

CAHIER DE

Formation

N° 16

Biologie médicale

Novembre 99

IMMUNO- ALLERGIE (2)



CAHIER DE

Formation

Biologie médicale



Ceci est la VERSION NUMERIQUE des CAHIERS BIOFORMA déjà parus et distribués à l'ensemble des LABORATOIRES D'ANALYSES de BIOLOGIE MEDICALE en FRANCE.

]

TOUT LE CONTENU DE CE FICHER RESTE LA PROPRIETE DE BIOFORMA.
LES DROITS D'AUTEURS SONT PROTEGES A LA B.N.F.

]

Toute reproduction, toute utilisation, partielle ou totale, des textes, schémas et photos de cet ouvrage, sans l'autorisation écrite de BIOFORMA, seront poursuivies devant les tribunaux compétents.

]

Seule une impression pour une copie personnelle (étudiant, interne, biologiste de labm) est permise.



BIOFORMA

CAHIER DE FORMATION

EN IMMUNO-ALLERGIE

Ouvrage réalisé sous la direction de :

Professeur Bernard DAVID, Institut Pasteur, Paris

Professeur Moncef GUÉNOUNOU, CHU de Reims

CAHIER **BIOFORMA**
DE
Formation
version numérique



Cher Confrère,

BIOFORMA a le plaisir de vous présenter le Cahier de Formation de Biologie Médicale numéro 16.

Il complète le précédent cahier en IMMUNO-ALLERGIE, numéro 7, publié en décembre 96 sous la responsabilité des mêmes intervenants.

Ce fascicule apporte un éclairage particulier sur les pathologies courantes liées aux phénomènes allergiques

Il montre la complémentarité des actes de biologie et des actes cliniques dans la formation du diagnostic.

La collaboration praticien-biologiste trouve, là encore, un terrain d'exercice de haut niveau.

Dans le cadre de la formation continue conventionnelle, nous sommes persuadés qu'il est indispensable d'apporter aux Biologistes les éléments de connaissance et de réflexion leur permettant l'abord de pathologies en forte croissance, préoccupantes pour la Santé Publique.

Nous espérons que ce cahier vous permettra une mise à jour de vos connaissances sur ces disciplines.

Nous vous en souhaitons bonne réception et vous prions d'agréer, Cher Confrère, nos confraternelles et cordiales salutations.

Adrien BEDOSSA
Président

PRÉFACE

Le premier cahier de formation en immuno-allergologie a été consacré à la description des mécanismes fondamentaux cellulaires et moléculaires des différentes hypersensibilités qui sont à l'origine des manifestations allergiques ainsi qu'à la présentation de la panoplie des techniques de laboratoire mises à la disposition du biologiste.

Le deuxième cahier a pour objet d'apporter au biologiste un éclairage supplémentaire concernant les aspects cliniques essentiels à l'exercice de la biologie médicale dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques.

Cette réalisation a eu comme souci majeur de mettre en exergue le rôle particulier du laboratoire en fonction des différentes situations pathologiques.

Professeur M. GUÉNOUNOU

Professeur B. DAVID

LISTE DES AUTEURS



- Professeur B. DAVID
Institut Pasteur
Paris
- Professeur C. DUPONT
Hôpital Saint-Joseph
Paris
- Professeur M. GUÉNOUNOU
CHU Robert Debré
Reims
- Docteur M.-T. GUINNEPAIN
Consultation d'allergologie
Institut Pasteur
Paris
- Docteur J. LAURENT
Consultation d'allergologie
Institut Pasteur
Paris
- Docteur F. LAVAUD
CHU
Reims
- Docteur M. PRADAL
Hôpital Sainte-Marguerite
Marseille
- Professeur D. VERVLOET
Hôpital Sainte-Marguerite
Marseille

IMMUNO-ALLERGIE 1999

- LES ALLERGIES ALIMENTAIRES (PROFESSEUR C. DUPONT, DOCTEUR F. LAVAUD).....	11
<i>Approches épidémiologiques, physiopathologie, aspects cliniques, biologie associée, réactions croisées</i>	11
- LES ALLERGIES MÉDICAMENTEUSES (PROFESSEUR D. VERVLOET, DOCTEUR M. PRADAL)	25
<i>Aspects cliniques, physiopathologie, paramètres biologiques éventuels</i>	25
- MANIFESTATIONS ALLERGIQUES CUTANÉES (DOCTEUR M.-T. GUINNEPAIN).....	35
<i>Urticaires allergiques/ non allergiques/ de contact</i>	35
<i>Eczémas allergiques (dont les dermites de contact)</i>	41
<i>Aspects cliniques, physiopathologie, exploration</i>	41
- MANIFESTATIONS ALLERGIQUES RESPIRATOIRES (DOCTEUR J. LAURENT)	49
- ALLERGIES AUX VENINS D'HYMÉNOPTÈRES (PROFESSEUR B. DAVID)	63



Photo : Institut Pasteur

Pollen de graminées

*Approches épidémiologiques, Physiopathologie, Aspects cliniques,
Biologie associée, réactions croisées*

■ I. INTRODUCTION

Les manifestations cliniques liées à l'alimentation ont souvent été attribuées par excès à des phénomènes allergiques en raison de mécanismes physiopathologiques qui sont demeurés longtemps imprécis ainsi que d'outils diagnostiques imparfaits ou incomplets.

Une nomenclature claire des effets pathogènes liés aux aliments a pu être établie, tenant compte de la physiopathologie. On distingue les allergies alimentaires et les intolérances alimentaires.

Les allergies alimentaires sont la conséquence d'une réponse immunitaire à la prise d'un aliment qui se comporte comme un allergène. On parle alors de trophallergène. Elles dépendent des réactions d'hypersensibilité médiées par les IgE et les cellules effectrices du système immunitaire.

Les intolérances alimentaires sont la conséquence de mécanismes non immunologiques et sont dues à des contaminants alimentaires toxiques, bactéries ou moisissures, à des propriétés pharmacologiques de l'aliment, caféine ou glutamates, à des déficiences enzymatiques, à des réactions idiosyncratiques, par exemple par sensibilité individuelle à la tyramine, ou à des désordres psychosomatiques. Dans ce cadre nosologique on parle aussi de fausse allergie alimentaire.

Ne seront abordées dans ce chapitre que les manifestations allergiques liées à l'ingestion d'un trophallergène.

■ II. ÉPIDÉMIOLOGIE

II.1- Prévalence de l'allergie alimentaire

Parallèlement aux habitudes alimentaires, aux modifications de l'alimentation pour des raisons socio-économiques, culturelles ou technologiques, l'apport de trophallergènes est

en constante évolution. De la sorte, les enquêtes épidémiologiques varient dans le temps, aussi bien pour la prévalence de l'allergie que pour celle des aliments en cause.

- Chez l'enfant les enquêtes prospectives des années 80 montraient que des symptômes attribués à une allergie alimentaire étaient signalés par les parents dans 28 % des cas. Ces enfants suivis de 0 à 3 ans ont subi des tests d'éviction et de réintroduction de l'aliment suspect et finalement seuls 8 % ont vu réapparaître les symptômes avec dans la moitié des cas une absence probable de phénomènes IgE dépendants. Parallèlement, une étude suédoise portant sur 1 079 nouveau-nés a retrouvé une sensibilisation aux protéines du lait de vache chez 1,9 % d'entre eux avec prédominance de symptômes cutanés ou digestifs. Au Danemark, la prévalence en est estimée à 2,2 %, aux Pays-Bas 2,8 %, dans l'Ile de Wight 2,5 % et il semble donc que globalement 2,5 % des enfants de moins de 2 ans soient victimes d'une allergie au lait de vache.

Pour les autres allergènes, les données sont moins précises mais il est clair que la prévalence de l'allergie à l'arachide est de 1,3 % en Angleterre pour la population générale, de 0,4 % aux USA et qu'elle est en France la première allergie alimentaire de l'enfant de plus de 3 ans.

L'allergie à l'œuf est également importante chez l'enfant et on estime que 8,4 % des enfants âgés d'un an ont une sensibilisation immunologique aux protéines du blanc d'œuf. D'autres allergènes sont actuellement en émergence : sésame, kiwi et autres fruits de la série latex à savoir banane, avocat et de façon générale les protéines d'origine végétale.

- Chez l'adulte les études de prévalence de l'allergie alimentaire dans la population générale sont moins nombreuses. Aux Pays-Bas en 1994, 10 % d'une population adulte de 1 483 individus décrivaient des réactions cliniques à la prise d'un aliment. Après test de provocation orale la responsabilité de l'aliment ne fut confirmée que dans 2,2 %. Ce chiffre est retrouvé en Angleterre avec moins de 2 % de tests de provocation positifs dans une population de 20 à 50 ans alléguant des symptômes variés consécutifs à un aliment.

Compte tenu de la difficulté des enquêtes épidémiologiques pour affirmer la nature allergique des symptômes décrits, du coût et du temps nécessaire à leur réalisation, les conclusions sur de grands échantillons sont peu nombreuses mais on peut globalement estimer que 1 à 2 % d'une population générale présente une allergie alimentaire prouvée, avec une prévalence légèrement plus élevée chez le jeune enfant.

II.2- Fréquence de l'allergie alimentaire par sexe et tranche d'âge

Les dernières données du CIBCAA, cercle d'investigations cliniques et biologiques en allergologie alimentaire, ont permis en France de préciser qu'il s'agissait d'une entité du sujet jeune. Ainsi 30 % des allergies alimentaires se voient entre 1 et 3 ans avec une légère prédominance masculine (33 % vs 26 %) et seulement 4 à 9 % après 45 ans. Le jeune enfant peut aussi être atteint mais rarement avant 6 mois (1 à 2 %). Dans ce cas c'est l'allergie aux protéines du lait de vache qui est en cause.

II.3- Tableaux cliniques dominants

Il existe un balancement des symptômes en fonction de l'âge.

Les symptômes digestifs puis l'eczéma sont l'apanage du nourrisson. D'autres manifestations cliniques, respiratoires ou anaphylactiques apparaissent après 3 ans.

Chez l'adulte, les symptômes digestifs sont très peu fréquents, par contre le choc anaphylactique alimentaire se voit dans 40 % des cas après l'âge de 60 ans.

L'angio-œdème est rencontré dans 9 % des cas entre 6 et 15 ans, et a son maximum entre 15 et 30 ans avec 23 %.

Pour l'eczéma atopique, on note 88 % d'apparition de 0 à 6 mois, persistance dans 15 % des cas entre 6 et 15 ans et uniquement 6 % après 45 ans.

Les autres tableaux cliniques dominants rencontrés dans l'allergie alimentaire : syndrome de Heiner ou hémosidérose pulmonaire consécutive à l'ingestion de lait de vache, asthme, rhinite, syndrome oropharyngé ou de Lesoff, urticaire, dermatite herpétiforme, maladie cœliaque, cystite hématurique, migraines...

■ III. LES TROPHALLERGÈNES

III.1- Répertoire

Ils sont de mieux en mieux connus grâce aux apports des techniques immunochimiques et biochimiques et de génie génétique. L'obtention d'allergènes recombinants a permis de préciser leur composition biochimique et les séquençages abordent le domaine des réactions croisées. De même, les allergènes majeurs reconnus par plus de 50 % des patients sensibilisés, peuvent être isolés et synthétisés, dans des objectifs diagnostiques ou thérapeutiques.

Cependant, ces données sont en constante évolution. Ainsi, les fluctuations technologiques, les habitudes alimentaires, les pressions médiatiques et économiques modifient l'apport des allergènes alimentaires sur un plan qualitatif et quantitatif. De même, la production d'organismes génétiquement modifiés et la mise sur le marché d'aliments transgéniques peut en modifier considérablement, en bien ou en mal, l'allergénicité. Un exemple récent est celui de l'allergène II S de la noix du Brésil, transféré dans le soja et qui a été mis en cause dans une nouvelle allergénicité de cet aliment.

Même s'il est difficile de comparer entre elles les études compte tenu de variations selon l'âge des patients, les critères diagnostiques ou des biais de recrutement, certains allergènes sont rencontrés de façon préférentielle.

Chez l'enfant, l'œuf, le lait, les légumineuses, arachide et soja puis le poisson viennent en tête suivis de nouveaux allergènes, sésame et fruits de la série latex (kiwi, banane, avocat...).

Chez l'adulte, en France, les chocs anaphylactiques sont surtout liés à l'œuf, puis aux poissons et crustacés, suivis des fruits de la série latex, du lait et de l'arachide.

Une étude suédoise portant sur les allergies respiratoires retrouve que les noix, la pomme et les mollusques sont les plus souvent en cause alors qu'une étude israélienne fait état de sensibilisation prédominante pour la pêche et les prunoïdés, le tournesol, le soja, l'arachide puis le lait et le blanc d'œuf.

Enfin, les études de provocation orale en double aveugle d'Atkins répertorient les crustacés, l'arachide, les œufs la levure de bière et les ombellifères (carotte, céleri).

III.2- Particularités de certains trophallergènes

① Le lait de vache contient 3 allergènes majeurs

- La caséine est composée de 5 fractions basiques et constitue approximativement 80 % des protéines du lait de vache. Les fractions dominantes sont l' α 1 caséine et l' α 8 caséine, de poids moléculaires 27 et 23 kDa.

Parmi les protéines du lactosérum, la β lactoglobuline a un poids moléculaire de 36 kDa et constitue 10 % des protéines, l' α lactalbumine (14,4 kDa) est moins abondante, 5 % des protéines.

D'autres protéines sont présentes en petites quantités : sérum albumine bovine, immunoglobulines, lactoferrine.

L'allergénicité respective de ces fractions protéiques n'est pas clairement démontrée et le répertoire des lymphocytes T réactifs au lait de vache comprend probablement plusieurs clones cellulaires spécifiques d'épitopes divers de la caséine ou des protéines du lactosérum. Par ailleurs, l'existence de certaines d'entre elles dans la viande de bœuf (sérum albumine) ou les produits laitiers (caséine) rend compte de réactions croisées.

Lait de vache	Bétalactoglobuline Caséine, sérumalbumine, Alphalactalbumine
Oeuf de poule	Ovalbumine, ovomucoïde
Poissons	Protéines sarcoplasmiques Allergène M (morue)
Crustacés (crevettes)	Antigène II, antigène I
Viandes	Sérumalbumine Gammaglobulines sériques
Céréales	Albumines, globulines
Légumineuses (pois, haricot, arachide)	Glycoprotéine acide (peanut I)
Ombellifères (allergies croisées)	Antigène(s) connu(s) de petit PM
Fruits (allergies croisées)	Antigènes(s) inconnus(s) (pollen de bouleau)

② Allergènes de l'œuf de poule

Les allergènes majeurs sont contenus dans le blanc œuf. L'ovalbumine (Gal d II) est la protéine la plus abondante (54 %) avec un poids moléculaire de 45 kDa. D'autres allergènes sont rencontrés : ovotransferrine (Gal d I, PM 77 kDa) et ovomucoïde (Gal d III, PM 28 kDa).

L'ovomucoïde a une allergénicité supérieure à celle de l'ovalbumine. Il est composé de 3 domaines principaux de longueur équivalente (60 résidus), les lymphocytes T des patients sensibilisés reconnaissant plusieurs domaines différents donc des épitopes différents.

L'allergénicité du jaune d'œuf est moindre mais expliquerait les réactions croisées entre œuf et chair de poulet et entre œuf et plumes dans le syndrome œuf-oiseau par la présence d' α livétine.

③ Protéines de l'arachide

Deux protéines Ara h I (PM 63,5 kDa) et Ara h II (PM 17 kDa) sont des allergènes majeurs. L'allergénicité peut en être réduite en remplaçant un acide aminé dans un épitope ou en traitant l'arachide par la pepsine. Ces allergènes sont thermostables et certaines huiles peuvent être allergéniques. Il semble que l'allergie aux protéines de l'arachide soit irrémédiablement fixée.

④ Autres allergènes

Caractérisés ou non, certains trophallergènes sont communs entre espèces expliquant des réactions croisées. D'autres protéines sont très proches entre espèces d'une même famille animale ou végétale. Ainsi il n'est pas surprenant qu'il y ait une réaction croisée au sein de la famille des crustacés, crabe, crevette, langouste, ou de la famille des prunoïdés, pêche, abricot, prune.

Dans certains cas cependant, la relation n'est pas évidente et des réactions croisées existent entre noisette, noix, arachide et pistache, ou entre pomme, pêche, poire et cerise, ou encore dans les fruits de la série latex avocat, kiwi, banane, châtaigne, sarrasin.

Parfois même les réactions croisées se font entre des allergènes de nature foncièrement différente comme pomme (trophallergène) et pollen de bouleau (pneumallergène) ou latex (allergène de contact et pneumallergène) et fruits, ou entre acariens et mollusques par l'hémocyanine, métalloprotéine de 12 à 60 kDa, ou encore dans le syndrome porc-chat.

Ceci témoigne de communautés antigéniques parfois très restreintes et d'épitopes communs ou voisins. A l'avenir, il faudra certainement raisonner en terme d'allergène et non en terme d'espèce animale ou végétale. Par exemple, il convient de globaliser les allergies aux albumines, ou les allergies aux profilines, ces dernières expliquant les réactions cliniques des pollens de bouleau et des pommes, ou d'allergie à la chitinase, expliquant les réactions croisées latex-fruits.

■ IV. MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Des antigènes intacts ou partiellement digérés traversent la barrière muqueuse intestinale et rencontrent le tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT), réseau immunitaire extrêmement évolué qui protège contre les agents pathogènes ingérés et prévient les réactions immunes envers les antigènes nutritionnels.

La capacité de l'intestin de ne pas réagir en présence d'antigènes nutritionnels, qui pourtant traversent la muqueuse intestinale, est considérée actuellement comme le résultat d'un phénomène actif, la tolérance orale. Celle-ci est un état de non-réponse immunologique systémique aux antigènes protéiques, spécifiques à l'administration orale de ces antigènes.

L'allergie alimentaire est une réponse immunitaire aberrante à l'administration orale d'antigènes alimentaires. La réactivité clinique est alors le témoin d'un déséquilibre, le processus allergique prenant le pas sur le phénomène de tolérance orale.



IV.1- Particularités de l'épithélium digestif

IV.1.1- La fonction immune des entérocytes

L'entérocyte est le lieu de passage des IgA dimériques vers la lumière intestinale. De plus, la cellule M du dôme folliculaire et l'entérocyte, comme les macrophages et les cellules dendritiques, jouent un rôle dans la présentation de l'antigène. Les cellules épithéliales de l'intestin grêle expriment les molécules MHC de classe II ce qui suggère une fonction de présentation de l'antigène. Chez l'homme, les molécules de classe II, absentes de l'épithélium pendant le développement fœtal et la période néonatale apparaissent à la surface entérocytaire une semaine après la naissance. L'expression, maximale vers l'âge de un mois, reste relativement faible, limitée à l'intestin grêle, mais peut être augmentée dans certaines situations pathologiques comme la maladie cœliaque.

