

Hypersensibilité type I

I-DEFINITIONS

L'hypersensibilité est une réponse anormale et excessive vis-à-vis d'une substance étrangère (terme générique = antigène).

Selon le mécanisme, on différencie *l'allergie* (ou hypersensibilité allergique) de *l'intolérance* (ou hypersensibilité non allergique).

L'allergie est une réponse immunitaire *spécifique, anormale et excessive* vis-à-vis d'un antigène de l'environnement appelé dans ce cas *allergène*.

On différencie les allergies consécutives à la reconnaissance de l'allergène par des immunoglobulines de type E (*allergies IgE-dépendantes*) de celles qui ne sont pas liées aux *IgE* (*allergies non-IgE dépendantes*). Ces dernières peuvent impliquer des *IgG* ou des *lymphocytes T*.

L'allergie se traduit par des symptômes multiples non spécifiques mais reproductibles systématiquement après chaque nouvelle exposition. Un *allergène* est donc un antigène capable, chez les individus prédisposés et dans un environnement favorable, d'induire des réponses immunes de type allergique.

L'hypersensibilité non allergique est une réponse anormale et excessive vis-à-vis d'une substance étrangère mais dont le mécanisme n'est pas lié à la reconnaissance spécifique par le système immunitaire. Les récepteurs de l'immunité innée (TLRs) qui reconnaissent cette substance étrangère comme un signal de danger sont très souvent impliqués.

L'atopie correspond à un ensemble de symptômes associés à une prédisposition le plus souvent familiale à produire des immunoglobulines de type IgE en grande quantité.

I. II-CLASSIFICATION DES HYPERSENSIBILITES

En fonction des cellules et des médiateurs impliqués, les hypersensibilités peuvent être classées en quatre types (Classification de Gell et Coombs) :

Type I: dépendant des IgE encore appelé hypersensibilité immédiate car les symptômes apparaissent rapidement après contact avec l'allergène.

Type II: dépendant des IgG et/ou du complément

Type III: dépendant des complexes immuns, appelé hypersensibilité semi-retardée

Type IV: dépendant de lymphocytes T et des cytokines qu'ils produisent, appelé hypersensibilité retardée

Seuls les mécanismes de type I, dépendant de la reconnaissance par les IgE, sont détaillés ici.

II. III-GENERALITES SUR LES ALLERGENES

Un allergène est un antigène induisant une réponse allergique, chez des individus génétiquement prédisposés et dans un environnement propice.

Les allergènes sont généralement inoffensifs en tant que tels : protéines des pollens, du lait, des fruits, parfois 2 des homologues de protéines humaines. Néanmoins, comme dans l'allergie aux

acariens de la poussière de maison, les propriétés fonctionnelles des allergènes, telles qu'une activité enzymatique, peuvent contribuer à l'induction d'une réponse à IgE.

Les allergènes sont aujourd'hui classés par familles moléculaires hautement conservées dans l'évolution. Ceci explique l'existence de réactions croisées entre différentes espèces éloignées sur le plan de la taxonomie.

<i>VOIE DE SENSIBILISATION</i>	<i>GROUPE</i>	<i>EXEMPLE</i>
Pneumallergènes	<ul style="list-style-type: none"> • Pollens: <ul style="list-style-type: none"> - Graminées - Herbacées - Arbres • Moisissures. • Urines et poils d'animaux. • Plumes d'oiseaux. • Acariens. • Insectes. 	Ivraie, phléole, dactyle. Ambrosia, armoise. Olivier, hêtre. Aspergillus, ascomycètes. Chat, chien, lapin. Perruche, perroquet, pigeon. D. pteronyssinus, D. farinae. Blatte.
Trophallergènes	<ul style="list-style-type: none"> • Aliments. • Médicaments. 	Crustacés et poissons, arachide, légumes, lait, œuf, chocolat... Pénicillines, sulfamides, carbamazépine.
Voie parentérale	<ul style="list-style-type: none"> • Insectes. • Médicaments. 	Abeille, guêpe, moustiques. Produits sanguins, produits de contraste iodés, médicaments.

III. IV-MECANISMES IMMUNOLOGIQUES DE L'HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE

Il existe deux phases immunologiques dans l'hypersensibilité immédiate :

- ✓ Une première phase de sensibilisation (immunisation) conduit à la synthèse des IgE spécifiques. Elle est cliniquement muette.
- ✓ Une deuxième phase, dite « de révélation » ou encore « effectrice », est cliniquement symptomatique, liée à l'activation immédiate par l'allergène des cellules (principalement mastocytes et basophiles) porteuses des IgE à leur surface.

