permettre une guérison ; cependant celle-ci conduit le plus souvent à des difficultés socio-économiques, à moins qu'une réorientation professionnelle soit possible.

Nécessité d'un projet d'accueil individualisé (PAI) pour l'enfant allergique alimentaire à l'école

Need for personalized care project for the child with food allergy at school

Agnès CHEYNEL,

Chambery, France
a.cheynel@medsyn.fr

L'idée de faciliter l'accès des enfants atteints de pathologies chroniques à l'école est ancienne puisqu'elle remonte à 1993. Cette notion d'accueil des enfants « différents » a fait son chemin car depuis 2003 ce projet concerne non seulement l'école (de la maternelle au lycée) mais encore toutes les structures d'accueil comme les crèches, les garderies, les classes de découvertes, les assistantes maternelles, les centres de vacances et de loisirs sans hébergement...

I- L'idée du PAI

Le PAI résulte d'une réflexion commune des différents intervenants impliqués dans la scolarisation de l'enfant atteint d'une pathologie chronique. Il a pour but de faciliter sa vie quotidienne sans se substituer à la responsabilité des familles. Il est donc mis au point **à la demande de la famille** à partir des besoins thérapeutiques définis par le médecin qui suit l'enfant.

Dans le cadre de l'allergie alimentaire il s'agira souvent de l'allergologue qui produira un plan d'action personnalisé écrit pour l'enfant dont fait partie la prise en charge (gestes, médicaments...) en cas de manifestation allergique. Ces documents devront figurer en intégralité dans le PAI.

II- Le PAI chez l'enfant allergique alimentaire

La fréquence des allergies alimentaires

L'allergie alimentaire concerne 4 à 6% des enfants, elle est deux fois plus fréquente chez les garçons que chez les filles. La fréquence des allergies alimentaires a doublé en 5 ans. Récemment le Dr Françoise Le Pabic a étudié les cas d'allergies alimentaires déclarés au RAV et mis en évidence que la restauration scolaire est à haut risque d'accident (12^{ème} CFA).

Les allergènes chez l'enfant

80% des allergies alimentaires de l'enfant sont dues à quelques aliments : l'œuf, le lait, l'arachide, le poisson et les fruits à coques.

Les allergènes responsables des réactions les plus sévères sont le lait de vache et l'œuf avant 1 an puis l'arachide (70 % légumineuses), la noix de cajou (50% des fruits à coque) et le lait jusqu'à 16 ans selon les données du RAV 2002-2013.

Allergie ou intolérance alimentaire ?

Toute réaction anormale lors de l'ingestion d'un aliment n'est pas obligatoirement allergique. Il peut s'agir d'une réaction toxique (champignons vénéneux), d'une fausse allergie alimentaire par ingestion d'aliments riches en histamine ou en tyramine (fraises, chocolat, additifs...) et ces fausses allergies alimentaires sont beaucoup plus fréquentes que les vraies ou enfin d'une intolérance alimentaire enzymatique (déficit en lactase).

Un bilan est indispensable dans tous les cas pour poser le diagnostic et éviter un régime alimentaire abusif.

III- Les différentes présentations cliniques de l'allergie alimentaire chez l'enfant

L'allergie IgE médiée est la plus fréquente. Elle se manifeste dans un délai de quelques minutes à deux heures maximum après l'ingestion par des manifestations qui peuvent atteindre les différents systèmes : cutané, respiratoire, digestif et cardiovasculaire. On parlera d'anaphylaxie lorsqu'au moins deux systèmes sont éprouvés. Ces allergies sont celles qui nécessitent un PAI car l'accident aura lieu pendant le repas ou juste après dans la cour de récréation.

Les allergies non IgE médiées sont responsables de signes cliniques retardés à type de troubles digestifs subaigus ou chroniques ou d'eczéma sévères. Un PAI n'est en général pas nécessaire.

Les signes cliniques peuvent se classer en deux catégories

Le grade (ou stade) I, qui est le plus fréquent, le moins grave et le plus facile à traiter.

Les grades II et plus, qui sont les moins fréquents mais potentiellement les plus graves.

IV- Prise en charge de l'enfant allergique alimentaire

Traitement d'urgence

Etape 1. Le plus souvent, les réactions sont bénignes et prennent la forme d'urticaire, d'œdèmes, de vomissements et il s'agit d'une réaction de grade I. Un traitement antihistaminique en sirop ou comprimés va suffire. Il faut surveiller l'enfant et prévenir les parents. Il faut bien noter les circonstances de l'accident, la chronologie des manifestations, la composition du menu et récupérer les étiquettes. En cas d'aggravation, il faut passer à l'étape 2 et prévenir le SAMU (15).

Etape 2. Rarement la réaction est plus grave soit d'emblée, soit secondairement (grade II et plus). Donner de la cortisone par la bouche et attendre ne sert à rien. Le seul traitement véritablement efficace est l'ADRENALINE. Elle doit être injectée dans le muscle de la cuisse avec un auto-injecteur (Anapen®, Jext®, Epipen®, Emerade®). En cas de sifflements, de toux ou d'asthme, il faut ajouter un bronchodilatateur d'action immédiate (Ventoline®) dans une chambre d'inhalation et de la cortisone (Solupred®) par la bouche. **Cette conduite aura été anticipée et détaillée dans le PAI.**

Confirmer le diagnostic en cas de premier accident

Un interrogatoire minutieux permettra de préciser

- les circonstances de l'accident, le lieu, le menu (recette, emballage, étiquette, fiches techniques), la chronologie des manifestations par rapport à la prise alimentaire
- le type des symptômes, leur évolution et les traitements donnés

- les antécédents personnels et familiaux de l'enfant

Les tests cutanés, orientés par l'interrogatoire permettront d'approcher l'aliment suspect et souvent de découvrir le coupable. Les tests biologiques, essentiellement le dosage des IgE spécifiques dirigés contre l'aliment entier ou ses différents allergènes moléculaires permettront de préciser le diagnostic. Le recours au test de provocation oral n'est pas systématique mais se fera toujours en milieu protégé. Les étapes de la prise en charge

Éliminer le coupable. La durée d'éviction varie selon les allergènes car certaines allergies guérissent le plus souvent comme les allergies au lait et à l'œuf mais d'autres vont persister comme l'allergie au poisson et 80% des allergies à l'arachide.

Prévenir les récurrences. Cette étape nécessite l'éducation des parents et des enfants pour reconnaître les aliments à éviter, rechercher leur présence sur les étiquettes des aliments pré-emballés et connaître les gestes à faire en cas d'ingestion par erreur. C'est l'intérêt des séances d'éducation thérapeutique (ETP).

