

ASSOCIATION MAROCAINE DE FORMATION CONTINUE EN ALLERGOLOGIE

AMAFORCAL

XVèmes JOURNEES de FMC EN ALLERGOLOGIE

Allergènes Recombinants

Fès 23 - 24 Mai 2009

RESUMES DE COMMUNICATIONS

PROGRAMME SCIENTIFIQUE

Samedi 23 Mai 2009

08H30 : Accueil des participants

10H00 - 12 H30 : **ATELIERS**

Atelier I : CAT devant un polysensibilisé

JF FONTAINE - Z.N. LARAQUI - K.BAAZI

Atelier II : Diagnostic visuel des dermatoses possiblement allergiques

A.KHOURY- N.DAOUDI – N. LAHLOU

Atelier III : Prise en charge de l'Asthme difficile

M.T. FASSY Fihry – A.BAHANI - M. EL KOUHEN

12H30 – 14H00 **Pause DEJEUNER**

14H00 : Accueil des participants – Allocution de bienvenue

PLENIERE I Synthèse des experts

N. LAHLOU – M.C. BENJELLOUN

14 H30 : Diaporama des dermatoses possiblement allergiques

A. KHOURY

15H00 : Prise en charge de l'Asthme difficile

M.T. EL FASSY Fihry

15H30 : Faut-il désensibiliser les polysensibilisés

J.F. FONTAINE

16H00 : Pièges diagnostiques en dermato-Allergologie – Cas Clinique

A. KHOURY

16H30 : **Pause café**

PLENIERE II

Z.N. LARAQUI - M. EL BIAZ

17H00 : Allergènes Recombinants : Histoire de l'évolution des allergènes

Y. EL GUEDDARI

17H30 : Les allergènes recombinants en pratique clinique

J.F. FONTAINE

18H00 : Place de l'ITS dans la prise en charge de l'Asthme Allergique : controverse
Le pour et le contre

Z. SAYEH - A. EL MEZIANE

18H40: Discussion

19H00 – 20H00 **AG de l'AMAFORCAL**

20H30 : **DINER**

Dimanche 24 Mai

PLENIERE III

M.T. EL FASSY Fihry - B. AMARA

09H00 : Arbre décisionnel dans les Allergies Alimentaires

Y. EL GUEDDARI

09H25 : RGO et Asthme de l'enfant : Quelle attitude ?

C. MAHRAOUI

09H45 : RGO et Asthme de l'Adulte : Particularités cliniques et thérapeutiques

M. EL BIAZ

10H10 : Discussion

10H30 : **Pause Café**

PLENIERE IV

Z. SAYEH – N.FATHI

11H00 : Nez et sensibilité Odeur et sensualité

M.BENJELLOUN

11H30 : Epistaxis et Allergies

Z.LARAQUI

12H00 : Relation Nez Bronche

M.C. BENJELLOUN

12h30 : Les dernières recommandations du GINA et de l'ARIA

B. AMARA

13H00 : **Discussion - Clôture**

Allergènes Recombinants : Evolution des Allergènes

**Dr. Youness EL GUEDDARI – Immuno- Allergologue
Rabat**

Au milieu du siècle dernier, la poussière était considérée comme l'allergène le plus fréquent de notre environnement et les industriels tentaient d'obtenir la « meilleure » poussière en diagnostic ou en thérapeutique.

Ce sont les travaux d'éminents chercheurs qui nous ont permis d'appréhender le rôle des acariens et des phanères d'animaux dans ces extraits à la fin du siècle dernier et maintenant la place que tiennent les familles moléculaires concernées dans l'allergénicité.

Historique de la connaissance des allergènes

La maladie phare, la pollinose, a été décrite au 17ème par J.N. Binninger comme un rhume saisonnier survenant au début de la période de floraison des roses.

Dès le début du 19ème siècle l'anglais J. Bostock suspecta le pollen de graminées comme étant le responsable de cette pathologie.

En 1828, J. Macculosh, un irlandais, utilise pour la première fois le terme de rhume des foins. Mais c'est à Charles Blackley que revient le mérite d'avoir effectué une étude exemplaire de cette maladie allergique : il effectue sur lui-même des tests cutanés, car il était allergique, avec 100 espèces différentes de pollens de graminées, il provoque les symptômes par instillation nasale de pollens de graminées, il collecte les pollens à l'aide de cerfs-volants portant des lames glycinées, enfin il suggère les premières mesures de prévention par l'utilisation de protections nasales qu'il appelle « nose shoes ».

A la même époque, Wymann, outre-atlantique, décrit le coryza automnal qui est provoqué par le pollen de ragweed très présent aux Etats-Unis. Cette maladie phare sera également celle où l'on utilisera en premier l'immunothérapie : elle fut initiée au St Mary's Hospital à Londres au début du 20ème siècle, et les publications de Noon (Lancet 1911) et de Freemann (Lancet 1914) en montrent les premiers effets bénéfiques.

D'autres sources d'allergènes furent identifiées sur le plan clinique : les phanères de chat, la poussière domestique.

R.A. Cooke (1880-1960) a introduit les tests cutanés effectués avec de la poussière domestique. Mais c'est aux Hollandais que reviennent les premières observations faisant état de corrélation entre l'asthme et le climat (Storm von Leuwen, 1882-1933). Les hypothèses cherchant à expliquer l'allergénicité de la poussière de maison furent nombreuses et ce n'est qu'en 1964 que R. Voorhorst fit avec FTHM Spieksma et MIA Spieksma-Boezeman font la découverte fondamentale que dans la poussière de maison les principaux producteurs d'allergènes étaient en fait [les acariens](#).

Ils démontrèrent la variabilité de l'allergénicité d'extraits de poussière de maison en fonction de la saison et du siège des prélèvements (le développement des acariens étant variable en fonction des conditions hygrométriques locales).

Les tests de provocation bronchique effectués avec des extraits provenant de cultures d'acariens apportèrent la preuve du rôle joué par les allergènes produits par les acariens Dermatophagoïdes (G. Pauli et coll., 1973).

Très vite dans les années 70, grâce à la réalisation de tests in vivo (tests cutanés chez des patients sensibilisés à la poussière domestique) et d'études in vitro, on démontra la responsabilité d'autres producteurs d'allergènes tels les animaux domestiques et en particulier le chat (Aalbersee, Pauli).

Cependant, [*les extraits allergéniques obtenus par extraction de la matière première (poussière domestique, milieu de culture des acariens...) pouvaient être variables quant à leur teneur en molécules allergéniques à la fois sur le plan qualitatif et quantitatif.*]

C'est aussi dans les années 70 que les **techniques immunoélectrophorétiques** de séparation des protéines furent appliquées aux sources allergéniques : immunoélectrophorèse, séparation en gel (SDS-page), IEF croisée.

Les premières sources allergéniques

Plusieurs chercheurs s'intéressent aux composants de la poussière de maison et y trouvent des acariens, des phanères animaux, des moisissures et finalement quarante cinq antigènes différents qui composent la poussière seront vendus pour tests et traitements selon l'analyse qu'en a fait Carlsen .

En 1972 déjà, M^{me} Pauli G souligne la place des acariens chez les personnes réactives à la poussière de maison.

Dans les années 1975, Aalberse, un chercheur Néerlandais, démontre in vitro l'Ig-E réactivité de la poussière. Un extrait de poussière étudié avec le radio-allergo-sorbent-test (RAST) montre une réactivité certaine. Cette réactivité était déjà bien connue et utilisée par les médecins allergologues depuis des années.

Très tôt, les médecins allergologues ont compris que toutes les poussières n'étaient pas égales et que les composants de celles-ci devaient être identifiés plus précisément.

La poussière n'est pas la seule à être mise en exergue comme source allergénique au 20^e siècle : le candida, les dermatophytes sont sujets eux aussi à une IgE réactivité. L'allergie microbienne est alors évoquée pour nombres de ces souches :

- La trychophytine injectée chez un sujet sensibilisé au *Trichophyton interdigitale* entraîne une urticaire généralisée, une rhinite et un choc anaphylactique
- Longbottom met en évidence l'IgE réactivité au Candida Albicans (1970)

- L'hyper réactivité retardée est elle aussi très étudiée et les IDR et tests de transformation lymphoblastiques démontrent l'antigénicité de ces souches microbiennes.

Certains auteurs n'hésitent pourtant pas à relativiser ces notions : l'IgE réactivité n'est pas synonyme d'allergie !

Les réactions s'effectuent souvent vis-à-vis d'antigène glucidiques.

L'utilisation de ces mélanges : poussières, microbes etc. ne satisfait pas les médecins allergologues car depuis que Voorhorst et Spieksma ont mis en évidence le rôle des acariens dits « Dermatophagoïdes » dans l'allergénicité de la poussière, la poussière est devenue une « source » d'allergènes mais plus un allergène...

Logiquement, l'étude des différentes familles de Dermatophagoïdes (en particulier Pteronyssinus et Farinae) amène au même raisonnement : l'acarien n'est pas l'allergène mais une source d'allergènes dont une partie est commune entre différentes espèces.

Allergènes des acariens « Dermatophagoïdes spp »

Les acariens font partie de l'embranchement des arthropodes et de la classe des arachnides. Ils se divisent en de nombreuses familles mais trois ont particulièrement leur place en allergologie :

- **les Pyroglyphidae** : plus de 17 genres et 47 espèces dont les Dermatophagoïdes (Pteronyssinus, Farinae, Microceras), Euroglyphus Maynei
- **les Acaridae** (ie : Acarus Siro, Tyrophagus Putrescencia etc.)
- **les Glycyphagidae** (ie : Glyciphagus domesticus, Lepidoglyphus destructor...)

C'est dans les années 1980 que sont établies et nommées les molécules allergisantes des acariens :

- Der p1 ainsi nommé en 1986)
- Der f 1 : anciennement appelé Df6 par Lind et coll dès 1982
- Der m 1 : connu en 1986 sous le nom de Dm6, par Lind et coll.

Un [organisme de nommage](#) est établi (l'IUIS) qui va se charger de valider les allergènes identifiés et de leur attribuer un nom fixe dans le temps et selon une logique établie.

L'étude de ces allergènes permet d'établir la carte des allergènes des uns et des autres :

Dermatophagoïdes Farinae

Nom	Fonction	Masse	IUIS	Glyco
Der f 1	cystéine protéase papain-like	25	✓	
Der f 10	Tropomyosine	37	✓	
Der f 11	Paramyosine	98	✓	✓
Der f 13	Fatty Acid Binding Protein	13	✓	
Der f 14 (Mag3)	Apolipophorine	177	✓	
Der f 15	Chitinase	63,2	✓	
Der f 16	Gelsoline	55	✓	
Der f 17	Calcium-binding Protein		✓	
Der f 18	Chitinase	60	✓	
Der f 2	Groupe 2 des acariens	14	✓	
Der f 22			✓	
Der f 3	Sérine Protéase Trypsin-like	34	✓	
Der f 4	alpha amylase	58		
Der f 5		14		
Der f 6	Sérine Protéase Trypsin-like	27	✓	
Der f 7		22,3	✓	
Der f 8	Glutathione-S-transferase			
Der f 9	Collagenolytic Serine Proteases			
HSP70	Heat Shock Protein 70	17		

Dermatophagoïdes Pteronyssinus

Nom	Fonction	Masse	IUIS	Glyco
Der p 1	cystéine protéase papain-like	27	✓	
Der p 10	Tropomyosine		✓	
Der p 11	Paramyosine	103	✓	
Der p 13	Fatty Acid Binding Protein	15		
Der p 14	Apolipophorine		✓	
Der p 15	Chitinase	61,4		
Der p 18	Chitinase	49,2		
Der p 2	Groupe 2 des acariens	14,1	✓	
Der p 20	Arginine kinase	40	✓	
Der p 21		14	✓	
Der p 3	Sérine Protéase Trypsin-like	31	✓	
Der p 4	alpha amylase	57	✓	
Der p 5		14	✓	
Der p 6	Sérine Protéase	27	✓	
Der p 7		23,7	✓	
Der p 8	Glutathione-S-transférase	25,7	✓	
Der p 9	Sérine Protéase Trypsin-like	26	✓	

Ces protéines présentaient des similarités fonctionnelles et de masse qui ont amené à leur chercher une réactivité commune :

- Der f 7 et Der p 7, même combat ! En tous cas, c'est ce que semble démontrer l'étude moléculaire de l'Australien Shen
- L'utilisation de recombinants confirme cette réactivité croisée forte entre le Pteronyssinus et le Farinae .

On découvrit ainsi que le spectre des molécules antigéniques d'une source d'allergènes pouvait être très élevé et que les sérums de patients sensibilisés à la source allergénique en reconnaissaient de nombreux composants. La technique de l'immunoblotting (G. Peltre et coll., 1982) permet d'étudier les spécificités IgE ainsi que les spécificités IgG d'un grand nombre de patients.

Depuis la fin des années 80, ce fut l'explosion des techniques de biologie moléculaire : purification des protéines allergéniques, détermination de leurs séquences, fabrication d'anticorps monoclonaux chez la souris, application de la technique de l'ADN recombiné pour la production d'allergènes recombinants. De nombreux chercheurs dans différents continents (Australie, Europe essentiellement) ont fait exploser les connaissances concernant les allergènes moléculaires.

