

# EPU-95 Montmorency

Formation Médicale Continue du Val d'Oise - Agrément provisoire DPC

ASSOCIATION AMICALE D'ENSEIGNEMENT POST UNIVERSITAIRE DE LA RÉGION DE MONTMORENCY

Siège social : 1 rue Jean Moulin 95160 Montmorency Secrétariat : 16, rue de la Ferme 95 460 Ézanville [www.EPU95-montmorency.org](http://www.EPU95-montmorency.org)

## ALLERGIES RESPIRATOIRES : ACTUALITES 2015

### D'après un exposé du Dr Camille Taillé

Service de Pneumologie, Clinique de l'Asthme,

Hôpital Bichat, Paris, France

Séance du 5 novembre 2015

## 1. DEFINITIONS

### 1.1. L'ALLERGIE

C'est une réponse immunitaire spécifique, inhabituelle, amplifiée et pathologique d'un individu sensibilisé au contact de produits (= allergènes) de son environnement, généralement inoffensifs pour les autres sujets.

Cette réaction disparaît si l'éviction de l'allergène responsable est réalisée.

La sensibilisation est « silencieuse » et précède toujours la réaction allergique.

La plupart des allergènes sont des glycoprotéines.

Des traces d'allergènes peuvent induire des réactions violentes. L'anaphylaxie est une réaction allergique suraiguë.

### 1.2. L'ATOPIE

Un terrain "atopique" est défini par une tendance, génétiquement déterminée, à développer des signes d'hypersensibilité en réponse à des allergènes de l'environnement.

Les manifestations pathologiques ne sont pas obligatoires. Les éléments biologiques évoquant une allergie sont :

- Des antécédents familiaux d'allergie,
- Une élévation du taux des IgE,
- Des tests cutanés à lecture immédiate positifs
- La présence d'IgE circulants spécifiques pour des allergènes de l'environnement.
- La présence d'une éosinophilie sanguine.

### 1.3. LE CHOC ANAPHYLACTIQUE

C'est une réaction allergique suraiguë définie par Richet et Portier en 1901.

Les causes et les signes cliniques

Les causes de la réaction anaphylactique sont variables, mais l'origine alimentaire est la plus courante.

Devant une anaphylaxie, une enquête s'impose à la recherche du phénomène déclenchant : aliments, médicaments, piqûre d'hyménoptères, latex, etc.

## 2. LES CAUSES

### 2.1. LE ROLE DE L'HEREDITE

Elle influence de façon importante le risque de survenue de manifestations allergiques.

Antécédent familial	Risque
<b>Absent</b>	10 à 18%
<b>1 parent ou fratrie</b>	20 à 38%
<b>1 parent et fratrie</b>	30 à 58%
<b>2 parents</b>	40 à 58%
<b>2 parents et un de la fratrie</b>	80%
<b>2 membres avec même maladie</b>	50 à 80%

### 2.2. LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX INCRIMINES DANS CETTE AUGMENTATION

La réduction des maladies infectieuses bactériennes dans le bas âge pourrait modifier la polarisation du système immunitaire vers une réponse lymphocytaire de type TH2 plutôt que vers une réponse de type TH1 et romprait, ainsi, l'équilibre Th1/Th2.

Une augmentation de l'exposition à des allergènes domestiques ou professionnels,

L'urbanisation et la modification du mode de vie :

- L'habitat : augmentation de la concentration en allergènes
- La diminution de l'exposition bactérienne dans les premières années de vie (hypothèse « hygiéniste »)
- Le tabagisme (actif et passif),
- Les polluants et irritants,

La modification des habitudes alimentaires :

- Les « nouveaux aliments », les aliments complexes
- Les nouvelles techniques de préparation ou de conservation.

### 2.3. LES ALLERGIES GRAVES

Les formes sévères d'allergie sont en augmentation, multipliées par 5 en France entre 1980 et 1993.

Dans les études publiées, les aliments représentent la première cause de chocs anaphylactiques.