Aménager l'environnement. Cet aménagement nécessite la mise en place d'un PAI qui permettra à l'enfant allergique alimentaire de ne pas être exclu de l'école, de la cantine, des sorties entre copains, des déplacements sportifs...

V- Le PAI en pratique

Il s'agit d'un **projet**, ce qui signifie qu'il se prépare en amont de la rentrée des classes.

Il s'agit d'un projet **d'accueil**, ce qui signifie qu'il va devoir définir les besoins de l'enfant.

Il s'agit d'un projet d'accueil **personnalisé**, ce qui signifie qu'il sera propre à chacun des allergiques et répondant clairement à ses besoins particuliers. C'est du sur mesure.

Les parties impliquées dans la rédaction du PAI sont plurielles et veilleront à conserver à l'enfant sa place centrale :

- Les parents qui en font la demande
- Les enseignants qui doivent être en mesure de le mettre en application

- Le médecin scolaire qui supervise sa rédaction et s'assure qu'il pourra être mis en œuvre correctement dans l'école

- Le médecin traitant ou le médecin allergologue qui rédige clairement la liste des besoins spécifiques de l'enfant et le plan d'action en urgence en cas de réaction allergique. Les signes d'appel seront énoncés en termes simples compréhensibles par tous.

- La municipalité et ses agents qui veilleront sur l'enfant au moment des repas.

- Les industriels de la restauration scolaire qui doivent fournir une liste détaillée des constituant des repas (décret de juillet 2015).

Le contenu du PAI doit préciser

- Les conditions d'accueil de l'enfant

- Les modalités du déjeuner : l'enfant peut consommer le repas du restaurant scolaire (éviction simple) ou il doit apporter son panier repas

- La marche à suivre en cas de réaction allergique : les personnes à prévenir, les gestes à faire, les médicaments à donner et comment les donner. La présence des médicaments est rassurante pour toutes les parties.

- Les dispositions à prendre pour les sorties, les ateliers cuisine, les goûters, les anniversaires

- Le plan d'action personnalisé écrit pour l'enfant **dans son intégralité**, rédigé par le médecin allergologue ou le médecin traitant de l'enfant. Une copie de ce document doit être présente dans la trousse d'urgence

Le plan d'action personnalisé est réactualisé chaque année ce qui permet au médecin scolaire une mise à jour du PAI à chaque rentrée scolaire ou en cas de nouvel événement.

CONCLUSION

L'enfant allergique alimentaire est porteur d'une maladie chronique mais la mise en place de solutions existe lui permettant de vivre comme les autres. Le PAI est une de ces solutions dont le principal objectif est de permettre son intégration en milieu scolaire. La réussite de cette intégration est nettement améliorée par la participation à des séances d'éducation thérapeutique (ETP) qui profitent aussi bien aux enfants qu'à leurs parents.

Références

1. Ministère de l'éducation : www.education.gouv.fr > B.O. 2003 > n°34 du 18 septembre 2003, <http://proxypubminefi.diffusion.finances.gouv.fr/pub/document/18/19105.pdf>
2. Modèle de PAI : www.education.gouv.fr
3. Commission tripartite. Conditions d'établissement d'un projet d'accueil individualisé en cas de risque d'urgence allergique alimentaire. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2003 ; 43 : 415-8
4. G. Pouessel, A. Deschildre, E. Beaudouin, J. Birnbaum, C. Neukirch, C. Meininger, S. Leroy. Conditions d'établissement du projet d'accueil individualisé pour l'enfant allergique : position des groupes de travail « anaphylaxie », « allergie alimentaire » et « insectes piqueurs » sous l'égide de la Société Française d'Allergologie. Rev Fr Allergol 2016 ; 56 : 434-440

Recommandations actuelles dans l'urticaire chronique

Current guidelines for chronic urticaria

Talel Badri
Faculté de Médecine de Tunis, Université de Tunis El Manar
talel_badri@yahoo.fr

Introduction

L'urticaire est un groupe hétérogène de maladies cutanéomuqueuses fréquentes qui atteint 20% des humains au moins une fois au cours de leur vie. L'urticaire est caractérisée par une éruption fugace et mobile de plaques et de placards de taille différente, érythémato-œdémateux, prurigineux, associée ou non à un angioœdème. Chaque élément disparaît habituellement en moins de 24 heures sans laisser de pigmentation. L'angioœdème peut, cependant, persister jusqu'à 72 heures, accompagné d'une sensation de brûlure, de tension et/ou de douleur modérée. Cette éruption urticarienne est due à la libération par les mastocytes et les polynucléaires basophiles cutanés de médiateurs vasoactifs dont le plus important est l'histamine. Cette libération peut être due à un mécanisme allergique ou non allergique. De récentes classifications subdivisent l'urticaire en urticaire spontanée et urticaire induite. L'urticaire spontanée comporte l'urticaire aiguë (urticaire disparaissant au bout de quelques jours après son apparition) et l'urticaire chronique (définie comme une éruption urticarienne qui persiste au-delà de six semaines avec au moins 2 éruptions hebdomadaires). L'urticaire induite regroupe différents types d'urticaire déclenchés par des stimuli physiques (dermographisme, froid, chaleur, effort, pression, vibrations, exposition solaire). L'urticaire chronique est une maladie qui altère fortement la qualité de vie, notamment en cas de maladie sévère cliniquement. Une prise en charge visant à la disparition totale des symptômes doit être instituée.

Physiopathologie

Une hyperréactivité cutanée est souvent avancée pour expliquer l'urticaire chronique spontanée. Des études récentes ont montré, chez des patients atteints d'urticaire chronique, des taux élevés de HRF (*histamine releasing factor*) corrélés positivement aux taux des immunoglobulines E (IgE) réactives au HRF. Ces taux étaient significativement plus élevés que chez les témoins.

L'allergie alimentaire est rarement en cause dans l'urticaire chronique. Si une allergie alimentaire est suspectée au cours de l'urticaire chronique, les prick tests ne jouent qu'un rôle limité dans la panoplie diagnostique. En effet, les prick tests ont une valeur prédictive positive inférieure à 50% car un allergène positif n'est pas toujours la cause des symptômes. Les pseudo-allergies

alimentaires (non IgE médiées) sont en revanche plus nombreuses et elles sont mieux explorées par un régime pauvre en pseudoallergènes pendant 3 semaines.

Bilan

L'urticaire chronique peut être causée par de nombreux facteurs, tels qu'une réponse immune à des agents alimentaires, médicamenteux ou infectieux. Cependant, l'urticaire chronique est souvent idiopathique et on estime que 80 à 90% des cas restent sans diagnostic étiologique. Cette recherche étiologique vaine malgré le déploiement fréquent d'une large panoplie de tests biologiques et allergologiques, a incité les sociétés savantes à recommander la limitation des explorations à un bilan minimal, en dehors de signes cliniques orientant vers une étiologie spécifique. Ce bilan comporte habituellement une numération formule sanguine, une mesure de la vitesse de sédimentation érythrocytaire ou un dosage de la protéine C réactive (CRP). La numération formule sanguine peut montrer une diminution des taux des polynucléaires basophiles dans l'urticaire chronique.