1) Phase de sensibilisation :

Les tissus frontières de l'organisme (comme la peau ou les muqueuses respiratoires ou digestives) constituent l'interface entre l'environnement et le système immunitaire et ont une double fonction de défense anti-infectieuse et de maintien de la tolérance vis à vis des antigènes

environnementaux. Selon la taille ou la nature de l'antigène, les tissus frontières empêchent la pénétration des antigènes, ou, si cette pénétration a lieu (par exemple dans le tube digestif), maintiennent et entretiennent la tolérance par différents mécanismes.

Les cellules dendritiques, présentes dans tous les tissus frontières, capturent en permanence les antigènes qui y pénètrent. Les cellules dendritiques ayant internalisé des antigènes migrent vers les ganglions lymphatiques locorégionaux en achevant leur maturation. Elles induisent alors une réponse immunitaire cellulaire en interagissant avec les lymphocytes T.

Une réponse B spécifique est également mise en place avec l'aide des lymphocytes T-helper.

Dans l'hypersensibilité de type I, il existe une production préférentielle d'IgE par les plasmocytes résultant de cette activation B. Cette production excessive d'IgE est liée à un environnement particulier en cytokines :

- riche en IL-4, IL-5, IL-9 et IL-13.
- présentant un déficit relatif en IL-10, et en TGF β .
- déficitaire en interféron γ (IFN γ).

Ce profil particulier de production de cytokines (IL-4, IL-5, IL-13) est par ailleurs responsable d'une augmentation du nombre de mastocytes, de basophiles et d'éosinophiles dans les tissus ou le sang.

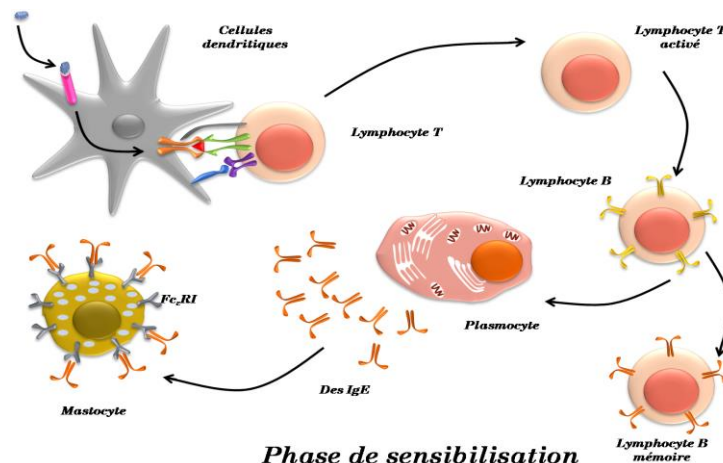
Les IgE produites sont présentes dans le sang circulant et dans les tissus, libres ou fixées à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles. A la surface de ces cellules, les IgE sont fixées par leur fragment constant Fc à la sous-unité α du récepteur de forte affinité pour les IgE Fc ϵ RI, laissant la région variable Fab libre pour la reconnaissance de l'allergène correspondant.

La très forte affinité du Fc ϵ RI pour les IgE explique que le taux circulant de ces dernières est en général faible car les cellules exprimant ce récepteur en captent la plus grande partie.

Les IgE persistent plusieurs mois à la surface des cellules mais seulement quelques jours sous forme libre dans le sang périphérique.

Il existe aussi un récepteur de faible affinité pour les IgE, Fc ϵ RII ou CD23.

L'ensemble des processus décrits jusqu'ici correspond à la phase d'immunisation, ou réponse immune primaire, appelée sensibilisation dans le cas de l'allergie, aboutissant à la production d'IgE contre un antigène donné. La production d'IgE vis-à-vis d'une protéine donnée est polyclonale. La phase de sensibilisation peut durer de quelques semaines à quelques années.



2) *Phase effectrice*

La phase effectrice de l'hypersensibilité immédiate dépendante des IgE est surtout l'apanage des mastocytes. Dans certains cas, les polynucléaires basophiles peuvent également jouer ce rôle.