Les cellules M, entérocytes transformés sous l'action des lymphocytes de la plaque de Peyer, sont dépourvues de lysosomes et capables d'endocytose. Elles transportent des macromolécules ou des micro-organismes jusqu'au tissu lymphoïde sous-jacent sans les dégrader et possèdent de nombreux prolongements membranaires entourant des lymphocytes intra-épithéliaux, des lymphocytes B et des mastocytes.

- ① Passage de l'allergène à travers la muqueuse intestinale
- ② Couplage de l'allergène à une cellule présentatrice (APC) stimulant la production de cellules T mémoires ou effectrices
- ③ Les cytokines produites activent les éosinophiles ou induisent la synthèse d'IgE spécifiques par les plasmocytes
- ④ Les mastocytes des organes cibles (peau, bronches) captent les IgE spécifiques
- ⑤ La réintroduction de l'allergène provoque une libération de médiateurs mastocytaires entraînant les symptômes de l'allergie

(D'après P.A. Eigenmann et H.A. Sampson)

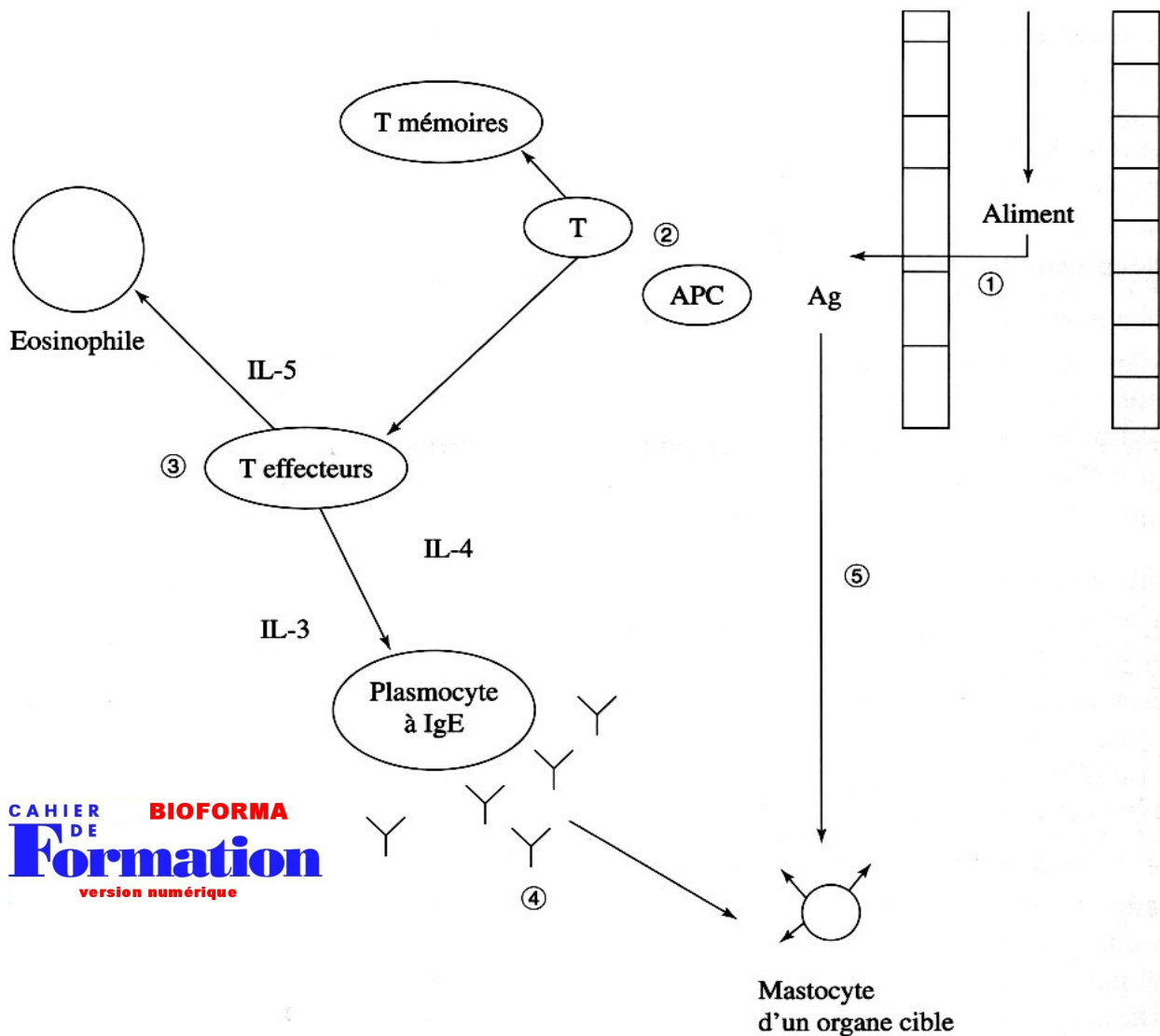


Figure 1 : Représentation schématique des mécanismes de l'allergie alimentaire.

IV.1.2- La présentation de l'antigène

C'est préférentiellement au niveau des cellules M que s'effectue le passage de l'antigène, également possible en tout point de l'épithélium intestinal. Dans la sous-muqueuse, l'antigène est phagocyté par une cellule lymphoïde ou absorbé par des macrophages ou des cellules dendritiques.

Après avoir capté l'antigène dans l'épithélium intestinal, les cellules dendritiques migrent à travers la sous-muqueuse vers les nodules lymphoïdes mésentériques où elles entrent en interaction avec les lymphocytes T.

IV.1.3- Rôle de la perméabilité intestinale

L'étude de l'absorption des macromolécules protéiques *in vivo* à l'aide d'ovalbumine, de bêta-lactoglobuline et d'alpha-lactalbumine humaine montre que chez l'enfant, il n'y a pas de relation entre le passage de ces macromolécules dans la circulation sanguine et la survenue ou non de symptômes cliniques. L'absorption des macromolécules protéiques est un

phénomène constant, quantifiable au niveau de l'entérocyte normal. Elle est accentuée dans certaines situations comme l'allergie aux protéines du lait de vache (PLV). Le passage de protéines alimentaires intactes au travers de la barrière intestinale, contribue à l'établissement d'un état de tolérance ou d'exclusion immunologique selon qu'il s'accompagne ou non de manifestations cliniques.

IV.2- Mécanismes de l'allergie alimentaire

IV.2.1- La réaction allergique

Les mécanismes de l'allergie de type 1, dépendant principalement de l'existence d'IgE spécifiques, sont volontiers en cause en cas d'allergie alimentaire. Toutefois la diversité des tableaux biologiques suggère que d'autres mécanismes peuvent être impliqués. Les IgE, sont indétectables chez le petit enfant lorsque les manifestations digestives de l'allergie alimentaire dominent. L'allergie alimentaire apparaît d'ailleurs chez le jeune enfant moins comme une réactivité réaginique que comme une insuffisance de tolérance digestive de peptides tolérés chez les sujets sains. Ce phénomène suggère donc, en marge ou en association avec l'hypersensibilité réaginique, une insuffisance de tolérance orale.

L'allergène qui entre dans l'organisme au travers du tractus gastro-intestinal, interagit avec 4 groupes cellulaires, les cellules présentatrices de l'antigène, macrophages et cellules dendritiques, les lymphocytes T et B et les mastocytes. Ces interactions aboutissent à la production d'IgE spécifiques cytophiles à l'origine de la libération de médiateurs responsables des manifestations cliniques (voir fascicule précédent).

IV.2.2- Les lymphocytes de la réaction allergique

Le rôle des lymphocytes T et B et des anticorps, tous potentiellement impliqués dans la réaction allergique, a été abordé par l'établissement de lignées de cellules mononucléées périphériques de patients atteints d'allergie aux PLV stimulées par l'•s1-caséine, allergène majeur du lait de vache. Ces lignées ont révélé d'une part un taux élevé de lymphocytes T CD8+ et d'autre part une sécrétion d'interféron gamma aussi bien que d'IL-4.

Les lymphocytes T CD8+ spécifiques de l'•s1-caséine comme des lymphocytes T CD4+ sont sensibilisés par la stimulation par l'•s1-caséine chez les enfants allergiques aux PLV. Les deux types cellulaires pourraient donc jouer un rôle dans l'initiation, la progression et/ou la guérison de l'allergie aux PLV. La réponse lymphocytaire CD8+ semble particulière aux patients allergiques aux PLV. Seules des lignées CD4 réactives à l'allergène sont observées dans le cas d'allergie aux acariens, au pollen ou à l'œuf.

IV.2.3- Les déterminants antigéniques des lymphocytes T et B

La localisation des déterminants de l'•s1-caséine a été recherchée chez la souris. Seules des régions limitées sont reconnues par les lymphocytes T. L'intensité de la réaction varie également selon le déterminant. Ces déterminants antigéniques pourraient présenter des séquences peptidiques communes.

Les épitopes des lymphocytes B sont les régions restreintes de la molécule antigénique reconnues par les sites de combinaison ou paratopes des immunoglobulines. Ils sont composés de 15-22 acides aminés. L'utilisation de peptides synthétiques chez des patients allergiques a montré qu'une seule région limitée de l'•s 1-caséine (181-199) a été reconnue

par les IgE. Par contraste, les déterminants reconnus par les immunoglobulines G (IgG1 et IgG4) étaient répartis de façon beaucoup plus extensive sur l'ensemble de la molécule d'α₁-caséine.

Divers types de relations sont nécessaires dans l'interaction entre les lymphocytes T et B, comme la communauté d'épitopes. L'utilisation chez la souris de peptides synthétiques chevauchants de la caséine a montré que ceux qui contiennent les déterminants T et B de la caséine induisent de nombreux anticorps interagissant avec la protéine native.

La plupart des peptides n'induisant pas de réponse anticorps ne contiennent pas de déterminant T. La présence contiguë de déterminants T et B sur un antigène pourrait favoriser l'induction d'une réponse anticorps.

IV.2.4- La modulation de la réaction allergique par la manipulation des déterminants des cellules T

Pour réduire l'allergénicité des composants alimentaires, il est possible de digérer les protéines antigéniques avec une protéase, qui dégrade les déterminants antigéniques. Cette manipulation est à la base de formules alimentaires infantiles à base de PLV disponibles sur le marché. Ces produits ne préviennent pas toujours une réaction allergique, ce qui souligne l'importance de stratégies alternatives. L'une d'entre elles pourrait être la fabrication de protéines modifiées par mutagenèse dirigée sur certains sites.

Il est généralement accepté que la réponse des cellules T est inhibée par des analogues du peptide antigénique présentant une substitution au niveau de la séquence impliquée dans le contact avec le récepteur des cellules T (TCR). Ces analogues appelés antagonistes sont un outil nouveau et puissant dans une approche spécifique de l'antigène au cours des affections allergiques ou auto-immunes.

IV.3- La tolérance orale

La tolérance orale est la tolérance immune périphérique induite par l'antigène ingéré oralement : l'administration orale préalable de l'antigène réduit la réponse aux manœuvres de sensibilisation.

IV.3.1- Les cellules de la tolérance orale

La tolérance orale, qui semble propre au système muqueux, est probablement le résultat de l'interaction des diverses cellules du GALT, de l'épithélium aux lymphocytes intra-épithéliaux ou de la lamina propria. La nature des lymphocytes impliqués dans la tolérance orale reste pour l'instant mal connue. Chez la souris, le transfert de sous-populations lymphocytaires (CD4⁺) de souris tolérisées oralement à des souris immunodéficientes (SCID, nude), induit une tolérance orale.

L'administration orale d'antigènes chez la souris permet d'analyser l'inhibition sélective de la réponse Th-1 par opposition à la réponse Th-2. L'administration orale de faibles doses de caséine induit l'expression de cellules spléniques sécrétant de l'IL-2 et de l'IFN γ mais non de l'IL-4, de l'IL-10 ou du TGF β . L'administration orale de fortes doses d'antigènes réduit considérablement la production d'IL-2 et d'IFN γ .

Le rôle des lymphocytes T CD8+ dans l'induction de la tolérance orale est également possible. La plupart des lymphocytes T CD8+ reconnaissent les antigènes endogènes dans le contexte de MHC de classe 1. Les autres sont impliqués dans la protection de l'hôte contre les affections virales et dans la réaction du greffon contre l'hôte. Les lymphocytes T CD8+ jouent un rôle important de régulation négative du système immunitaire. Les clones cellulaires de lymphocytes T CD8+ chez l'animal expérimental tolérisé pour la caséine produisent des quantités considérables de TGFP β , par opposition aux animaux témoins, suggérant qu'ils puissent participer à l'induction d'une tolérance orale au travers d'une suppression active (voir infra).

IV.3.2- Les mécanismes cellulaires

Trois mécanismes cellulaires sont impliqués dans la tolérance induite envers les antigènes, l'anergie clonale, la suppression active et la délétion clonale.

L'anergie est un état de non-réponse des lymphocytes T caractérisé par l'absence de prolifération, de production d'IL-2 et la diminution de l'expression des récepteurs de l'IL-2. La suppression active est un état de non-réponse lymphocytaire T induit par l'action de cellules régulatrices sécrétant des facteurs inhibiteurs comme le TGFP β et l'IL-10, à la suite d'une stimulation spécifique de l'antigène.

Lors de la délétion clonale les cellules sont détruites sélectivement via un mécanisme spécifique comme l'apoptose.

La tolérance orale serait due à un phénomène d'anergie ou de suppression active, en fonction notamment de la quantité d'antigènes ingérée. Des petites doses d'antigènes favoriseraient la suppression active et les fortes doses une anergie.

Chez la souris, l'ingestion ad libitum de caséine induit une tolérance orale par un mécanisme d'anergie. Dans ce modèle, les lymphocytes T CD4+ plus des souris tolérantes inhibent l'activité helper des lymphocytes CD4+ intacts. Les diverses formes de tolérance orale ne sont pas mutuellement exclusives et peuvent survenir de façon simultanée.

IV.3.3- Structure et quantité des antigènes

La relation entre la structure des antigènes et l'induction d'une tolérance orale est recherchée notamment par l'administration de certaines protéines dénaturées et de peptides qui semblent induire une tolérance de la protéine native. Il est possible qu'à l'opposé certains déterminants de la molécule allergénique soient de puissants stimulants de la réaction allergique et peu ou pas efficaces pour l'induction d'une tolérance orale. L'utilisation de peptides sélectionnés dans l'institution d'une tolérance orale reste actuellement toutefois du domaine expérimental.

IV.4- La muqueuse au cours de la réponse allergique

Après la première phase de mémorisation, la nature de la réaction allergique déclenchée par l'ingestion de l'allergène varie selon les sujets et les âges.

L'allergie de type 1, faisant appel aux IgE et à l'activation des mastocytes, ne domine pas durant la première année de vie et lorsque les manifestations cliniques sont essentiellement digestives. Ceci change lorsque l'enfant grandit et lorsque s'associent des manifestations

générales (anaphylaxie) ou cutanées (dermatite atopique). C'est alors la reconnaissance spécifique de l'antigène par les fragments Fab des IgE liées aux récepteurs de haute affinité présents à la surface des mastocytes et des basophiles qui déclenche la libération des médiateurs.

IV.4.1- Processus inflammatoire

Le contact allergique libère de l'histamine (mise en évidence sur des biopsies de muqueuse duodénale prélevée chez des enfants allergiques). Cette libération pourrait être liée à l'activation des mastocytes muqueux et s'accompagner de celle de protéases. Au cours des processus inflammatoires intestinaux, la libération de PAF est suffisante pour que ce médiateur puisse être dosé dans les selles. L'action du PAF sur la motricité intestinale, partiellement relayée par les radicaux libres et les prostaglandines E2 est en partie responsable de l'accélération des phénomènes moteurs au cours de la diarrhée.

IV.4.2- Processus sécrétoire

Les kinines, libérées par les cellules immunitaires de la sous-muqueuse au cours de l'inflammation pourraient augmenter la sécrétion hydro-chlorée intestinale.

L'anaphylaxie intestinale augmente la décharge de mucine par les cellules caliciformes. La décharge d'histamine par les mastocytes augmente la libération de mucus. La production de cytokines et d'histamine au cours de la réaction inflammatoire est aussi susceptible d'augmenter la production de mucus par les cellules caliciformes. Les complexes immuns eux-mêmes pourraient agir directement sur la cellule à mucus.

D'autres substances sécrétées par les lymphocytes T activés au cours de la réaction immunitaire de la diarrhée peuvent au contraire diminuer la sécrétion hydro-chlorée par les cellules cryptiques : l'excrétion chlorée induite par la toxine cholérique sur des cellules cryptiques est significativement diminuée par le traitement préalable de ces entérocytes par de l'interféron gamma.

IV.4.3- Processus cytotoxique

Dans les phénomènes de toxicité entérocytaire, les spécificités HLA de classe II pourraient intervenir, notamment chez les sujets porteurs de certains déterminants HLA-DR. L'interféron gamma, produit par les lymphocytes intestinaux au cours de l'inflammation module l'expression des antigènes de membrane ainsi que les récepteurs des IgA et des IgM sur la membrane apicale des entérocytes. La libération de cytokines telles que le TNF α et l'interféron gamma par la stimulation lymphocytaire exerce un effet cytotoxique sur des cellules épithéliales intestinales en culture. Une libération de TNF α est mise en évidence au niveau des cellules mononucléées périphériques par le contact avec des PLV. Cette libération est retrouvée par dosage dans les selles au cours de tests de provocation alimentaires lors de l'allergie aux PLV, confirmant que l'activation des cellules mononucléées pourrait être responsable au moins en partie des lésions histologiques de l'allergie alimentaire.

V.1- Diagnostic clinique

L'interrogatoire et l'anamnèse ont une place capitale. Il convient de préciser en particulier :

- le type de symptômes
- leur chronologie par rapport à la prise alimentaire
- leur reproductibilité et leur fréquence
- la quantité d'aliment nécessaire à leur apparition
- les facteurs aggravants ou concomitants (effort, déséquilibre alimentaire, prise médicamenteuse, colopathie...)



V.2- Tests cutanés

Ils sont faits par prick-tests, ils doivent être interprétés par un allergologue expérimenté. Des extraits alimentaires glycerinés sont disponibles pour une gamme d'aliments très complète auprès des différents laboratoires d'extraits allergéniques. Cependant, il n'existe pas d'extraits standardisés et des variations considérables se voient entre fournisseurs.

Leur valeur prédictive positive est faible et leur valeur prédictive négative bonne. Ils ne sont utiles que dans l'allergie IgE dépendante et leur positivité témoigne uniquement d'une sensibilisation à IgE pour le trophallergène en cause.

Les tests intradermiques et les scratch-tests n'ont pas leur place en diagnostic usuel de l'allergie alimentaire.