L'histopathologie des lésions d'urticaire chronique (non faite en pratique clinique) montre un œdème dermique avec un infiltrat inflammatoire fait de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, ainsi que de lymphocytes.

Traitement

Près de 50% des urticaires chroniques sans angioœdème associé évoluent vers la résolution spontanée au bout d'une année. Ce taux de guérison chute à 25% en cas d'angioœdème associé. La prise en charge de l'urticaire chronique repose sur plusieurs points. Le traitement de la cause sous-jacente, si celle-ci est identifiée, est important : par exemple arrêter un médicament responsable de l'urticaire (un anti-inflammatoire non stéroïdien par exemple). L'arrêt d'un facteur aggravant, tel qu'un excès de prise d'alcool, est toute aussi importante. L'action sur les facteurs favorisant l'hyperréactivité cutanée ne doit pas être omise. Dans le cas d'urticaire induite, la lutte contre la xérose cutanée par l'utilisation de crèmes ou de lotions hydratantes non parfumées, l'éviction des facteurs stimulants cutanés tels que le grattage, le gommage, les massages avec friction, le port de vêtements serrés, le port d'objets lourds, les ambiances de chaleur ou de froid extrêmes, ainsi que l'exposition solaire prolongée.

Le traitement médicamenteux de première intention repose sur les antihistaminiques H1 de seconde génération. Ceux-ci permettent, grâce à leur demi-vie longue, une monoprise permettant de couvrir le nycthémère. Ce traitement est le plus souvent non sédatif, permettant son utilisation chez les conducteurs et les utilisateurs de machines, ainsi que chez les personnes âgées. Toutes les molécules semblent équivalentes du point de vue efficacité et tolérance. La prise régulière d'un comprimé d'antihistaminique de seconde génération permet une amélioration d'environ 50%. L'accroissement des doses jusqu'à 4 fois la dose de première intention améliore l'efficacité clinique sans augmenter les effets indésirables. L'augmentation de l'effet thérapeutique pourrait être expliquée par l'inhibition de l'inflammation chronique induite par les polynucléaires éosinophiles par la stimulation de l'apoptose. Les antihistaminiques H1 de première génération peuvent induire une sédation et une sécheresse buccale. Ils ne sont plus indiqués qu'en cas de non disponibilité d'antihistaminiques H1 de seconde génération. L'association précédemment préconisée d'un antihistaminiques H1 de première génération (au coucher) avec un antihistaminiques H1 de seconde génération ne paraît plus justifiée car elle n'améliore pas le tableau clinique et pourrait aggraver les effets sédatifs durant la journée. De plus, la durée d'action limitée sur le prurit des antihistaminiques H1 de première génération (de 4 à 6 heures) nécessite des prises répétées, majorant ainsi les effets indésirables, ce qui n'est pas le cas pour les antihistaminiques H1 de seconde génération. La corticothérapie orale, souvent indiquée dans l'urticaire aiguë grave, la vascularite urticarienne et l'urticaire retardée à pression ; ne semble pas efficace dans le traitement d'autres types d'urticaire physique. Chez les patients ayant une urticaire chronique, la corticothérapie orale ne doit pas être prescrite régulièrement ou pendant une longue période de temps. Elle ne doit être utilisée qu'à l'occasion d'une maladie récalcitrante ou lors d'une exacerbation de la maladie, pendant une courte durée ((20 à 50mg de prednisolone au maximum pendant 10 jours).L'association d'un antihistaminique H1 de seconde génération à un antihistaminique H2 pourrait améliorer l'urticaire chronique non améliorée par les antihistaminiques H1 de seconde génération utilisés seuls. Si aucune efficacité clinique n'est notée au bout de 2 à 4 semaines, l'utilisation des antihistaminiques H2 doit être arrêtée.

Les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes (montelukast) pourraient être associés aux antihistaminiques H1 de seconde génération, bien que le niveau de preuve de l'efficacité de cette association soit bas. Si aucune efficacité clinique n'est notée au bout de 2 à 4 semaines, l'utilisation des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes doit être arrêtée.

La ciclosporine a un effet direct modéré sur la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles. Pour l'urticaire chronique récalcitrante, la ciclosporine à la dose de 2,5 à 5mg/kg par jour peut être utilisée. La durée d'utilisation ne devrait pas dépasser 3 à 6 mois, tout en surveillant la pression artérielle et la filtration glomérulaire.

L'omalizumab est un anticorps monoclonal anti IgE qui a prouvé son efficacité dans l'urticaire chronique spontanée ainsi que dans certaines urticaires induites. Il est utilisé à la dose mensuelle de 150 à 300mg.

Le schéma thérapeutique de l'urticaire chronique est le suivant :

En première intention, en plus de l'action sur les éventuels facteurs déclenchants ou aggravants, prescrire un antihistaminique H1 de seconde génération à la dose indiquée dans l'autorisation de mise sur le marché (traitement de première ligne). La prise continue est préconisée alors que la prise occasionnelle n'est pas conseillée.

Si au bout de 2 semaines l'éruption urticarienne persiste, augmenter les doses de l'antihistaminique H1 de seconde génération jusqu'à 4 fois la dose indiquée dans l'AMM (traitement de deuxième ligne).

Si les symptômes persistent après 1 à 4 semaines, ajouter au traitement de deuxième ligne omalizumab ou ciclosporine ou montelukast. Une courte corticothérapie orale (maximum de 10 jours) peut être utilisée à chaque fois où l'exacerbation des symptômes le nécessite. La corticothérapie au long cours et la corticothérapie locale n'ont pas d'intérêt dans l'urticaire chronique.

Références

- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al.; European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Der-matology Forum; World Allergy Organization. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69:868-87.
- Ruxrungtham K. Chronic Inducible Urticaria (CIndU) versus Chronic Spontaneous Urticaria (CSU): Can new names and new updated information improve our care for patients with urticaria? *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016;34:95-7.

Aspects cliniques des toxidermies médicamenteuses

Cutaneous adverse drug reactions

Florence HACARD
 CHU Lyon Sud. St Genis Laval, France
 florence.hacard@chu-lyon.fr

On appelle toxidermie l'ensemble des effets indésirables à expression cutanéomuqueuse faisant suite à une prise par voie systémique de médicaments. [1]

Plus de 90% des toxidermies sont bénignes telles que les urticaires, les exanthèmes maculo-papuleux (EMP), l'érythème pigmenté fixe (EPF) mais il est important de ne pas méconnaître les signes qui orientent vers une réaction sévère.