La fonction la plus importante des mastocytes en pathologie est la phase effectrice de la réponse allergique.

En cas de nouveau contact avec l'allergène, la reconnaissance du même allergène par les IgE, portées par les Fc ϵ RI à la surface des mastocytes ou des polynucléaires basophiles, conduit à l'activation en cascade de ces cellules.

Cette activation nécessite que l'allergène soit multivalent ou au moins divalent, permettant de relier entre elles deux IgE adjacentes. On appelle ce phénomène le « *pontage* » ou l'agrégation des IgE par l'allergène.

Le Fc ϵ RI, exprimé par les mastocytes et les basophiles, dispose en effet de motifs ITAM (*Immunoreceptor tyrosine-based activation motif*) couplés aux tyrosine-kinases *lyn* et *syk*, et, lorsqu'il y a un pontage, un signal d'activation est transmis à la cellule par la voie de la protéine kinase C (PKC).

Rapidement amplifié, ce signal provoque la migration des granulations sécrétoires vers la membrane plasmique et l'exocytose du contenu granulaire dans le milieu extracellulaire.

Le phénomène d'exocytose mastocytaire est rapide et brutal, d'où le nom d'hypersensibilité immédiate. Le couple IgE- Fc ϵ RI à la surface de la cellule la rend prête à dégranuler brutalement lors d'un nouveau contact avec l'allergène.

Les granulations sécrétoires contiennent les nombreux médiateurs préformés de la phase immédiate : amines vasoactives (histamine principalement), protéoglycanes, polypeptides, enzymes lysosomales, chimiokines et cytokines.

Un mastocyte peut libérer en une fois jusqu'à 100% du contenu de ses granulations sécrétoires et participer à de multiples épisodes de dégranulation, avec un temps de régénération des granulations de 72 heures. Ceci explique la nécessité de respecter un certain délai entre la survenue d'un épisode allergique et la réalisation de tests *in vivo* (tests cutanés) ou *ex vivo* (mesure de l'activation des basophiles) pour déterminer l'étiologie de cet épisode.

Lors de l'exocytose du contenu granulaire, l'histamine diffuse à travers les tissus pour se lier à ses récepteurs et provoquer une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire (conséquences cliniques : urticaire, œdème des tissus profonds, insuffisance circulatoire allant jusqu'au choc), un bronchospasme (conséquence : crise d'asthme), une hypersécrétion de mucus bronchique. Les protéases libérées, comme la tryptase, la NO-synthase, la bêta-hexosaminidase, initient l'inflammation et la dégradation tissulaire locales. Les chimiokines attirent et activent les leucocytes, effet complété par celui des cytokines préformées TNF- α et IL-4, dont le relargage oriente dès le début une nouvelle réponse immunitaire locale.

La phase effectrice de l'hypersensibilité immédiate comprend une seconde étape après cette phase immédiate. L'activation mastocytaire par stimulation du $Fc\epsilon RI$ conduit en effet non seulement à l'exocytose rapide du contenu granulaire, mais aussi à la production différée de médiateurs néoformés.

Ce sont des médiateurs lipidiques dérivés des phospholipides de la membrane des granulations qui contenaient les médiateurs préformés, des cytokines et des facteurs de croissance résultant de l'induction de la transcription et de la traduction.

La synthèse et le relargage des médiateurs lipidiques ont lieu environ six heures après la dégranulation. Douze à 24 heures plus tard, une dernière vague de médiateurs transcrits et synthétisés de novo, principalement des cytokines et des facteurs de croissance, est mesurable.

Un large éventail de ces médiateurs peut être produit, mais la sécrétion est adaptée au type de stimulus reçu par le mastocyte et à son environnement. Parmi les cytokines et facteurs de croissance mastocytaires néosynthétisés les plus importants, on retrouve des agents proinflammatoires (IL-1, TNF- α , IL-6), des cytokines impliquées dans l'orientation des réponses immunes (IL-10, IL-4, IL-13), l'IL-5 qui favorise le recrutement et l'activation des polynucléaires éosinophiles, le Stem Cell Factor, principal facteur de croissance du mastocyte, le GM-CSF, facteur de croissance des cellules myéloïdes.