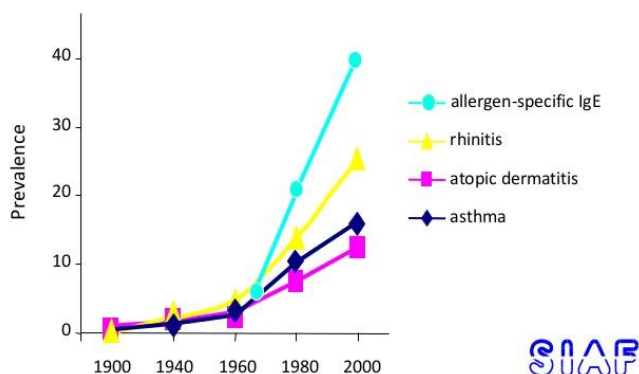
L'allergie alimentaire est aussi la 1ère cause (39 % de 275 chocs). Les aliments responsables de morts sont par ordre décroissant de risque : les crustacés, les œufs, le poisson, l'arachide, le soja, le lait, les noisettes, les noix de Pécan.

dans le tableau ci-dessous.

### 3. EPIDEMIOLOGIE

#### 3.1. EN GENERAL

La fréquence des maladies pouvant comporter une composante allergique ont augmenté comme l'indique le graphe ci-dessous.



#### 3.2. LES ALLERGENES LES PLUS FREQUEMMENT RETROUVES

Elles sont présentées dans le tableau ci-dessous (Patelis A, Allergy, 2014; 69: 380–387) – acariens surlignés en violet. Les acariens demeurent la principale cause.

	Asthma (n = 408)		Controls (n = 118)		P-value
	Prevalence	IgE	Prevalence	IgE	
<b>Dermatophagoides pteronyssinus</b>	27.0	2.1	8.4	0.8	<0.001
<b>Dermatophagoides farinae</b>	24.8	2.5	6.7	1.1	<0.001
<b>Cladosporium herbarum</b>	14.5	4.0	0.8	0.4	<0.001
<b>Alternaria alternata/tenuis</b>	12.0	1.6	1.7	0.6	<0.001
Cat	56.1	8.3	11.8	3.7	<0.001
Horse	41.7	5.5	5.0	1.4	<0.001
Dog	60.3	4.4	14.3	1.3	<0.001
Timothy	54.4	3.0	18.5	5.8	<0.001
Birch	55.9	11.0	19.3	4.8	<0.001
Mugwort	26.5	2.2	7.6	1.4	<0.001
Hazelnut	53.9	8.9	20.2	2.9	<0.001
Shrimp	14.7	1.4	3.4	0.4	<0.001
Peach	41.4	2.2	11.8	1.1	<0.001
Egg	11.8	2.4	2.5	0.5	<0.001
Milk	11.5	2.1	0.8	0.6	<0.001
Fish	5.9	3.0	0	0	<0.001
Wheat	16.7	1.5	3.4	0.8	<0.001
Peanut	24.8	9.2	2.5	1.1	<0.001
Soy	18.1	2.0	2.5	0.8	<0.001

### 3.3. ASTHME ET TRAVAIL

Les pathologies professionnelles représentent 10 % des asthmes de l'adulte. Les professions les plus exposées sont :

- Les coiffeurs
- Les professions du ménage
- Les professions de santé

Cette pathologie est fréquemment sous diagnostiquée et sous déclarée.

## 4. LE BILAN

### 4.1. LES FONDAMENTAUX

Devant un asthme mal contrôlé, l'interrogatoire recherchera systématiquement :

- Les comorbidités : RGO, rhino-sinusite, obésité, SAOS
- Le tabagisme, une intoxication cannabique
- la prise d'AINS, de bêtabloqueurs
- Les modifications hormonales : contraception, grossesse.
- Les éventuelles modifications de l'environnement domestique, professionnel, de loisir : allergènes, polluants, irritants.
  - Activités de loisirs (pêche, équitation, sports, jardinage), voyages (acariens tropicaux, pollens...)
  - Mode écologique (oreillers en cosse de sarrasin...)
  - Les NAC : gerbilles, chinchilla, lapins, poissons, iguanes...
  - Les coccinelles (*Harmonia aryxidis*)

Comme tout asthmatique doit avoir une exploration allergologique (Conférence de Consensus, A&A, 2007), il faut savoir que le statut allergique se modifie au fil du temps et qu'il faudra redemander un nouveau bilan allergologique afin de détecter de nouvelles allergies.