Quelques dates méritent d'être relevées :

- 1988 : clonage de Der p 1, allergène majeur des acariens (Chua et coll., J. Exp)..
- 1989 : clonage de Bet v 1, allergène majeur des pollens de fagales (Breiteneder et al., Embo J).
- 1991 : clonage de la profiline, un panallergène de nombreux végétaux (Valenta R. et al., Science).
- 1993 : clonage de Phl p 5 du pollen de graminées par S.Vrtala (J Immunol).
- 1993 : clonage de Sin a 1 (allergène majeur de la moutarde) qui en fait était le premier allergène alimentaire à être cloné (équipe Rodriguez R, Villalba M ; Madrid).

L'accélération des performances des techniques immunochimiques et des techniques de biologie moléculaire a permis [*l'identification d'un grand nombre de protéines et de glycoprotéines allergéniques nommées selon une nomenclature internationale*] (les trois premières lettres sont celles du taxon, puis suit la première lettre du genre).

Durant les deux dernières décennies des centaines d'allergènes provenant de toutes les sources allergéniques ont été identifiées ; leurs séquences, leurs caractéristiques physico-chimiques, sont disponibles dans différentes banques de données : Allergome (<http://www.allergome.org>) où plus de 600 molécules sont inventoriées en 2008, liste officielle des allergènes (<http://www.allergenes.org>).

Les recherches fondamentales ont permis de connaître les structures tridimensionnelles de certains allergènes, l'étude de leurs épitopes T et B. Beaucoup de travaux ont également été consacrés à l'obtention de molécules hypoallergéniques qui pourraient avoir un intérêt fondamental pour l'immunothérapie.

Différentes voies ont été explorées : utilisation de peptides recombinants correspondant aux épitopes T, délétion ou mutation ponctuelle pour modifier les épitopes B conformationnels, fragments ou oligomères de molécules allergéniques, molécules allergéniques repliées, conjugaison d'allergènes purifiés avec une molécule co-stimulatrice (par exemple CpG), sélection de molécules hypoallergéniques par DNA shuffling et screening.

Les cliniciens ont depuis le début des années 90 démontré l'activité biologique des allergènes recombinants en réalisant des tests cutanés chez des patients sensibilisés aux extraits correspondant à la source allergénique de laquelle est issue l'allergène moléculaire. C'est ainsi que dès 1992 rAsp f 1 a été testé dans des pathologies aspergillaires, qu'un nombre élevé de patients allergiques au bouleau a été testé par rBet v 1 et rBet v 2, que les principaux allergènes recombinants des graminées ont été testés par le groupe viennois. Les concentrations donnant des réactions positives se situent entre 1 et 100 µg/ml. Des tests de provocation conjonctivale, bronchique et nasale ont également confirmé l'activité in vivo pour Bet v 1 et Bos d 2.

Plus récemment des désensibilisations spécifiques ont été réalisées avec une association de quatre molécules recombinantes de graminées, avec l'allergène recombinant Bet v 1, avec des dérivés hypoallergéniques de Bet v 1.

Dans tous les essais effectués, l'activité immunogène des allergènes recombinants est confirmée par une réponse IgG spécifique importante vis à vis de la molécule recombinante. L'efficacité thérapeutique est indéniable dans certains essais. Cependant, des essais de phase III sur des effectifs plus importants de patients sont nécessaires pour faire face aux exigences réglementaires du développement clinique des allergènes recombinants.

Le cheminement des connaissances sur les allergènes a connu une extraordinaire avancée au cours des deux dernières décennies.

Le clinicien de ce fait doit modifier son raisonnement lorsqu'il effectue un diagnostic allergologique. La notion de molécule allergénique « essentielle » issue d'une source allergénique donnée s'impose ; elle se définit par rapport à deux paramètres : la prévalence des sensibilisations au sein d'une population donnée et le pourcentage d'IgE spécifiques dépendant de cette molécule allergénique.

Ainsi, à titre d'exemple rPhl p 1 peut sensibiliser jusqu'à 90 % des patients allergiques aux graminées et induire près de 50 % des IgE spécifiques anti-graminées. Certaines molécules sont des marqueurs de la sensibilisation à une source allergénique donnée car elles ne sont pas identifiées dans d'autres espèces animales ou végétales.

En pratique : Recombinants marqueurs d'IgE réactivité

- ▶ **PR10 ou Bet v1 like : Betv1, Mald1**, Cor a 1.04, Pru p 1, Pru av 1, Api g 1, Ara h 8
- ▶ **LTP** Pru p 3, Mal d 3, Pru a 3, Pru av 3, Cora 8, Art v 3
- ▶ **Profilines** Bet v 2, Fra e 2, Pru av 4, Pru p 4, Api g 4, Hev b 8, Phl p 12, épices, carotte
- ▶ **Tropomyosines** Der p 10, Der f 10, Lep D 10, Per a 7, Pen a 1, huitres, escargots ...
- ▶ **Parvalbumines** Gad c 1, Cyp c 1, Sal s 1
- ▶ **Polcalines** Bet v 4, Phl p 7, Fra e 3
- ▶ **Chitinases** Hev b 11, Hev b 6.01, Hev b 6.02, Avocat Pers a 1, Banane Mus a 1, Chataigne Cas s 5, kiwi, papaye
- ▶ **Pectate lyase** Amb a 1, Amb a 2, Art v 1, Cup a 1, fléole, celeri, pomme
- ▶ **Ole 1- like** Ole e 1, Fra e 1, Che a 1, Pla l 1

Conclusion

Enfin, la connaissance moléculaire des allergènes a permis une meilleure compréhension des réactions croisées biologiques et des réactions croisées pertinentes sur le plan clinique. Elle fournit au quotidien une explication aux réactions simultanément positives en tests cutanés, elle permet de mieux identifier les réactions croisées entre allergènes respiratoires, entre allergènes alimentaires, et bien sûr entre allergènes respiratoires et alimentaires.

En 2009, nous constatons que le chemin parcouru de la poussière à l'allergologie moléculaire s'est fait par des étapes essentielles : source d'allergènes, IgE réactivité, allergènes standardisés, épitopes B et T, séquences moléculaires, allergènes majeurs et mineurs, dérivés glycosylés, homologie de structure, clonage et production des recombinants à grande échelle.

Les applications des recombinants au niveau diagnostique est une réalité, leur apport en matière d'immunothérapie spécifique est très attendu, les premiers essais sont très concluants.

Chaque décennie nous a apporté son lot d'innovations, mais avec les recombinants, c'est une nouvelle ère qui se dessine à l'horizon, notre exercice de l'Allergologie ne sera plus le même.

Bibliographie

- [1] Aalberse & col, Interactions between IgE and house dust extracts as studied by the radio-allergo-sorbent-test. International Who-labs symposium on standardization and control of allergens administered to man. Developments in biological standards, Karger ed. Bâle, 29, 197-207 (1975)
- [2] Paul G & col, Importance clinique des acariens chez des asthmatiques allergiques à la poussière domestique. Résultats des tests de provocation ventilatoire. Rev Fr. Allergol., 12, 141-153 (1972)
- [3] Carlsen & col, Analysis of antigen in a commercial house dust extract by means of quantitative immunoelectrophoresis Allergy, 34, 155-165 (1979)
- [4] Wise F & col, Urticaria and Hay fever due to Trychophytin Ep. interdigitale. JAMA, 95, 1504 (1930)
- [5] Longbottom J and col, Antibodies mediating type 1 skin tests reactions to polysaccharide and proteins antigen of Candida Albicans. Clin. Allergy, 6, 41 (1976)
- [6] Voorhost et col, Is a Mite (Dermatophagoïdes spp) the producer of the house dust allergen ? Allergie und Asthma, 10, 329-334 (1964)
- [7] Shen HD, Chua KY, Lin WL, Hsieh KH, Thomas WR. Molecular cloning and immunological characterization of the house dust mite allergen Der f 7. Clin Exp Allergy 1995 ;25:1000-1006
- [8] Pittner G, Vrtala S, Thomas WR, Weghofer M, Kundi M, Horak F, et al. Component-resolved diagnosis of house-dust mite allergy with purified natural and recombinant mite allergens. Clin Exp Allergy 2004 ;34:597-603
- [9] - Mari A, Scala E, Palazzo P, Ridolfi S, Zennaro D, Carabella G. Bioinformatics applied to allergy: Allergen databases, from collecting sequence information to data integration. The Allergome platform as a model. Cell Immunol 2006;244:97-100
- [10] - Johansson SGO, Hourihane JOB, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen CA, Dreborg S, Haathela T, et al. A revised nomenclature for allergy: an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy 2001;56:813-824
- [11] - Akalin PK. Introduction to bioinformatics. Mol Nutr Food Res 2006;50:610-619
- [12] - Bateman A, Coin L, Durbin R, Finn RD, Hollich V, Griffiths-Jones S, et al. The Pfam protein families database. Nucleic Acids Res 2004;32:D138-D140
- [13] - Stadler MB, Stadler BM. Allergenicity prediction by protein sequence. FASEB J 2003;17:1141-1143
- [14] - Radauer C, Breiteneder H. Pollen allergens are restricted to few protein families and show distinct patterns of species distribution. J Allergy Clin Immunol 2006;117:141-147
- [15] - Radauer C, Breiteneder H. Evolutionary biology of plant food allergens. J Allergy Clin Immunol 2007;120:518-525

les allergènes recombinants en pratique : application au diagnostic et à la décision thérapeutique chez les patients polysensibilisés.

J.F. Fontaine.

Cabinet d'Allergologie – 113 rue de Vesle – 51100 Reims - France

La découverte d'une polysensibilisation cutanée et/ou biologique est une situation à laquelle le praticien allergologue est fréquemment confronté et qui n'est pas sans poser question à ce dernier, tant sur le plan diagnostique que thérapeutique.

Ainsi est-ce le cas chez les patients souffrant d'une pathologie allergique respiratoire, dont jusqu'à 70 % présentent plus de deux sensibilisations aux pneumallergènes courants [1], et plus de 10 % affichent une multi-sensibilisation pollinique [2]. Sans qu'elle soit chiffrée avec certitude, la même constatation peut être faite en matière d'allergie alimentaire : les poly-sensibilisations et/ou poly-allergies ne sont pas rares, en particulier au sein d'une même famille d'aliments d'origine végétale ou animale.

Dans tous les cas, se pose nécessairement la question de la pertinence des tests cutanés et biologiques sur lesquels repose le diagnostic, notamment lorsque le sujet n'est pas exposé aux sources allergéniques vis-à-vis desquelles il a développé des IgE spécifiques. A titre d'exemple la sensibilisation au pollen de bouleau de certains patients d'Afrique Centrale, dont l'environnement ne comprend pas d'arbres de la famille des Fagales, repose très certainement sur une réaction croisée avec les pollens de graminées [3].

En fait, la découverte d'une poly-sensibilisation peut correspondre à différentes situations diagnostiques : parfois asymptomatique ou s'exprimant à l'inverse par une authentique polyallergie, elle peut également relever d'une allergie à un seul allergène avec sensibilisation croisée asymptomatique à d'autres allergènes.

Chez un malade présentant une pollinose exclusivement estivale les tests cutanés peuvent, par exemple, non seulement révéler une sensibilisation attendue aux pollens de graminées mais être également positifs aux pollens de bétulacées sans qu'aucune manifestation clinique ne soit observée lors de la pollinisation des arbres. Dans ce cas la discordance entre les résultats des tests et les données de l'anamnèse repose souvent sur une sensibilisation isolée à l'allergène Bet v 2 et aux profilines d'autres pollens, sans hypersensibilité associée à l'allergène Bet v 1, qui rend compte de la quasi-totalité des pollinoses au bouleau [4, 5, 6].

Les profilines, protéines du cytosquelette des cellules eucaryotes présentes dans de nombreux pollens, sont d'ailleurs les premières molécules à avoir été qualifiées de « panallergènes » [7]. Même si cette caractéristique est moins affirmée pour certaines d'entre elles [8] leurs ressemblances structurelles sont en effet responsables de multiples réactions croisées entre pollens de végétaux appartenant à des familles botaniques éloignées du point de vue taxonomique, et de sensibilisations croisées entre pollens et aliments [5, 9, 10]. Bien que l'existence d'IgE spécifiques des profilines semble dépourvue d'expression clinique dans un

nombre non négligeable de cas et conduise alors à la mise en évidence de sensibilisations asymptomatiques [11], elle peut plus rarement rendre compte d'authentiques allergies croisées, par exemple entre le pollen d'armoise, le céleri et des épices [9, 11].

D'autres familles moléculaires d'allergènes (Tableau I) ont par la suite été désignées comme des « panallergènes » après que l'on a démontré leur capacité à rendre compte de sensibilisations multiples par le biais de réactions croisées.