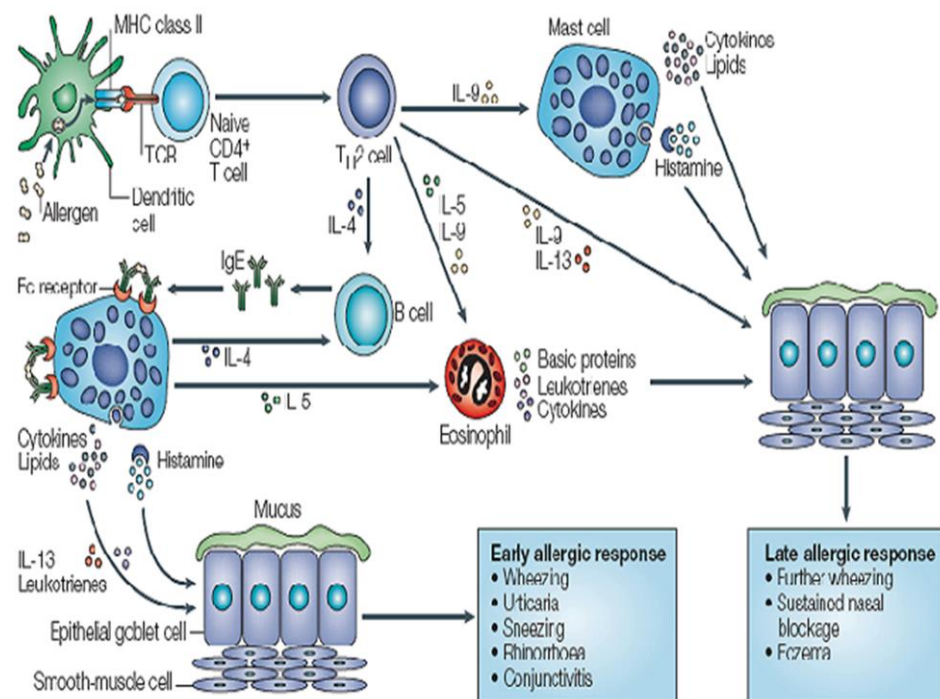
Médiateurs libérés par le mastocyte

	Class of product	Examples	Biological effects
Pre-formed and in granules	Enzyme	Tryptase, chymase, cathepsin G, carboxypeptidase	Remodel connective tissue matrix
	Toxic mediator	Histamine, heparin	Toxic to parasites Increase vascular permeability Cause smooth muscle contraction
Synthesized upon mast cell activation	Cytokine	IL-4, IL-13	Stimulate and amplify T_H2 cell response
		IL-3, IL-5, GM-CSF	Promote eosinophil production and activation
	Chemokine	TNF- α (some stored preformed in granules)	Promotes inflammation, stimulates cytokine production by many cell types, activates endothelium
	Lipid mediator	CCL3 (MIP-1 α)	Attracts monocytes, macrophages, and neutrophils
		Leukotrienes C4, D4, E4	Cause smooth muscle contraction Increase vascular permeability Stimulate mucus secretion
		Platelet-activating factor	Attracts leukocytes Amplifies production of lipid mediators Activates neutrophils, eosinophils, and platelets

Ensemble, ces médiateurs néoformés, sur un mode souvent autocrine, contribuent à l'installation d'une réaction inflammatoire chronique avec remodelage tissulaire (exemples : remodelage bronchique dans l'asthme, remodelage de la muqueuse nasale dans la rhinite

chronique). Le défaut de résolution est fréquent et conduit à l'apparition de lésions anatomiques irréversibles, autoentretenu.

Au total, la phase effectrice de l'hypersensibilité dépendante des IgE est déclenchée par l'activation du mastocyte par pontage antigénique des IgE portées par le FcεRI. Elle met en action une machinerie complexe de signalisation, conduisant à la libération de médiateurs préformés stockés dans les granules sécrétoires (phase immédiate) et à la néosynthèse de médiateurs lipidiques et protéiques (phase retardée).



IV. DIAGNOSTIC :

Les signes cliniques sont souvent évocateurs, citons :

- ✓ Conjonctivite allergique,
- ✓ Rhinite allergique,
- ✓ Asthme,
- ✓ Manifestations cutanées à type d'eczéma de contact, de dermatite atopique,
- ✓ Manifestations systémiques à type d'urticaire ou d'œdème de Quincke.

La connaissance d'un terrain atopique personnel ou familial doit inciter à évoquer l'allergie, et à rechercher la consommation d'un aliment à l'origine d'une réaction croisée, ou la prise d'un médicament.