Il est recommandé de faire une enquête allergologique :

- Chez tout asthmatique > 3 ans (grade A)
- Chez les enfants < 3 ans, si symptômes respiratoires persistants, et/ou récidivants et/ou sévères et/ou nécessitant un traitement continu, et/ou associés à des symptômes extra-respiratoires d'allergie (alimentaire)

### 4.2. LES OBJECTIFS DU BILAN ALLERGOLOGIQUE

#### 4.2.1. EDUQUER LE PATIENT

L'éducation du patient est essentielle pour :

- Eviter les situations d'exposition massive
- Anticiper, majorer le traitement dans le plan d'action

#### 4.2.2. PROPOSER DES MESURES D'EVICITION ?

Les mesures « faciles » à prendre ?

- Animaux

- Trophallergènes
- Acariens (dans le cadre d'une approche intégrée ++)

Certaines mesures beaucoup plus difficiles...

- Se débarrasser des moisissures environnementales
- L'éviction des pollens
- L'éviction des allergènes professionnels qui implique une collaboration avec médecine du travail ++

#### 4.2.3. LES CAS DES MOISSURES

Il a peu de données dans la littérature évaluant l'effet d'une stratégie de diminution de l'exposition aux moisissures sur le contrôle de l'asthme; 8 études dont 2 randomisées chez l'adulte. La destruction des moisissures entraîne une diminution des symptômes respiratoires (réduction de risque relatif de 36% (IC95 5 à 45%).

On peut proposer, selon l'ampleur, un nettoyage (vinaigre blanc, javel...) ou dans les cas extrêmes, un relogement. Dans ces cas, un diagnostic par le CMEI (<http://www.cmei-france.fr/>) peut être utile. Dans le cas d'un habitat indigne, il faudra faire un signalement auprès de l'ARS de la région <http://www.ars.iledefrance.sante.fr/Habitat-indigne.126884.0.html>.

## 5. LA PRISE EN CHARGE

### 5.1. POUR DISCUTER UNE IMMUNOTHERAPIE ?

Le bénéfice dans l'asthme reste à confirmer.

La voie sublinguale est beaucoup mieux tolérée que la voie sous cutanée.

Elle indiquée dans les asthmes contrôlés mais, pour l'instant, est contre-indiquée en cas de d'asthme sévère ou non contrôlé.

L'utilité chez les patients multisensibilisés est plus discutable.

### 5.2. POUR DISCUTER UN TRAITEMENT PAR OMALIZUMAB (XOLAIR™) ?

#### 5.2.1. EN BREF

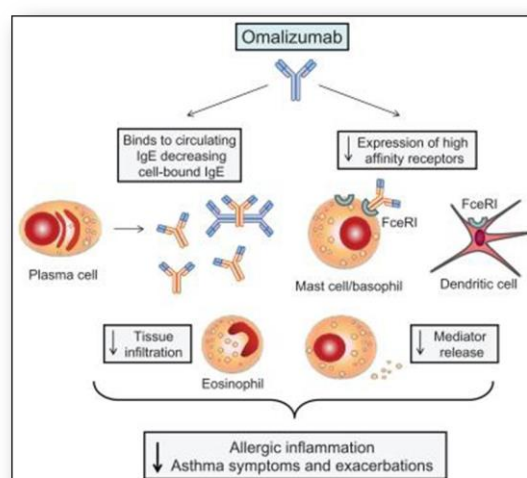
L'omalizumab est un anticorps monoclonal murin de type IgG1 kappa qui a pu être humanisé à 95 %.

Il est administré toutes les 2 à 4 semaines par voie sous-cutanée à une dose dépendant de la concentration sérique d'IgE et du poids du patient, il se lie aux IgE libres circulantes bloquant leur interaction avec leur récepteur de haute affinité.

Chez l'asthmatique allergique, l'omalizumab permet une réduction significative des exacerbations, une amélioration de la qualité de vie et une épargne cortisonique.

Son profil de tolérance est bon.

Ce traitement est plus efficace chez les asthmatiques les plus sévères.