La fréquence des formes sévères est plus rare (2%) dont les principales sont : l'anaphylaxie, la Pustulose Exanthématique Aigue Généralisée (PEAG), le syndrome d'hypersensibilité (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms = DRESS), l'érythème pigmenté fixe bulleux et les toxidermies bulleuses regroupant le syndrome de Lyell (=Nécrolyse Epidermique Toxique NET) et le syndrome de Steven-Johnson (SJS).

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine des toxidermies sont multiples pouvant expliquer la grande variabilité sémiologique retrouvée. D'une manière très schématique on peut différencier les mécanismes immunologique/immuno-allergiques médiés par les effecteurs cellulaires ou humoraux du système immunitaire, des mécanismes toxiques/pharmacologiques où le médicament exerce son effet directement sur la cible.

La raison pour laquelle certaines toxidermies sont sévères et d'autre pas n'est encore élucidée mais il a été mis en évidence récemment la sécrétion de granzyme B par les lymphocytes T dans les toxidermies bénignes alors que dans les sévères, les lymphocytes T sécrètent de la granulysine.

La classification des toxidermies de mécanisme immuno-allergiques ou immunologiques repose sur les 4 groupes définis par Gell et Coombs. [2]

Type 1 : réaction immédiate médiée par les IgE : urticaire, anaphylaxie

Type 2 : réaction cytotoxique induite par le médicament : pemphigus

Type 3 : réaction causée par les complexes immuns circulants : vascularite, maladie sérique

Type 4 : réaction retardée à médiation cellulaire : EMP, EPF, SJS, NET, PEAG.

Les différents aspects de ces toxidermies sont décrits dans les paragraphes suivants afin de pouvoir différencier chacune des réactions, et mettre en avant les signes évocateurs de sévérité afin d'assurer la prise en charge la plus adaptée.

LES TOXIDERMIES RETARDÉES

Exanthème maculo-papuleux (Fig 1)

C'est la toxidermie la plus fréquente (50 à 95% des toxidermies) survenant en moyenne en une dizaine de jour. Il s'agit d'une éruption polymorphe de macules et de papules érythémateuses plus ou moins confluentes, et plus ou moins diffuses, atteignant principalement le tronc et la racine des membres. L'éruption est accompagnée d'un prurit et/ou d'une fièvre modérée. L'évolution est favorable en une à deux semaines avec une desquamation.



Figure 5: urticaire

Les toxidermies bulleuses : syndrome de Steven-Johnson (SJS) et nécrolyse épidermique toxique (NET) ou syndrome de Lyell [3]

Ce sont des toxidermies rares mais graves ayant une mortalité à 6 semaines de 24% et de 34% à un an. Elles se caractérisent par des décollements bulleux cutanéomuqueux secondaires à une nécrose kératinocytaire. Elles se différencient selon le pourcentage de surface atteinte : moins de 10% pour le SJS et plus de 30% pour la NET (Fig. 2). La réaction survient entre 4 à 28 jours après l'initiation du médicament

Les signes cliniques inauguraux sont un syndrome grippal avec une fièvre élevée, puis une érosion des muqueuses sur au moins 2 sites et une éruption maculo-papuleuse érythémateuse en pseudo-cocarde prédominant au tronc initialement. Les lésions cutanées confluent en de larges nappes de décollement (signe de Nikolsky). Les

complications sont multiples telles que les infections et les troubles hydro-électrolytiques.

L'évolution du décollement est sur une dizaine de jours suivie d'une ré-épithélialisation sur 2-3 semaines. Les séquelles sont sévères, fréquentes et multiples. L'atteinte psychologique est majeure avec un syndrome de stress post-traumatique.



Figure 2 : Syndrome de Lyell

Le syndrome d'hypersensibilité ou Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS). [4]

Le diagnostic de cette toxidermie repose sur des manifestations cutanées associées à des manifestations systémiques. Le délai de survenue est long pouvant aller jusqu'à 8 semaines.

Les prodromes sont une pharyngite, un malaise général, une fièvre puis apparaissent un œdème du visage et une polyadénopathie. Les signes cutanés sont marqués par un exanthème maculo-papuleux polymorphe sur plus de 50% de la surface corporelle pouvant aller jusqu'à l'érythrodermie. Une atteinte mineure des muqueuses est possible (chéilite).

Biologiquement il existe une lymphopénie, des lymphocytes hyperbasophiles et une hyperéosinophilie. Il s'y associe au moins une atteinte viscérale telle qu'une cytolyse ou cholestase hépatique, une néphropathie intersticielle, une pneumopathie intersticielle...

L'évolution du syndrome d'hypersensibilité peut être très longue entrecoupée de rémissions et de rechutes cliniques possiblement en rapport avec des réactions virales. Une évolution fatale est observée dans 2 à 10% ce pourquoi il est important d'opérer à une surveillance rapprochée et prolongée.

Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG) [5]

Cette toxidermie se caractérise par une hyperthermie suivie quelques jours plus tard par une éruption de pustules non folliculaires et aseptiques sur des nappes érythémateuses localisées dans les grands plis et le visage. Les muqueuses sont respectées.

Biologiquement il existe une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, un syndrome inflammatoire, une hypercalcémie. Le délai de survenue est rapide en 1 à 4 jours après la prise médicamenteuse et la régression est favorable en 1 à 2 semaines avec une desquamation.



Figure 3: Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée

L'Erythème Pigmenté Fixe (EPF) [6]

Les présentations cliniques sont variées. La lésion caractéristique est une plaque ronde bien délimitée érythémato-violacée d'évolution pigmentée siégeant principalement sur le visage et sur le tronc. (Fig 4) L'atteinte des muqueuses et des pseudo-muqueuses est fréquente (lèvres, bouche, organes génitaux externes). Certains EPF peuvent être bulleux et être assimilés à un pseudo-Lyell. En cas de réintroduction du médicament en cause, les lésions réapparaissent au même endroit voire en étant plus nombreuses. Le délai de survenue est de 1 jour à 2 semaines, à quelques heures en cas de réintroductions répétées. La régression est rapide avec une pigmentation résiduelle qui elle persiste à long terme.

Syndrome Babouin ou Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema (SDRIFE)

Il s'agit d'un érythème bien limité et symétrique de la région fessière /péri-anale ou un érythème en V de la région inguinale et péri-génitale et d'au moins un autre grand pli. Il n'existe pas de signe systémique. Le délai d'apparition va de quelques heures à quelques jours après l'introduction du médicament causal.