C'est le cas des protéines allergéniques liant le calcium caractéristiques des pollens, dénommées polcalcines, et dont font partie Bet v 4, Aln g 4, Ole e 3, Cyn d 7, Phl p 7, Bra r 1, Bet v 3, Ole e 8 et Jun o 4 [12-16]. Leur implication dans la survenue de sensibilisations croisées entre pollens a été démontrée [9], en particulier pour Phl p 7 [15, 17], et ces allergènes peuvent être considérés comme des marqueurs de polysensibilisations polliniques [2, 18]. Ainsi Bet v 4, reconnu par les IgE spécifiques de 10 à 20 % des patients sensibilisés au pollen de bouleau, présente-t-il une importante homologie de séquence en acides aminés avec les protéines semblables de la phléole, du chiendent, du colza, de l'olivier et de l'aulne, et peut être considéré comme responsable de sensibilisations polliniques multiples [16, 19].

La mise en évidence, chez des patients présentant une polysensibilisation pollinique, d'IgE spécifiques de la profiline Bet v 2 dans 55% des cas [2] ou spécifiques d'une protéine de liaison du calcium pour 22 % d'entre eux [15] suggère l'importance de ces deux familles moléculaires dans ce type de situation clinique.

Les protéines de transfert lipidique (LTP), dont on a démontré qu'elles étaient à l'origine de réactions croisées entre pollens et aliments, sont également considérées comme des panallergènes [20]. Présentes dans de nombreux tissus de divers végétaux, dont plus d'une centaine sont répertoriés [21], elles rendent compte de réactions croisées d'importance variable, notamment entre fruits et légumes. Elles sont en particulier responsables d'allergies aux fruits de la famille des rosacées, comme la pêche (Pru p 3), la pomme (Mal d 3), la cerise (Pru av 3) et la prune (Pru d 3), sans hypersensibilité concomitante aux pollens d'arbres, et ont été impliquées dans des allergies à des produits végétaux aussi divers que le raisin (Vit v1) et le vin, certains agrumes (Cit s 3, Cit l 3, Cit r 3), la noisette (Cor a 8) ou la châtaigne (Cas s 8). Bien qu'elles présentent des homologies de structure importante, les LTP des fruits et légumes ne sont pas systématiquement responsables de réactivités croisées multiples. Les profils de sensibilisation des patients sont variables, comme on peut l'observer chez certains sujets uniquement allergiques aux protéines de transfert lipidique Pru p 3 et Mal d 3 des rosacées. L'éventuelle intervention de cette famille de panallergènes dans des réactions croisées entre pollens d'espèces éloignées sur le plan botanique est par contre moins évidente [9, 12, 22].

D'autres allergènes responsables de sensibilisations croisées multiples entre végétaux non apparentés seront peut-être décrits à l'avenir. Les 1,3- β -glucanases présentes dans de nombreuses plantes, et dont font partie l'allergène majeur Ole e 9 de l'olivier et l'allergène Hev b 2 du latex, sont par exemple à l'origine de réactions biologiques croisées [23] mais sans implication clinique démontrée.

Enfin, en marge des protéines allergéniques proprement dites, les déterminants carbohydrates (CCD) présents sur les glycoprotéines de divers végétaux peuvent aussi être responsables de sensibilisations croisées multiples entre molécules de séquences primaires très différentes. Leur expression clinique est toutefois très limitée et ce type de polysensibilisation, le plus souvent asymptomatique, peut être suspecté en présence d'IgE anti-CCD dirigées contre la broméline de l'ananas [24].

Intérêt pratique des recombinants pour l'interprétation des polysensibilisations

La mise en évidence d'une sensibilisation à un ou plusieurs panallergènes polliniques peut s'avérer fort utile au praticien pour l'interprétation des tests cutanés et biologiques car, si ces molécules sont présentes dans les extraits allergéniques totaux employés et peuvent être à l'origine de résultats positifs multiples, leur importance clinique n'est pas clairement établie [4].

Cette recherche ne pouvait jusqu'à présent être effectuée en routine mais le développement des techniques de production des allergènes recombinants au cours des dernières années, qui a permis de mieux comprendre le mécanisme des réactions croisées observées entre pneumallergènes [23], donne désormais accès à de nouveaux outils biologiques utilisables en pratique courante. Ainsi peut-on avoir recours aux CAP-RAST Pharmacia^o pour le dosage d'IgE sériques spécifiques dirigées contre des allergènes recombinants appartenant à la famille des profilines (rBet v2, rPhl p12) ou des polcalcines (rBet v4, rPhl p7).

Leur utilisation combinée à celle des RAST aux recombinants des allergènes majeurs des pollens, comme rBet v1 pour le bouleau [5], ou rPhl p1 et rPhl p5 pour les graminées [17], permet d'appréhender plus précisément certaines situations cliniques difficiles [24].

Ainsi la mise en évidence d'IgE sériques spécifiques de rBet v2 et/ou rPhl p12 sans sensibilisation à rBet v1 peut-elle démontrer qu'un test cutané positif au pollen de bouleau chez un sujet allergique aux pollens de graminées relève d'une réaction croisée asymptomatique impliquant les profilines [27]. De fait une monosensibilisation à Bet v2 ne témoigne pratiquement jamais d'une authentique allergie au pollen de bouleau mais implique un autre pollen [4, 6].

De même, une hypersensibilité aux pollens d'arbres, de graminées et d'herbacées correspondant principalement à une sensibilisation aux polcalcines sera parfois révélée par la présence d'IgE sériques spécifiques de rPhl p 7 [15]. Les allergènes de ce type, dont on sait qu'ils sont principalement exprimés dans les pollens matures, présentent en effet une réactivité croisée importante [16].

A l'inverse l'allergologue pourra trouver dans l'absence d'IgE spécifiques pour les principaux panallergènes, la confirmation qu'une poly-sensibilisation pollinique est bien liée, pour l'essentiel, à une hypersensibilité primaire aux allergènes majeurs des différentes familles botaniques incriminées comme celle de Bet v 1 pour les pollens de Fagales, d'Ole e 1 pour les pollens d'Oléacées ou de Phl p 1 et Phl p 5 pour les pollens de graminées [17, 18].

Enfin, l'expression clinique des sensibilisations alimentaires croisées observées chez les patients allergiques aux pollens est susceptible de différer en fonction des molécules en cause [2, 6]. A titre d'exemple, la présence d'IgE spécifiques de Bet v 2, fréquemment responsable de sensibilisations biologiques pauci-symptomatiques à divers aliments chez les sujets souffrant de pollinose, s'exprime plus rarement par une authentique allergie et/ou des tests cutanés positifs aux trophallergènes qu'une sensibilisation à Bet v 1 [11].

Cette distinction entre les situations de multi-sensibilisation selon qu'elles impliquent ou non un ou plusieurs panallergènes polliniques permet donc d'en mieux comprendre les mécanismes, mais en facilite aussi la prise en charge quand leur apparente étendue se voit finalement limitée à un nombre restreint de familles moléculaires [27]. Importante du point de vue diagnostique, elle peut aussi avoir des implications thérapeutiques, en particulier dans le choix d'une éventuelle immunothérapie spécifique [18, 27].

Apport des allergènes recombinants dans la décision thérapeutique chez le patient polysensibilisé.

De même que l'individualisation des allergènes de la poussière de maison a conduit à délaisser le mélange que représentait de cette dernière au profit d'extraits allergéniques plus pertinents (acariens, pollens, phanères), il est fort probable que l'utilisation diagnostique des allergènes recombinants sera suivie de leur emploi à titre thérapeutique. Dès lors qu'ils seront disponibles pour une immunothérapie spécifique, le choix d'extraits composés uniquement d'allergènes majeurs devrait en effet s'imposer.

Dans l'immédiat, l'apport diagnostique des allergènes recombinants est déjà de nature à modifier notre approche de l'immunothérapie spécifique chez certains patients, en particulier polysensibilisés. En effet, s'il est classique de dire de ces derniers qu'ils ne peuvent bénéficier d'une désensibilisation, la question peut se poser chez les sujets monoallergiques dont le caractère positif multiple des tests cutanés et/ou biologiques repose sur une sensibilisation à un panallergène d'expression clinique mineure. Ainsi pourra-t-on envisager une immunothérapie spécifique chez un patient dont la gêne clinique est uniquement liée à une allergie aux pollens de graminées mais présentant par ailleurs une poly-sensibilisation pollinique asymptomatique reposant sur la présence d'IgE anti-profilines [27].

Le recours à une double immunothérapie spécifique peut également se discuter si la responsabilité de deux allergènes de nature différente est avérée dans la survenue de manifestations cliniques respiratoires. Les praticiens confrontés à l'existence d'une polysensibilisation en font souvent le choix [28].

Pour autant, si l'efficacité de l'immunothérapie spécifique sublinguale à un ou deux allergènes semble comparable chez les patients mono- et polysensibilisés [29, 30], des études complémentaires sont nécessaires sur ce point.

Conclusion

Le praticien allergologue, qui abordait jusqu'ici les situations de polysensibilisation à l'aide de son seul sens clinique, dispose maintenant d'un nouvel outil diagnostique très intéressant en pratique courante avec la recherche d'IgE sériques spécifiques d'allergènes recombinants. Son application aux panallergènes polliniques s'avère en l'occurrence très utile pour l'interprétation des sensibilisations multiples impliquant des pollens et/ou des végétaux comestibles non apparentés sur le plan botanique, et l'établissement de profils allergéniques moléculaires invite à repenser les indications de l'immunothérapie spécifique chez certains patients.

Références

1. Miguères M., Crestani B., Grosclaude M., Haddad T., Fontaine J.F., Lheritier-Barrand M. Profils cliniques et de sensibilisation de patients ambulatoires consultant pour des allergies respiratoires – Enquête REALIS. Rev. Fr. Allergol. 2009 ; 49 (3), (abstract), in press.
2. Mari A. Multiple pollen sensitization: a molecular approach to the diagnosis. Int Arch Allergy Immunol 2001; 125: 57-65.
3. Westritschnig K, Sibanda E, Thomas W, Auer H, Aspöck H, Pittner G, et al. Analysis of the sensitization profile towards allergens in central Africa. Clin Exp Allergy, 2003; 33: 22-27.
4. Pauli G, Oster JP, Deviller P, Heiss S, Bessot JC, Susani M, et al. Skin testing with recombinant allergens rBet v 1 and birch profilin, rBet v 2: diagnostic value for birch pollen and associated allergies. J Allergy Clin Immunol 1996; 97: 1100-1109.
5. Mothes N, Horak F, Valenta R. Transition from a botanical to a molecular classification in tree pollen allergy: implications for diagnosis and therapy. Int Arch Allergy Immunol 2004; 135: 357-373.
6. Metz-Favre C, Birba E, Metivier AC, de Blay F, Pauli G. Intérêt du dosage des IgE vis-à-vis de l'allergène recombinant rBet v 1 dans la prise en charge de la pollinose printanière. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2005; 45: 584-589.
7. Valenta R, Duchene M, Ebner C, Valent P, Sillaber C, Deviller P, et al. Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens. J Exp Med 1992; 175: 377-385.
8. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S. *Parietaria* profilin shows only limited cross-reactivity with birch and grass profilins. Int Arch Allergy Immunol 2003; 133: 121-124.
9. Ferreira F, Hawranek T, Gruber P, Wopfner N, Mari A. Allergic cross-reactivity : from gene to the clinic. Allergy 2004; 59: 243-267.
10. Radauer C, Willeroider M, Fuchs H, Hoffmann-Sommergruber K, Thalhammer J, Ferreira F, et al. Cross-reactive and species-specific immunoglobulin E epitopes of plant profilins : an experimental and structure-based analysis. Clin Exp Allergy 2006; 36: 920-929.
11. Wensing M, Akkerdaas JH, Van Leeuwen WA, Stapel SO, Bruijnzeel-Koomen CA, Aalberse RC, et al. IgE to Bet v 1 and profilin : Cross-reactivity patterns and clinical relevance. J Allergy Clin Immunol, 2002; 110: 435-442.
12. Allergome data base. Available from: URL: <http://www.allergome.org/>
13. Ledesma A, Villalba M, Rodriguez R. Molecular cloning and expression of active Ole e 3, a major allergen from olive-tree pollen and member of a novel family of calcium-binding proteins (polcalcins) involved in allergy. Eur J Biochem, 1998; 258: 454-459.
14. Ledesma A, Barderas R, Westritschnig K, Quiralte J, Pascual CY, Valenta R, et al. A comparative analysis of the cross-reactivity in the polcalcin family including Syr v 3, a new member from liliac pollen. Allergy 2006; 61: 477-484.
15. Tinghino R, Twardosz A, Barletta B, Puggioni EM, Iacovacci P, Butteroni C et al. Molecular, structural, and immunologic relationships between different families of recombinant calcium-binding pollen allergens. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 314-320.