## 5.2.2. L'AMM

Asthme persistant sévère mal contrôlé malgré un traitement optimal avec

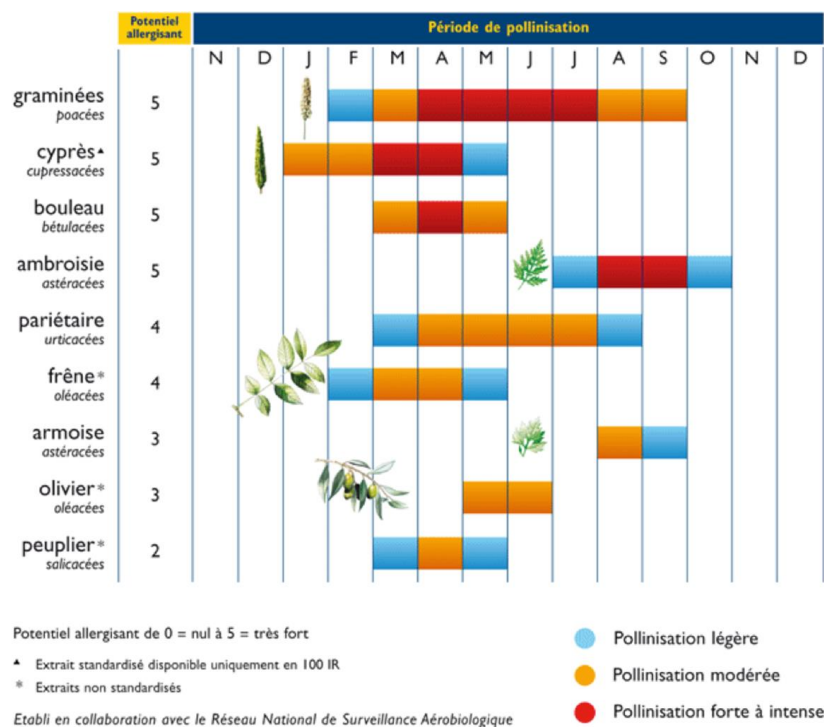
- Un taux d'IgE totales compris entre 30 à 1500 UI/l
- Une sensibilisation à un allergène per-annuel
- Un VEMS < 80%
- Une évaluation après 16 semaines est obligatoire. Sa prescription est réservée aux pneumologues.

## 6. QUELS TESTS POUR LE DIAGNOSTIC D'ALLERGIE ?

### 6.1. COMMENT FAIRE ?

Tout d'abord, un examen clinique recherchera un eczéma, une rhinite ou une conjonctivite. A l'interrogatoire on recherchera

- Des facteurs déclenchant (ménage, maison humide..).
- Une saisonnalité (tableau ci-dessous) → les graminées commencent en hiver !



- Un caractère stéréotypé des manifestations (rhino-conjonctivite ++)
- Des antécédents personnels d'atopie dans l'enfance ou familial

Une exploration allergologique chez tout asthmatique de plus de 3 ans, si elle n'a pas été réalisée, sera faite (Consensus SPLF-SFA 2007).

La NFS pour la mesure du taux d'éosinophiles ou le dosage des d'IgE totales ne sont pas absolument utiles à ce stade.

### 6.2. IL N'Y A PAS D'ATOPIE EVIDENTE A L'INTERROGATOIRE ?

## 6.2.1. ON PEUT FAIRE UN TEST MULTI-ALLERGENIQUE LES TESTS NON QUANTITATIFS DE DEPISTAGE

### 6.2.1.1. LES TESTS MULTI-ALLERGENIQUES

Ce sont les tests du type Phadiatop® (mélange secret 10 – 15 pneumallergènes courants (blatte / latex / moisissures / cyprès ?) et Alatop® qu'il faut envisager...

Allergènes	Stallertest	Alatop	Phadiatop
acariens	d1 (D.Pter)	d1 (D.Pter)	inconnue
animaux	e1 (chat) + e2 (chien épithélium)	e1 (chat) + e5 (chien squames)	
insectes	i6 (blatte)		
graminées	g3 (dactyle)	g2 (chiendent) + g5 (phléole)	
herbacées	w6 (armoise) + w21 (pariétaire)	w1 (ambroisie) + w9 (plantain) + w19 (pariétaire)	
arbres	t3 (bouleau) + t9 (olivier)	t3 (bouleau) + t19 (cèdre)	
moisissures	m1 (alternaria)	m1 (penicillium) + m6 (alternaria)	

### 6.2.1.2. LEUR INTERET

Ils ont une **bonne valeur prédictive négative**. La réponse (en principe) est purement qualitative par OUI/NON. Leur valeur prédictive est variable selon les tests et l'âge. S'ils sont positifs, l'enquête allergologique doit être alors poursuivie.