V.3- Autres tests cliniques

Les régimes d'éviction doivent être interprétés avec prudence. Lorsqu'une relation évidente de cause à effet est dépistée entre un symptôme et un trophallergène et qu'il s'agit d'une monoallergie, l'aliment doit être soustrait du régime ce qui confirme le diagnostic et assure le traitement de la pathologie allergique.

Les Tests de provocation (Test labial et Test de provocation orale en double aveugle contre placebo) doivent être effectués en milieu médical sous stricte surveillance et les symptômes cliniques objectifs et subjectifs sont notés.

Chez le jeune enfant, la plus grande prudence sera de mise.

V.4- Diagnostic biologique

Repose sur le dosage des IgE spécifiques pour les aliments, avec de nombreuses techniques : RAST®, CAP-RAST® ou ELISA. Leur valeur diagnostique est au mieux comparable à celle des tests cutanés. Ils ne sont pas faits de première intention. Les tests cutanés sont en général préférés par l'allergologue en raison de leur meilleure valeur prédictive et d'une réponse immédiate.

Le dosage des IgE spécifiques trouve sa place lorsque les tests cutanés sont impraticables, par exemple dans un eczéma aigu ou en cas de dermographisme ou de prise médicamenteuse.

teuse. Le dosage des IgE totales n'a pas d'intérêt dans le diagnostic positif d'une allergie alimentaire. Il ne serait utile que pour dépister un terrain atopique.

Reste la question des tests multi allergéniques, soit par dosage global, le Trophatop®, qui donne une réponse uniquement qualitative, positive ou négative, soit par dosage séparé Matrix®, Mast-cla®, RAST fx®. Ces tests peuvent trouver leur intérêt en dépistage et en épidémiologie ou chez le très jeune enfant où on hésitera à pratiquer des tests cutanés. Là aussi leur utilisation est réduite, la préférence allant vers les tests cutanés.

Les autres tests (tests de prolifération lymphocytaire et de TDBH) ne peuvent être recommandés dans le diagnostic d'une allergie. Leur valeur diagnostique n'a pas été prouvée.

■ VI. CONCLUSION

L'allergie alimentaire pourrait résulter d'un déséquilibre entre une réaction allergique et les mécanismes de tolérance, phénomène actif propre aux antigènes ingérés par voie digestive. Le caractère essentiellement transitoire de cette affection chez l'enfant pourrait témoigner de la mise en place de cette tolérance.

Le diagnostic de l'allergie alimentaire repose sur un arbre décisionnel qu'il convient de respecter afin d'éviter des diagnostics erronés, par excès ou par défaut, qui pourraient impliquer de lourdes conséquences diététiques ou psychosociales.

Aspects cliniques, physiopathologie, paramètres biologiques éventuels

■ I. INTRODUCTION

L'allergie médicamenteuse occupe une place de plus en plus importante en pratique médicale quotidienne. On estime à près de 15 % la fréquence de ces réactions dans une population adulte tout venant ayant des antécédents d'allergie médicamenteuse. Ailleurs, il est classique d'évaluer la fréquence de celle-ci à 5 %. Cette fréquence est en fait extrêmement variable en fonction des différentes molécules étudiées. La difficulté tient au manque de preuves permettant d'affirmer la nature allergique d'un accident médicamenteux: On retiendra la fréquence et la gravité des accidents dus à la pénicilline (1 accident allergique pour 1 000 administrations).

Les mécanismes à l'origine de ces manifestations sont complexes et souvent inconnus. En effet, si les quatre types d'hypersensibilité sont susceptibles d'être incriminés au cours d'une intolérance médicamenteuse, d'autres mécanismes peuvent être impliqués tels que la photosensibilisation (sulfamides, prométhazine,...), l'histaminolibération non immunologique (produits de contraste iodés, polymyxines,...), ou l'activation du complément. Il reste donc difficile d'établir avec une grande précision le diagnostic et la règle en matière d'allergie médicamenteuse est « qu'il n'y a pas de règle générale ». C'est la connaissance précise pour chaque classe de médicaments des effets possibles, des mécanismes et des moyens de diagnostic qui permet de résoudre le problème posé.

■ II. ALLERGIE MÉDICAMENTEUSE ET PATHOLOGIE IATROGÈNE

Il importe de bien distinguer l'allergie médicamenteuse des autres effets indésirables de la thérapeutique. Certains n'ont aucune ressemblance avec l'allergie :

- les effets toxiques sont connus et reproductibles ;
- l'intolérance est une réaction anormale par son intensité, secondaire à la prise d'une dose minimale (réaction quantitativement anormale par rapport à la dose utilisée) ;

- l'idiosyncrasie correspond à une sensibilité anormale, génétiquement contrôlée à une substance définie (tares érythrocytaires par exemple) ;

- les effets secondaires sont nombreux et faciles à distinguer de l'allergie médicamenteuse.

D'autres peuvent s'en rapprocher cliniquement bien que les mécanismes diffèrent :

- phénomène de Jarisch-Herxheimer : libération de toxines survenant lors de lyse brutale d'un grand nombre d'agents infectieux, due à une dose trop importante d'antibiotiques ;

- phénomènes anaphylactoïdes : libération d'histamine contenue dans les cellules-cibles par action directe, non immunologique, de substances dites histamino-libératrices ;

- choc colloïdal ou syndrome de Hoigné : dû à l'administration intraveineuse involontaire de produit retard en suspension (troubles neurologiques prédominants) ;

- éruptions diverses : favorisées par exemple par la rencontre d'un virus (mononucléose infectieuse) et d'un médicament (ampicilline).

■ III. MÉCANISMES

III.1- Difficultés d'identification des déterminants antigéniques responsables

Les difficultés d'identification des déterminants antigéniques responsables tiennent à plusieurs raisons :

- Caractère allergique des symptômes cliniques : aucune symptomatologie et aucune forme anathomopathologique des lésions créées n'est véritablement spécifique de l'allergie.

- Responsabilité d'un médicament sous sa forme native : c'est le cas des grosses molécules (ACTH, insuline, sérums). La plupart des petites molécules doivent, pour être allergisantes, se coupler à des protéines porteuses.

- Responsabilité du médicament sous forme de métabolites : on peut citer l'exemple de la pénicilline dans laquelle existe un déterminant majeur qui est le groupe pénicilloyl, et des déterminants mineurs : les produits de dégradation, de réarrangement ou de condensation de la pénicilline sont multiples et peuvent induire une réponse immunitaire et des manifestations allergiques. En dehors de la pénicilline, les connaissances des métabolites des médicaments susceptibles d'entraîner des allergies sont très faibles.

- Produits de dégradation *in vitro*, contaminants et additifs : dans le cas de la pénicilline, on note l'existence d'impuretés protéiques allergisantes, une tendance à la polymérisation. La présence de colorants, de conservateurs (sulfites, colorants azoïques, parabens, éthylène diamine, propylène glycol, oxyde d'éthylène) peut être responsable de réactions générales ou d'accidents cutanés de contact.

III.2- Facteurs de risques

Ils sont dans l'ensemble mal connus en dehors du fait qu'un sujet ayant présenté un accident allergique lors de l'absorption d'un médicament présentera souvent, mais non constamment, un nouvel accident lors de la prise réitérée du médicament.

- Age : classiquement rare chez l'enfant, c'est la tranche d'âge 20-50 ans qui semble la plus exposée aux accidents allergiques médicamenteux.
 - Sexe : il existe une très nette prépondérance féminine d'allergie à certaines molécules (myorelaxants, thiopenthal, chymopapaïne).
 - Atopie : les controverses observées dans la littérature à ce sujet sont dues à la définition même de l'atopie. Si celle-ci repose sur la présence des tests cutanés aux pneumallergènes ou d'un Phadiatop positifs, l'atopie n'est pas en général un facteur de risques d'allergie médicamenteuse (exception : latex, chymopapaïne). Par contre, celles-ci peuvent intervenir en tant que facteur aggravant de certaines réactions.
 - Mode d'administration : la voie intraveineuse semble être la plus grande pourvoyeuse d'accidents anaphylactiques graves. Cependant, toutes les voies d'administration, la dose, le nombre de médicaments prescrits jouent également un rôle dans l'apparition de phénomènes allergiques.
- Les facteurs métaboliques : phénomènes de nature enzymatique contrôlés génétiquement (cytochrome P450, conjugaison,...).

III.3- Différents types de réactions immunologiques

a) Mécanismes d'hypersensibilité immédiate (type I)

Ces mécanismes IgE dépendants sont en cause dans les réactions aux extraits utilisés en désensibilisation spécifique, aux grosses molécules (ACTH, insuline, chymopapaïne), aux petites molécules (pénicilline, myorelaxants, thiopenthal, quinine, formaldéhydes, oxyde d'éthylène). En dehors des exemples cités, il n'existe pas, le plus souvent, de preuves formelles.

b) Mécanismes de cytotoxicité (type II)

Ils peuvent être liés à :

- une réaction entre anticorps circulant et un médicament lié à une cellule-cible (anémies hémolytiques induites par les β -lactamines) ;
- la fixation d'immuns complexes sur les cellules-cibles et l'action du complément (anémies hémolytiques induites par la rifampicine) ;
- un mécanisme auto-immun (anémies hémolytiques induites par l'a-méthyl dopa).

c) Mécanismes de type Arthus (type III)

Les mécanismes de type Arthus impliquant les IgG et les IgM, sont responsables de la maladie sérique (streptomycine, pénicilline, céphalosporines).

d) Mécanismes à médiation cellulaire (type IV)

Les eczéma de contact médicamenteux (manipulation de sulfamides, streptomycine) sont un exemple d'hypersensibilité à médiation cellulaire fréquemment rencontré.

e) Autres mécanismes possibles

Les autres mécanismes en cause connus sont :

- la photosensibilisation, par deux mécanismes différents : phototoxicité (chlorothiazide, sulfamides, phénothiazines) ou photoallergie (prométhazine, sulfamides locaux ou généraux).

- l'histamino-libération non immunologique telle qu'elle peut être induite par les produits de contraste iodés, les iopacés, la polymyxine.
- le rôle du complément, en dehors du mécanisme de type Arthus : anaphylaxie liée à un anticorps fixant le complément, activation du complément par les produits de contraste iodés.
- les mécanismes mettant enjeu les métabolites de l'acide arachidonique. Ils sont évoqués pour expliquer l'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

■ IV. MÉTHODES D'EXPLORATION CLINIQUE

IV.1- L'interrogatoire

Il doit rester un élément majeur du diagnostic. Une des règles en matière d'allergie médicamenteuse est qu'il n'y a pas de règle générale, Il est donc essentiel, pour un interrogatoire habituellement qualifié de « policier », de définir avec précision les manifestations cliniques (choc anaphylactique, urticaire, bronchospasme, etc.), le mode d'apparition, la latence entre l'absorption du médicament et l'apparition des manifestations. Le concept d'imputabilité doit permettre d'analyser avec rigueur ces différents éléments.

L'imputabilité intrinsèque définit la relation de cause à effet entre un médicament pris par un malade et la survenue d'un événement clinique ou paraclinique déterminé. L'imputabilité extrinsèque ne concerne que les données bibliographiques. Elle repose sur 7 critères répartis en deux groupes : chronologiques et sémiologiques.

Les critères chronologiques concernent l'administration du médicament, l'évolution à l'arrêt du médicament et la réadministration du médicament.

Les critères sémiologiques concernent la sémiologie proprement dite, l'existence d'un facteur favorisant, d'une autre explication non médicamenteuse, d'un examen complémentaire spécifique fiable en faveur du rôle causal du médicament dans la survenue de cet événement (positif, négatif, non disponible).

C'est l'association des scores chronologiques et sémiologiques qui permet d'obtenir un score **d'imputabilité intrinsèque** de 10 (exclue) à 14 (très vraisemblable).

IV.2- L'étude des facteurs de risque

Comme indiqué précédemment, cette étude permet de recueillir des données très fragmentaires tels que l'âge, le sexe ou l'atopie.

L'atopie est trop fréquemment invoquée en tant que facteur de risque. En fait, ceci est seulement démontré pour les dextrans, l'oxyde d'éthylène, la chymopapaine et le latex. Certaines études font jouer un rôle au groupe HLA. C'est ainsi que l'on observerait plus fréquemment le groupe HLA DQW2 dans les asthmes à l'aspirine, le groupe HLA B7, DR2, DR3 dans l'allergie à l'insuline et le groupe HLA DRW2, DRW3 dans l'allergie à la d-pénicillamine. Les personnes atteintes du SIDA ont un risque accru d'intolérance aux sulfamides et aux quinolones notamment.



Tests d'hypersensibilité immédiate.

■ V. TESTS METTANT EN ÉVIDENCE UN MÉCANISME D'HYPERSENSIBILITÉ IMMÉDIATE

V.1- Tests cutanés

Antibiothérapie : le principal exemple est celui de la **pénicilline et de ses dérivés**. Les tests cutanés peuvent être réalisés en scratch, pricks ou intradermique avec le déterminant majeur (benzylpénicilloyl-polylysine 6.10^{-5} M) ainsi qu'avec un mélange de déterminants mineurs (benzylpénicilline G 10^{-2} M, acide benzylpénicilloïque, etc.). L'incidence des tests cutanés positifs varie selon les séries de 4,3 à 91 % (ceci étant lié à la durée de vie des anticorps extrêmement variable d'un sujet à l'autre). Dans le même cadre, on peut citer la bacitracine, les cyclines, les macrolides, la rifampicine, les sulfamides pour lesquels ont parfois été observés des tests cutanés positifs en immédiat.

Anesthésie générale : Les **myorelaxants ou curares** sont employés afin d'obtenir un relâchement musculaire nécessaire à l'intubation, la ventilation assistée et la chirurgie notamment digestive. Les tests cutanés sont réalisés en pricks ou en intradermique avec une sensibilité et une spécificité à peu près équivalentes. Ils permettent le diagnostic d'une allergie aux curares responsable d'accidents anaphylactiques peropératoires.

Par ailleurs, les tests cutanés ont également leur place dans le diagnostic de l'allergie aux barbituriques (thiopenthal), aux morphiniques (fentanyl par exemple), au propofol, au dro-

péridol, aux gélatines fluides et enfin, au latex des gants de chirurgien responsables de chocs anaphylactiques peropératoires.

Chimiothérapie anticancéreuse : elle constitue un domaine de la thérapeutique également concerné par les accidents allergiques. Deux produits sont responsables d'accidents IgE dépendants : le cisplatine et la cytarabine, dans ces deux cas ont été observés des tests cutanés positifs.

Les enzymes, utilisées en thérapeutique, sont également impliquées dans l'allergie médicamenteuse. La chymopapaïne injectée localement dans le traitement des hernies discales et la streptokinase thrombolytique sont responsables de chocs anaphylactiques. Les tests cutanés peuvent être employés à titre prédictif d'un accident ultérieur. Enfin, on citera l'insuline pour laquelle les tests cutanés peuvent être positifs même en l'absence de réactions allergiques.

V.2- Mise en évidence d'IgE spécifiques

Par le RAST, les deux techniques sont utilisées : RIA et EIA. Leur intérêt se superpose à celui des tests cutanés (avec une sensibilité moindre) et s'applique donc aux mêmes molécules pour peu qu'il soit possible de coupler le médicament à un support insoluble.

Dans le cadre de l'anesthésie générale : on retrouve donc des IgE anticurares, antimorphiniques, antithiopenthal, antilatex.

Par ailleurs, on peut également mettre en évidence des IgE antipénicilline (RIA, EIA), antiquinine (RIA), anticytarabine (EIA). La liste n'étant bien entendu pas exhaustive. Cependant, **la présence d'IgE spécifiques est insuffisante à elle seule pour affirmer la responsabilité du médicament.** De nombreux patients peuvent avoir par exemple des IgE anti-insuline sans aucun signe d'allergie à cette hormone. De même, des IgE antipancuronium (curare) peuvent être associées à des tests cutanés négatifs.

Dans la liste des allergènes disponibles de Pharmacia, nous disposons actuellement des RAST suivants :

c1	Pénicilline G
c2	Pénicilline V
c70	Insuline porcine
c71	Insuline bovine
c73	Insuline humaine
Rc 202	Suxaméthonium
Rc 203	Ampicilline
Rc 204	Amoxicilline
Rc 206	ACTH
Rc 207	Protamine
k78	Oxyde d'éthylène
k80	Formol
k82	Latex

(R : couplages spéciaux)

V.3- Autres méthodes

a) Tests directs d'histamino-libération

Cet examen n'est pas en première ligne en pratique clinique quotidienne.

b) Mise en évidence d'anticorps non IgE

Elle est rarement demandée en pratique courante.

On peut cependant citer les IgG spécifiques antidextrans, les IgM et IgG antirifampicine, les IgG antiprotamine et dans les cytopénies médicamenteuses (thrombocytopénie à l'héparine par exemple).

■ VI. TESTS METTANT EN ÉVIDENCE UNE RÉPONSE CELLULAIRE

VI.1- Tests cutanés

Les patchs tests sont d'une grande valeur dans le diagnostic des eczémas de contact allergiques d'origine médicamenteuse (streptomycine, pénicilline, anesthésiques locaux de type esters, etc.) car ils s'interprètent comme de véritables tests de provocation. On rapporte également dans le cadre de l'allergie à la carbamazépine ou à la diphenylhydantoïne avec des manifestations cliniques retardées notamment cutanées des patch-tests positifs.

VI.2- Lavage bronchiolo-alvéolaire

Dans les pneumopathies médicamenteuses, le lavage alvéolaire montre très souvent une hypercellularité, une lymphocytose, une inversion du rapport CD4+/CD8+.

VI.3- Tests in vitro

En pratique, ils n'ont pas grand intérêt et témoignent pour la plupart uniquement d'une immunisation du sujet sans sensibilisation obligatoire à l'antigène.

■ VII. TESTS DE PROVOCATION

Ils permettent un diagnostic formel lorsqu'ils sont positifs. Il faut insister sur leur danger potentiel, en particulier dans les épidermolyses médicamenteuses et affirmer la nécessité de leur pratique en milieu hospitalier.

VIII. 1- Pénicilline et ses dérivés

VIII.1.1- Données générales

La fréquence des réactions allergiques de tout type à la pénicilline peut être évaluée approximativement à 1 pour 1 000 administrations ou 0,7 à 10 % des traitements.

Les réactions systémiques sont évaluées à 2, % des traitements pour la majorité des auteurs, le choc anaphylactique à 10 % des réactions systémiques, et la mortalité à 10 % des chocs anaphylactiques.

Le terrain atopique défini par la présence d'un eczéma constitutionnel ou par des tests cutanés positifs aux pneumallergènes, n'est pas un facteur prédisposant pour l'apparition d'une allergie à la pénicilline.

VIII.1.2- Moyens diagnostiques

Les tests cutanés permettent dans 40 à 60 % des cas de faire un diagnostic, lorsqu'il s'agit de réactions cliniques de type immédiat.