16. Valenta R, Hayek B, Seiberler S, Bugajska-Schretter A, Niederberger V, Twardosz A, et al. Calcium-binding allergens : from plants to man. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 117: 160-166.
17. Valenta R, Lidholm J, Niederberger V, Hayek B, Kraft D, Grönlund H. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). *Clin Exp Allergy*, 1999; 29: 896-904.
18. Kazemi-Shirazi L, Niederberger V, Linhart B, Lidholm J, Kraft D, Valenta R. Recombinant marker allergens : diagnostic gatekeepers for the treatment of allergy. *Int Arch Allergy Immunol*, 2002; 127: 259-258.
19. Engel E, Richter K, Obermeyer G, Briza P, Kungl AJ, Simon B et al. Immunological and biological properties of Bet v 4, a novel birch pollen allergen with two EF-hand calcium-binding domains. *J Biol Chem* 1997; 272: 286-307.
20. Diaz-Perales A, Lombardero M, Sanchez-Monge R, Garcia-Selles FJ, Pernas M, Fernandez-Rivas M, et al. Lipid-transfer proteins as potential plant panallergens: cross-reactivity among proteins of *Artemisia* pollen, *Castanea* nut and *Rosaceae* fruits, with different IgE-binding capacities. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1403-1410.
21. Lavaud F., Fontaine J.F., Perotin J.M., Angelier A.S., Meirhaeghe D., Lebargy F. Manifestations cliniques de l'allergie aux proteines de transfert lipidique. *Rev Fr Allergol.*, 2009 ; 49 (3), in press.
22. Salcedo G, Ranchez-Monge R, Diaz-Perales A, Garcia-Casado G, Barber D. Plant non-specific lipid transfer proteins as food and pollen allergens. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1336-1341.
23. Palomares O, Villalba M, Quiralte J, Polo F, Rodriguez R. 1,3- β -glucanases as candidates in latex-pollen-vegetable food cross-reactivity. *Clin Exp Allergy*, 2005; 35: 345-351.
24. Ebo EG, Hagendorens CH, Bridts CH, De Clerck LS, Stevens WJ. Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants and the ubiquitous protein profilin: mimickers of allergy. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 137-144.
25. Pauli G. Evolution in the understanding of cross-reactivities of respiratory allergens: the role of recombinant allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 123: 183-195.
26. Metz-Favre C, Rame JM, de Blay F, Pauli G. Intérêt des allergènes recombinants pour la prise en charge des patients allergiques: cas cliniques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*, 2006; 46: 170-173.
27. Mothes N, Valenta R, Spitzauer S. Allergy testing: the role of recombinant allergens. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 125-132
28. Miguères M., Fontaine J.F., Grosclaude M., Haddad T., Saint-Martin F., Crestani B. Prise en charge par Immunothérapie spécifique sublinguale (ITSL) de patients ambulatoires consultant pour allergies respiratoires – Enquête REALIS. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*, 2009 ; 49 (3), abstract : in press.
29. Malling HJ, Montagut A, Melac M, Patriarca G, Panzner P, Seberova E, Didier A. Efficacy and safety of five grass-pollen immunotherapy tablets in patients with different clinical profiles of allergic rhinocconjunctivitis. *Clin Exp Allergy*, 2009 ; 39 : 387-393.
30. Marogna M. Spadolini I., Massolo A. et al. Effects of sublingual immunotherapy for multiple or single allergens in polysensitized patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98 : 274-280.

Tableau I : Bases moléculaires des sensibilisations croisées entre pollens, et entre pollens et aliments

			PR 10	PFL	EFP	LTP	IFR			
F A G A L E S	Bétulacées	Bouleau	Bet v 1	Bet v 2	Bet v 4		Bet v 6			
		Aulne	Aln g 1	Aln g pfl	Aln g 4					
	Corylacées	Charme	Car b 1	Car b 2						
		Noisetier	Cor a 1	Cor a 2						
	Fagacées	Chêne	Que a 1	Que a pfl						
		Châtaignier	Cas s 1	Cas s pfl						
	Graminées	Phléole		Phl p 12	Phl p 7				Phl p 1	Phl p 5
		Chiendent		Cyn d 12	Cyn d 7					
Herbacées	Ambroisie		Amb a 8		Amb a 6					
	Armoise		Art v 4	Art v 5	Art v 3					
Oléacées	Olivier		Ole e 2	Ole e 3 Ole e 8	Ole e 7		Ole e 1			
	Frêne		Fra e 2	Fra e 3			Fra e 1			
	Lilas			Syr v 3			Syr v 1			
	Troene						Lig v 1			

Rosacées	Pomme	Mal d 1	Mal d 4		Mal d 3				
	Pêche	Pru p 1	Pru p 4		Pru p 3				

	Cerise	Pru av 1	Pru av 4		Pru av 3				
	Poire	Pyr c 1	Pyr c 4			Pyr c 5			
	Abricot	Pru ar 1							
Bétulacées	Noisette	Cor a 1	Cor a 2		Cor a 8				
Ombellifères	Carotte	Dau c 1							
	Céleri	Api g 1	Api g 4						
	Persil	PcPR1							
Solanacées	Tomate		Lyc e 1						
	Pomme de terre	pSTH2	Pfl						
Légumineuses	Soja	Gly m 4	Gly m 3						
	Cacahuète	Ara h 8	Ara h 5		Ara h 9				
	Ananas		Ana c 1						
	Piment		Cap a 2						

Légende : PR 10 = protéine de type PR 10 ; PFL = profiline ; EFP = protéine de liaison du calcium de type « EF-hand » (polcalcine) ; LTP = lipotransférase ; IFR = isoflavone-réductase

Les protéines pour lesquelles une recherche d'IgE sériques spécifiques vis-à-vis de l'allergène recombinant ou naturel purifié est disponible en pratique courante sont indiquées en gras.

Arbre décisionnel en Allergies Alimentaires

DR. Youness EL GUEDDARI – Immuno-Allergologue
Rabat

La prévalence de l'allergie alimentaire (AA) est difficile à évaluer ; elle se heurte à un écueil principal qui est d'ordre nosologique : toute réaction à un aliment n'est pas nécessairement de nature allergique. Une étude par questionnaire ou même un interrogatoire bien mené, ne sont pas toujours capables de différencier une réaction allergique à un aliment d'une réaction d'intolérance s'ils ne sont pas accompagnés d'un bilan allergologique (tests cutanés, tests in vitro, voire tests de provocation à l'aliment suspecté).

Ainsi, comme pour toute étude épidémiologique, les chiffres varient selon la méthodologie adoptée, la population étudiée..., de 1,4 à 8% :

Allergènes alimentaires

Les allergènes alimentaires sont pour la plupart des glycoprotéines :

=> dont le poids moléculaire varie de 5 à 100 kDa et dont le point isoélectrique est acide ;

=> hydrosolubles (albumine) ou solubles en milieu salin (globulines), plus rarement solubles dans l'alcool (gliadines) ;

=> résistantes :

- à la chaleur (protéines du lait de vache, ovomucoïde et ovalbumine de l'oeuf, allergènes de crevette, de soja, de riz, d'arachide) ;

- à la protéolyse (morue, ovomucoïde et ovalbumine, coton). La farine de blé est résistante à la pepsine mais pas à la trypsine ;

- à une acidité modérée (arachide, ovalbumine, soja, moutarde).

Les allergènes végétaux appartiennent à un groupe de protéines fonctionnellement indispensables et conservées au cours de l'évolution (panallergènes). On distingue :

=> les profilines,

=> les protéines PR (*pathogenesis related*),

=> les protéines de stockage des graines (vicillines, oléosines),

=> les protéines de stress,

=> des enzymes et des protéines de liaison au calcium.

• Parmi les allergènes alimentaires d'origine végétale (fruits et légumes) quelques familles sont principalement responsables de sensibilisations ; les polysensibilisations sont fréquentes entre espèces appartenant à une même famille :

1. Fruits

- Rosacées : pomme, cerise, pêche, poire, abricot, amande...
- Rutacées : orange, mandarine, citron, pamplemousse.

2. Légumes

- Ombellifères : céleri, fenouil, cerfeuil, carotte, persil, coriandre, anis, angélique...
- Solanacées : pomme de terre, tomate, aubergine, poivron, piment, paprika...
- Légumineuses : arachide, soja, pois, haricots, lentilles, fèves, lupin...
- Liliacées : ail, oignon, ciboulette, poireau, asperge.

• La fréquence relative des aliments responsables d'allergie alimentaire varie selon le pays étudié et selon les habitudes culturelles et alimentaires. En France, l'analyse des observations colligées par le [CICBAA](#) (Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire), met en relief les particularités françaises, selon l'âge, de l'allergie alimentaire (AA) confirmée par prick-tests et/ou IgE spécifiques et par test de provocation par voie orale positif :

L'âge est un élément fondamental

1- Chez l'enfant de 1 mois à 15 ans

=> le lait vient en 1ère position avant l'âge de 6 mois ;
=> de 5 mois à 15 ans, l'œuf est incriminé dans 35,7% des cas, l'arachide dans 23,6%, le lait de vache dans 8,3%, la moutarde dans 6% et la morue dans 4,3% ;
=> après l'âge de 3 ans, l'arachide devient le premier allergène ; ceci est probablement lié à la guérison de l'allergie à l'œuf. Parmi les 32 décès rapportés par [Bock](#) (2001), l'âge des sujets décédés s'échelonne de 2 à 33 ans (dont 3 de moins de 10 ans) ; pour 63% d'entre-eux, l'arachide est responsable du décès et dans 31% des cas ce sont d'autres fruits secs oléagineux qui sont en cause. Le lait et le poisson n'interviennent chacun que dans 1 cas.

5 allergènes sont responsables de 78,1% des AA : œuf (35,7%), arachide (23,6%), lait de vache (8,3%), moutarde (6%), morue (4,3%).

- 9 autres aliments totalisent 11% des observations (noisette, kiwi, blé, crevette, bœuf, pois, lentilles, soja, farine de lupin).

- Les 10,9% restant ne comptent pas moins de 45 aliments.

- De 0 à 3 ans, l'ordre de fréquence des 5 principaux allergènes reste identique (cf. ci-dessus).

- De 3 à 15 ans, l'arachide passe en tête (38,5%), suivie par l'œuf (21,2%), la morue (11,1%), la moutarde (8%), le lait de vache (6,6%), puis viennent la crevette, le kiwi et la noisette.

2- Chez l'adulte

270 aliments ont été répertoriés.

- 8 principaux aliments représentent 45,1% des observations recueillies ; la pomme vient en tête (7%) suivie par la noisette (5,9%), le céleri (5,5%), l'œuf (5,1%), l'avocat (5,1%), le sésame (4,8%), l'arachide (4%) et la banane (3,7%).
- Cette différence de répartition par rapport à l'enfant est un témoin, chez l'adulte, des allergies croisées entre [trophallergènes](#) et [pneumallergènes](#).
- L'[allergie au Latex](#) est associée à l'allergie alimentaire dans 4% des sujets de ce registre (dont 1,6% des cas chez l'enfant)

Les chiffres varient également en fonction de l'allergène étudié et selon les habitudes alimentaires :

Au Maroc, deux travaux ont été pilotés par C. MAHRAOUI, en 1998 à Taza, et en 1999 à Rabat ont montré des disparités importantes selon la méthodologie utilisée. La première reposait essentiellement sur un questionnaire relatant les faits rapportés par les patients ou les parents. L'étude a été menée auprès de 600 enfants, 42 réactions adverses (7%) sont rapportées. Les aliments les plus incriminés sont l'œuf (21%), les poissons (12%), les céréales (7%) et le lait de vache (7%).

La deuxième enquête, plus rigoureuse car appuyée par des tests de provocation, concernait 700 enfants de la ville de Rabat. Il ressort de cette étude que 7,3% des patients avaient une allergie alimentaire suspectée par l'interrogatoire et seulement 4,4 % des enfants avaient une allergie alimentaire confirmée par les tests de provocation .

Les allergènes les plus souvent en cause sont par ordre de fréquence : l'œuf (32 %), le poisson (16 %), le lait de vache (13%), Les crustacés (10 %) et les céréales (6%). Contrairement aux faits rapportés par les études européennes et américaines, l'Arachide avec 1 seul cas répertorié occupe la 6^{ème} position au lieu de la 2^{ème} en occident. Ce chiffre conforte nos constatations sur le terrain, où l'allergie grave à l'arachide est rarement signalée. La consommation séculaire, des fruits à coques en général et de cet aliment en particulier, par la population marocaine a probablement induit des mécanismes de tolérance dans cette famille d'allergènes.

Les sensibilisations à de multiples allergènes chez le même patient sont très souvent rencontrées en allergie alimentaire, que cette polysensibilisation soit liée à la présence de multiples allergènes dans un même aliment ou qu'elle soit le fait de phénomènes de [sensibilisation croisée](#) entre aliments appartenant à une même famille ou à des familles végétales [taxinomiquement](#) éloignées.

- Mais, les allergies alimentaires multiples ne sont pas rares (prouvées par des tests de provocation standardisés) ; 60% des enfants sont allergiques à 1 aliment, 24,6% à 2 aliments, 7% à 3 aliments, 2,9% à 4 aliments et 1,8% à 5 aliments.