- Les faux-positifs
  - Un taux élevé d'IgE totales
  - Les réactivités croisées pollens/aliments (mélanges alimentaires)
- Les faux-négatifs :
  - L'absence de l'allergène du mélange
  - Une monosensibilisation
  - Un taux faible d'IgE spécifiques (mauvais producteurs)

## 6.2.2. QUID DES TESTS DE DEPISTAGE MULTI-ALLERGENIQUE QUANTITATIFS ?

Ils sont beaucoup de limites :

- Une mauvaise reproductibilité
- Une faible sensibilité surtout pour les trophallergènes
- Une réponse croisée pollens et trophallergène
- Une interprétation douteuse si IgE élevées

### 6.2.3. LES AUTRES APPROCHES

Le dosage des IgE totales est un mauvais test de dépistage d'allergie chez asthmatique (SPLF 2007). Sa spécificité et sa sensibilité sont de 60-70 %. De ce fait, le dosage n'est pas recommandé en pratique, sauf avant traitement anti-IgE (Xolair™) ou une suspicion d'une aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA)

L'éosinophilie est un marqueur non spécifique de l'asthme allergique et non allergique.

### 6.2.4. IL Y A DES ELEMENTS EVOQUANT UNE ATOPIE

#### 6.2.5. LES TESTS CUTANES

Ils détectent une sensibilisation immunologique IgE médiée et testent 10-15 allergènes en une seule séance.

La réponse est obtenue en 20 min. La taille des TC+ et le nombre de TC+ sont corrélés à clinique (Sensibilité 80 %; spécificité 70-80 %).

Il est nécessaire d'arrêter les anti-H1 (5 jours) et les psychotropes (2 jours). Une trousse d'urgence est obligatoire (0,03% réaction systémique).

Dans ce cas, il faut identifier le(s) allergène(s) à l'aide des tests cutanés. Leur lecture implique des règles précises

- Lecture à 15-20 mn
- A interpréter en fonction des résultats des témoins négatifs (dermographisme ?) et positifs (hyporéactivité cutanée ?)

#### 6.2.6. LES PRICK TESTS NE SONT PAS REALISABLES ?

##### 6.2.6.1. POURQUOI ?

Il n'y a pas d'allergologue, les patients sous anti H1 ou psychotrope, il existe un dermographisme...

##### 6.2.6.2. QUE FAIRE ?

Il y a alors une Indication à faire des tests sanguins d'identification des allergènes (RAST, IgE spécifiques) en fonction de l'interrogatoire.

Il faut savoir que seuls 5 tests sont remboursés.

#### 6.2.7. LES TESTS MONO-SPECIFIQUES

##### 6.2.7.1. IGE SPECIFIQUES

Ils ont une sensibilité et spécificité entre 85 et 95 % et la corrélation : IgE / prick tests est de 90-95 %. Il faut faire attention si IgE totales > 2000 UI/ml (dermatite atopique, parasitose,...) car ils exposent à des faux positifs

##### 6.2.7.2. QUELLE SOURCE ALLERGENIQUE ?

Les IgE natives sont de source allergénique hétérogène provenant de différents composants.