La recherche d'anticorps IgE spécifiques peut être effectuée par la technique du RAST en sachant qu'il existe une corrélation supérieure à 90 % entre le résultat du RAST effectué avec le déterminant benzyl pénicilloyl et les tests cutanés immédiats, lorsque le bilan est fait dans les semaines suivant l'accident. Par contre, en raison de l'instabilité des déterminants mineurs, il n'est pas possible d'utiliser cette technique pour la recherche des IgE spécifiques vis-à-vis de ces déterminants.

Les tests d'histamino-libération, les tests de transformation blastique ou d'inhibition de migration des leucocytes ou des macrophages, **ne doivent pas être utilisés**.

Il faut rappeler que les tests négatifs, soit cutanés, soit biologiques, ne permettent pas de façon absolue d'infirmer le diagnostic possible d'une allergie à la pénicilline ou à d'autres bêta-lactamines telles que les céphalosporines.

VIII.2- Anesthésiques locaux

VIII.2.1- Données générales

Les anesthésiques locaux peuvent donner de véritables dermatoses de contact en particulier lorsqu'ils sont dérivés de l'acide para-amino-benzoïque.

Toutefois, les réactions générales immunologiques après administration d'anesthésiques locaux sont rarissimes et sont plus le fait de mécanismes différents, par exemple toxiques.

VIII.2.2- Moyens diagnostiques

L'interrogatoire est très important.

Les tests cutanés sont quasiment toujours négatifs.

VIII.3- Myorelaxants

VIII.3.1- Données générales

Les myorelaxants largement utilisés en anesthésie générale sont responsables d'accidents anaphylactiques qui peuvent être graves voire mortels. Les myorelaxants semblent être incriminés dans 51 % des réactions anaphylactoïdes ou anaphylactiques au cours des anesthésies générales. Le mécanisme de sensibilisation à ces myorelaxants est inconnu. Le terrain atopique n'est pas un facteur favorisant. Quatre-vingts pour cent des allergiques aux myorelaxants sont des femmes. L'épitope responsable de l'allergénicité de ces produits est essentiellement l'ammonium quaternaire présent au nombre de 2 ou au nombre de 3 sur les molécules des myorelaxants.

VIII.3.2- Moyens diagnostiques

Les tests cutanés ont une grande valeur diagnostique. Ils peuvent être utilisés par voie intradermique ou par prick-tests.

Les **mesures d'IgE spécifiques** par la technique du RAST ont pu être également effectuées, de même que les tests d'histamino-libération spécifique à partir de basophiles de sujets sensibilisés.

VIII.4- Aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens

VIII.4.1- Données générales

Dans la quasi-totalité des cas, il semble que les réactions d'intolérance à l'aspirine et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ne soient pas d'ordre immunologique mais d'ordre pharmacologique. Il semble de plus en plus probable que le mécanisme d'action passe par des voies de l'acide arachidonique.

Le plus souvent on note une réaction de type anaphylactique ou urticaire généralisée.

VIII.4.2- Moyens diagnostiques

Le diagnostic de l'intolérance à l'aspirine est pour l'instant fondé sur la **clinique**.

Des tests de provocation sont toujours possibles en milieu spécialisé. Ils doivent être cependant faits avec une grande prudence.

VIII.5- Produits de contraste iodés

VIII.5.1- Données générales

Les produits de contraste iodés utilisés en radiologie sont de deux types :

- produits ioniques d'osmolarité très élevée (6 à 8 fois celle du plasma) sauf l'Hexabrix (sodium méthyl glucamine ioxaglate) ;
- produits non ioniques d'apparition plus récente, d'osmolarité faible mais de coût beaucoup plus élevé.

La fréquence de l'ensemble des réactions d'intolérance est de 5 à 10 % des examens.

Le mécanisme des accidents semble principalement lié à l'hyperosmolarité susceptible d'entraîner une activation du complément par la voie ou alterne, une histamino-libération par les basophiles ou un recrutement de nombreux médiateurs de l'inflammation.

VIII.5.2- Moyens diagnostiques

Il n'existe pas actuellement de moyen de diagnostic en dehors de l'interrogatoire.

VIII.6- Sulfamides antibactériens

VIII.6.1 - Données générales

Les sulfamides antibactériens sont des antibiotiques à large spectre dont le noyau de base est dénommé sulfanilamide. Les manifestations allergiques essentiellement cutanées sont potentiellement très graves. Ces effets indésirables ont connu un regain d'intérêt du fait de la fréquence élevée des réactions au Bactrim chez les patients porteurs du virus VIH, et de l'apparition de réactions graves aux Etats-Unis dues à une chimioprophylaxie antipaludéenne par le Fansidar (en particulier éruptions cutanées bulleuses mortelles).

VIII.6.2- Moyens diagnostiques

Des tests cutanés de la mise en évidence d'IgE spécifiques antisulfaméthoxazole et antitriméthoprimine, ne sont pas encore validés.

VIII.7- Latex

VIII.7.1 - Données générales

Le latex est extrait d'un arbre (*Hevea brasiliensis*) et sert à la fabrication du caoutchouc. La première description d'eczéma de contact au latex remonte à 1979. Il faut attendre 1984 pour trouver dans la littérature la première description de choc anaphylactique peropératoire dû aux gants du chirurgien.

Les facteurs de risques de ces chocs sont l'atopie (70 % des cas), le sexe féminin (80 % des cas), les professions médicales ou paramédicales et les antécédents d'allergie au latex.

VIII.7.2- Moyens diagnostiques

Les tests cutanés sont extrêmement fiables (pricks-tests). On peut également mettre en évidence des IgE spécifiques antilatex par la technique du RAST.

■ IX. CONCLUSION

L'allergie médicamenteuse est une pathologie fréquemment rencontrée. Son diagnostic repose avant tout sur la clinique et doit s'appuyer sur un interrogatoire rigoureux : critères d'imputabilité, facteurs de risque, etc. Les tests cutanés immédiats sont parfois d'une aide précieuse (pénicilline et dérivés, myorelaxants, latex par exemple). Les différentes méthodes biologiques sont d'un intérêt inégal mais rarement au premier plan en pratique quotidienne. Enfin, les tests de provocation, bien que permettant un diagnostic formel, sont peu pratiqués et plutôt utilisés afin d'affirmer la tolérance d'autres molécules non apparentées sur le plan antigénique.

Urticaires allergiques / non allergiques / de contact

L'urticaire est une maladie inflammatoire commune de la peau. C'est en réalité un syndrome secondaire à des causes nombreuses, le mécanisme n'en est pas univoque et met en jeu de nombreux médiateurs et cellules.

■ I. PHYSIOPATHOLOGIE

L'urticaire est le modèle de la réaction d'hypersensibilité immédiate. Ses signes sont la conséquence de la libération de médiateurs issus des mastocytes et des basophiles lorsque l'allergène est au contact des IgE fixées sur ses récepteurs présents sur leur membrane cellulaire. Cette réaction survient dans un délai bref après contact avec l'allergène. Toutefois d'autres stimulus sont susceptibles de libérer les mêmes médiateurs par un mécanisme non allergique.

La papule urticarienne est liée à une augmentation localisée et transitoire de la perméabilité vasculaire cutanée. Elle peut être reproduite par injection *d'histamine* dans la peau. Celle-ci induit une élévation, un érythème et un prurit réalisant la triade de Lewis.

D'autres médiateurs actifs sur la perméabilité tissulaire peuvent être en cause : la sérotonine, leucotriènes, prostaglandines, les anaphylatoxines, les kinines et les produits d'activation des éosinophiles sont aussi des vaso-actifs puissants favorisant la survenue d'œdème, il en est de même des neuropeptides libérés à partir des terminaisons nerveuses la vasodilatation intervient par réflexe d'axone dans le relargage de l'histamine, par action directe, ou par activation des mastocytes. Bien d'autres enzymes et cytokines sont libérées lors de la réaction d'hypersensibilité immédiate ou lors des phénomènes inflammatoires qui interviennent vraisemblablement dans l'entretien de certaines formes d'urticaire.

■ II. DÉFINITIONS - ASPECTS CLINIQUES

II.1- L'urticaire commune

L'urticaire est faite d'éruptions prurigineuses d'éléments érythémateux papulo-œdémateux, bien limités, variables en nombre et en taille, d'évolution mobile et fugace

(quelques minutes à quelques heures), disparaissant ensuite sans laisser de trace. La poussée peut être unique, ou les éléments se succéder dans des sites différents pendant plusieurs jours voire plusieurs mois ou années. On distingue ainsi des urticaires aiguës, des urticaires à répétition et des urticaires chroniques. Une urticaire chronique est définie par l'évolution invalidante de plaques d'urticaire au moins hebdomadaire pendant plus de deux mois.

II.2- Urticaire et angio-œdème

Selon sa localisation l'urticaire peut-être en plaques superficielles ou profondes, voire constituer un angio-œdème, surtout dans certaines localisations comme volontiers à la face et aux organes génitaux. La peau est alors bouffie, le plus souvent de coloration normale, la déformation est asymétrique. L'angio-œdème s'associe ou non à l'urticaire, sa régression est souvent plus lente que celle de l'urticaire.

La gravité tient surtout au risque d'atteinte laryngée compromettant le pronostic vital du fait de l'obstruction de la filière respiratoire. Urticaire et angio-œdème peuvent constituer les premiers signes d'un choc anaphylactique dont il faut rechercher l'imminence.



Photo : Consultation d'allergologie (Hôpital Pasteur)

Urticaire.

■ III. BASES CLINIQUES DU DIAGNOSTIC

L'examen clinique en urgence permet d'évaluer le pronostic à court terme relevant l'existence de signes généraux, modifications circulatoires (chute de la pression artérielle), signes respiratoires tels asthme, rhinite, conjonctivite, voire signes digestifs, malaise débutant avant que ne survienne le choc anaphylactique, grande urgence médicale par insuffisance circulatoire aiguë.

En dehors de la situation d'urgence outre l'anamnèse détaillée pouvant indiquer un facteur étiologique, l'examen général relève le retentissement des symptômes et l'éventualité de signes associés (fièvre, anomalies respiratoires, altération de l'état général, troubles digestifs ou rhumatologiques...).

Lorsque l'éruption est observée par le clinicien elle pose peu de problèmes diagnostiques. Lorsqu'il s'agit d'un diagnostic d'interrogatoire, elle doit être différenciée des autres maladies inflammatoires cutanées prurigineuses : érythème polymorphe, prurigo, piqûres d'insectes, érythèmes annulaires, dermatophyties, mastocytoses, éruption virale, enfin maladie auto-immune telle pemphigoïde bulleuse.

Parfois se discute une toxidermie, un prurit de cause viscérale alors sans lésion cutanée patente, une vascularite. Un angio-œdème est à distinguer d'une connectivite, d'un eczéma aigu, d'une photodermatose. L'œdème angioneurotique héréditaire (OANH) comporte des œdèmes sans manifestation cutanée urticarienne. C'est une affection exceptionnelle caractérisée par un déficit d'une fraction du complément, le C1 inhibiteur. Les poussées peuvent compromettre le pronostic vital par atteinte laryngée. Les crises digestives occlusives sont parfois des manifestations sévères.

Le caractère mobile et fugace de l'éruption est en général caractéristique mais l'une ou l'autre de ces dermatoses peuvent prendre un aspect urticarien au moins à leur début.

■ IV. CAS PARTICULIERS

IV.1- Les urticaires physiques

Un certain nombre de circonstances déclenchantes de l'urticaire doivent être recherchées et démontrées par un test clinique spécifique.

L'urticaire cholinergique est caractéristique par ses circonstances de survenue, à l'effort, à la sudation, à l'émotion...

L'anaphylaxie déclenchée par l'effort est bien souvent en relation avec une allergie alimentaire latente. L'effort déclenchant est dans ces cas souvent intense. Elle peut être prévenue si un allergène alimentaire déclenchant est mis en évidence.

L'urticaire au froid siège sur les zones exposées à une chute de la température cutanée notamment des parties découvertes. Les circonstances de survenue peuvent être baignade, vent frais, pluie. Elle disparaît quelques minutes après réchauffement.

Les formes sévères exposent au risque anaphylactique notamment celui d'hydrocution lors de baignade. L'urticaire au froid peut être secondaire à une maladie systémique et justifie de ce fait un bilan étiologique.

L'urticaire solaire est fort rare mais bien caractéristique et doit être différenciée des autres lucites dont les lucites estivales bénignes, très communes, elles. La protoporphyrie érythropoïétique en est une cause rare à dépister.

L'urticaire retardée à la pression est bien particulière par ses circonstances de survenue retardée par rapport à la pression déclenchante, pression profonde appuyée. Souvent cette urticaire est d'évolution sévère, mal contrôlée par le traitement, et accompagnée d'une urticaire chronique et banale lorsqu'elle est intense.

Le dermatographisme ou urticaire factice, peut être reproduit par traction appuyée sur le tégument avec une pointe mousse. Parfois isolé et constitutionnel alors non gênant, acquis et prurigineux, il doit faire réaliser le même bilan qu'une urticaire chronique. Il est présent en association avec une urticaire banale dans une proportion élevée de cas.

IV.2- Allergie de contact immédiate

Une urticaire siégeant sur les zones découvertes ou une urticaire de topographie fixe. Les causes en sont nombreuses : orties, latex naturel, syndrome oral aux aliments...

■ V. FORMES ÉTIOLOGIQUES

1. Urticaires allergiques : elles sont en relation avec une réaction d'hypersensibilité immédiate :

- les *aliments* sont causes d'urticaires aiguës parfois violentes faisant bien souvent courir le risque d'anaphylaxie ;
- les piqûres d'hyménoptères peuvent induire de l'urticaire chez les allergiques à leur venin.

2. Urticaires de mécanisme « irritatif » : orties, méduses, produits chimiques...

3. Les médicaments : réactions de type allergique (telles urticaires aux pénicillines, aux myorelaxants...) ou réactions non allergiques comme les manifestations déclenchées par des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

4. Causes infectieuses : les maladies infectieuses aiguës sont toutes susceptibles d'engendrer de l'urticaire :

- maladies virales (hépatites, mononucléose infectieuse...) ;
- maladies bactériennes (foyers d'infections dentaires, amygdaliens, urinaires) ;
- maladies parasitaires : le plus souvent, à la phase d'invasion, l'association à une éosinophilie élevée est fréquente.

5. Urticaires des maladies générales :

Un grand nombre de maladies systémiques peuvent être accompagnées d'urticaire ou être révélées par celle-ci : hémopathies (surtout lymphoïdes), cancers, maladies inflammatoires

systémiques. Bien souvent alors l'urticaire comporte une vascularite à la biopsie. Des signes généraux, le caractère fixe ou plus durable des lésions d'urticaire, l'absence de prurit, sont des symptômes d'alerte. Citons parmi les maladies en cause la vascularite urticarienne hypocomplémentémique, le lupus érythémateux systémique, la maladie de Still, le syndrome de Schnitzler, la maladie de Waldenström, le syndrome de Gleich (associant urticaire, angio-œdème et hyper-éosinophilie d'évolution cyclique).

6. Autres pathologies diverses :

- maladies thyroïdiennes (thyroïdites ou maladie de Basedow) ;
- urticaires et angio-œdème d'origine génétique tel que l'œdème angioneurotique héréditaire, syndrome de Muckle et Wells, mastocytoses...

Dans certains cas l'étiologie des urticaires semble difficile à déterminer. On peut alors envisager l'implication de facteurs psychiques et ou de facteurs alimentaires.

CAHIER DE **BIOFORMA**
Formation
version numérique

VI. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Lorsque les éléments cliniques orientent vers une étiologie évidente responsable d'une allergie de type immédiat (allergies alimentaires, piqûres d'hyménoptères, médicaments...) un petit nombre d'examen complémentaires seront demandés.

1. Le bilan allergologique spécifique est souvent orienté vis-à-vis d'aliments courants.
2. Mis à part certains examens biologiques prescrits en fonction des antécédents et des circonstances de survenue (recherche d'une éosinophilie, examens parasitologiques, recherche de syndrome inflammatoire...), des recherches d'IgE spécifiques sont réalisées en fonction des éléments d'anamnèse et des tests cutanés éventuels (aliments).

Chez l'enfant, des tests comportant des allergènes alimentaires multiples (de type Trophatop) peuvent être réalisés.



Photo : Consultation d'allergologie (Hôpital Pasteur)

Test d'hypersensibilité retardée (nickel).

ECZÉMAS ALLERGIQUES (DONT LES DERMITES DE CONTACT)

M. T. GUINNEPAIN

CAHIER DE **BIOFORMA**
Formation
version numérique

Aspects cliniques, physiopathologie, exploration

■ I. DESCRIPTION

L'eczéma est l'une des plus fréquentes des maladies inflammatoires de la peau. Les lésions élémentaires comportent érythème, vésicules, croûtes, suintement, desquamation. Les groupements de lésions ne sont pas nettement délimités. Le prurit, constant, induit un grattage responsable de l'excoriation rapide des vésicules.

Lorsqu'il est aigu, l'eczéma est essentiellement érythémateux, plus ou moins œdémateux et suintant. Les croûtes n'apparaîtront que secondairement. La phase de peau sèche, desquamante, correspond à la phase de réparation.

Lorsqu'il est chronique le grattage induit des lichénifications (accentuation du relief cutané, épaissement).

L'examen histologique montre une inflammation dermo-épidermique :

- un infiltrat inflammatoire modéré, lympho-histocytaire avec spongiose et vésiculation épidermique ;
- un œdème du derme et vascularite lymphocytaire d'intensité variable.

■ II. FORMES CLINIQUES

1. Lorsque l'eczéma est localisé, il est le plus souvent en relation avec une **réaction allergique de contact**. Sa topographie correspond, au moins au début, au contact de l'objet ou de la substance responsable. Secondairement ou d'emblée, il peut se généraliser. Lorsque la cause disparaît l'eczéma guérit spontanément dans le délai nécessaire à la réparation cutanée mais il rechute à nouveau lorsque le contact est répété. Si l'évolution a été prolongée, il peut subsister une dermatite résiduelle.

2. La dermatite atopique, dénommée autrefois « eczéma constitutionnel », est la manifestation majeure de l'atopie au niveau cutané, elle en est aussi le symptôme le plus précoce dans la vie. Il s'agit d'un eczéma. On en retrouve donc les lésions élémentaires mais

l'évolution chronique fait souvent prédominer les lichénifications, les excoriations et la sécheresse cutanée (xérose).

L'aspect des lésions varie selon l'âge et selon le mode évolutif.

Chez le nourrisson les convexités sont d'abord concernées (joues, bosses frontales). Chez l'enfant plus âgé, les lésions des plis de flexion des coudes et des creux poplités sont caractéristiques. L'évolution se fait par poussées. Souvent quelques sites sont rebelles dont les plis. Dans un cas sur deux, l'eczéma de l'enfant guérit vers l'âge de 3-4 ans ou avant.