- L'étude des allergènes végétaux a particulièrement évolué ces dernières années et de nombreux allergènes [végétaux](#) et d'[origine animale](#) ont été identifiés. Leur dénomination obéit aux règles de la [nomenclature des allergènes](#), elle même étant basée sur les [recommandations du sous comité de la nomenclature des allergènes](#),

composé de membres appartenant à l'IUIS (Union Internationale des Sociétés d'Immunologie) et à l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). L'existence de nombreux isoallergènes et de variants au sein d'une même espèce (comme pour la pomme) explique des différences de réactogénicité d'une espèce à l'autre. De même, la réactogénicité est liée à la quantité d'allergènes présents qui varie avec le degré de maturation de l'aliment.

La fréquence de l'allergie alimentaire est en augmentation constante. Cette augmentation pourrait être liée aux modifications de nos modes de vie, des habitudes alimentaires, des facteurs génétiques et environnementaux. Le développement de l'AA pourrait correspondre à un déséquilibre de la balance tolérance-sensibilisation. La tolérance ou la sensibilisation pour l'aliment est fonction de facteurs génétiques, de facteurs dépendants de l'aliment (nature, dose, voie et fréquence d'administration), mais dépend aussi de l'âge de la première exposition et du statut immunologique de l'enfant, voire même du fœtus. En effet, les premiers mois de la vie in utero sont déterminants dans le développement futur de l'atopie et de l'AA.

Il est fondamental de distinguer l'allergie alimentaire vraie de la pseudo-allergie, nettement plus fréquente. Nous constatons, malheureusement, que le diagnostic d'allergie alimentaire est assez souvent posé par excès. Ceci conduit à des régimes d'éviction excessifs dont on imagine aisément les effets délétères sur l'équilibre alimentaire des enfants et sur leur croissance.

Les tests cutanés et les multi-tests allergéniques, de plus en plus demandés par les praticiens, quand ils sont positifs attestent d'une sensibilisation à l'allergène mais pas d'une allergie.

Le diagnostic de l'allergie alimentaire repose, sur un faisceau d'arguments prenant en compte l'âge du patient, l'atopie, l'anamnèse, les tests cutanés, les tests biologiques et dans certaines circonstances les tests de provocation, étalon or du diagnostic allergologique.

Arbre décisionnel en Allergies Alimentaires

1- Anamnèse

2- Examens de laboratoire

a- Dosage des IgE spécifiques à demander après tests cutanés

Valeur prédictive positive < VPP tests cutanés

Fréquence élevée des IgE spécifiques liée aux réactivités croisées

Bonne sensibilité pour l'œuf et le poisson

b- Tests biologique de dépistage : allergènes mélangés

Dépistage négatif : valeur prédictive négative bonne uniquement pour les allergènes testés

Dépistage positif : valeur prédictive positive médiocre

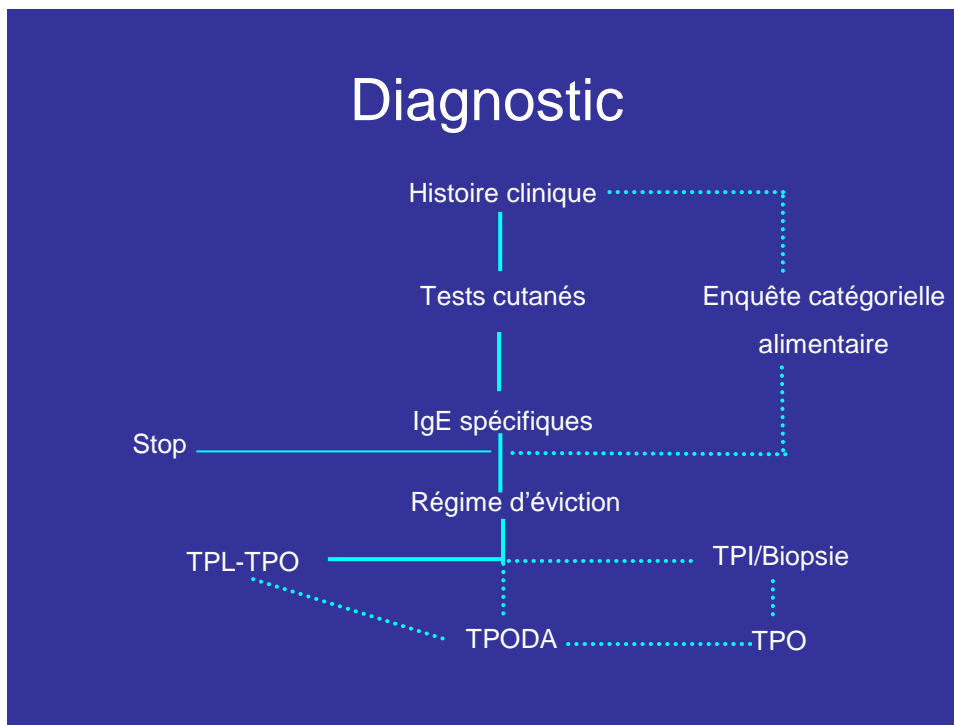
Faire les tests cutanés dans tous les cas

3- Diagnostic: régime d'éviction

Eviction des aliments authentifiés par tests standardisés améliore la DA dans:

- 69% des cas à 2 mois
- 80% à 6 mois
- 91% à 1 an

Pas de régime systématique sans preuve . Pas de régime « monotone » chez l'enfant

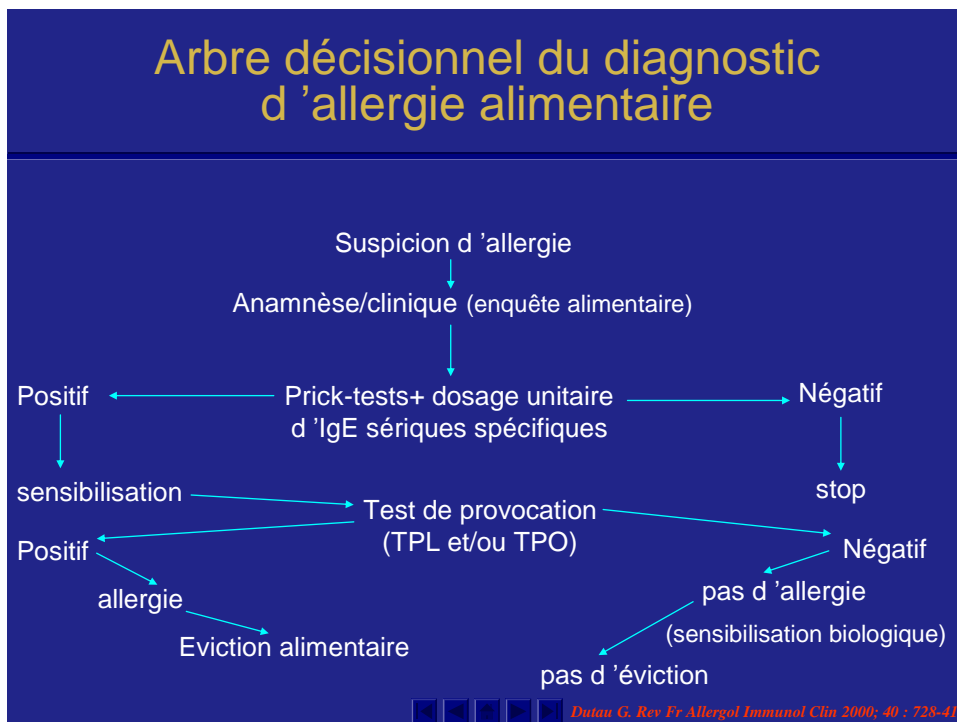


4 - Test de provocation par voie orale: intérêt, réalisation

- Intérêt:
 - Déterminer la dose réactogène
 - Noter les signes cliniques
 - Evaluer le degré d'éviction
 - Indiquer ou pas une trousse d'urgence
- Service spécialisé hospitalier
- Surveillance :
 - Avant et après chaque nouvelle progression de la dose
 - Cardio-respiratoire, TA, état cutanéomuqueux, recherche douleurs abdominales, DEP ou mieux VEMS
- Valeur : « Etalon-or » du diagnostic d'AA
- Indication : Histoire clinique mal définie
- Méthode : En double-insu contre placebo ++
- Réalisé en milieu hospitalier car risque anaphylaxie
 - Si TPO négatif : confirmation par absorption de l'aliment natif

5 - Diagnostic : pourquoi avoir un diagnostic de certitude?

- Il n'est pas concevable d'ignorer une allergie alimentaire:
 - Risque de réaction sévère par exposition accidentelle
- Il n'est pas concevable de porter à tort le diagnostic d'allergie alimentaire:
 - Répercussions sur l'équilibre nutritionnel et la croissance de l'enfant
- Allergie alimentaire = altération de la qualité de vie:
 - Angoisse liée au diagnostic d'allergie à l'arachide
 - Frustrations liées au régime d'éviction



Bibliographie

- 1-** Dupont Ch. Diagnostic methodology in food allergy. Rev. fr. Allergol. 1998 ; 38 : 910-13
- 2.** Dutau G. Dictionnaire des allergènes 1997, Ed. Phase 5 ; ISBN : 2-91-0070-64-6.
- 3.** Juchet A., Dutau G. Evolution naturelle de l'allergie alimentaire. Rev. fr. Allergol. 1993 ; 33 : 49-53.
- 4.** Kanny G., Morisset M., Flabbée J., Beaudouin E., Parisot L. L'accueil des enfants à risque d'allergie alimentaire à l'école. Le Projet d'accueil individualisé à l'école. Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin. 2002 ; 42 : 307-13.
- 5.** Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, Burks AW Jr, Schneider LC, Wortel CH, Davis FM, Hyun JD, Shanahan WR Jr ; Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. N Engl J Med. 2003 Mar 13 ; 348 (11) : 986-93.
- 6.** Moneret-Vautrin D.A., Kanny G. Les fausses allergies alimentaires. In Allergies alimentaires (Navarro J., Schmitz J. coordinateurs) 1993 ; Doin Ed. (Paris) ; Ch. 15 : 175-89.
- 7.** Moneret-Vautrin D.A., Kanny G., Sergeant P. La diététique thérapeutique des allergies alimentaires. Rev. fr. Allergol. 1999 ; 39 : 325-38.
- 8.** Navarro J., Faure C., Cézard J.P. Manifestations digestives (aux protéines du lait de vache). In Allergies alimentaires (Navarro J., Schmitz J. coordinateurs) 1993 ; Doin Ed. (Paris) ; Ch. 10 : 119-32.
- 9.** Pauli G. Allergènes et allergies croisées : implications présentes et futures. Rev. fr. Allergol. 1998 ; 38 : 13-19.
- 10.** WHO/IUIS Allergen Nomenclature Subcommittee. Allergen nomenclature. ACI News, 1994 ; 6/2 : 38-44.
- 11.** Young E., Stoneham MD., Petruckevith A., Barton J., Rona R. A population study of food intolerance. Lancet 1994 ; 343 : 1127-30.
- 12.** Paty E., Scheinmann P. Epidémiologie de l'allergie à l'arachide. Rev. fr. Allergol. 1998 ; 38 : 889-95.

Pièges diagnostiques en dermato-allergologie

Antoine KHOURY, Epernay

La dermatologie Semble facile puisque les lésions sont visibles à l'œil et à la loupe. La difficulté réside dans le fait que d'une part même affection se manifestera par des lésions différentes selon l'âge du patient, sa localisation et son stade évolutif... et que d'autre part une même lésion peut-être due à de multiples affections.

Tout ce qui est rouge et qui gratte, n'est pas obligatoirement une allergie. Trop souvent, lors des consultations, les patients se plaignent d'allergie. Avant de se lancer dans un bilan allergologique, l'allergologue doit discuter et d'éliminer les diagnostics différentiels.

Je vous propose d'effectuer ensemble une promenade dermatologique où nous allons voir de nombreuses lésions. Toutes peuvent être un motif de consultation chez l'allergologue, beaucoup ne sont des allergies. Nous verrons ensemble des mycoses, des toxidermies, un Erythéma Chronicum Migrans (maladie de Lyme), des zonas, une dermatose plantaire juvénile, des psoriasis...

Mais aussi des eczémas de contact, des photodermatoses, des complications de dermatite atopique, des dyshidroses...

Un diaporama exhaustif vous sera projeté pour une meilleure approche visuelle de ces pièges diagnostiques en Allergologie.

L' Asthme difficile

PR. EL FASSY FIIHY M.T. - RABAT

Introduction

L'asthme difficile n'est pas fréquent en consultation de pneumologie. Bien que la plupart des asthmatiques s'améliorent sous traitement, certains semblent « **résister** » et présentent ce qu'on appelle un **asthme difficile à traiter**. Il augmente la mortalité et la morbidité de l'asthme en général. On estime qu'il concerne 5% des patients asthmatiques dont 25% seraient cortico-résistants. L'asthme difficile ou difficile à contrôler par une thérapeutique optimale est donc relativement rare au sein de l'ensemble des asthmes. Ce sont pourtant ces malades qui sont les plus handicapés et qui consomment le plus de ressources, justifiant des efforts importants sur le plan de la prise en charge clinique et de la recherche. Une grande variété de facteurs aggravants possibles doit être recherchée chez ces sujets avant de conclure à une corticodépendance, ou, encore plus rarement, à une corticorésistance.