Figure 4: Erythème Pigmenté Fixe

LES TOXIDERMIES IMMÉDIATES

Urticaire, angioedème et anaphylaxie [7]

L'urticaire est une éruption localisée dans le derme de papules oedémateuses prurigineuses, mobiles fugaces régressives en 24-48h sans cicatrices. L'angioedème est une urticaire profonde localisée en dermo-hypodermique touchant les muqueuses plus fréquemment caractérisée par un œdème rosé associé à une sensation de tension ou de brûlures.

Ces réactions sont soit d'origine immuno-allergique définissant l'hypersensibilité immédiate de type I médiée par les IgE spécifiques au médicament soit secondaire à une réaction pharmacologique.

En cas de mécanisme immuno-allergique, l'urticaire survient dans l'heure suivant la prise médicamenteuse et est associé à des signes extra-cutanés secondaires à une libération massive d'histamine tels que : collapsus, hypotension, bronchospasme, spasme laryngé. Le délai de survenue est rapide tout comme le délai de régression en quelques heures

Plus fréquemment, l'urticaire peut être secondaire à un mécanisme pharmacologique non immuno-allergique où les signes extra-cutanés sont non présents. Le délai de survenue est plus long ainsi que le délai de régression.

De nombreuses autres toxidermies peuvent encore être cités mais sont beaucoup moins fréquentes telles que :

La photosensibilité

Les vascularites :

Les maladies sériques

La dermatose à IgA linéaire

Le pemphigus induit

Les éruptions paradoxales aux anti-TNF alpha

...

En conclusion, il existe de très nombreuses formes de toxidermies dont les plus fréquentes sont les plus bénignes mais la recherche de signes de gravité est

indispensable tels que :

Altération de l'état général.

Extension rapide des lésions,

Erosions muqueuses,

Œdème du visage,

Signe de Nikolski

Douleurs intenses

Les prises en charge cliniques deviennent de plus en plus codifiées améliorant la prévention des séquelles et la recherche fondamentale évolue progressivement afin de comprendre la physiopathologie de ces maladies complexes.



Figure 5: urticaire

Références

1. Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L. Cutaneous adverse drug reactions. Rev Med Interne. 2015;36(4):256-70.
2. Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions – Newconcepts. Clin Exp Allergy 2007;37:989-99.
3. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. TheEuroSCAR-study. J Invest Dermatol 2008;128:35-44.
4. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. Br J Dermatol 2013;169:1071-80.
5. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) - a clinical reaction pattern. J Cutan Pathol 2001;28:113-9.
6. Brahim N, Routier E, Raison-Peyron N, Tronquoy AF, Pouget-Jasson C, Amar-ger S, et al. A three-year-analysis of fixed drug eruptions in hospital settings in France. Eur J Dermatol 2010;20:461-4.
7. Renaudin JM, Beaudouin E, Ponvert C, Demoly P, Moneret-Vautrin. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigi-lance Network from 2002 to 2010. Allergy 2013;68:929-37.

Allergie et infections ORL récidivantes

Allergy and recurrent upper respiratory infections

Semia SAHTOUT, Centre Urbain Nord, Tunis, Tunisie
ssahtout@yahoo.fr

La sphère ORL peut être le site de nombreuses manifestations pathologiques, parmi lesquelles infections et allergies sont fréquemment en cause, et du reste souvent associées.

Ces infections ORL récidivantes se définissent comme une succession d'épisodes infectieux aigus dépassant 06 épisodes /an avec une guérison clinique et radio-endoscopique entre chaque épisode.

Il existe des interactions complexes entre l'infection des voies respiratoires, en particulier virale et l'allergie.

Le lien entre la rhinite allergique (RA) et le développement d'autres pathologies des voies respiratoires supérieures, fréquentes en pratique clinique quotidienne, telles que la rhinopharyngite, la rhino sinusite, la polypose naso sinusienne (NP), l'hypertrophie des végétations adénoïdes, le dysfonctionnement tubaire, les otites séro muqueuses et moyennes aiguës, et les laryngites reste loin d'être complètement compris.

Compte tenu de la corrélation entre la RA et les infections virales des voies respiratoires supérieures, il semble plausible que la présence d'un trouble inflammatoire des voies respiratoires supérieures telles que l'allergie prédispose le patient à développer de plus en plus fréquemment et/ou d'aggraver une infection des VAS .

Il est actuellement admis que les allergies respiratoires et l'infection des voies aériennes supérieures ont une interaction réciproque :

- Les données disponibles indiquent que l'infection respiratoire virale peut initier, maintenir et activer l'exacerbation des manifestations allergiques dans les voies respiratoires.

- De même les réponses immunitaires dirigées vers Th2 et causées par une réaction allergique peuvent apporter une réponse immunitaire inefficace dans la lutte contre l'infection virale.

Ainsi l'infection ORL peut affecter le système immunitaire et la réponse allergique à la fois comme 'enhancing effect' and 'protective effect'.

Les facteurs influents dépendent au fait de la virulence de la souche virale causale mais également du système immunitaire de l'hôte et des conditions environnementales.

Rhinite allergique (RA) et Rhino sinusite récidivante (RSC)

Il existe un continuum entre rhinite (allergique ou non allergique) et rhinosinusite ;

Dans la définition et la RA et de la sinusite selon les directives européennes récentes [ARIA et EP3OS (European position paper in rhinosinusitis and nasal polyps) les symptômes nasaux sont une condition préalable pour le diagnostic de RSC.

Lorsqu'on examine le rôle de l'allergie dans la maladie des sinus, on peut supposer que l'inflammation nasale provoquée par des mécanismes IgE médiée favorise le développement des maladies aiguës récidivantes et/ou chroniques de la maladie du sinus.

Les mécanismes physiopathologiques évoqués pour expliquer la survenue de RSC et récidivante chez les sujets rhinitiques allergiques sont multiples et mal élucidés.

Il est certain que l'infection rhino sinusienne est d'origine multifactorielle dans laquelle intervient non seulement l'inflammation allergique, mais aussi les facteurs anatomiques, microbiologiques, génétiques, immunologiques et environnementaux.

On pourrait évoquer en 1^{re} une congestion de la muqueuse nasale d'origine allergique avec un obstacle ostio-méatal entravant la fonction de drainage des sinus. De même les allergènes inhalés pourraient atteindre aussi bien la muqueuse nasale mais également sinusienne et entraîner une réaction locale à l'intérieur de la cavité sinusienne.

Les réponses inflammatoires allergiques locales et systémiques peuvent bien évidemment expliquer la relation de causalité entre RA et RSC : Tout d'abord, les cytokines présentes chez les patients avec RA peuvent faciliter l'infection bactérienne. L'IL-13 ralentit la fréquence des battements ciliaires des cellules épithéliales des voies aériennes, contribuant à une diminution du transport mucociliaire et favorisant l'adhésion microbienne et l'invasion de la muqueuse. D'autres mécanismes par lesquels les patients sensibilisés par inhalation d'allergènes peuvent favoriser l'induction de la maladie sinusienne récidivante est via la voie systémique. L'inhalation d'allergène va provoquer une libération systémique de l'IL-5 parallèlement à une augmentation de l'éosinophilie sanguine périphérique.