Chez l'adulte, c'est parfois un eczéma évoluant depuis l'enfance, dans d'autres cas il est apparu d'emblée à l'adolescence ou à l'âge adulte. Les tableaux constitués sont divers, souvent d'aspect polymorphe, comportant aussi lichénifications, prurigo, éléments nummulaires, lésions des grands plis. Une forme est plus particulière à l'adulte atteignant le visage, le cuir chevelu, les régions cervicales et la partie supérieure du thorax. Si l'eczéma est limité à une atteinte des paupières, des mains ou des pieds le diagnostic est plus difficile. L'évolution est chronique et se fait par poussées, entrecoupées de rémissions.

3. Autres formes d'eczéma

- eczéma d'origine systémique (allergène ingéré), nummulaire, et eczemas des mains et des pieds à forme dyshidrosique liés à des allergies de contact.



Photo : Consultation d'allergologie (Hôpital Pasteur)

Eczéma de contact (caoutchouc).

■ III. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

De nombreuses dermatoses prurigineuses doivent être distinguées des eczémas : urticaire, parasitose externe (gale) et dermites d'irritation, maladies bulleuses auto-immunes, psoriasis, hémopathies à localisation cutanée (lymphomes). Le prurit sans lésion cutanée est souvent de cause viscérale (métabolique ou néoplasique).



■ IV. PHYSIOPATHOLOGIE

L'eczéma de contact est le modèle de l'hypersensibilité retardée allergique. L'antigène responsable de cette inflammation est le plus souvent un *haptène*, substance chimique de petite taille capable d'interagir avec des protéines. Mais ce peuvent être aussi des protéines ou des macro-molécules.

Les mécanismes de sensibilisation impliquant la captation de l'antigène par la cellule de Langerhans et sa présentation aux lymphocytes T générant des cellules effectrices responsables de la réaction inflammatoire à l'origine des lésions, ont déjà été analysés dans le précédent fascicule.

Dans la dermatite atopique les phases de sensibilisation et de révélation sont les mêmes et aboutissent à des lésions élémentaires d'eczéma. Toutefois la différence concerne la nature de l'antigène et la présence d'IgE spécifiques sur les cellules de Langerhans. Ces cellules dendritiques expriment en effet des récepteurs pour l'IgE, dont l'expression varie en fonction de l'environnement et de l'état inflammatoire de la peau. L'allergène aussi présenté par l'IgE, peut avoir pénétré par voie cutanée, respiratoire ou même digestive.

■ V. DIAGNOSTIC DES ECZÉMAS

La première étape est d'affirmer le diagnostic d'eczéma sur les lésions élémentaires et éliminer ce qui n'est pas un eczéma.

L'étape suivante est de préciser le type d'eczéma : eczéma de contact ou dermatite atopique, voire une forme moins commune d'eczéma ou de leur association.

La reconnaissance et la démonstration de l'étiologie permettront ensuite d'appliquer des mesures préventives.

V.1- Eczéma de contact

Le dépistage de la ou des causes justifie une analyse détaillée relevant de :

- la topographie de l'eczéma ;
- la morphologie des lésions ;
- l'évolution en fonction des traitements ;
- des circonstances de survenue ;



Photo : Consultation d'allergologie (Hôpital Pasteur)

Dermatite atopique (plis lichenifiés suintants).

- des contacts professionnels, des cosmétiques, des produits d'hygiène ;
- des activités de bricolage, de jardinage, de loisirs, les vacances...

■ VI. PRINCIPALES ÉTIOLOGIES DES ECZÉMAS DE CONTACT

Les allergènes du quotidien peuvent être ceux des vêtements et accessoires vestimentaires, les métaux sont parmi les allergènes les plus fréquemment rencontrés, nickel, chrome. Ce dernier est plutôt d'origine professionnelle (ciment...).

Dans les chaussures de nombreux allergènes sont à suspecter (produits de tannage dont le chrome, colorants, colles Néoprène...).

Cosmétiques et produits d'hygiène contiennent de nombreux allergènes potentiels (lanoline, parfums, conservateurs...).

Causes médicamenteuses des eczémas produits d'usage topique ou médicaments administrés par voie générale peuvent être à l'origine de toxidermie à type d'eczéma généralisé et d'aspect un peu polymorphe.

Les éléments d'orientation étant obtenus, la pratique de *tests cutanés* est le seul moyen d'apporter la preuve de la sensibilité du sujet à un allergène de contact. Les tests sont notamment indispensables dans l'enquête des dermatoses professionnelles.

Les tests utilisés sont les tests épicutanés à lecture tardive, 48 h à 96 h (ou épidermotests ou patch-tests). Les tests visent à reproduire l'eczéma en miniature au contact de la (ou des) substance(s) responsable(s) des lésions démontrant ainsi la sensibilité du sujet. Le résultat devra être soumis à une étude critique avant d'aboutir conforme à la méthode allergologique.

Aucun test in vitro n'est à ce jour disponible.

VI.1- Eczéma atopique

Les arguments pour conclure au diagnostic de dermatite atopique sont : la notion d'hérédité atopique, l'aspect clinique avec topographie et évolution caractéristique, la notion de prurit intense. Chez ces sujets existe toujours une sensibilité à de nombreux facteurs d'environnement : facteurs allergiques, irritation, sensibilité aux infections superficielles (staphylocoque, herpès, pityrosporum...). Toutefois l'association à une sensibilisation de contact n'est pas exceptionnelle (métaux, parfums, produits de traitement).

Les éléments étiologiques sont à rechercher d'abord au niveau des allergènes responsables d'hypersensibilité immédiate :

- **Les causes alimentaires** ne sont pas exceptionnelles. Elles semblent dominer les facteurs étiologiques dans la première enfance. Elles s'atténuent avec l'âge mais la non prise en compte de leur responsabilité fait prendre le risque de laisser évoluer une eczéma sévère qui pourrait être contrôlé avec l'aide de mesures préventives limitées.

Les allergènes le plus souvent en cause sont le lait de vache, la farine de blé, parfois les œufs, les légumineuses comme arachide et soja. De plus nombreux allergènes peuvent être incriminés chez le sujet plus âgé.

- **L'allergie aux acariens, aux animaux, aux pollens** chez des sujets présentant éventuellement des symptômes respiratoires reliés à l'exposition à ces allergènes. Parfois ces symptômes sont patents mais bien souvent le diagnostic d'eczéma atopique permet de dépister un asthme latent qui peut être occulté du fait du caractère invalidant de l'eczéma.

VI.2- Diagnostic biologique

Les tests cutanés sont parfois difficiles à interpréter ou non réalisables en raison de l'état cutané (peau atteinte sur une surface importante, au décours d'une poussée ou lorsqu'il existe une xérose importante).

Les IgE totales sont élevées dans 80 % des cas de dermatite atopique. Une *éosinophilie élevée* est parfois présente surtout lorsqu'il y a exposition intense à l'allergène. Elles peuvent être des éléments d'orientation vers l'origine atopique de l'eczéma.

La recherche d'IgE spécifiques dans les mêmes conditions d'orientation peut être utile au diagnostic. Les allergènes à étudier sont ceux auxquels le sujet est quotidiennement exposé : aliments fréquemment ingérés comme les composants du fx5 (ou Trophatop), allergènes de l'environnement ou du micro-environnement (acariens, animaux, levures).

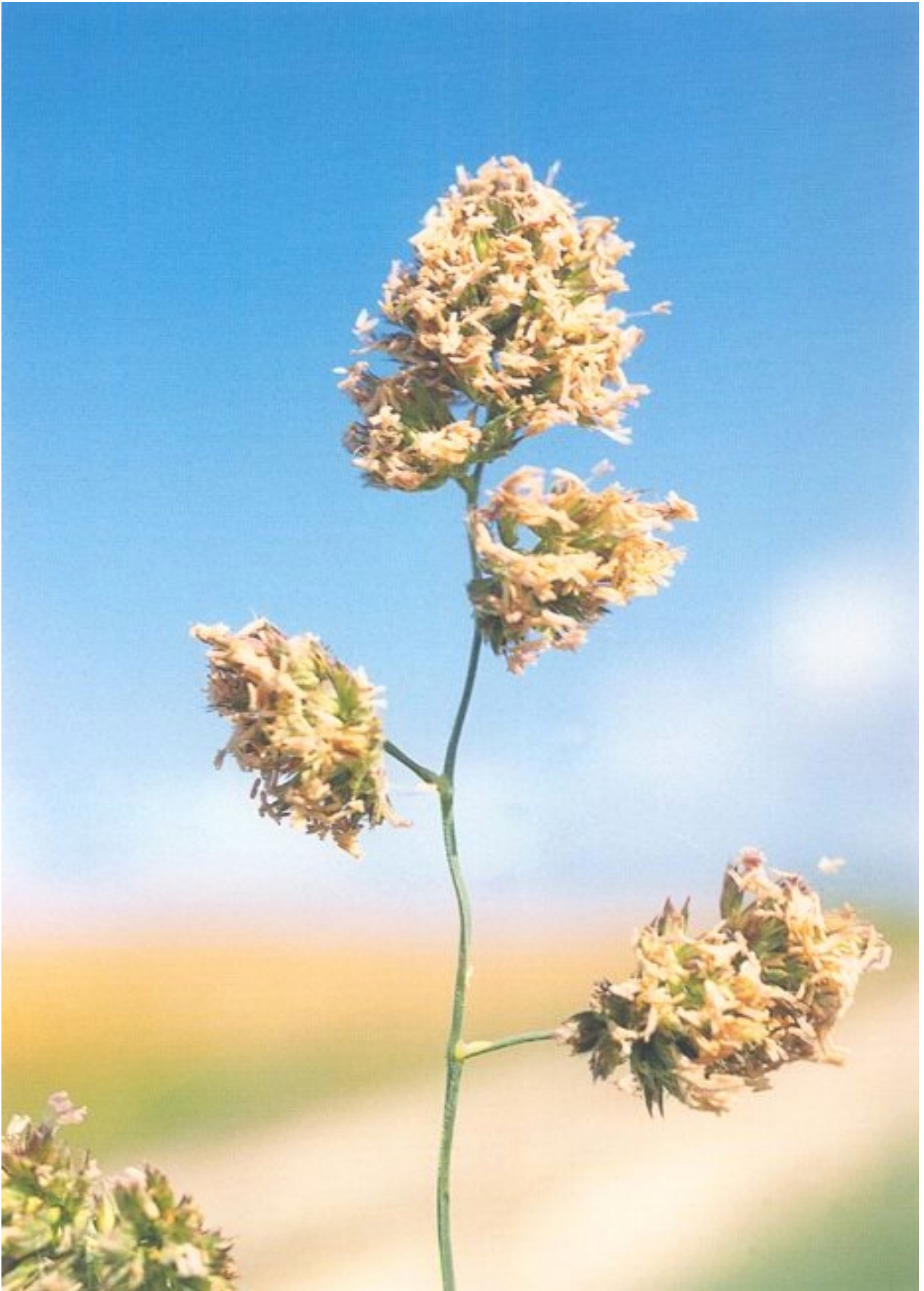
■ VII. CONCLUSION

Le diagnostic positif d'eczéma est un diagnostic clinique. La reconnaissance d'une étiologie est nécessaire à la prévention des rechutes.

Les tests cutanés permettent de démontrer l'existence d'une hypersensibilité.

L'étude critique de leurs résultats est indispensable.

La confrontation des résultats de ces testes pratiques et du rôle clinique des allergènes demande une patiente étude critique afin de ne pas décider abusivement de mesures d'éviction qui pourraient conduire à des régimes alimentaires source de déséquilibres nutritionnels ou à des mesures abusives au niveau de l'environnement.



Graminée : Dactyle (Dactylis glomerata).

Les rhinites allergiques

De plus en plus fréquentes, les rhinites allergiques sont un motif usuel de consultations et d'explorations allergologiques. Les chiffres récents publiés dans l'étude ISAAC indiquent une fréquence de rhinite allergique de 1,4 à 39,7 % suivant la partie du monde considérée et de 10 à 25 % en France. Ces chiffres élevés reflètent une augmentation nette dans l'Europe de l'ouest ces dernières années. La nature allergique de la rhinite est souvent facilement suspectée mais le rôle pathogénique d'un ou de plusieurs allergènes peut parfois être plus difficile à affirmer. Les tests biologiques complètent les investigations spécialisées comprenant les tests cutanés.

I. ASPECTS CLINIQUES

Les signes cardinaux de la rhinite allergique orientent d'emblée : éternuements en salves, prurit nasal et coryza aqueux qui alterne souvent avec des phases d'obstruction plus ou moins prolongées. L'interrogatoire précise es signes associés : oculaires ou bronchiques, souvent retrouvés lors de manifestations ORL d'origine allergique ainsi que l'ancienneté des signes, l'éventuel caractère saisonnier des symptômes.

La rhinoscopie antérieure retrouve le plus souvent une muqueuse décolorée, de teinte lilas délavé. L'œdème des cornets est net ainsi que les sécrétions. Ailleurs, la muqueuse peut être au contraire rouge vif et douloureuse au contact du rhinoscope.

La radiographie des sinus est systématique pour vérifier l'absence d'image de niveau hydroaérique, de polype ou encore d'opacité complète, uni- ou bilatérale.

II. PHYSIOPATHOLOGIE

L'hypersensibilité immédiate est directement responsable de l'apparition des signes de la rhinite allergique lors du contact spécifique de l'allergène avec la muqueuse pituitaire allergique à celui-ci.

Diverses cellules sont impliquées : Ce sont surtout les mastocytes présents au sein de la muqueuse pituitaire et les basophiles circulants qui sont responsables de l'apparition des

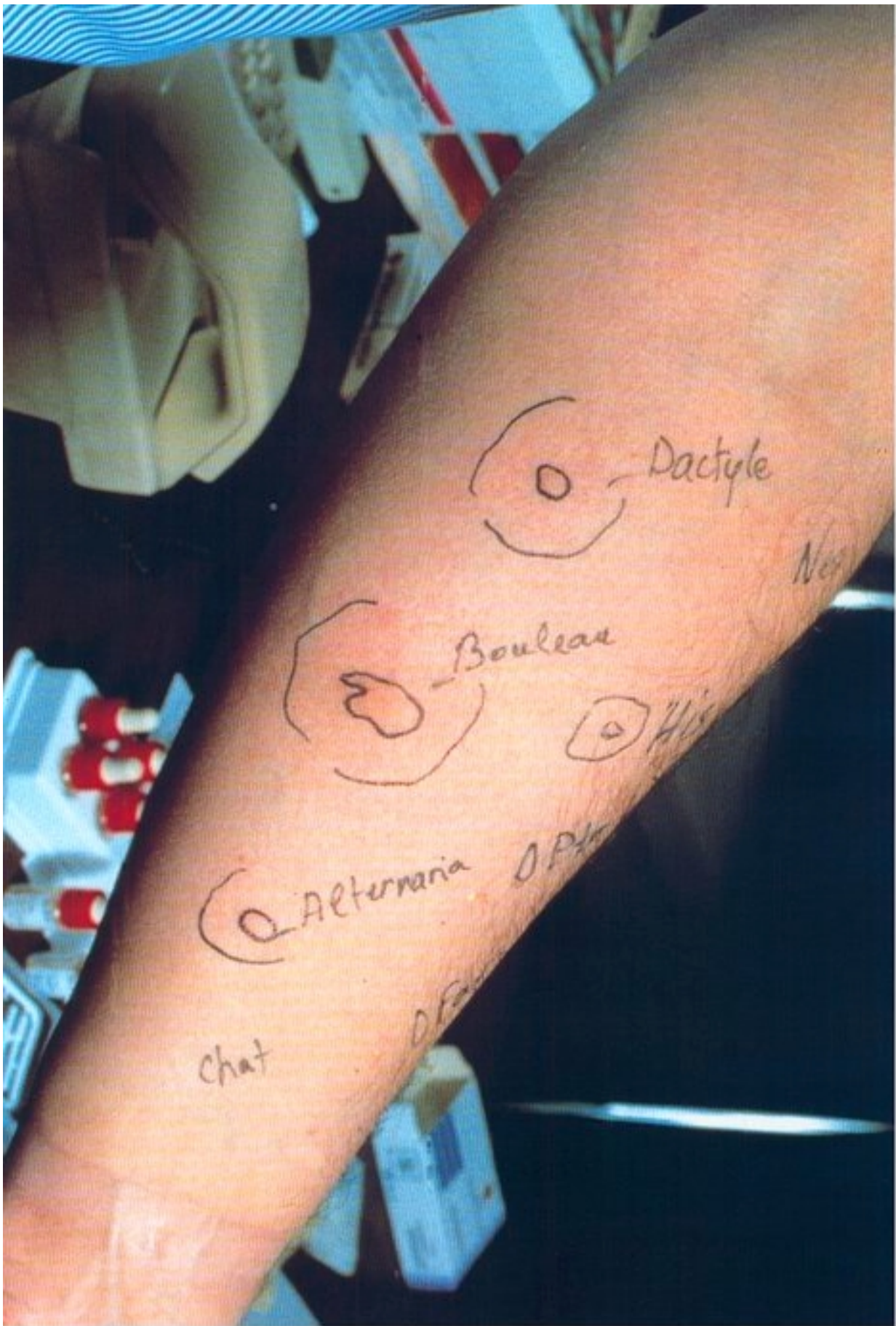


Photo : Consultation d'allergologie (Hôpital Pasteur)

Test d'hypersensibilité immédiate (prick-test aux pollens de dactyle et de bouleau).

signes de l'hypersensibilité immédiate. Ces cellules libèrent, sous l'effet des allergènes, de nombreuses cytokines dont l'importance respective n'est pas établie à ce jour mais qui concourent pour la plupart à amplifier la réaction inflammatoire locale.

Les mastocytes ont un rôle prépondérant pour la genèse de l'hyperréactivité immédiate. Le nombre de ces cellules est augmenté dans l'épithélium et le tissu sous épithélial au cours d'une rhinite allergique. La preuve de l'activation cellulaire est apportée par le taux de tryptase constaté dans le liquide de lavage nasal après instillation allergénique endonasale. Dans ce liquide, une élévation du nombre des éosinophiles est constatée dès la trentième minute et maximale à 10 heures, sans corrélation avec l'extravasation traduite par la présence d'albumine dans les sécrétions nasales. En dehors de l'infiltration mastocytaire et éosinophile de la muqueuse pituitaire, il faut encore y signaler la présence en nombre d'autres cellules immunitaires : lymphocytes T, lymphocytes B, macrophages et cellules dendritiques.

Les mécanismes immunitaires conduisant à la production des IgE responsables de la sensibilisation des mastocytes ont déjà été abordés dans le précédent fascicule.

Les médiateurs préformés (histamine, héparine, tryptase,..) ou néoformés (prostaglandines, thromboxane, leucotriènes, cytokines..) libérés par les mastocytes sont responsables de la réaction inflammatoire locale au niveau de la muqueuse nasale et de l'apparition des signes cliniques (voir fascicule 1).