L'AD soulève plusieurs problèmes :

- Problème de définition, d'où l'élaboration de plusieurs critères diagnostiques,
- Problème de terminologie puisque parler d'asthme difficile revient à parler d'asthme grave, d'asthme sévère, d'asthme cortico-résistant et cortico-dépendant,
- Problèmes diagnostique, thérapeutique et pronostique.

Définition

L'asthme difficile représente un groupe hétérogène de situations caractérisées par la **persistance des symptômes et/ou une détérioration de la fonction respiratoire malgré un traitement supposé optimal**.

Sévérité de l'asthme / contrôle de l'asthme : L'asthme «difficile» est un concept récent défini par «**l'absence de contrôle malgré une prise en charge (pharmacologique et non pharmacologique) considérée comme optimale**». La notion de contrôle repose sur des critères semblables à ceux utilisés pour juger de la sévérité: absence d'exacerbations confirmée par l'absence de recours non programmé aux soins, absence de crises et de symptômes intercritiques confirmée par une consommation nulle de bêta 2-agonistes à courte durée d'action et une activité quotidienne non limitée, fonction respiratoire normale et stable déclinant au même rythme que chez les sujets sains. **Mais la période d'évaluation du contrôle lors d'une consultation est, non pas de plusieurs mois, mais de deux à quatre semaines.**

Plusieurs définitions ont été proposées (ATS, GINA, ERS), ce qui explique la variabilité des chiffres en fonctions des critères retenus. **La définition de l'ATS associe au moins un critère majeur et au moins deux critères mineurs :**

Les critères majeurs sont :

- Nécessité de doses élevées de corticothérapies inhalées: 1200 mcg/j de Bécloéthasone, 1200 mcg de Budésonide ou 880 mcg de Fluticasone. (les doses maximales de corticothérapies inhalées préconisées sont différentes selon les groupes des experts.)
- Corticothérapie orale en continu ou en discontinu pour une période de plus de 6 mois par an.
- Cette définition implique également trois notions: l'absence d'autre diagnostic, une prise en charge correcte des facteurs aggravants et une bonne adhérence au traitement.

Les critères mineurs sont :

1. Traitement au long cours par BD de LDA, théophylline ou antileucotriènes,
2. Symptômes d'asthme nécessitant la prise quotidienne de broncho-dilatateur de courte durée d'action,
3. Obstruction bronchique persistante avec VEMS < 80 % de la valeur théorique,
4. Variation diurne du DEP > 20 %.
5. Au moins 1 consultation aux urgences par an,
6. Au moins 3 cures courtes de corticoïdes oraux par an,
7. Aggravation lorsque l'on diminue de moins de 25% les doses de corticoïdes oraux ou inhalés,
8. Antécédents d'AAG

Le **GINA** considère comme **asthme difficile** les patients nécessitant une **corticothérapie orale** pour maintenir le contrôle de leur maladie, et les patients dont **l'asthme n'est pas contrôlé**.

Du point de vue clinique, on peut regrouper ces malades en 3 catégories:

1. Exacerbations sévères et fréquentes (fatal and near-fatal asthma, brittle asthma, aspirin-induced asthma, et premenstrual asthma),
2. Obstruction irréversible des voies aériennes (remodelage?),
3. Cortico-dépendance et cortico-résistance.

Du point de vue physiopathologique, 3 mécanismes sont intriqués :

1. Inflammation des voies aériennes
2. Remodelage des voies aériennes
3. La réponse aux glucocorticoïdes

Mécanisme du remodelage :

1. Modifications de l'épithélium
2. Dépôts dans la matrice extracellulaire
3. Métaplasie muqueuse
4. Augmentation de la masse musculaire lisse
5. Remodelage vasculaire
6. Recrutement des cellules inflammatoires

CAT devant un asthme difficile, questions principales :

- S'agit-il d'un asthme ?
- Le traitement prescrit est-il approprié ?
- Le malade adhère-t-il au traitement ?
- Le traitement est-il efficace ?
- Existe-t-il des facteurs aggravants ?

Diagnostics différentiels de l'asthme chez l'adulte :

- Dysfonctions des cordes vocales
- Sténoses trachéales
- Laryngotrachéomalacie
- Tumeurs bronchiques
- Corps étrangers
- Stridor laryngé
- Anomalies ORL
- Insuffisance cardiaque gauche
- Maladie thromboembolique
- BPCO non réversibles
- Syndromes d'hyper-ventilation
- Reflux gastro-oesophagien
- Thyrotoxicose
- Syndrome carcinoïde

Plusieurs affections peuvent simuler l'asthme et répondent mal ou pas du tout au traitement habituel de l'asthme. **Il ne faut pas oublier que des associations avec l'asthme sont possibles.** Le bilan devrait donc comporter systématiquement, en plus de l'anamnèse, une **radiographie thoracique** et une **EFR**. D'autres examens seront demandés en fonction de la pathologie suspectée : un examen ORL, une TDM des sinus, une TDM thoracique, une endoscopie bronchique, des examens biologiques orientés...

L'asthme étant affirmé, le traitement prescrit est-il approprié ?

Un certain nombre de patients asthmatiques sont mal contrôlés parce qu'ils n'ont jamais bénéficié d'une prise en charge correcte. Un traitement approprié normalise la situation.

L'asthme étant connu et la prescription médicale appropriée, y'a-t-il une bonne adhérence au traitement?

Les facteurs déterminant la mauvaise observance les plus souvent évoqués :

- bas niveau socio-économique,
- adolescence,
- mauvaise appréciation de la sévérité de la maladie,
- phobie médicamenteuse,
- absence ou insuffisance d'éducation sanitaire.

Le constat d'une mauvaise observance thérapeutique ne peut et ne doit être qu'une étape, il faut trouver une stratégie propre à chaque patient pour l'améliorer avec une meilleure communication médecins-patients, condition préalable à une éducation des patients.

L'asthme confirmé avec un traitement adéquat et une bonne adhérence au traitement, est-ce qu'il n'y'a pas une inefficacité thérapeutique ?

Le traitement peut être inefficace chez des patients ayant un **défaut de métabolisme des corticoïdes**: par une absorption incomplète, un défaut de conversion de la forme inactive (prédnisone) à la forme active (prédnisolone) ou une élimination rapide due à des interactions médicamenteuses (Rifampicine, anticonvulsivants, Carbamazépine, Phénobarbital, ...). Le **tabagisme** diminue l'efficacité des corticoïdes aussi bien oraux qu'inhalés. En effet, plusieurs études ont comparé la fonction respiratoire (DEP, VEMS) des asthmatiques fumeurs, ex-fumeurs et non fumeurs après corticothérapie orale à forte dose et de courte durée. Le gain fonctionnel est plus significatif chez les non fumeurs. Les mêmes résultats sont retrouvés après corticothérapie inhalée. Le tabagisme a en effet un effet délétère par toxicité directe mais aussi par activité pro inflammatoire, d'où l'intérêt d'un sevrage tabagique chez les asthmatiques.

L'asthme étant connu, y a-t-il une comorbidité qui l'aggrave ?

- **Le RGO** peut aggraver l'asthme par un réflexe vagal ou par de véritables micro-aspirations. Il doit être recherché systématiquement. Si on le suspecte :

- Ph-métrie,
- Endoscopie : œsophagite peptique
- Traitement d'épreuve associant mesures hygiéno-diététiques et IPP.

- **La persistance d'une exposition allergénique ou d'irritants à domicile**, en classe ou au travail impose une enquête allergologique complète. Des enquêtes alimentaires sont parfois nécessaires à la recherche d'absorption d'allergénique « masquée ».

- Les **pathologies de la sphère ORL**, surtout les rhinites mal traitées, les sinusites et les polypes peuvent constituer un obstacle au bon contrôle d'un asthme.
- Une infection respiratoire basse due à des virus ou à des germes intracellulaires notamment Mycoplasma Pneumoniae et Chlamydia Pneumoniae peuvent favoriser une inflammation chronique à l'origine de certains « **asthmes corticodépendants** » qui ne le deviennent plus après traitement par clarithromycine ou azithromycine. De même l'asthme de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique ne réagit qu'aux corticoïdes oraux et aux antifongiques tel l'itraconazole.
- Les médicaments tels l'aspirine, les AINS, les Béta bloquants : leur éviction en cas d'asthme intolérant à ces produits facilite le contrôle de l'asthme.
- L'asthme prémenstruel est une éventualité rare, mais qui peut conduire à des séjours hospitaliers itératifs. En cas de doute, le suivi attentif des variations du DEP au cours de plusieurs cycles successifs permet le diagnostic.
- Les autres facteurs sont la thyrotoxicose; le syndrome de Churg et Straus, le syndrome carcinoïde avec métastases hépatiques; les facteurs psychologiques, le stress, l'anxiété ou la dépression, l'obésité et le syndrome d'apnée du sommeil.

Cette prise en charge optimale permet le contrôle de la plupart des asthmes supposés difficiles. Seule une minorité de patients présente un vrai asthme difficile à traiter.

Traitement de l'asthme difficile

Lorsque toutes les précautions ont été prises et lorsqu'un traitement optimisé et supervisé pendant au moins 6 mois s'avère insuffisant, on est alors devant un **asthme corticodépendant ou un asthme corticorésistant**. Un test aux corticoïdes, habituellement 14 jours à 40 mg /j d'équivalent prednisolone permet de différencier entre les deux en mesurant le VEMS pré et post. Quand ce dernier augmente de plus de 15% c'est un asthme corticodépendant; si l'augmentation ne dépasse pas 15% c'est un asthme corticorésistant.

L'asthme corticodépendant

Chez les asthmatiques corticodépendants, il y a réapparition de symptômes lors des tentatives de réduction ou de sevrage de la corticothérapie orale de telle sorte que l'asthme n'est contrôlé qu'avec des cures courtes répétées ou au long cours de corticoïdes. Il y aurait une diminution de l'affinité de liaison de du corticoïde au récepteur. Les corticoïdes inhalés de deuxième génération (fluticasone, mométasone) ont une disponibilité orale réduite, une clairance systémique élevée, et une haute affinité pour les récepteurs des glucocorticoïdes, ils peuvent alors être préférés, sinon on peut utiliser les épargneurs de corticoïdes (méthotrénate, sels d'or ou cyclosporine).

L'asthme corticorésistant

Il se définit par l'absence de modification du VEMS mesuré au décours d'une cure de corticoïdes oraux. Il existe une corticorésistance congénitale qui est exceptionnelle, caractérisée par des taux de cortisol élevés sans syndrome de Cushing. Dans les formes acquises, les récepteurs des glucocorticoïdes semblent normaux ainsi que leur affinité à l'hormone. Cette affinité semble modulable sous l'effet des cytokines pro-inflammatoires comme IL-2 et IL-4. Il existerait un récepteur différent en compétition avec le récepteur habituel des glucocorticoïdes. Dans ces cas, une évaluation en milieu spécialisé est préconisée pour évaluer les **phénomènes inflammatoires dus au remodelage** qui pourraient avoir des implications thérapeutiques non négligeables.

L'évaluation de l'inflammation repose sur :

- La recherche d'une hyperréactivité bronchique par le test à la métacholine,
- Le taux d'éosinophilie au niveau de l'expectoration induite, du LBA et des biopsies bronchiques,
- La mesure du NO exhalé (son augmentation est corrélée à l'épaisseur de la membrane basale),
- Les dosages des cytokines pro inflammatoires et des enzymes (élastase neutrophilique, eotaxine) sont effectués dans des laboratoires spécialisés,
- La TDM.

L'évaluation des lésions de remodelage repose sur l'histologie bronchique qui donne une idée sur la part inflammatoire (infiltrat cellulaire) contre la part fixée séquellaire d'un processus chronique (épaississement de la membrane basale; fibrose sous épithéliale, épaississement des muscles lisses, hyperplasie des glandes sous-muqueuses, desquamation de l'épithélium et hypersécrétion de mucus. A partir de cette évaluation, plusieurs phénotypes peuvent se voir:

- **Phénotype 1** : asthme avec hyperréactivité bronchique (HRB) inflammatoire à éosinophile.
- **Phénotype 2** : asthme avec HRB inflammatoire à prédominance neutrophile.
- **Phénotype 3**: asthme avec HRB sans inflammation.
- **Phénotype 4** : asthme avec limitation persistante du flux aérien avec VEMS post bronchodilatation inférieur à 80% de la valeur théorique, il se caractérise par l'absence de l'inflammation, l'absence d'une HRB et une fibrose des voies aériennes.

Le traitement repose sur :

- Les **immunosuppresseurs** (méthotrexate, cyclosporine, ou sels d'or) qui doivent être essayés pendant une période de 3 mois avec tentative de réduction des corticoïdes oraux dans le phénotype 1.
- La **théophylline** orale en diminuant l'apoptose des neutrophiles peut être donnée dans le phénotype 2. Par ailleurs, il semblerait qu'elle soit efficace dans le recrutement de l'activité des histones désacétylases in vitro (activité réduite dans l'asthme corticorésistant); mais il faudrait des études cliniques pour voir si cette activité observée in vitro pouvait se traduire par un effet thérapeutique.
- Les **anti-Ig E** (Omalizumab) dans l'asthme allergique médié par Ig E permettraient la réduction de la dose de maintenance de corticoïdes inhalés.
- La **lidocaine** en nébulisation (40-160 mg 4f/j) a été proposée pour réduire la dose de corticoïdes chez les asthmatiques sévères: elle a montré son efficacité chez les corticodépendants par inhibition l'apoptose des éosinophiles.