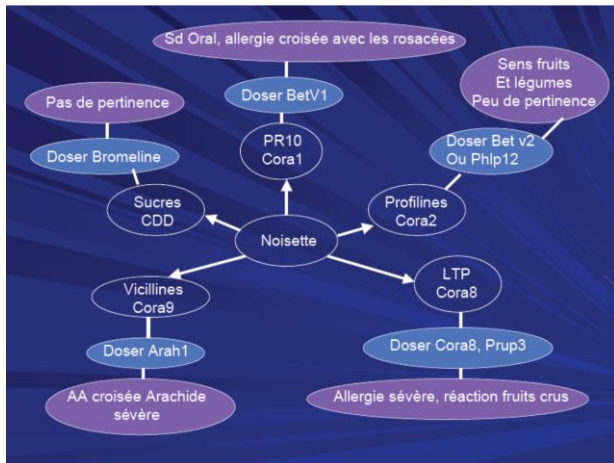
Les tests peuvent utiliser des allergènes natifs, issus de la purification d'extrait total. Les allergènes recombinants sont des protéines mieux caractérisées, standardisées et produites à partir de systèmes amplificateurs (E coli, virus) permettant une production à grande échelle par génie génétique.

#### 6.2.8. ALLERGIES CROISEES ET ALLERGENES MOLECULAIRES ?

##### 6.2.8.1. LE DIAGNOSTIC MOLECULAIRE



C'est une approche moderne de l'allergie. L'allergologue ne parle plus de source allergénique, mosaïque de protéines, mais raisonne à l'échelon de l'allergène vis à vis duquel le patient va



synthétiser des IgE spécifiques. Cette approche séduisante nécessite toutefois une parfaite connaissance des propriétés biochimiques des composants allergéniques de chaque source, pour en déduire leur impact clinique. Ce nouvel outil ne possède pas que des avantages, connaît des limites comme tout autre moyen utilisé pour le diagnostic en allergie alimentaire et ouvre de nombreuses voies d'avenir mais aussi d'interrogation.

Le raisonnement à l'échelon moléculaire est une nouvelle manière d'aborder le diagnostic allergique avec ses avantages et ses limites qui

nécessitent rigueur et méthode. Il devrait permettre une meilleure compréhension des allergies croisées et poly-sensibilisations et d'envisager des régimes d'éviction adéquats.

#### 6.2.8.2. NOUVELLES APPLICATIONS CLINIQUES

Elles permettent l'étude des réactivités croisées, l'appréciation de la sévérité et sont un guide pour la mise en œuvre d'une immunothérapie.

Exemple : Acariens → nDerp1, rDerp2 Ag majeurs ; rDerp10 tropomyosine

Exemple : Aspergillus → asthmes sensibilisés à Aspergillus : rAsp f1, rAsp f3 ; en faveur ABPA : rAsp f4, rAsp f6

#### 6.2.9. LES TESTS IN VIVO ET IN VITRO BASES SUR L'UTILISATION D'ALLERGENES (MAJEURS) RECOMBINANTS

Ils paraissent prometteurs dans les cas difficiles et/ou litigieux, certains de ces allergènes permettant, dans une certaine mesure :

- D'améliorer la qualité des extraits issus des allergènes naturels
- De mieux déterminer la nature pathogène ou non des sensibilisations
- De discriminer les réactivités croisées entre allergènes et les cosensibilisations
- Peut-être, de prédire le risque d'allergie ultérieure à des allergènes croissants
- D'évaluer le risque de réaction grave en fonction du profil de sensibilisation

## 7. EN RESUME

L'allergie est fréquente chez l'adulte asthmatique, quel que soit son âge

Le diagnostic peut modifier la prise en charge, même en cas d'asthme sévère

Le diagnostic est évoqué sur l'interrogatoire, et confirmé par les tests cutanés +/- test sanguins.

Tout test allergologique doit être interprété selon la clinique pour éviter des évictions inutiles.

## ANNEXE : LES ALLERGENES MOLECULAIRES

### 7.1. LES PR10 (BET V 1)

Ils concernent 50 à 90 % des patients allergiques au pollen de bouleau et qui présentent des allergies croisées à la noisette, aux rosacées (pomme pêche cerise), aux apiacées (carotte-céleri), aux fabacées (arachide, soja) et aux actinidiacées (kiwi).

La chaleur et les protéases altèrent les protéines.