II.1 Les principaux allergènes

Ce sont surtout des pneumallergènes animaux et végétaux, plus rarement des allergènes alimentaires.

II.1.1- Les pneumallergènes animaux

Ils sont principalement impliqués dans les **manifestations respiratoires perannuelles**. Les **acariens** sont les principaux responsables de ces rhinites allergiques apériodiques. Les cas d'hypersensibilité à la blatte germanique sont de plus en plus fréquents à Paris.

II.1.2 Les animaux de compagnie

Les plus fréquemment en cause sont les **chats** et les **chiens** mais, l'engouement récent des enfants pour de plus petits animaux rend compte de la survenue d'hypersensibilité pour les cobayes, lapins et hamsters. Ces manifestations peuvent également survenir dans le contexte d'une allergie professionnelle pour les souris ou rats chez les scientifiques chercheurs .

L'augmentation de la pratique des **sports équestres** et la fréquentation des **manèges d'enfants** peuvent être des sources de réactions d'hypersensibilité souvent sévères aux **chevaux**.

II.1.3 Les pneumallergènes végétaux

Ce sont principalement les **pollens**. La survie de l'espèce requiert dans l'immense majorité des cas une pluie pollinique abondante, expliquant que puisse être très important le trans-



Pollen de noisetier.

port par le vent de certains pollens ayant un rapport poids-volume adapté. Chaque espèce botanique a pour une même région une période de pluie pollinique rituellement fixée. Cette pluie sera importante si les conditions de production (ensoleillement, chaleur) et de diffusion (absence de pluies, vent dominant provenant d'une zone de production) sont favorables. Sinon, la saison pollinique spécifique pourra être réduite voire absente. Son décalage dans la saison est toujours très limité dans une même région. Cependant, l'origine des pollens est très variable d'une région européenne à une autre, si bien que les responsabilités doivent être établies en tenant compte des données palynologiques locales.

Le pollen des graminées occupe une place prépondérante dans la pluie pollinique.

A Paris celle-ci survient entre le 20 mai et le 14 juillet. Une réaction croisée est constante pour ces pollens, ce qui rend compte de l'inutilité de tester simultanément plusieurs types de pollens de graminées : **il faut utiliser un mélange ou l'un de ces pollens délibérément choisi.**

Avant cette saison dominante, ce sont les arbres qui sont les pollinisateurs responsables de rhinite allergique saisonnière. Les périodes de gel limitent l'arrivée des pollens les plus précoces, ce qui explique un certain retard des régions continentales ou d'altitude élevée. Le vent du large est, quant à lui, responsable d'une réduction nette de la symptomatologie pollinique dans les villes côtières. L'agencement de la survenue des pollens des arbres est, par exemple, très différente à Marseille et à Paris.

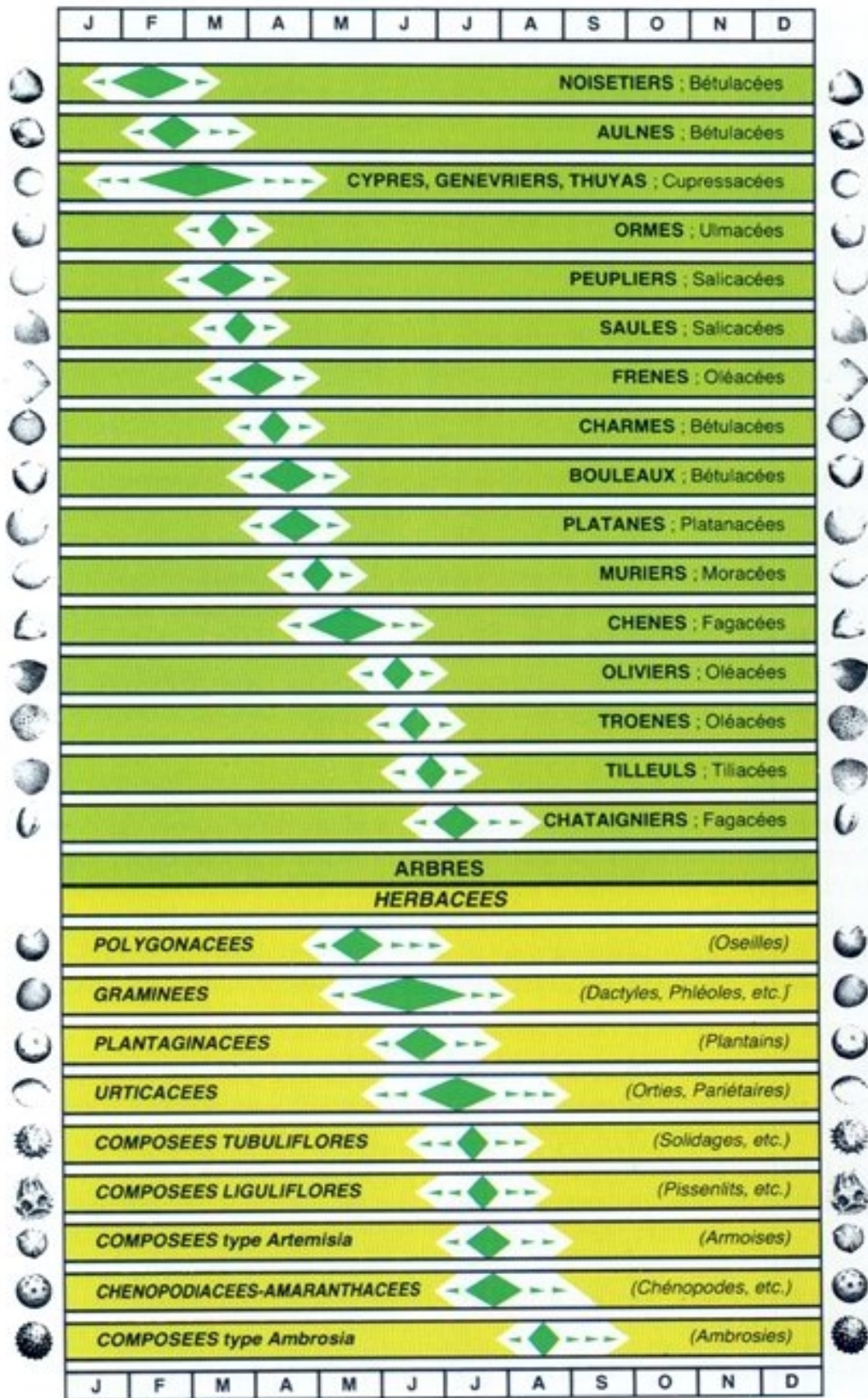
A Marseille, le plus précoce est le pollen de **frêne**, suivi de celui du **cyprès**, du **platane** et du **pin** alors que la pluie de pollen de l'olivier est contemporaine de celle du pollen des graminées.

A Paris, les **bétulacées** (bouleau, aulne, noisetier et charme) ont une production importante et très **précoce**, avant la pluie du frêne. **Les pollens du platane, du marronnier et des conifères sont rarement responsables de manifestations cliniques.** Les pollens du chêne et du châtaignier sont émis en mai et juillet, encadrant la pluie pollinique des graminées. La situation est ainsi très variable d'une ville à une autre pour la pollinose des arbres. L'appréciation de la fréquence des espèces plantées dans une région et l'observation de la période de libération des divers pollens sont indispensables au palynologue.

L'arrière-saison est occupée par la production du pollen des herbacées.

A Marseille, le pollen des urticacae et des moracae succède dans l'atmosphère au pollen des graminées. Il est suivi par le pollen de l'oseille sauvage, du plantain puis des composées, essentiellement l'armoise, et des chénopodes. La situation est différente à Paris où la fréquence du pollen d'herbacées paraît moins importante. L'armoise est cependant le pollinisateur principal de cette période de l'année. Le pic intéresse les premières semaines d'août. L'oseille sauvage et le plantain donnent leur pollen plus tôt, à partir de fin juin, les urticacées au début septembre, les chénopodes fin août. La marguerite peut encore polliniser jusqu'à la fin octobre. En fait, là encore des variations importantes peuvent survenir d'une région à l'autre.

Les moisissures atmosphériques peuvent également être responsables de manifestations à composante allergique saisonnières. Au premier rang de celles-ci *Alternaria* dont la production antigénique est plus grande en août. *Penicillium* est produite en plus grande quantité au printemps et à l'automne. *Aspergillus* est surtout responsable de manifestations



Institut Pasteur

Calendrier pollinique.

hivernales. *Cladosporium* provoque parfois des signes respiratoires au printemps. Citons enfin *Mucor* et *Botrytis* capables également d'induire des manifestations allergiques respiratoires .

D'autres antigènes issus du monde végétal peuvent être impliqués dans certaines réactions ORL allergiques : les graines de ricin, le café vert, le ficus ou surtout le latex, liqueur issue de l'arbre *Hevea brasiliensis*, présent dans les objets en caoutchouc, singulièrement les gants de protection, et source d'hypersensibilités de contact pouvant conduire au choc anaphylactique.

II.1.4- Les allergènes d'origine alimentaire

A côté des pneumallergènes, les allergènes alimentaires ne sont pas à négliger dans la mesure où ils peuvent être aussi à l'origine de manifestations ORL. La possibilité, par ailleurs, de réactions croisées avec présence au sein de l'aliment de structures glyco-protéiques proches de celles de certains pneumallergènes incite à être également attentif aux facteurs alimentaires lors de l'enquête étiologique.

■ III. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

L'enquête étiologique privilégie la pratique des tests cutanés pour mettre en évidence la sensibilisation d'un malade à un allergène de son environnement.

Le diagnostic biologique repose sur le dosage des IgE spécifiques circulantes. La valeur du test dépend étroitement de la qualité de l'allergène utilisé.

Cette technique a largement fait la preuve de sa fiabilité pour des allergènes comme les acariens ou les pollens de dactyle ou de phléole.

■ IV. CONCLUSIONS

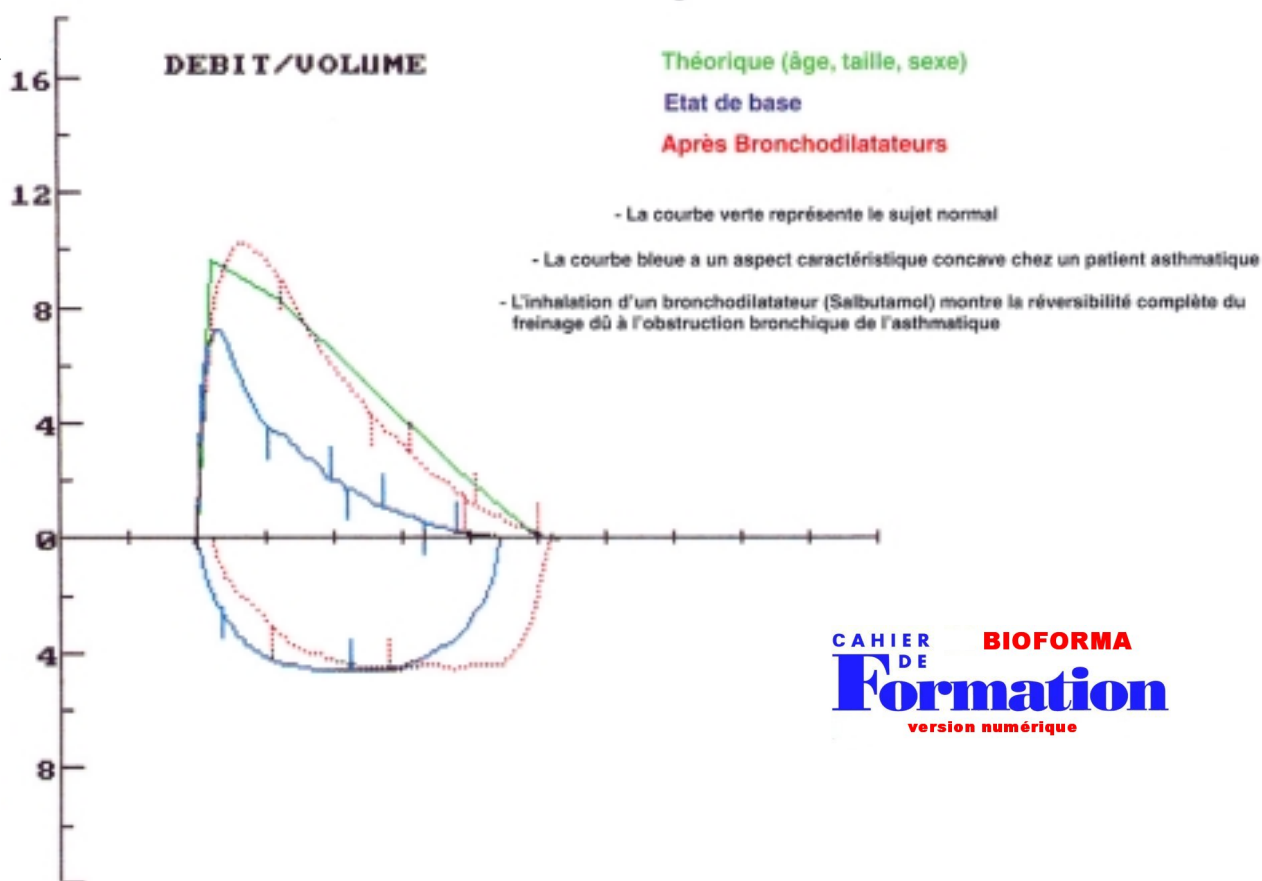
La rhinite allergique est une affection fréquente qui résulte du contact aérien avec un allergène spécifique selon un mode perannuel ou saisonnier. L'enquête étiologique est toujours essentielle, nécessitant de réunir avec précision les données anamnestiques et de rechercher les sensibilisations allergéniques par les tests cutanés. La place de la biologie est alors de confirmer cette enquête clinique, en particulier par la mise en évidence d'IgE spécifiques circulantes.

L'asthme respiratoire

La constatation d'une allergie respiratoire doit toujours faire craindre une atteinte bronchique concomitante. L'interrogatoire doit donc toujours rechercher l'existence d'une dyspnée paroxystique, d'une toux nocturne voire de sifflements thoraciques réveillant le malade au milieu de la nuit. L'examen clinique puis les examens complémentaires permettront souvent dans ce cas de démontrer la présence d'un asthme qui réclamera alors traitement conventionnel et enquête étiologique. Sur le plan épidémiologique, les données récentes indiquent une fréquence de l'asthme de 1,6 à 36,8 % pour le monde entier et de **7 à 20 % pour la France**. Ce chiffre est en augmentation ces dernières années dans l'Europe de l'ouest.

Courbe de mesure du débit aérien expiratoire dans les voies respiratoires chez un asthmatique.

Courbe de mesure du débit aérien expiratoire dans les voies respiratoires chez un asthmatique.



■ I. PHYSIOPATHOLOGIE

L'asthme est une maladie respiratoire ayant pour caractéristique essentielle l'hyperréactivité bronchique. En quelques minutes le débit expiratoire peut se réduire de plus de 20 %.

Ce bronchospasme se traduit par dyspnée et sifflements thoraciques. Il a pour origine une inflammation des voies respiratoires et pour inducteur l'inhalation d'une substance pharmacologique (carbacol, méthacholine, histamine,...), d'un irritant non spécifique ou chez un malade donné d'un allergène qui lui est spécifique.

L'obstruction bronchique résulte de la présence d'une hypertrophie des muscles lisses bronchiques, de bouchons muqueux, d'hypersécrétion des glandes à mucus et surtout de l'inflammation qui s'accompagne d'un œdème sous-muqueux. Cette obstruction est variable dans le temps, le plus souvent maximale aux petites heures du matin, et se traduisant par une instabilité des valeurs de la débit-métrie de pointe au cours du nyctémère.

Cette obstruction bronchique peut être mise en évidence lors d'un test d'hyperréactivité utilisant, au laboratoire d'épreuves fonctionnelles, l'inhalation de produits agonistes tels l'acétylcholine, le carbacol, la méthacholine ou l'histamine. Ces agents provoquent à faibles doses chez l'asthmatique un bronchospasme objectivé par une réduction de plus de 20 % du Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS) par rapport à la valeur obtenue avant le test. Ce bronchospasme induit est réversible en quelques minutes par inhalation d'une substance bêtasymphatomimétique tel le salbutamol : le VEMS revient alors au débit initial voire le dépasse. Cette mise en évidence de l'hyperréactivité bronchique est nécessaire au diagnostic d'asthme chez un malade dont la fonction ventilatoire de base, en particulier pour les débits, est normale c'est-à-dire très proche des valeurs théoriques fournies en fonction du sexe, de l'âge, de la taille et du poids.

L'inflammation est la caractéristique essentielle de la bronche de l'asthmatique. Elle est observée lors d'une éventuelle endoscopie avec à l'examen microscopique des lésions focales associant notamment infiltrations cellulaires, œdème et desquamation épithéliale. Les cellules présentes en excès sont diverses : mastocytes, éosinophiles, lymphocytes et macrophages. Elles sont sources de production et de libération de nombreux médiateurs cytokines de divers types, chemokines et encore médiateurs lipidiques bronchoconstricteurs tel le PAF ou certains leucotriènes.

Le mécanisme de mise en place de l'inflammation bronchique demeure controversé. Les cellules impliquées sont de nature diverse. L'intervention des médiateurs libérés semble être la conséquence de l'activation de ces cellules dans des réactions spécifiques et d'amplification non spécifiques. Au cours de l'asthme allergique deux types cellulaires paraissent toutefois jouer un rôle majeur

- les mastocytes capables de libérer l'IL-3, l'IL-4, l'IL-5, l'IL-13 et le TNF α . et ainsi de participer à la formation de la réaction inflammatoire, en dehors de leur rôle dans la réaction d'hypersensibilité immédiate par libération de médiateurs pré et néo-formés.

les cellules lymphocytaires T capables de réagir spécifiquement à des peptides produits à partir des allergènes par les cellules présentatrices d'antigènes.