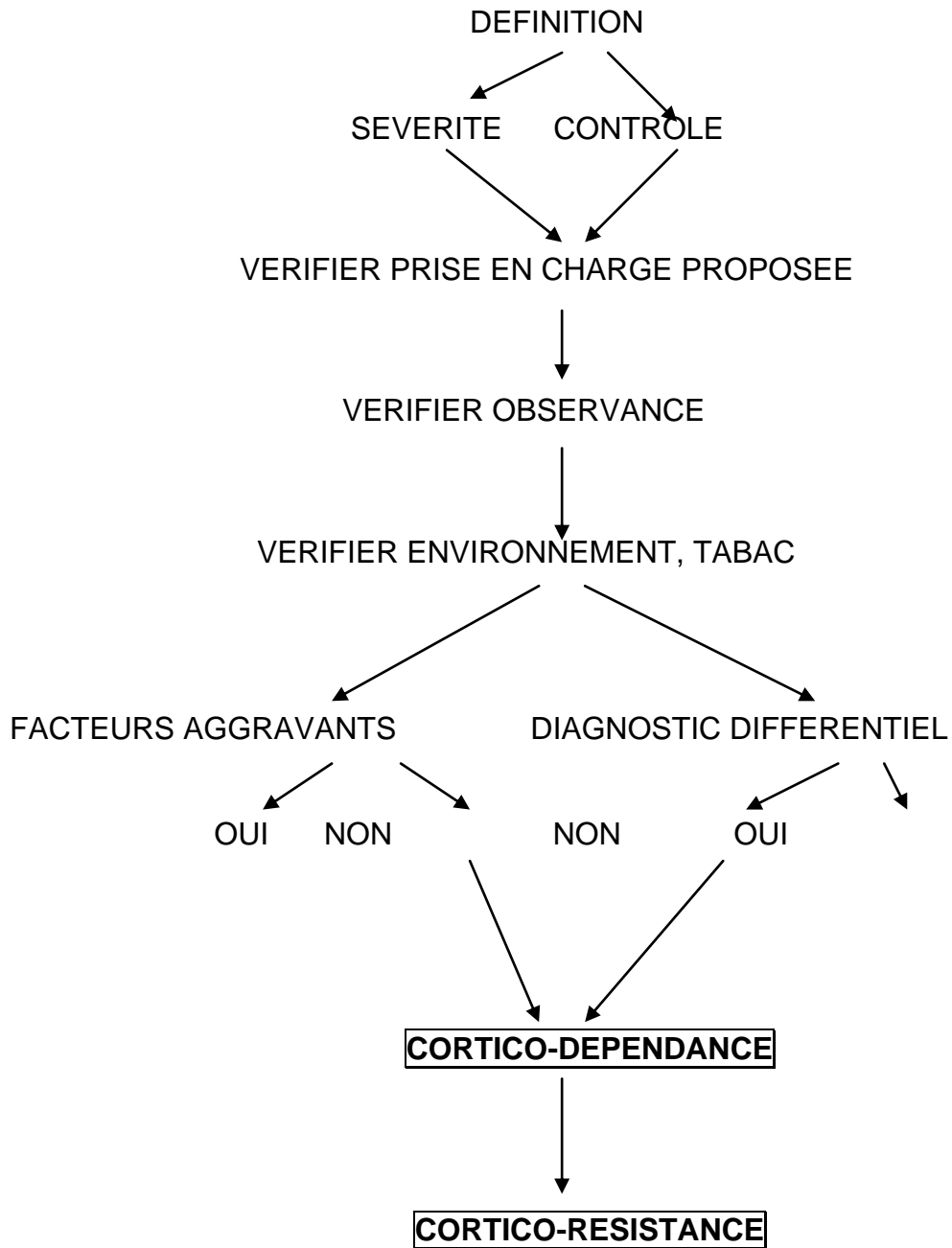
D'autres molécules telles les inhibiteurs de phosphodiérase; les agents anti cytokines spécifiques, les récepteurs d' IL4, d'IL13, les anticorps bloquants IL2, les anticorps monoclonaux anti-IL13, les anticorps anti récepteur, les agents anti neutrophiles trouveront peut être leur place dans l'arsenal thérapeutique de ces asthmes. Une nouvelle classe des corticoïdes transrépressifs avec des faibles effets transactivateurs a été décrite : on parle de corticoïdes dissociés " RU24858" et "RU 40066" qui peuvent être administrés à des fortes doses avec une plus grande marge de sécurité de manière à surmonter le problème de résistance (transrepression=anti-inflammatoire; transactivation=effets 2^{aires}). Enfin la thérmoplastie bronchique qui consiste à délivrer une énergie par radiofréquence délivrée par le bronchoscope s'exerçant sur la paroi bronchique pour réduire la contraction du muscle lisse. Les résultats semblent encourageants mais on ignore les bénéfices de ce traitement à long terme ainsi que les éventuelles séquelles bronchiques qui peuvent survenir tardivement.

Bibliographie

- (1) Gibson PG, Simpson JL, Saltos N. Heterogeneity of Airway Inflammation in Persistent Asthma. Chest 2001 May;119(5):1329-36.
- (2) Hunt LW. How to manage difficult asthma cases: an action plan for physicians and patients. Postgraduate Medicine 2001 May 1;109(5):61.
- (3) Zaas D, Brock M, Yang S, Sylvester JT. An Uncommon Mimic of an Acute Asthma Exacerbation. Chest 2002 May;121(5):1707-9.
- (4) Kenyon NJ. When to suspect vocal cord dysfunction as a cause of wheezing. Journal of Respiratory Diseases 2003 Oct 1;24(10):424.

- (5) Niven AS, Argyros G. Alternate Treatments in Asthma. *Chest* 2003 Apr;123(4):1254-65.
- (6) Winn RA, Chan ED, Langmack EL, Kotaru C, Aronsen E. Dysphagia, Chest Pain, and Refractory Asthma in a 42-Year-Old Woman. *Chest* 2004 Nov;126(5):1694-7.
- (7) Currie GP, Devereux GS. Surgery for difficult persistent asthma. *Thorax* 2005 Aug 1;60(8):706.
- (8) Leggett JJ, Johnston BT, Mills M, Gamble J, Heaney LG. Prevalence of Gastroesophageal Reflux in Difficult Asthma. *Chest* 2005 Apr;127(4):1227-31.
- (9) Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *The Lancet* 2006 Aug 26;368(9537):780.
- (10) Murgu SD. Symptoms often mimic those of asthma and COPD -- (tracheobronchomalacia). *Journal of Respiratory Diseases* 2006 Aug 1;27(8):327.
- (11) Roberts NJ, Robinson DS, Partridge MR. How is difficult asthma managed? *Eur Respir J* 2006 Nov 1;28(5):968-73.
- (12) Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *The Lancet* 2006 Aug 26;368(9537):804.
- (13) Barrett NA, Arm JP. Is a comorbidity the real problem? -- Difficult-to-control asthma. *Journal of Respiratory Diseases* 2007 Aug 1;28(8):319.
- (14) Barrett NA, Arm JP. Difficult-to-control asthma, part 2: Optimizing therapy. *Journal of Respiratory Diseases* 2007 Sep 1;28(9):365.
- (15) Halimi L, Vachier I, Varrin M, Godard P, Pithon G, Chanez P. Interference of psychological factors in difficult-to-control asthma. *Respiratory Medicine* 2007 Jan;101(1):154-61.
- (16) Lee JH, Haselkorn T, Borish L, Rasouliyan L, Chipps BE, Wenzel SE. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study. *Chest* 2007 Dec 1;132(6):1882.
- (17) Lee JH, Haselkorn T, Borish L, Rasouliyan L, Chipps BE, Wenzel SE. Risk Factors Associated With Persistent Airflow Limitation in Severe or Difficult-to-Treat Asthma. *Chest* 2007 Dec;132(6):1882-9.
- (18) Mealey FH, Kenyon NJ, Avdalovic MV, Louie S. Difficult-to-Control Asthma in Adults. *The American Journal of Medicine* 2007 Sep;120(9):760-3.
- (19) Managing patients with difficult asthma. *The Practitioner* 2008 Nov 21;24.

ASTHME DIFFICILE



Reflux gastro-oesophagien et asthme

CH. Mahraoui, F. Benbrahim, N. EL Hafidi

Hôpital des enfants P1

CHU Avicenne Rabat

Le terme de reflux gastro-oesophagien (RGO) désigne le passage à travers le cardice, d'une partie de contenu gastrique pour la muqueuse oesophagienne. Les éléments agressifs du contenu gastrique pour la muqueuse oesophagienne sont principalement l'acide et la pepsine. La frontière entre RGO physiologique et RGO pathologique est difficile à délimiter, mais on peut considérer que le RGO devient pathologique lorsqu'il devient trop fréquent, trop sévère ou provoque des symptômes.

Les dernières années ont été marquées en pédiatrie par la mise en cause de reflux gastro – oesophagien (RGO) dans de nombreuses pathologies, le stridor, les apnées, les bradycardites du nourrisson, mais surtout dans des pathologies respiratoires chroniques qu'elles soient asthmatiques ou non.

Si l'occasion entre pathologie respiratoire chronique et RGO est bien documentée, établir un relation de cause à effet entre ces manifestations respiratoires est un exercice intellectuel complexe. En effet, l'appareil broncho-pulmonaire et les voies digestives ont un point commun anatomique dénommé carrefour aéro-digestif. Nous abordons là un problème plutôt tu type de la fameuse antériorité de l'œuf ou de la poule : le RGO provoque-t-il la toux, l'asthme ou est-ce l'inverse.

Les relations entre tube digestif et l'appareil broncho-pulmonaire, avant d'être pathologiques, sont embryologiques, anatomiques. Les mécanismes mis en cause sont essentiellement les phénomènes d'aspiration et un réflexe oesogastrique.

Au simple phénomène d'aspiration d'abord considéré comme seul responsable de la pathologie respiratoire liée au RGO, les travaux initiés par Mansfield et Stern ont associé la probabilité de réaction réflexe et la présence d'acide dans le bas œsophage.

RGO et toux chronique :

Les liaisons entre toux chronique et RGO ont été étudiées ces dernières années par les gastro-entérologues, les pneumologues et les pédiatres. La chronicité de la toux se définit par sa persistance au delà de 4 à 6 semaines. La toux chronique peut être un équivalent mineur d'asthme. Certains auteurs abrègent ce délai en 3 semaines. Pour Palombin en 1999, le RGO et l'asthme se taillent la part du lion dans les étiologies de la toux chronique. Dorbal, en 1994 dans une étude prospective ouverte chez des enfants souffrant de toux chronique à prédominance nocturne, montre que le RGO est en cause dans 65,4% des cas.

Le meilleur critère d'imputabilité du RGO dans la toux chronique est la bonne réponse au traitement antireflux. Le RGO est retrouvé dans une série personnelle colligée à l'hôpital d'enfants de Rabat, dans 28% des cas des enfants ayant un toux chronique.

Reflux gastro-oesopahgien et asthme :

Les relations entre RGO et asthme sont d'une grande intimité. Qui provoque l'autre ? est une question et à laquelle les réponses ne peuvent être que balbutiantes, les hypothèses sont fragmentaires et les résultats sont parcellaires. Toutes les questions à propos de ce dilemme sont pertinentes, ce sont les réponses qui sont incomplètes non convaincantes ou évasives.

- Le RGO est-il un facteur déclenchant de la crise d'asthme ?
- Le RGO aggrave t-il l'asthme ?
- Le RGO entraîne t-il l'asthme ?
- Le RGO est -il secondaire à l'asthme ?
- Les traitements de l'asthme aggravent-ils le RGO ?
- Les traitements de l'asthme améliorent-ils le RGO ?
- Les traitements du RGO améliorent-ils l'asthme ?

Le RGO est plus fréquent chez l'enfant asthmatique que dans la population générale.

La responsabilité de l'asthme du RGO est explicable par un jeu de pression. L'augmentation de la pression thoracique lors de l'inspiration profonde précède la toux, la distension thoracique lors de l'inspiration profonde précèdent la toux, la distension thoracique et l'abaissement du diaphragme peut expliquer, par la mécanique simple, comment un asthme peut déclencher un RGO.

La filiation entre RGO et asthme est bien documentée. La théorie des micro aspirations répétées, le réflexe oeso-bronchique d'origine vagale

permettent de mieux appréhender ces phénomènes. N'oublions pas que l'asthme est une maladie inflammatoire et que les micro-aspirations du RGO peuvent initier une réponse inflammatoire des voies aériennes chez les patients ayant un RGO. Beaucoup de médiateurs pro-inflammatoires sont concernés et notamment la substance P. Le parcours de la littérature montre que la relation entre reflux et asthme est plus nette pour les reflux prolongés et qu'il existe une corrélation entre la sévérité du RGO et la sévérité de l'asthme.