### 7.2. LES LTP (PROTEINE DE TRANSFERT LIPIDIQUE - PRUP3)

Protéines très stables, très répandues (végétaux) et non glycosylées (sauf pariétaire)

Réactions sévères aux pêches et autres fruits (rosacées) et sans associations à une pollinose

Allergie décrite surtout pour pêche, pomme, cerise mais aussi maïs, orge, arachide, raisin et chou

Le risque de signes cliniques semble lié à la concentration en IgE et anti LTP

Les LTP sont présentes dans l'enveloppe extérieure des fruits → éplucher le fruit peut réduire l'allergénicité

Résistent bien à la chaleur et aux protéases → symptômes sévères avec les fruits crus, cuits ou modifiés

### 7.3. LES PROFILINES (BET V 2 OU PHL P 12)

Petites protéines du cytoplasme des cellules nucléées, considérées comme allergènes mineurs des pollens et aliments végétaux.

Source de nombreuses réactions croisées qui augmente chez les patients sensibilisés à plusieurs pollens (principalement les graminées)

Forte homologie de structure même entre espèces éloignées → réactions croisées entre pollens mais aussi entre pollen et latex!

Symptômes déclenchés par les agrumes, le melon, la banane, la tomate → marqueurs d'une sensibilisation à la profiline

Syndrome oral le plus souvent, sauf : melon, céleri, orange

### 7.4. LES CCD (CROSS-REACTIVE CARBOHYDRATE DETERMINANT - MUX F3)

Epitope de nature glucidique étudiés principalement parmi les plantes et hyménoptères → 30% de chance de trouver une broméline (+) chez un pollinique ou allergique au venin d'hyménoptère

Epitopes sont très répandus chez un grand nombre de plantes et invertébrés → génèrent des réactions croisées à de nombreux végétaux, au latex, aux hyménoptères et autres invertébrés

### 7.5. L'ALPHA-GAL

L'homme ne possède pas de glycoprotéine portant la séquence terminale « galactose- $\alpha$ 1,3 galactose » → structure «  $\alpha$ -gal » immunogène pour l'homme

Mise en évidence d'une sensibilisation dans une étude sur des sera de patients ayant présenté des symptômes d'HS au cetuximab (Avastin™ - anticorps monoclonal chimérique souris-homme contre le VEGF)

## 7.6. LES PROTEINES DE STOCKAGE (HETEROGENES)

Les cupines : globulines 7 S (Arah1) et globulines 11 S (Arah3)

Les prolamines : albumine 2 S (Arah2) → plus stable et plus importante cliniquement

Concentration maximum dans les graines et les noyaux et des fruits et légumes

Structure stable à la chaleur et aux protéases

Sensibilisation vis-à-vis des protéines de stockage de l'arachide, du soja, des fruits à coque et des graines → marqueur de risque de sévérité des réactions allergiques

Réactivité croisée complexe → des sensibilisations à des fruits à coques et/ou à des graines, sans lien de parenté

## 7.7. LES TROPOMYOSINES (RPEN A1 & RDER P10)

Présentes dans les fibres musculaires du cytosquelette des invertébrés (crustacés, mollusques, insectes, acariens, nématodes) mais aussi chez les vertébrés (cerveau, fibroblastes)

Marqueurs de réactivité croisée entre invertébrés

Homologie de séquence très élevée : au sein d'un même groupe taxonomique les pourcentages d'identité sont très élevés (crustacés) même s'il existe des exceptions

Protéines stables à la chaleur et aux protéases et induisant des réactions allergiques sévères

## 7.8. PARVALBUMINES (GAD C1)

Allergène prépondérant du poisson mais aussi présentes dans les muscles des vertébrés

- Les  $\alpha$ -parvalbumines : poissons cartilagineux (raie, requin, roussette) → réaction croisée possible avec grenouille?
- Les  $\beta$ -parvalbumines : homologie variable (60 à 90%)

Contenus en parvalbumine non homogènes ni entre espèces, ni à l'intérieur d'un même poisson

- Les muscles rouges sont plus pauvres en parvalbumine
- Les muscles de la chair blanche sont plus riches

Protéines stables à la chaleur et à la digestion Engendrent des réactions systémiques !

## 7.9. LES ALBUMINES

Protéines principales du sérum responsables d'associations allergiques → syndrome porc- chat ou œuf- oiseau

Peuvent expliquer réactions croisées entre : Viande – lait – phanères ou Viande de volaille – plumes – œuf

La réactivité croisée est dépendante du degré d'homologie entre les protéines et du degré de modification des protéines par la chaleur