■ II. ASPECTS CLINIQUES

L'asthme allergique est facilement évoqué devant des crises de dyspnée sifflante à type de polypnée avec freinage expiratoire en présence d'un allergène donné. Les formes aty-

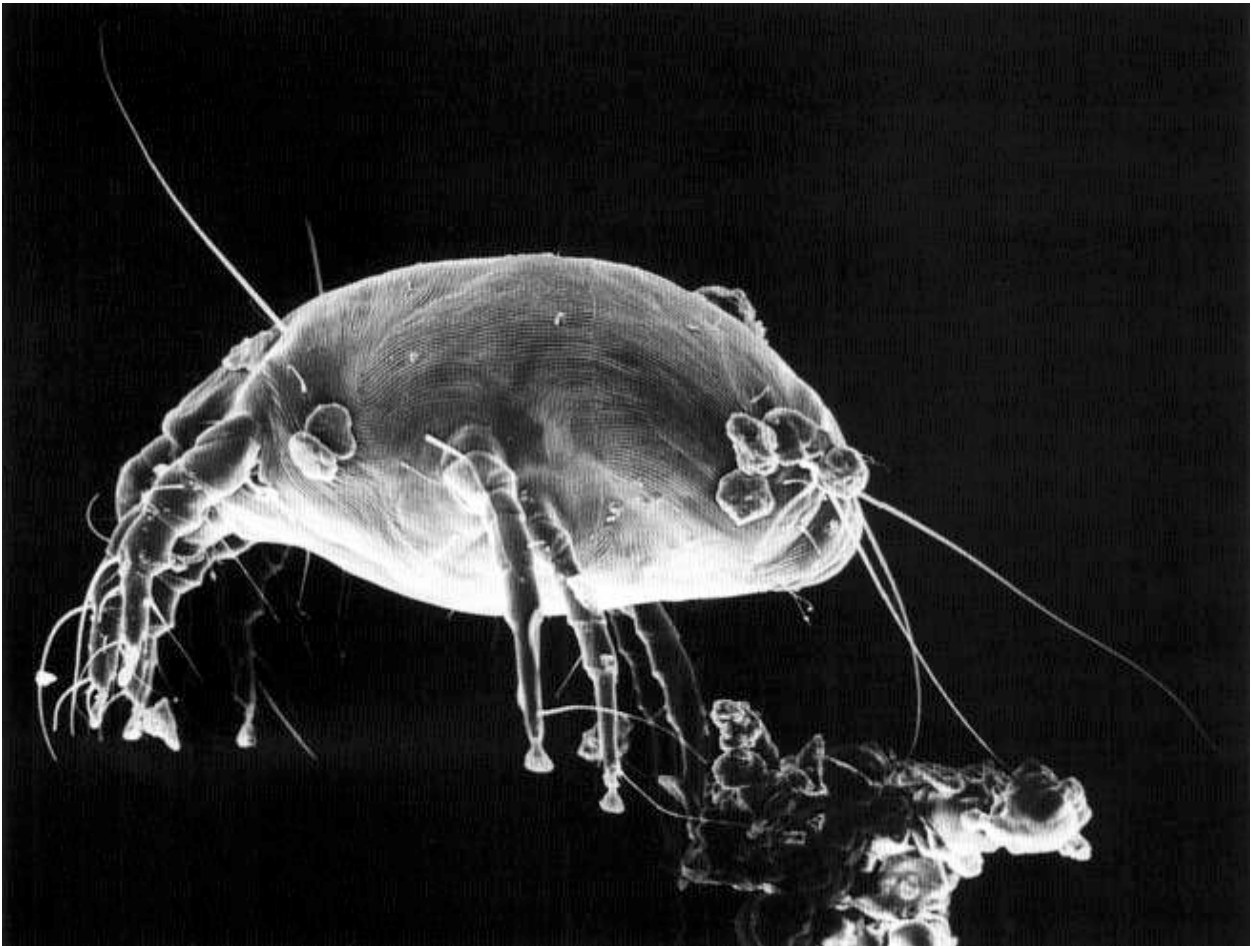


Photo M F R Institut Pasteur

Acarien Dermatophagoïdes pteronyssinus.

piques sont cependant relativement fréquentes. L'horaire peut être évocateur lorsque la « crise » a été constatée aux premières heures du jour mais il peut être erratique comme les signes cliniques qui peuvent se limiter à une toux plus ou moins productive. La sensation de dyspnée est loin d'être constante.

L'examen clinique est le plus souvent normal en dehors des crises. Parfois existent des râles sibilants diffus dans les deux champs pulmonaires ou un léger freinage expiratoire à l'examen. Le débitmètre de pointe peut montrer un chiffre normal lors de l'examen physique. Sa valeur est souvent instable lors des mesures répétées dans la journée.

La radiographie de thorax (face et profil) est systématique, permettant d'éliminer de nombreuses autres causes de toux ou de dyspnée.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires peuvent montrer des valeurs de base normales pour les volumes et les débits. Il faut alors recourir aux tests pharmacodynamiques pour montrer une bronchomotricité anormale. Ailleurs existe un syndrome obstructif plus ou moins important et réversible après l'inhalation de bêta sympathomimétiques inhalés. La gazométrie permet d'apprécier le retentissement de ce trouble obstructif.

11.1- Les principaux allergènes

Ce sont surtout des pneumallergènes animaux et végétaux, plus rarement des allergènes alimentaires.

II.2.1 - Les pneumallergènes animaux

Ils sont principalement impliqués dans les manifestations respiratoires perannuelles.

Les acariens colonisent la chambre à coucher. Ils sont plus abondants lorsque le climat est tempéré et humide. *Dermatophagoides Pteronyssinus*, *Dermatophagoides Farinae* et *Euroglyphus Maynei* sont de loin les plus fréquemment en cause dans les milieux urbains. Ces acariens sont retrouvés dans les matelas, les oreillers et les couvertures. Les acariens de stockage sont plus fréquents à la campagne : *Acarus Siro*, *Glycyphagus domesticus*, *Lepidoglyphus destructor* et *Tyrophagus putrescentiae*. Ils se nourrissent de grains, de foin et de pailles et prolifèrent dans des conditions de température (plus de 25°C) et d'humidité élevées.

Ces dernières années, les cas d'hypersensibilité à la **blatte** germanique sont de plus en plus fréquents en milieu urbain. Les immeubles infestés sont particulièrement difficiles à traiter efficacement car leurs habitants méconnaissent souvent leur présence. Ces animaux savent trouver des cachettes sûres dans des appartements même modernes et parfaitement tenus.

II.2.2- Les animaux de compagnie

Les plus fréquemment en cause sont les chats et les chiens en milieu citadin où l'habitude d'enfermer ces animaux dans un espace restreint pendant la journée de travail. Ceci peut expliquer la concentration croissante de ces allergènes et les manifestations respiratoires chroniques que l'on constate parfois chez les patients allergiques soumis à ces conditions particulières d'environnement.

L'engouement récent des enfants pour de plus petits animaux rend compte de la survenue d'hypersensibilité pour les cobayes, lapins et hamsters. Ces manifestations peuvent également survenir dans le contexte d'une allergie professionnelle chez les chercheurs chez qui est connu depuis bien longtemps le risque d'une hypersensibilité pour les souris ou rats.

Ces dernières années, le regain d'intérêt pour l'équitation comme activité éducative chez les jeunes enfants est la source de réactions d'hypersensibilité souvent sévères aux **chevaux**.

Enfin les bovins peuvent être responsables d'allergies respiratoires chez les vétérinaires et les éleveurs.

II.2.3- Les pneumallergènes végétaux

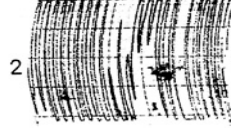
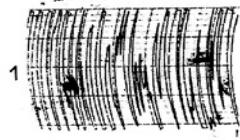
Ce sont principalement les pollens, les moisissures atmosphériques : *Alternaria* qui peut être responsable d'arrêts cardio-respiratoires chez de jeunes asthmatiques aux États-Unis. *Penicillium*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Mucor*, *Botrytis*,...

Comme pour les rhinites, d'autres allergènes peuvent être impliqués : les graines de ricin, le café vert, le ficus ou surtout le latex.

II.2.4- Les allergènes d'origine alimentaire

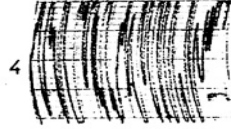
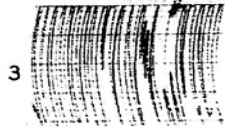
Ces allergènes peuvent être à l'origine de manifestations aiguës avec bronchospasme chez un allergique, ce qui peut mettre en jeu le pronostic vital.

Rythme de base : 520 c m. 5 minutes : 450 c m.

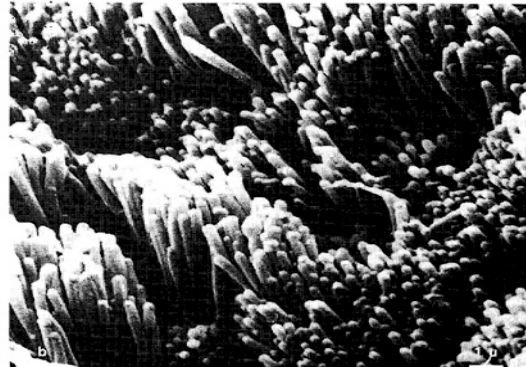
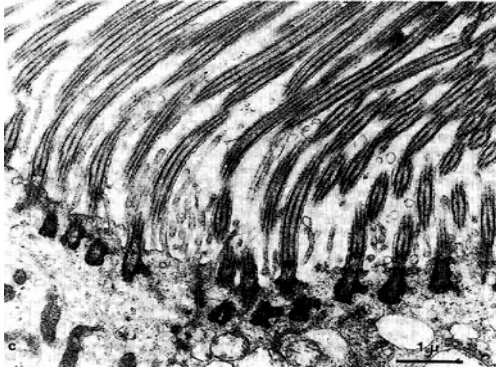


12 minutes : 460 c m.

30 minutes : 420 c m.

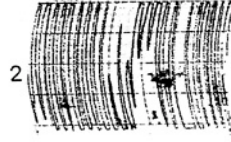
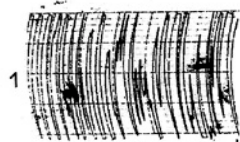


a



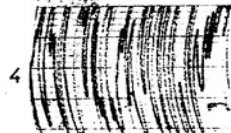
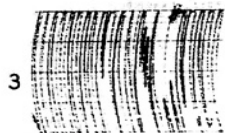
*Cellules trachéales normales de lapin activée par un complexe antigène-anticorps
En haut : battements ciliaires. En bas : intégrité de la muqueuse ciliée*

Rythme de base : 520 c m. 5 minutes : 450 c m.



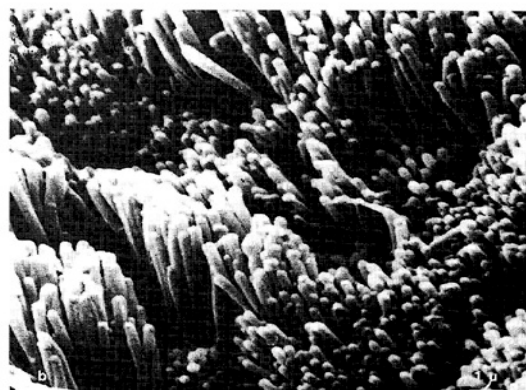
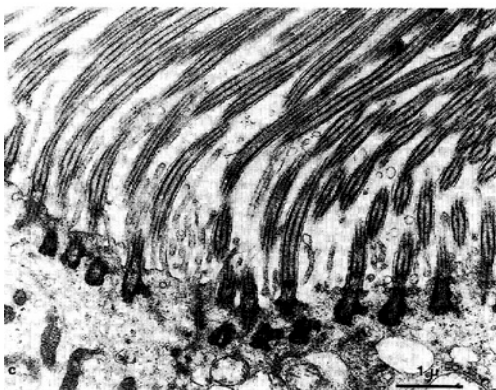
12 minutes : 460 c m.

30 minutes : 420 c m.



a

CAHIER DE **BIOFORMA**
Formation
version numérique



*Cellules trachéales de lapin activée par un complexe antigène-anticorps
En haut : arrêt des battements ciliaires. En bas : abrasion de la muqueuse (MEB)
Ann Immunol. Institut Pasteur 1980, 131.*

■ III. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

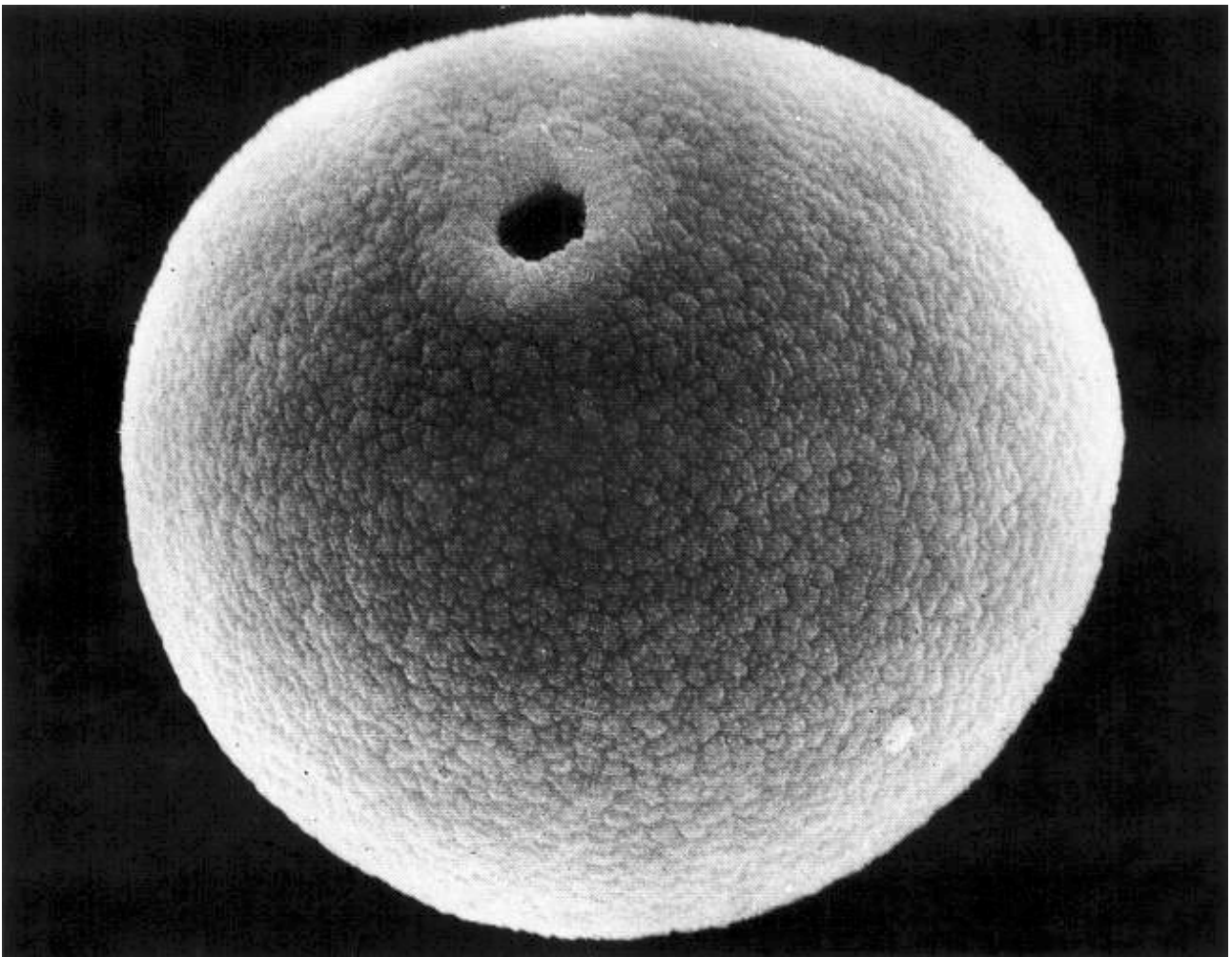
Pour l'enquête étiologique, les tests cutanés conservent la primauté car ils permettent de rechercher en un même temps une sensibilisation pour une grande variété d'allergènes.

Le dosage des IgE spécifiques de ou des allergènes incriminés dans les manifestations allergiques respiratoires est parfois nécessaire. Un large éventail est nécessaire compte tenu de la diversité des allergènes saisonniers ou non qui peuvent être incriminés.

Le biologiste intervient aussi dans la réalisation d'examens de surveillance de la tolérance de la thérapeutique prescrite : hémogramme, dosage des enzymes hépatiques, ionogramme sanguin, glycémie et créatininémie. Le taux sérique de la théophyllinémie est un élément de surveillance requis pour un traitement prolongé.

■ IV. CONCLUSION

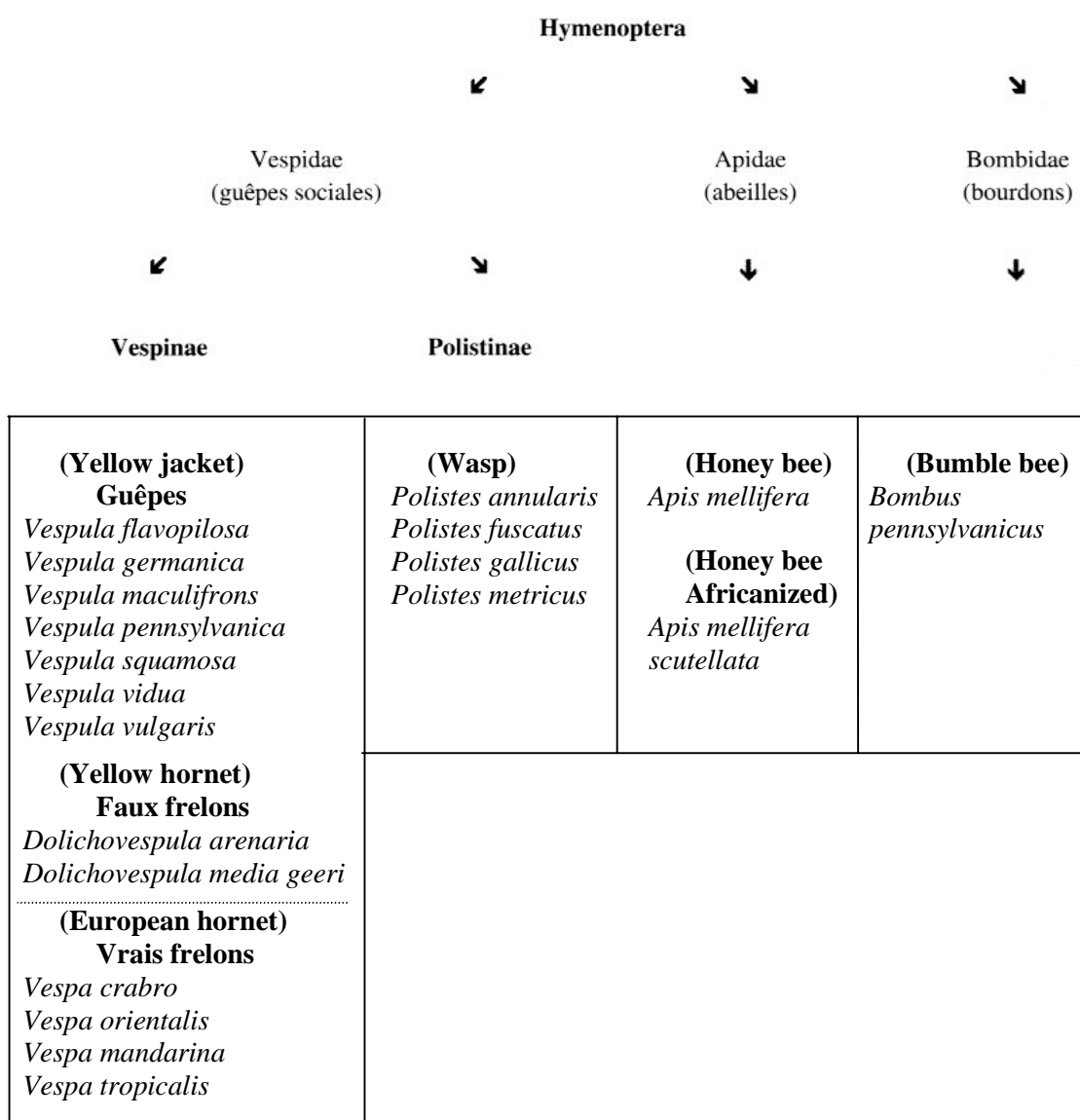
L'asthme allergique est une entité bien définie pouvant se présenter sous des formes cliniques diverses suivant le ou les allergènes impliqués. L'effet spécifique de l'allergène ne s'exerce pas cependant seulement sur les mastocytes mais sur de nombreux autres types cellulaires impliqués dans la réaction inflammatoire des bronches. Si l'exploration clinique continue à être primordiale, des examens complémentaires sont nécessaires, en particulier la spirométrie et la radiographie du thorax. Les examens biologiques viennent en second rang, le plus souvent pour compléter l'exploration allergologique initiée par les tests cutanés et contrôler la bonne tolérance des thérapeutiques de fond.