Rhinite allergique et otites récidivantes (OME)

Les otites récidivantes, représentées par les otites moyennes aiguës récurrentes sur un fond d'otite séromuqueuse (ou otite moyenne avec épanchement) sont très fréquentes en milieu pédiatrique.

On estime que plus de 80 % des enfants ont eu au moins

un épisode d'otite moyenne avant l'âge de 3ans et que 40 % auront trois épisodes ou plus

Il demeure plusieurs polémiques en ce qui concerne la pathogénie de l'OME, parmi lesquels la relation entre l'allergie et l'OME n'est pas bien établie. Compte tenu du concept de l'allergie des voies respiratoires, il est fort probable que, dans l'oreille moyenne, une réponse inflammatoire allergique peut avoir lieu. En effet, toutes les cellules et les médiateurs qui contribuent à l'inflammation allergique sont présents dans le liquide de l'oreille moyenne des enfants otitiques.

Les données récentes de la littérature illustrent bien que le liquide de l'oreille moyenne des patients atopiques avec OME contient plus d'éosinophiles, IL-4 et IL-5 que les enfants non-atopiques avec OME, évocateurs d'un rôle de l'inflammation allergique dans ces processus otitiques.

Rhinite allergique et laryngites récidivantes

Une toux sèche est souvent retrouvée chez les patients allergiques : Des études récentes suggèrent que des modifications neuro chimiques dans les voies respiratoires allergiques avec la libération de la substance P peuvent être responsable de l'induction de la toux chez les patients allergiques .D'autre part, les médiateurs de l'allergie comme l'histamine, PG-E2 et PG-F2 stimulent directement les récepteurs de la toux dans les bronches et peuvent provoquer un réflexe tussigène. Il est difficile d'avancer si la toux est induite par la stimulation des

récepteurs de la muqueuse nasale ou à distance via la libération systémique de ces médiateurs.

Chez les patients présentant une dysphonie, la présence d'allergies est considérée comme une cause commune, mais cachée du dysfonctionnement des cordes vocales. Cependant, il n'a jamais été démontré que l'œdème des cordes vocales serait induit être par une inflammation allergique, et il n'y a aucune étude montrant des effets délétères de l'allergie sur la qualité vocale des patients atopiques ou des effets bénéfiques de la thérapie anti-allergique sur un œdème du larynx ou une dysphonie.

Références

1. Cohen R, Just J, Koskas M, Bingen E, Boucherat M, Bourrillon A Et Al. Infections respiratoires récidivantes : quels bilans, quels traitements? Arch Pédiatr 2005; 12:183-90.
2. Brozek JL et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. J Allergy Clin Immunol. 2017 Jun 8
3. Ahmadi N et al. Allergic sensitization does not predispose to sinus inflammation in externalized paranasal sinuses. Am J Rhinol Allergy. 2017; 31(1):3-6.
4. Brook CD et al. The association of allergic sensitization with radiographic sinus opacification. Am J Rhinol Allergy. 2017 Jan 1;31(1):12-15.
5. The relationship between allergic rhinitis and viral infections. Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery. 2014;22(3):249-252
6. Tantillipikorn P, Auewarakul P. Airway allergy and viral infection. Asian Pac J Allergy Immunol. 2011;29(2):113-9
7. Holt PG. Infection and the development of allergic disease. Allergy. 2011 Jul;66 Suppl
8. P. W. Hellings, W. J. Fokkens. Allergic rhinitis and its impact on otorhinolaryngology. Allergy 2006; 61: 656-664
9. C. Cingi. Immunology Task Force Report. Multi-morbidities of allergic rhinitis in adults: European Academy of Allergy and Clinical. Clin Transl Allergy. 2017;7:17
10. Yan Zhang, Min Xu, Jin Zhang, Lingxia Zeng, Yanfei Wang, Qing Yin Zheng. Risk Factors for Chronic and Recurrent Otitis Media—A Meta-Analysis PLOS ONE. 2014 | Volume 9 | Issue 1 | e86397

Immunothérapie dans l'asthme : Qu'en est-il ?

Immunotherapy in asthma: What about it?

M.R. CHARFI, F. YANGUI

Service de Pneumologie-Allergologie - Hôpital des FSI La Marsa. Tunisie

Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, 1007, Tunis, Tunisie.

L'asthme est un problème majeur de santé publique touchant l'enfant et l'adulte qui affecte environ 300 millions d'individus dans le monde (1). Sa prévalence et son impact sont particulièrement en augmentation, ce qui fera de l'asthme une des maladies chroniques les plus répandues dans le monde au cours des prochaines décennies. Selon l'histoire clinique et les résultats des explorations paracliniques, différents phénotypes d'asthme ont été décrits (2). Parmi eux, l'asthme allergique est l'un des phénotypes les plus fréquents et les mieux décrits. Plus que 50% des asthmes de l'adulte et 75% des asthmes de l'enfant seraient allergiques. Par ailleurs, la sensibilisation allergique constitue un facteur de risque important de survenue et de gravité de l'asthme chez l'enfant et chez l'adulte (3,4). En effet, les antécédents d'allergie ou de rhinite augmentent le risque de développer un asthme.

Les traitements actuels de l'asthme, y compris les corticoïdes inhalés, peuvent contrôler efficacement les symptômes et l'inflammation bronchique, mais n'ont pas d'action sur le dérèglement sous-jacent de la réponse immunitaire à l'origine de cette maladie. Ainsi, la pharmacothérapie actuelle ne peut pas guérir ou modifier le cours naturel de l'asthme. En ciblant l'état immunologique de fond, l'immunothérapie allergénique (ITA) constitue le seul traitement étiologique de l'allergie capable de modifier le cours de la maladie, comme en témoigne son effet préventif de l'apparition de nouvelles sensibilités allergiques et de la progression de la maladie allergique (5).

Depuis sa description en 1911 par Noon (6), l'ITA a été utilisée à une large échelle par voie sous-cutanée dans le traitement des maladies allergiques et notamment de l'asthme allergique, puis est apparue la voie sublinguale à partir des années 1990. Il a fallu attendre la fin du 20^{ème} siècle pour avoir les premières études contrôlées qui ont confirmé l'efficacité de l'ITA par voie sous-cutanée (ITSC). Plus récemment, des essais cliniques contrôlés ont été réalisés avec la voie sublinguale (ITSL) dont les résultats ont démontré l'efficacité de l'ITSL dans l'asthme allergique et sa meilleure tolérance (7).