1) L'interrogatoire et examen clinique:

Des signes d'accompagnement sont à rechercher à l'interrogatoire pour conforter le diagnostic ainsi que la chronologie : maladie chronique évoluant par poussées (favorisées pas l'environnement

et le stress), débutant souvent dans la petite enfance avec survenue des symptômes en quelques minutes (phase aiguë), plus rarement en quelques heures (phase inflammatoire), après l'exposition à l'allergène et non influencée par la quantité d'allergène (de faibles quantités suffisent)

Sans oublier l'histoire personnelle et familiale d'atopie (1/3 des enfants nés de mère atopique sont eux-mêmes atopiques).

L'imputation des manifestations cliniques à un ou plusieurs allergènes se fait le plus souvent à l'interrogatoire qui doit être rigoureux et dont les objectifs sont :

- De faire le diagnostic : l'interrogatoire est un élément majeur pour le diagnostic,
- D'évaluer le retentissement sur la qualité de vie,
- D'imputer les manifestations allergiques à un ou plusieurs allergènes,
- De dégager une stratégie thérapeutique (évitiction de l'allergène) et préventive (éviter les facteurs sensibilisants).

L'identification de l'allergène en cause est orientée par :

- Le contexte de survenue : à l'intérieur, à l'extérieur, au cours de la vie privée, de la vie professionnelle, des loisirs, l'influence des saisons,
- La notion d'exposition : aux pneumallergènes dont les plus fréquents sont : poussière (acariens), animaux domestiques (chat ++, chien, cobaye, autre...), pollen, autres ;
- La notion d'exposition : aux trophallergènes dont les plus fréquents sont :
- Chez l'enfant : lait, blanc d'œuf, céréales, arachides, autres,
- Chez l'adulte : poisson, crustacé, groupe latex (banane, melon, kiwi, avocat), légumes, fruits, autres...

La tenue d'un cahier (alimentaire, environnemental, comportemental) par le patient lui-même, qui met en relation les symptômes avec des causes potentiellement allergéniques ou favorisantes peut aider au diagnostic, en particulier dans le cadre de l'allergie alimentaire.

Un diététicien peut contribuer à analyser ce cahier, pour repérer des aliments ou additifs masqués, et identifier des déséquilibres alimentaires susceptibles de favoriser une histamino-libération.

2) Les examens biologiques :

1) Tests in vivo

a) Tests cutanés : Les Prick tests sont les plus utilisés.

✓ *Indications*

Les prick tests ne sont pas faits systématiquement. Ils sont réservés aux malades à priori mono ou paucisensibilisés chez lesquels une évitiction (éventuellement une désensibilisation) est envisagée, et sont à la base du diagnostic allergologique. Ils sont réalisés en utilisant une batterie standard, qui utilise les allergènes les plus fréquents dans la population de la région considérée, et en testant par ailleurs spécifiquement les allergènes repérés par l'interrogatoire.

✓ *Contre-indications*

- Grossesse,
- nourrisson (éventuellement enfant jusqu'à l'âge de 3 ans),
- dermatite atopique en poussée,
- infection cutanée,
- antécédents de manifestations systémiques graves,
- prise médicamenteuse risquant d'altérer le résultat ou de rendre le test dangereux ;

antihistaminique : responsable de faux négatifs, ils doivent être arrêtés 3 jours avant le test ; corticoïdes : ils sont souvent compatibles avec des tests correctement interprétables, mais le test est ininterprétable en cas de négativité ; immunosuppresseurs ; certains médicaments psychotropes qui diminuent la réaction cutanée, bêtabloquants, qui peuvent être à l'origine de réaction syndromique voire systémique, aux concentrations utilisées habituellement sans danger chez les sujets non traités).

▪ Méthode :

Une goutte de solution allergénique est appliquée sur la peau (face antérieure de l'avantbras).

Sa pénétration transcutanée est assurée à l'aide d'une aiguille standardisée pénétrant le derme à travers la goutte sans faire saigner. La solution antigénique consiste en des préparations standardisées lyophilisées diluées au 1/20 ou 1/50. On utilise en première intention un mélange d'allergènes majeurs contenant des allergènes connus pour être fréquents dans la région.