*Grain de pollen de Dactyle (microscope électronique à balayage).
(Museum d'Histoire Naturelle).*

I. INTRODUCTION

L'aspect clinique et la sévérité des réactions systémiques aux piqûres d'hyménoptères dont le choc anaphylactique illustre l'ultime gravité en matière d'hypersensibilité immédiate IgE, doivent nécessairement être différenciés entre ce qui appartient à l'allergie d'une part, et aux constituants toxiques du venin d'autre part.



La relation imparfaite qui existe entre les réactions aux piqûres d'hyménoptères, les tests cutanés réalisés avec des pools de venins ou des allergènes purifiés, et le taux d'IgE sériques spécifiques peuvent être expliqués par la variabilité (quantitative et qualitative) des substances contenues dans le sac à venin et par la sensibilité individuelle aux constituants allergéniques et aux toxines de venins.

■ II. CLASSIFICATION SIMPLIFIÉE DES HYMÉNOPTÈRES PIQUEURS

Tant que la taxonomie de l'ordre des hyménoptères prenait sa source dans la langue latine, il était relativement facile d'identifier les familles, sous-familles et genres entre apidae (abeilles), bombidae (bourdons) et vespidae (guêpes et frelons). La dénomination anglo-saxonne a contribué à une confusion telle que le recours au latin s'est avéré à nouveau indispensable.

La figure 1 représente les principaux embranchements des hyménoptères piqueurs selon leur classification latine (d'où dérive la nomenclature officielle des allergènes) et anglaise (que l'on retrouve dans la littérature scientifique).

■ III. COMPOSITION DES DIFFÉRENTS VENINS

Les substances responsables des réactions locales et générales causées par les venins d'hyménoptères sont de nature diverse. Les volumes et la qualité des produits contenus dans le sac à venin ou délivrés par une piqûre sont sujets à une grande variation en fonction de l'espèce, de l'âge et du groupe social de l'insecte. En réalité, la quantité globale des sacs à venins est source de controverse parmi les auteurs et des écarts parfois notables peuvent être constatés comme en témoigne le tableau I. Parmi les constituants du venin, certains d'entre eux peuvent être nocifs effets toxico-pharmacologiques, d'autres par leur capacité à sensibiliser l'organisme (production IgE spécifique) et à provoquer des manifestations allergiques de type anaphylactique.

La classification des composants des venins d'hyménoptères plus particulièrement impliqués dans les réactions toxiques et/ou allergiques peut être divisée en trois types de substances :

- Les amines biogènes à visée toxico-pharmacologique.
- les polypeptides et protéines (non enzymatiques) comprenant des allergènes et des produits toxiques.
- les enzymes protéiques qui comprennent: des allergènes, avec une activité enzymatique plus ou moins nocive.

Les études récentes portant sur la composition des venins d'hyménoptères ont permis de dresser une liste des principaux constituants représentés tableau II. Cette composition (non exhaustive) varie selon l'espèce et la souche considérée (tableau III). C'est ainsi que l'on

Tableau I : Quantités et volumes dans les sacs à venins de plusieurs hyménoptères (d'après Mueller U.R.)

Espèces	Volume en µl		Protéine (poids sec) en µg	
	par sac	par piqûres	par sac	par piqûres
<i>Apis mellifera</i>	0,6-3	-	100	70 ± 30
	-	0,5-2	72 ± 12	59
<i>Polistes</i>	-	-	140-170	-
	-	-	8,4-3,4	4,2-17
<i>Vespula</i>	-	0,5-2	3,4-6,2	1,7-3,1
<i>Dolichovespula</i>	-	0,5-2	10,5	5,0
<i>Vespa</i>	0,92-2	-	260-300	-

peut caractériser les substances prédominantes identiques ou différentes entre les apidae et les vespidae.

Concernant les abeilles, la plus importante des amines biogènes est l'histamine avec 0,1-1 % du poids sec du venin (tableau IV).

Dans les polypeptides et les protéines, trois éléments importants sont la mellitine, l'apamine et le peptide MCD (Mast Cell Degranulating).

- La mellitine est le principal constituant du venin d'abeille (50 % du poids sec). Polypeptide basique de 2 840 daltons, elle possède une structure chimique de 26 résidus qui lui confère une puissante activité de détergent (surfactant) en diminuant la tension interfaciale entre l'air et la solution saline. Elle a également un pouvoir hémolytique et toxique sur la cellule, ce qui provoque la libération d'enzyme des liposomes ou des médiateurs par les thrombocytes et mastocytes. Elle interagit également avec le système enzymatique au niveau de la membrane cellulaire en interrompant la phosphorylation oxydative dans la mitochondrie. Outre son pouvoir toxique, la mellitine est également un allergène majeur chez l'abeille (Api m 4).

- L'apamine est un peptide basique de 2 027 daltons et responsable de l'action neurotoxique du venin d'abeille. Elle correspond à 2 % du poids sec.

- Le peptide MCD, est un polypeptide fortement basique de 2 588 daltons qui constitue 1 % du poids sec. Son action sur le mastocyte ne serait pas due à une toxicité mais à un mode d'action sur les récepteurs membranaires déclenchant une libération d'histamine 10 à 100 fois supérieure à celle de la mellitine.

Pour ce qui est du *répertoire enzymatique*, la *phospholipase A2* (PLA₂) (12-15 %) et hyaluronidase (2-3 %) se comportent comme des enzymes à très forte activité protéolytique et comme des allergènes majeurs (Api m 1 et Api m 2 réciproquement).

La PLA₂ est une petite glycoprotéine de 134 résidus, purifiée et séquencée et sa structure cristallographique a été résolue. La PLA₂ est une protéine bipolaire (pôles hydrophile et hydrophobe) qui possède un site de fixation pour le calcium et comme son nom l'indique

Tableau II

	Abeilles	Guêpes <i>(vespula)</i>	Guêpes <i>(polistes)</i>	Frelons
<i>Amines biogènes</i>				
Histamine	+++	+++	+++	+++
Sérotonine	-	++	++	++
Dopamine	+	+	+	+
Adrénaline	-	+	+	+
Noradrénaline	+	+	+	+
Acétylcholine	-	-	-	++
<i>Polypeptides et protéines</i>				
Mellitine*	+++	-	-	-
Apamine	++	-	-	-
Peptide M-C-D	++	-	-	-
Bradykinine	-	+	+	+
Antigène 5*	-	+++	+++	+++
Antigène HMW	+	-	-	-
<i>Enzymes</i>				
Phospholipase A1 ou 12	+++	+++	++	
Hyaluronidase*	++	++	++	+
Phosphate acide	+	+		++
Cholinestérase	-	+		-
Histidine décarboxylase	-	+		-
N-gly-pro-aryl-amidase	+	+		+
Protéases	+	+		+
Glucidases	+	+		+
Lipases	+	+		+

* Les composés signalés par un (*) sont officiellement répertoriés dans la liste des allergènes d'insectes (tableau III) établie par le IUIS Allergen Nomenclature Subcommittee lors de sa réunion du 24 février 1997.

une activité enzymatique spécifique hydrolysant les liaisons 2-ester des glycérophospholipides de la série L. Responsable du délabrement membranaire, elle représente un véritable poison cellulaire.

Il a été montré pour l'abeille une concentration très nettement supérieure de PLA₂ chez *Apis mellifera scutellata* (abeille « africaine ») par rapport à *Apis mellifera* (abeille « européenne ») ; et un rapport inverse pour la mellitine.

- La hyaluronidase (45-50 000 daltons) a moins de toxicité que la PLA₂ et favorise l'accès de la membrane aux autres constituants du venin.

En résumé, les composants les plus importants à considérer dans le venin d'abeille sont l'histamine, l'apamine et le peptide MCD pharmacologiquement actifs, la mellitine aller-

Tableau III : Nomenclature des allergènes
 (venins d'hyménoptères)

Sources d'allergènes	Nomenclature	MW (kDa)	Séquences
<i>Apis mellifera</i> (honey bee)	Api m 1 ; phospholipase A2	16	C
	Api m 2 ; hyaluronidase	44	C
	Api m 4 ; mellitine	3	C
<i>Bombus pennsylvanicus</i> (bumble bee)	Bom p 1 ; phospholipase	16	P
	Bom p 4 ; protéase		P
<i>Dolichovespula maculata</i> (white fave hornet)	Dol m 1 ; phospholipase A 1	35	C
	Dol m 2 ; hyaluronidase	44	C
	Dol m 5 ; antigène 5	23	C
<i>Dolichovespula arenaria</i> (yellow hornet)	Dol a 5 ; antigène 5	23	C
<i>Polistes annularis</i> (wasp)	Pol a 1 ; phospholipase A1	35	P
	Pol a 2 ; hyaluronidase	44	P
	Pol a 5	23	C
<i>Polistes exclamatus</i> (wasp)	Pol e 1 ; phospholipase A1	34	P
	Pol e 5 ; antigène 5	23	C
<i>Polistes fuscatus</i> (wasp)	Pol f 5 ; antigène 5	23	C
<i>Polistes metricus</i>	Pol m 5 ; antigène 5	23	P
<i>Vespula flavopilosa</i> (yellow jacket)	Ves f 5 ; antigène 5	23	C
<i>Vespula germanica</i> (yellow jacket)	Ves g 5 ; antigène 5	23	C
<i>Vespula maculifrons</i> (yellow jacket)	Ves m 1 ; phospholipase A1	33,5	C
	Ves m 2 ; hyaluronidase	44	P
	Ves m 5 ; antigène 5	23	C
<i>Vespula pennsylvanica</i> (yellow jacket)	Ves p 5 ; antigène 5	23	C
<i>Vespula squamosa</i> (yellow jacket)	Ves s 5 ; antigène 5	23	C
<i>Vespula vidua</i> (yellow jacket)	Ves vi 5 ; antigène 5	23	C
<i>Vespula vulgaris</i> (yellow jacket)	Ves v 1 ; phospholipase A1	35	C
	Ves v 2 ; hyaluronidase	44	P
	Ves v 5 ; antigène 5	23	C
<i>Vespa crabro</i> (European hornet)	Vesp c 1 ; phospholipase	34	P
	Vesp c 5.0101, antigène 5	23	C
	Vesp c 5.0102, antigène 5	23	C

gène majeur et produit toxique, la PLA₂ et la hyaluronidase, allergènes majeurs doués d'activité enzymatique.

Chez les **vespidae**, l'histamine est le constituant majoritaire des amines biogènes dans le venin avec 4 % du poids sec pour les vespula, 3 % pour les polistes et 5-6 % pour les doli-

Tableau IV : Propriétés biochimiques et pharmacologiques de quelques constituants du venin d'abeille (*Apis mellifera*)
(d'après Haberman E.)

	Histamine	Mellitine	Apamine	MCD-peptide	Hyaluronidase	Phospholipase
% (poids sec)	0,1-1	50	2	2	1-3	12
Masse moléculaire	111	2 840	2 038	2 593	> 20 000	524
Toxicité générale en mg/kg intraveineuse	192-445	4	4	> 40	0	7,5
Douleur	++	++	nd	nd	0	nd
Augmentation de la perméabilité capillaire	++	++	+	++	indirect	+
Neurotoxicité	0	+ (local)	++	+	0	0
Dommage cellulaire	0	++	nd	+	0	+
				Sur mastocytes		
Hémolyse direct	0	++	0	0	0	0
Effets circulaires	++	++	0	+	0	+
Effets neuromusculaires	0	++	0	nd	0	0
Effets sur les muscles lisses	++	++	0	0	0	+
Blocage ganglionnaire	0	++	0	nd	0	0
Libération d'histamine	0	++		++	0	+
Hémolyse indirect	0	0	0	0	0	++
Inactivation de la thromboplastine	0	+	nd	nd	0	++
Interruption du transport d'électron	0	+	nd	nd	0	++
Interruption de la phosphorylation oxydative	0	+	nd	nd	0	++
Effet de diffusion	0	0	0	0	++	0
Antigénicité	0	+	nd	nd	++	++

chovespula. Ils contiennent également de la *dopamine* et de l'*acétylcholine*, notamment dans le venin de frelon qui en contient 5 %.

Quant aux *polypeptides*, les *kinines* semblent jouer un rôle non négligeable, et seule la kinine de poliste a été purifiée et sa structure partiellement identifiée.

Une des caractéristiques du venin des vespidae est la présence de ce que l'on appelle l'antigène 5 considéré comme un allergène majeur. Protéine de 28 000 daltons, sa fonction est encore mal définie malgré la connaissance de sa séquence en amino acide (204 résidus).

Il existe une importante homologie de séquences entre les antigènes 5 de frelons, polistes et vespides.

Les éléments majeurs qui différencient les venins d'abeilles des venins de guêpes sociales sont la *mellitine*, l'*apamine* et le *peptide MCD* chez les premières, tandis que l'*antigène 5* n'est rencontré que chez les vespides.

La *phospholipase A1* ou *A2* ainsi que la *hyaluronidase* sont représentées dans l'ensemble des venins d'hyménoptères piqueurs où elles constituent des **allergènes majeurs**.

Apis mellifica Linné ♀



x 4,75

Vespula vulgaris Linné ♀



x 4,75

Vespa crabro Linné ♀



x 4,75



x 9



x 7,20



x 5,45



Abeille: *Apis mellifera*.

In « Allergiques, quelle guêpe vous pique », P. Molkhov, J. -P. Dandeu, M. Lux

■ IV. CONCLUSION

Dans les réactions d'hypersensibilité immédiate à médiation IgE au venin d'abeille, 90 % des patients possèdent des anticorps IgE sériques dirigés contre la phospholipase A2.

Très récemment, des essais de désensibilisation ont été réalisés chez des patients allergiques au venin d'abeille en comparant l'utilisation de la PLA₂ recombinante avec un extrait total de venin. Il a été constaté une élévation du taux sérique des IgE et des IgG4 spécifiques avec une modification du ratio IgE:IgG4 nettement en faveur de ces derniers. Il a été observé *in vitro* une hyperréactivité cellulaire de type T aussi bien avec la PLA₂ qu'avec les trois peptides (avec prolifération et avec production de cytokines). En outre, la production de ces anticorps par les cellules B ne semblait pas être modifiée par l'effet de l'immunothérapie, ce qui laisse penser aux auteurs que la « tolérisation » s'effectuerait essentiellement au niveau des cellules T.

De nouvelles stratégies sont donc proposées pour l'immunothérapie aux venins. Comme pour les allergies de provenances diverses, les mêmes approches fondamentales et cliniques se multiplient, et, de plus, ce type d'allergie (non atopique) représente un modèle idéal pour l'étude des mécanismes de la désensibilisation spécifique.

EGOPRIM
30/32 Rue du Couëdic – 75014 Paris
Novembre 1999
Dépôt légal novembre 1999

ISSN : 1293-2892
ISBN : 2-913633-24-2

CAHIER DE
Formation
Biologie médicale

Cahiers de formation déjà parus

- | | |
|--------------------------------------|---------------------------------------|
| N° 1 : HÉMATOLOGIE | N° 15 : DÉPISTAGE |
| N° 2 : IMMUNOANALYSE | DE LA TRISOMIE 21 |
| N° 3 : PARASITOLOGIE | N° 16 : IMMUNO-ALLERGIE (2) |
| N° 4 : BACTÉRIOLOGIE | N° 17 : VIRUS DES HÉPATITES |
| N° 5 : HORMONOLOGIE | A (VHA) et E (VHE) |
| GAZOMÉTRIE | N° 18 : DOSAGE DES MÉDICAMENTS |
| N° 6 : G.B.E.A. | TOME II |
| N° 7 : IMMUNO-ALLERGIE (1) | N° 19 : VAGINITES ET VAGINOSES |
| N° 8 : HÉMOGLOBINES GLYQUÉES | N° 20 : HÉMOSTASE ET THROMBOSE |
| LIPIDES | N° 21 : VIRUS DES HÉPATITES |
| N° 9 : DOSAGE DES MÉDICAMENTS | B (VHB), DELTA (VDH), |
| TOME I | C (VHC), AUTRES |
| N° 10 : HÉMATOLOGIE | N° 22 : SYNDROME |
| CAS ILLUSTRÉS | DES ANTI-PHOSPHOLIPIDES |
| N° 11 : AMIBES ET FLAGELLÉS | N° 23 : PARASITES SANGUINS |
| INTESTINAUX | N° 24 : BIOCHIMIE PEDIATRIQUE |
| N° 12 : LES MALADIES A PRIONS | N° 25 : LES MOISSISSURES |
| N° 13 : AUTOIMMUNITÉ | D'INTÉRÊT MÉDICAL |
| ET AUTOANTICORPS | |
| N° 14 : L'EXPLORATION | |
| DE LA THYROÏDE | |

BIOFORMA est la structure nationale qui gère et organise la formation continue conventionnelle des directeurs et directeurs adjoints de L.a.b.m. privés.

Cette formation continue est financée par les trois Caisses Nationales de l'Assurance Maladie (C.N.A.M.T.S., C.C.M.S.A., et C.A.N.A.M.) dans le cadre de la convention passée entre elles et les trois syndicats de biologistes. (S.d.B., S.N.M.B., et S.L.B.C.).

A ce titre, BIOFORMA édite des cahiers de formation comme celui-ci.

Ces ouvrages sont distribués à chaque laboratoire d'analyse de biologie médicale, privés et hospitaliers, aux inspecteurs des DRASS, aux pharmaciens et médecins conseils des CRAM, aux responsables de la DGS et du Ministère de la Santé. Les précédents numéros, ou épuisés en version papier, seront disponibles à la consultation sur le site Internet www.bioforma.net à partir de 2002.

Ces livres ne sont pas en vente dans le commerce et le tirage est de 6 500 exemplaires.