Mécanismes d'action de l'immunothérapie

L'action bénéfique de l'ITA sur l'allergie se fait par l'induction d'une tolérance immunitaire et clinique à long

terme aux allergènes. Ses mécanismes d'action, actuellement bien connus, incluent des changements dans le profil des réponses des cellules T et B spécifiques de l'allergène entraînant la déviation vers la synthèse d'isotypes spécifiques d'anticorps non inflammatoires et la diminution de l'activation, de la migration dans les tissus et de la dégranulation des cellules effectrices et notamment les mastocytes, les basophiles et les éosinophiles (8). Ainsi, il a été démontré que l'ITA inhibe l'infiltration éosinophile observée dans l'asthme allergique (5). Par ailleurs, l'ITA cible les cellules Th2 activées par des allergènes spécifiques, qui constituent la base de la maladie allergique. Elle atténue l'inflammation des voies aériennes médiée par les cellules T en diminuant la différenciation Th2 en faveur de la différenciation Th1. En outre, l'ITA induit la différenciation des cellules T régulatrices (Treg) et particulièrement le sous-groupe des lymphocytes Tr1 qui semble jouer un rôle de première importance, produisant de l'IL-10 qui induit la synthèse par les Lymphocytes B d'IgG4 entraînant une baisse du rapport IgE/IgG4. Les IgG4 empêchent la réaction allergique en entrant en compétition avec les IgE dans la liaison avec l'allergène.

Concernant la voie sublinguale, la muqueuse buccale semble avoir un pouvoir tolérogène plus important que la peau. En effet, l'ITSL entraîne une diminution des mastocytes à ce niveau et des taux importants de lymphocytes Treg et de ses cytokines IL10 et TGF β (8).

Efficacité de l'immunothérapie

Malgré le nombre très important d'études qui ont été réalisées pour évaluer l'efficacité de l'ITA par ses deux voies sous-cutanée et sublinguale, les méta-analyses réalisées ont eu beaucoup de difficultés à trouver un nombre suffisant d'essais cliniques randomisés exploitables. La plupart des études ont porté sur un nombre réduit de patient, ne sont pas randomisées et ont utilisé des scores cliniques ou thérapeutiques non validés. Par ailleurs, il est difficile de mettre en évidence des preuves d'efficacité suffisamment fortes même à partir des essais randomisés utilisant une bonne méthodologie. Ceci s'explique par la grande hétérogénéité de ces essais dans les critères d'inclusion, les paramètres d'évaluation, les doses utilisées et la durée du traitement.

Toutefois, et malgré ces difficultés, différentes méta-analyses ont été publiées incluant des essais cliniques randomisés évaluant l'efficacité de l'ITSC. Ces méta-analyses ont prouvé son efficacité par la réduction des scores de symptômes, la baisse de la consommation médicamenteuse et la diminution du niveau d'hyperréactivité bronchique spécifique et non spécifique. Par contre, l'ITSC ne semble pas modifier les données spirométriques, ni le taux des IgE spécifiques. Selon l'allergène traité, une amélioration significative n'a été prouvée que pour les allergies aux acariens et aux pollens (9,10).

Concernant l'ITSL, différentes méta-analyses chez l'enfant et chez l'adulte ont prouvé l'efficacité de cette voie particulièrement sur l'amélioration des scores symptomatiques et la réduction de la charge thérapeutique (11,12). Les scores sont encore plus améliorés quand on tient compte aussi des scores de symptômes de la rhinite et de la conjonctivite. La plupart des études incluses dans ces méta-analyses ont porté sur des ITA contre les acariens ou les pollens. Une méta-analyse plus récente ayant inclus 34 essais cliniques (13) s'est intéressée aux effets de l'ITSL sur la qualité de vie. Ses résultats sont discordants. En effet, trois études sur les cinq portant sur cet effet ont mis en évidence une amélioration de la qualité de vie par effet de l'ITSL. La méta-analyse n'a pas pu évaluer l'effet de l'ITSL sur la fréquence des exacerbations nécessitant une consultation aux urgences ou une hospitalisation ou même celles nécessitant une corticothérapie par voie générale. En effet, très peu d'études ce sont intéressées à cet aspect. Ceci peut s'expliquer par le fait que la quasi-totalité des essais ont exclu les asthmes sévères. Les patients inclus avaient des asthmes légers ou modérés (13).

L'ITA est aussi efficace cliniquement chez l'enfant que chez l'adulte. Elle est plus efficace chez les asthmatiques mono-sensibilisés que chez les poly-sensibilisés. Concernant le score thérapeutique, l'efficacité de la l'ITA est plus significative chez l'enfant que chez l'adulte et chez les mono-sensibilisés que chez les poly-sensibilisés (7).

Si l'effet de l'ITA à court terme a été bien étudié, son effet à long terme reste inconnu. Une seule étude a mis en évidence un effet persistant de l'ITSL aux pollens de graminées pendant trois saisons consécutives, deux ans après l'arrêt de l'ITA (14). La durée habituelle de l'ITA est de trois ans (7). Une durée de quatre ans prolongerait l'effet rémanent de ce traitement jusqu'à huit ans (15).

Effets indésirables de l'immunothérapie

L'ITSC peut s'accompagner d'effets indésirables le plus souvent locaux à type d'érythème, d'œdème ou de nodules sous-cutanés. Plus rarement, on peut observer des réactions syndromiques à type de rhino-conjonctivite ou de crise d'asthme sans gravité. Une crise d'asthme

sévère est plus rarement observée. Des réactions systémiques à type d'urticaire, d'œdème de Quincke voire de choc anaphylactique sont aussi rapportées mais restent exceptionnelles.

L'ITSL expose à un risque plus fréquent de réactions locales à type de prurit endo-buccal ou d'œdème buccolabial ou de la langue. Plus rarement, on peut observer des troubles digestifs tels que des douleurs épigastriques ou des troubles du transit. Toutes ces réactions sont généralement transitoires. Les réactions syndromiques sont plus rares et les réactions systémiques sont quasiment anecdotiques pour cette voie d'administration, si on respecte les règles de bonnes pratiques et les contre-indications de l'ITA. Les asthmes sévères exposent à plus de risque d'effets indésirables sévères. Selon une méta-analyse récente incluant 38 essais randomisés (29 ITSC et 9 ITSL) et en tenant compte de tous les effets indésirables, locaux, syndromiques et systémiques, le risque relatif a été de 2,22 (IC 95% : 1,48 à 3,33) pour ITSC, plus élevé que celui de l'ITSL, 1,49 (IC 95% : 1,13 à 1,98). Cette même méta-analyse a montré que le risque relatif de réaction locale est plus important pour l'ITSL alors que le risque relatif de réaction systémique est plus élevé avec l'ITSC (7). Dans les études les plus récentes, aucun décès n'a été rapporté (7).