L'interprétation se fait impérativement par rapport à un témoin négatif (solvant) et à un témoin positif (histamine ou phosphate de codéine). On mesure la papule d'une part et l'érythème adjacent d'autre part 10 à 15 minutes après l'injection (mesure des plus petit et plus grand diamètre).

Une positivité (papule > 3 mm de diamètre) unique ou multiple peut être interprétée comme le témoin d'un terrain atopique mais ne signifie pas toujours que le ou les allergènes sont responsables des manifestations cliniques (positivité chez 10 à 20 % des sujets sans manifestations allergiques) : la pertinence du test, c'est à dire la relation de la positivité du test avec les manifestations cliniques doit toujours être soigneusement analysée.

Leur intérêt avant l'âge de 3 ans est discuté en raison de faux négatifs possibles contre indiqués avant l'âge de 1 an (ininterprétable).

b) Tests de provocation (en milieu hospitalier par des équipes spécialisées) :

Moins utilisés, ils reproduisent à minima les symptômes en introduisant l'allergène par la voie naturellement sensibilisante (respiratoire, digestive).

Le consentement éclairé du patient est nécessaire. Une surveillance stricte s'impose. Il peut s'agir de test de provocation nasale (avec rhinomanométrie), bronchique, alvéolaire (rarement), conjonctivale et digestive. Les tests de provocation respiratoire « réalistes » peuvent se révéler indispensables quand il s'agit de prouver la responsabilité d'un allergène professionnel.

2) Tests in vitro :

Ils ne doivent pas être systématiques.

Ils sont indiqués en cas de :

- Contre indication de tests cutanés (lésions eczémateuses de l'avant bras, antécédent ou risque de choc, risque de déclenchement d'un asthme, d'un choc
- Difficulté d'interprétation des tests cutanés (traitement par des corticoïdes ou antihistaminiques)
- Pour affirmer un diagnostic précis avant une désensibilisation ou une éviction.

a) Les dosages des IgE sériques totales :

Ils ont peu d'intérêt en allergologie, car les causes d'élévation des IgE sont multiples, et de nombreux patients allergiques ont des taux sériques d'IgE normaux. Ils permettent éventuellement de repérer les patients atopiques (taux excédant la limite supérieure de la normale dont la valeur est donnée par le laboratoire, (les valeurs moyennes normales sont de 100150 unités internationales (UI)/ml chez l'adulte. Ces valeurs sont plus basses chez l'enfant.

Valeurs normales en unités (KU/l ou UI/ml)	Âge de l'enfant
< 10	6 mois
< 20	1 an
< 40	2 ans
< 80	4 ans
< 100	6 ans
< 150	10 ans

Une élévation des IgE totales sériques (non spécifiques) doit être interpréter avec la plus grande prudence (20 % des individus sans manifestation allergique à un taux d'IgE > 150 UI/ml et 20 % des individus allergiques ont un taux < 150 UI/l). Une élévation des IgE totales sériques s'observent dans d'autres cadres pathologiques : parasitoses, déficit immunitaire (Buckley), myélome à IgE (rare), sarcoïdose, lymphomes, certaines infections virales (EBV, CMV), champignons (aspergillose).

La recherche du terrain atopique est plus sensible et plus spécifique en utilisant des tests multi allergéniques détectant les IgE spécifiques aux allergènes environnementaux les plus courants (Type Phadiatop). Là encore, un test positif ne fait pas un diagnostic d'allergie, et un test négatif n'élimine pas l'allergie chez le patient testé (allergène réellement en cause chez le patient absent du mélange testé, en trop faible quantité...).

b) Les recherches d'IgE spécifiques :

Il est possible de tester plus de 500 allergènes différents ; il n'est pas question de rechercher les IgE sériques vis à vis de tous ces allergènes ; le nombre de dosage est d'ailleurs limité pour leur remboursement :

L'orientation diagnostique par l'anamnèse, et les tests cutanés éventuellement, est primordiale;

Ces analyses sont préconisées dans les mêmes indications que les tests cutanés et lorsque ceux-ci sont contre indiqués ; dans certains cas ils peuvent compléter les tests cutanés, en particulier lorsqu'une évaluation plus quantitative de la sensibilisation est nécessaire, pour guider le choix d'une immunothérapie spécifique, par exemple. Dans un premier temps il est conseillé d'utiliser des mélanges : des pneumallergènes les plus fréquents (pollens et poussières de maison, acariens, moisissures, levures, chats) et/ou des trophallergènes les plus fréquents (lait, œuf, arachide, soja, blé, poisson).

Dans un deuxième temps, des tests plus spécifiques vis à vis d'un groupe d'allergènes (protéines du lait de vache) ou d'un allergène (caséine ou bêtalactoglobuline par exemple) peuvent être préconisés.

Les résultats sont donnés en unités et en classes de positivité.

Unités (UI/ml ou KU/l)	Classe	Interprétation
Indétectable	Classe 0	faux négatifs possible (dépend de l'allergène testé) surtout chez les nourrissons
0,35 à 0,75	Classe I	faux positifs possible (plus de 20 % des cas)
0,75 à 3,5	Classe II	compatible avec une sensibilisation sans manifestation pathologique (20 %)
3,5 à 17,5	Classe III	allergie très vraisemblable à cet allergène (> 90%)
> 17,5	Classe IV	allergie très vraisemblable possiblement définitive (valeur pronostique des résultats quantitatifs du test)

L'interprétation de ces dosages doit tenir compte de la méthode utilisée (et de la « marque » du dosage) ; deux résultats obtenus avec des techniques de dosage différentes ne sont pas comparables et si le suivi d'un patient s'impose, il doit être réalisé avec le même type de test.

V. TRAITEMENT

1) L'éviction :

Le traitement de ces affections repose sur l'éviction de l'allergène en cause et la prophylaxie des expositions aux autres allergènes :

- ✓ Conseiller l'éviction de(s) allergène(s) après les avoir identifiés et prodiguer de conseils pour rendre l'environnement moins sensibilisant,
- ✓ Contrôler l'environnement :

Les acariens : l'intérieur : entretien de la literie, prohiber les oreillers, coussins, avec des plumes, favoriser un intérieur sobre (limiter les fauteuils style confortables, les tapis, les moquettes, etc.), favoriser une hydrométrie normale (éviter l'humidité), le renouvellement de l'air, les températures intérieures n'excédant pas 20-22°C avec si possible des variations thermiques (baisse de la température la nuit); les animaux domestiques : il n'est pas toujours possible de demander à un enfant de se séparer d'un animal domestique, il faut éviter la présence d'animaux (chats) dans les chambres d'enfant, favoriser les zones réservées aux enfants et d'autres réservées aux animaux ;

Les pollens :

- ✓ Tenir compte des calendriers polliniques,
- ✓ Limiter les accès à des espaces verts non entretenus ;
- ✓ Les allergènes professionnels :
- ✓ Se référer au tableau des maladies professionnelles,
- ✓ Collaborer avec le médecin du travail pour un éventuel changement de poste.

2) Traitements majeurs :

Les corticoïdes sont efficaces sur la majorité des manifestations atopiques incluant asthme, rhinite allergique, conjonctivites allergiques et dermatite atopique. Leur mode d'action consiste en :

- Une fixation sur des récepteurs cytosoliques,
- Une translocation nucléaire,
- Une inhibition de transcription (dont celle des gènes de cytokines).

Ils ne sont pas toujours efficaces sur l'eczéma de contact, en particulier quand l'allergène reste en contact avec la peau, ou vis-à-vis d'allergènes très sensibilisants. Ils agissent sur tous les signes de l'inflammation : œdème, érythème et prurit.

Cependant, leur utilisation est limitée par les effets secondaires indésirables.

Leur principale utilisation est sous forme d'application locale, cutanée, en crèmes et pommades, principalement dans la dermatite atopique ; nasale, en gouttes et nébuliseurs, où on les associe aux antihistaminiques par voie générale, pour la prise en charge de la rhinite allergique ; bronchique, sous forme de spray ou d'aérosols, dans l'asthme.

Les utilisations par voie générale ont des indications précises (voir cours suivants). En urgence, ils sont utilisés par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, pour traiter les manifestations œdémateuses (œdème facial, œdème de la glotte), urticariennes généralisées, et pour prévenir la phase secondaire de l'anaphylaxie. Ce ne sont pas des médicaments du choc anaphylactique, où l'adrénaline est formellement indiquée.

Ils sont contre indiqués en cas d'infections virales et doivent être associés à des antibiotiques en cas de surinfections bactériennes ou à des antifongiques en cas de surinfections par des champignons.

Les antihistaminiques sont efficaces principalement, administrés per os, sur les rhinites et conjonctivites, l'urticaire, et les phénomènes œdémateux allergiques en application locale.