Comparaison des deux voies d'administration sous-cutanée et sublinguale

Il y a très peu d'études face à face qui ont comparé les deux voies d'administration. Ces études sont critiquables du point de vue méthodologique et parfois elles sont faites sans bras placebo. Ces essais ont porté plus sur la rhinite que sur l'asthme allergique. Concernant l'asthme, les résultats sont discordants concernant l'effet sur les scores symptomatiques et médicamenteux. Sur quatre essais randomisés, trois étaient en faveur de l'ITSC et une en faveur de l'ITSL pour ce qui est de l'amélioration des scores cliniques. De même, trois essais sur cinq ont montré une amélioration plus importante des scores médicamenteux avec l'ITSL contre deux essais en faveur de l'ITSC. Dans les deux comparaisons, le niveau d'évidence était faible. Par ailleurs, cette comparaison directe a mis en évidence une fréquence plus élevée des effets indésirables locaux avec l'ITSL par rapport à l'ITSC (16).

Contre-indications de l'immunothérapie

Il est admis que le non contrôle de l'asthme constitue une contre-indication absolue de l'ITA, alors que l'asthme partiellement contrôlé est une contre-indication relative (Recommandation niveau A pour l'ITSC ; niveau D pour l'ITSL). Cette contre-indication peut être temporaire. Elle sera levée avec l'amélioration du contrôle de l'asthme. L'ITA est contre-indiquée avant l'âge de deux ans. Cette contre-indication est relative entre deux et cinq ans

(Niveau C). Il est interdit d'initier une ITA au cours de la grossesse, alors qu'une ITA mise en route avant la grossesse et bien tolérée peut être continuée lors de la grossesse (Niveau D). Le cancer, les maladies auto-immunes et le SIDA sont des contre-indications absolues, alors que les infections chroniques, les traitements immunosuppresseurs et les maladies psychiatriques représentent des contre-indications relatives. Toutefois, la décision finale d'indiquer ou de contre-indiquer une ITA doit être basée sur l'évaluation individuelle de l'état de santé du patient et la comparaison des risques et avantages de cette thérapie pour chaque patient (17).

Indications de l'immunothérapie

La sélection des patients candidats à l'ITA nécessite un diagnostic précis de l'allergie et de l'allergène sensibilisant et de son implication réelle dans le déclenchement des symptômes de l'allergie. Ce diagnostic se fait en se basant sur les données de l'enquête clinique et leur confrontation avec les résultats des tests cutanés allergologiques, voire le dosage des IgE spécifiques. L'ITA est mieux indiquée si l'allergène impliqué dans la survenue des symptômes est unique. Elle peut être indiquée chez les asthmatiques âgés de 5 à 65 ans et ayant un asthme léger à modéré.

Selon le GINA 2017, l'ITSL peut être indiquée chez les adultes ayant un asthme allergique aux acariens associé à une rhinite ou une rhino-conjonctivite. Des asthmatiques qui font des exacerbations malgré un traitement par des corticoïdes inhalés (Étapes 3 et 4) et qui ont un VEMS > 70% de la valeur prédictive. Toutefois, le GINA préconise une évaluation des éventuels bénéfices de l'ITA comparés aux risques potentiels d'effets indésirables et les inconvénients et le coût d'un traitement prolongé avant d'indiquer une ITA (1).

Perspectives d'avenir de l'immunothérapie

Le développement de nouveaux vaccins utilisant les allergènes recombinants pourrait améliorer dans le futur l'ITA. Ces allergènes qui peuvent être produits à des concentrations définies et avec une qualité constante seront à la base de vaccins ayant une activité allergénique réduite et une immunogénicité conservée. Les résultats des études utilisant ces vaccins sont prometteurs surtout dans les allergies aux acariens et aux pollens de Bouleau (5).

Une autre approche novatrice basée sur la meilleure connaissance des mécanismes d'action de l'ITA consiste à utiliser des adjuvants immuno-potentialisateurs synthétiques ou biologiques capables de renforcer les réponses aux lymphocytes T Th1 et / ou T régulatrices spécifiques aux allergènes. Ces molécules pourraient agir directement sur les lymphocytes T CD4+, mais aussi sur les cellules dendritiques ou même épithéliales. De même, l'utilisation de systèmes vectoriels tels que des particules muco-adhésives, des particules semblables à des virus

ou des liposomes, pourrait faciliter l'absorption des allergènes par les cellules tolérogéniques présentatrices de l'antigène, telles que les cellules dendritiques trouvées dans la muqueuse buccale (5).

Références bibliographiques:

- 1- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017 GINA Report.
- 2- Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster Analysis and Clinical Asthma Phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:218-24.
- 3- Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A Longitudinal, Population-Based, Cohort Study of Childhood Asthma Followed to Adulthood. *N Engl J Med.* 2003;349:1414-22.
- 4- Gough H, Grabenhenrich L, Reich A, et al. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(5):431-7.
- 5- Nagata M, Nakagome K. Allergen Immunotherapy in Asthma: Current Status and Future Perspectives. *Allergology International.* 2010;59: 15-9.
- 6- Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet.* 1911; 177(4580):1572-3.
- 7- EAACI Guidelines 2017 : Allergen immunotherapy guidelines. Chapter 4 : Allergen immunotherapy for allergic asthma : A systematic review and meta-analysis pp : 85-120 (www.eaaci.org).
- 8- Tsabouri S, Mavroudi A, Feketea G, et al. Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy in Allergic Asthma in Children. *Front. Pediatr.* 2017;5:82.
- 9- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010;(8).
- 10- Lu Y, Xu L, Xia M, Li Y, Cao L. The Efficacy and Safety of Subcutaneous Immunotherapy in Mite-Sensitized Subjects With Asthma : A Meta-Analysis. *Respiratory Care.* 2015;60:269-78.
- 11- Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, et al. Metaanalysis of the Efficacy of Sublingual Immunotherapy in the Treatment of Allergic Asthma in Pediatric Patients, 3 to 18 Years of Age. *Chest.* 2008;133:599-609.
- 12- Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy.* 2006;61:1162-72.
- 13- Normansell R, Kew KM, Bridgman AL. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 8. Art. No: CD011293.
- 14- Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy : confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:717-25.
- 15- Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: A 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:969-75.
- 16- Chelladurai Y, Suarez-Cuervo C, Erekosima N, et al. Effectiveness of subcutaneous versus sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhino-conjunctivitis and asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1:361-9.
- 17- Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, et al. Clinical Contraindications to Allergen Immunotherapy: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2015;70:897-909.