Seuls les anti-récepteurs H1 de l'histamine sont actifs dans les pathologies allergiques ; les anti-H2 ont parfois été proposés en association, mais leur activité n'a jamais été formellement démontrée dans cette indication. Les antihistaminiques ont un effet vasoconstricteur et antiprurigineux. Leur action est immédiate. Les antihistaminiques de première génération avaient d'importants effets sédatifs ; cet effet secondaire a été très atténué dans les produits de deuxième génération, et n'est souvent pas détectable dans ceux de troisième génération. L'utilisation des antihistaminiques par voie parentérale (en général de deuxième génération) a sa place, comme celle des corticoïdes, dans les phénomènes œdémateux et urticariens généralisés vus en urgence.

Les autres anti-médiateurs : les anti-leucotriènes ont désormais une AMM en France, dans l'asthme. Ils peuvent être utiles en cas de résistance aux traitements plus conventionnels de l'asthme ; certains patients sont de « bons répondeurs », certains autres semblent relativement réfractaires à leur action.

3) Autres traitements :

Les bronchodilatateurs (bêtaagonistes) ont des indications dans l'asthme et dans les bronchospasmes des réactions anaphylactiques.

Les anticholinergiques peuvent être prescrits en cas de rhinite allergique ; ils induisent cependant une accoutumance et ne doivent être utilisés que ponctuellement.

Les cromones, qui agissent comme stabilisateurs de la membrane mastocytaire et anti-dégranulants, ont des actions limitées, en administration locale (nasale, oculaire, dans le rhume des foins, principalement ; bronchique, pour la prévention de l'asthme d'effort), ou par voie digestive, dans certains cas d'allergie alimentaire.

L'épinéphrine (adrénaline), alphabêtaagoniste d'action rapide, par voie intramusculaire ou intraveineuse, constitue le traitement de base des chocs dans les réactions anaphylactiques.

Elle est maintenant disponible (et remboursée) sous forme de seringue ou de stylo auto injectable, utilisables dans les trousse d'urgence pour les patients menacés de chocs anaphylactiques itératifs.

4) L'immunothérapie (anciennement appelé désensibilisation spécifique d'allergène) :

Elle consiste en l'injection sous cutanée, de façon répétée, de faibles doses d'allergènes purifiés. Ses indications ont été limitées au cours des dernières décennies en raison de ses effets secondaires d'une part et des progrès des méthodes préventives et de la pharmacothérapie d'autre part. Cette méthode connaît néanmoins une période de réhabilitation face à la purification (et/ou au clonage) des allergènes, à l'utilisation d'allergènes modifiés limitant les effets secondaires et à l'utilisation d'essais thérapeutiques contrôlés.

Les indications effectives sont actuellement limitées :

Au venin d'hyménoptère (guêpes surtout) : dans ce cas, son efficacité est remarquable (plus de 95 % de bons résultats), et l'induction de l'immunothérapie peut être réalisée, sous contrôle médical strict, en quelques heures, ne nécessitant pas d'hospitalisation (technique « rush »); aux acariens, aux pollens, chez des patients mono ou paucisensibilisés. Les poils d'animaux (chats) et certaines moisissures peuvent aussi être utilisés, mais les résultats aussi bien que la tolérance au traitement sont plus médiocres.

Des essais cliniques sont en cours pour une immunothérapie des allergies alimentaires, mais l'application clinique en routine n'est pas encore validée.

Les techniques d'immunothérapie sublinguale/orale commencent à être validées par des études contrôlées. Leur pratique risque de modifier l'utilisation de l'immunothérapie dans les années à venir.

L'immunothérapie n'a pas de place actuellement dans le traitement des hypersensibilités retardées de contact.

5) Perspectives thérapeutiques :

Elles sont basées sur une meilleure connaissance de la physiopathologie des maladies allergiques. Elles se développent dans 2 directions :

Une optimisation de l'immunothérapie spécifique, en utilisant des allergènes recombinants, et ou en adjoignant à l'allergène un adjuvant destiné à moduler la réponse immunitaire (comme les motifs immunostimulants CpG) ;

Une modulation de la réponse immunitaire, par des cytokines et des anti-cytokines, ou par des anti-IgE.

Aucune n'a cependant encore atteint le stade d'application clinique malgré de multiples essais thérapeutiques.