La présence de l'allergie alimentaire avec une fréquence particulière chez les asthmatiques présentant un reflux répété corrobore les relations entre atopie et reflux.

Si la fréquence de l'asthme est donc indiscutablement plus élevée chez les sujets porteurs de RGO, les relations entre sévérité de l'asthme et présence de RGO sont moins claires

Certains auteurs ont retrouvé une corrélation nette entre les épisodes de reflux acide et les événements respiratoires de toux et de sifflement thoracique.

Des données expérimentales ont confirmé que le RGO était associé à une aggravation de l'hyperréactivité bronchique non spécifique.

Certaines études ont suggéré que le traitement médical du RGO améliorait les symptômes d'asthme, diminuait le recours aux médicaments anti asthmatiques, mais n'avait pas d'effets sur les paramètres fonctionnels respiratoires.

Certains travaux ont montré l'efficacité du traitement chirurgical du RGO chez l'asthmatique, mais des problèmes de méthodologie de l'étude rendent difficiles l'extrapolation de ces résultats. Il ressort d'autres études, qu'il y a qu'un sous groupe de sujets asthmatiques, porteurs de RGO, qui est susceptible de tirer bénéfice du traitement anti reflux, mais il reste difficile de prédire cette population.

Des études récentes ont cherché à évaluer l'efficacité du traitement chirurgical du RGO sur l'asthme mais il est très difficile d'en tirer des conclusions précises.

En pratique que faire :

- Il faut évoquer et rechercher systématiquement un RGO devant des pathologies respiratoires récidivantes ou traînantes (pneumopathie récidivante, toux chronique..) ;
- Il faut chercher et traiter tout reflux qui fait parler de lui sur le plan digestif ou respiratoire
- La fréquence de l'association asthme est très grande et elle n'est pas rationnelle de chercher systématiquement un RGO chez un asthmatique
- Il est recommandé de chercher un RGO en cas d'asthme difficile à traiter
- Il n'est pas recommandé de proposer un traitement médical du RGO en tant que moyen de contrôle de l'asthme
- Pour beaucoup d'équipes, des posologies plus élevées et des durées de traitement plus longues, sont nécessaires pour évaluer l'efficacité du traitement antireflux sur les manifestations respiratoires.

On estime à un an le traitement au moins le temps nécessaire pour que le cercle vicieux asthme et reflux soit rompu. La recrudescence des symptômes invite à reprendre pour une année supplémentaire. Un traitement médical au delà de 2 ou 3 ans est une indication au traitement chirurgical.

Bibliographie :

Zerbib F, Guissel et al. Effect of bronchial obstruction on lower oesophageal sphincter motility and gastro-oesophageal in patients with asthma. Am J Respir Cut Care. Med 2002 (9) : 1260-11

Donatol, Levolsi A, Gaugler C et Al. Rôle du reflux dans l'asthme chez l'enfant. Arch Pediatr 2002 ; 53 : 396-401

Cinqueti M, Micelle S, Voltolina C, Zoppi G. J Asthma, In Maladies allergiques de l'enfant. Ed Centre Copie Ibn Sina 2001 ; pp : 97-107

C. Mahraoui. Manifestations cliniques de l'asthme. In Maladies allergiques de l'enfant. Ed Centre Copie Ibn Sina 2001 ; pp : 97-101

Didier A et al. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique. 2004 (44) : 79-82

El Serraj. Gastro-entérologie 2001 ; 21 : 1294-9

Filed SK. Chest 1994 ; 116 : 766-74

Relation nez-bronches

M.SERRAJ, MC. BENJELLOUN

Service de pneumologie

CHU Hassan II Fès.

Diagnostiquer et traiter un dysfonctionnement nasal chronique est actuellement une étape essentielle du bilan et de la prise en charge thérapeutique du patient asthmatique. En effet, les relations nez-bronches ont largement été démontrées.

Le dysfonctionnement rhinosinusien associé à la maladie asthmatique est variable. Il peut s'agir de rhinite allergique ou non allergique ou parfois de polyposes nasosinusiennes. (1)

La rhinite allergique est la plus fréquente de ces dysfonctionnements, 20 à 25% de la population souffre de cette pathologie (2). L'association entre rhinite allergique et asthme constitue un important sujet de recherche, l'importante littérature sur le sujet en témoigne. Elle représente un point majeur de l'étude ARIA « Allergic Rhinitis and its Impact on Asthme » réalisée en collaboration avec l'OMS (3). En effet, l'étude ARIA a précisé et recueilli toutes les connaissances disponibles sur la rhinite allergique et notamment les rapports étroits qu'elle entretient avec la maladie asthmatique. Les résultats intéressant l'association rhinite et asthme confirment et renforcent cette relation nez-bronches et donc « l'unité des voies aériennes ».

Nous étudierons les points qui relient la pathologie respiratoire asthmatique et le dysfonctionnement nasal chronique. Ainsi :

- Sur le plan épidémiologique :
 - o Les sujets asthmatiques présentent de façon concomitante des symptômes d'allergie nasale dans 60 à 80% des cas (4,5). La prévalence de la rhinite allergique est 4 à 6 fois supérieure chez les asthmatiques que dans la population générale (1-3,6-11)
 - o La prévalence de l'asthme chez les sujets sans rhinite est inférieure à 2% alors qu'elle est estimée de 10 à 40% chez les patients rhinitiques (4,12,13)
- La muqueuse respiratoire est identique des cavités nasales jusqu'aux bronchioles, c'est la première interface avec l'environnement en étant soumise aux mêmes agressions et être le siège de réactions inflammatoires similaires.
- Les liaisons rhinite-asthme sont confirmées par l'existence sur les biopsies bronchiques d'altérations de la muqueuse bronchique ; ces altérations sont intermédiaires en cas de rhinite allergique par rapport aux sujets asthmatiques et aux sujets sains (1,7,14). Les études cytologiques vont dans le même sens (15,16)
- Il existe un syndrome obstructif périphérique dès le bilan initial d'un dysfonctionnement nasal chronique en l'absence de toute symptomatologie clinique d'asthme et en l'absence de trouble ventilatoire obstructif central à la

spirométrie chez 35 à 55% des patients (1), cette obstruction des petites voies aériennes est confirmée lors de la réalisation de test à la métacholine (1). Ces études ont donc démontré que les sujets présentant une rhinite allergique constituent une population intermédiaire entre les sujets asthmatiques et les sujets sains en terme de réactivité bronchique (1,17,18).

- Différentes théories physiopathologiques tentent d'expliquer l'association et l'influence de la pathologie ORL sur l'asthme :
 - Le processus inflammatoire (cellules, médiateurs de l'inflammation) est similaire au cours de la rhinite allergique et de l'asthme. Il joue un rôle majeur dans ces deux pathologies mais se manifeste par des symptômes différents en raison du siège anatomique différent (3)
 - La disparition du filtre nasal : bronchospasme induit par l'arrivée d'air sec ou l'inhalation d'irritants ou d'allergènes lors de la ventilation buccale secondaire à l'obstruction nasale (1,17,19)
 - Contamination des voies aériennes inférieures par production de toxines bactériennes entraînant un bêta blocage partiel (17)
 - Libération de cytokines et de médiateurs de l'inflammation bronchoconstricteur au niveau nasal ou au niveau des sinus infectés.
 - L'existence d'un réflexe nasobronchique (1,6,17)
 - Susceptibilité aux agressions virales favorisée par la surexpression au niveau de l'épithélium nasal de certaines molécules d'adhésion.

Toutes ces hypothèses physiopathologiques sont pour certaines complémentaires ; cependant elles demandent à être vérifiées.

Ainsi, les études épidémiologiques, cliniques et physiopathologiques ont bien établi l'impact de la rhinite allergique sur l'arbre bronchique en la considérant comme facteur de risque dans l'apparition et/ou l'aggravation d'un asthme. Elles évoquent également la fréquence du sous diagnostic de cette association. Il est donc important de ne pas méconnaître des signes broncho-pulmonaires atypiques ou anodins au cours des atteintes des voies aériennes supérieures.

La récente actualisation de l'étude ARIA (2008) a confirmé ces recommandations sur la fréquente association asthme-rhinite allergique :

- La présence d'une rhinite permanente doit faire rechercher un asthme : interrogatoire orienté, examen clinique et fonctionnelle
- La recherche d'une atteinte des voies aériennes supérieures particulièrement d'une rhinite allergique doit être systématique chez les patients asthmatiques.
- Le traitement du dysfonctionnement nasal permet une meilleure prise en charge de la maladie asthmatique.

Le binôme ORL-Pneumologue est essentiel dans le diagnostic et la détection précoce des allergies respiratoires, la recherche par un examen fonctionnel respiratoire d'une atteinte basse et enfin dans la prise en charge globale de l'arbre respiratoire. Le traitement précoce de la pathologie ORL permet donc de réduire son impact sur la survenue ultérieure ou l'aggravation de l'asthme.

BIBLIOGRAPHIE :

- 1- P. Dexemple, M.L. Simon-Rigaud, L. Renaud-picard, A. Chabrol. Dysfonctionnement nasal chronique et obstruction des voies aériennes périphériques. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 2003 ; 43 : 100-107.
- 2- SL Spector. Overview of comorbid associations of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: S773-780.
- 3- Bousquet J, Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. ARIA workshop report. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(suppl 5): 147-333
- 4- Demoly P. Links between allergic rhinitis and asthma still reinforced. *Allergy* 2008; 63: 251-254.
- 5- Rimmer J. Rhinitis and asthma: united airway disease. *MJA* 2006; 185(10).
- 6- Corren J. Allergic rhinitis and asthma: how important is the link? *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: S781-786.
- 7- Vignola AM, Chanaz P, Godard P, Bousquet J. Relationship between rhinitis and asthma. *Allergy* 1998; 53: 833-839.
- 8- Witteman AM. Differences in nonspecific bronchial responsiveness between patient with asthma and patients with rhinitis are not explained by type and degree of inhalant allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 112: 65-72.
- 9- Braman SS. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis: a risk factor for asthma. *Chest* 1987; 91: 671-674.
- 10-Grossam J. One airway, one disease. *Chest* 1997; 111:S11-16.
- 11-Scadding GK. Could treating asthma help rhinitis? *Clin Exp Allergy* 1997; 27:1387-1393.
- 12-Downie SR. Association between nasal and bronchial symptoms in subjects with persistent rhinitis. *Allergy* 2004; 59: 320-326.
- 13-Ciprandi G. Impact of allergic rhinitis on asthma: effects on spirometric parameters. *Allergy* 2008; 63: 255-260.
- 14-Chakir J. Lower airway remodeling in nonasthmatic subjects with allergic rhinitis. *Lab Invest* 1996; 75: 735-744.
- 15-Djukanovic R. Bronchial mucosal manifestations of atopy: a comparison of markers of inflammation between atopic asthmatics, atopic nonasthmatics and healthy controls. *Eur Respir J* 1992; 5: 538-544.
- 16-Bonay M. Changes in airway inflammation following nasal allergic challenge in patients with seasonal rhinitis. *Allergy* 2006; 61: 111-118.
- 17-Hammersley VS. Frequency and severity of allergic rhinitis in patients with asthma. *Primary Care Respiratory Journal* 2008; 17(4): 258.
- 18-World Health Organization Initiative, Bousquet J. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) 2008. *Allergy* 2008; 63 (S86): 8-160.
- 19-Jeffery P. Allergic rhinitis and asthma: inflammation in one-airway condition. *BMC Pulmonary Medicine* 2006; 6 (Suppl 1).

Immunothérapie spécifique dans l'asthme

Zineb SAYAH MOUSSAOUI

Résidence du Minaret Rue Ammane n°24 Rabat

dr.sayah@menara.ma

INTRODUCTION

L'immunothérapie spécifique (ITS) ou vaccination antiallergique consiste en l'administration à des sujets allergiques de doses progressivement croissantes d'allergène(s) afin d'entraîner une hypo sensibilisation et de réduire les symptômes induits par l'exposition naturelle à cet allergène. Elle peut être administrée par voie locale sublinguale ou orale ou par injection sous cutanée.

Voici plus de cent ans que les allergologues recourent avec succès à cette méthode d'immunothérapie sous-cutanée, dont l'efficacité a été démontrée par de nombreuses études cliniques en double aveugle contrôlées contre placebo. Une version sublinguale de l'immunothérapie spécifique est disponible depuis plus de dix ans désormais et plus récemment des comprimés par voie orale .

Depuis sa découverte en 1910, l'ITS a été utilisée de façon empirique essentiellement par voie sous cutanée. Ce n'est que depuis les années 1960 que des essais cliniques randomisés ont été entamés et il faut attendre les années 1980 pour que les mécanismes d'action de l'ITS commencent à être cernés grâce aux travaux de Durham.

Parallèlement dès les années 1980 le rôle de l'inflammation dans les maladies allergiques est mis en évidence en même temps que des médicaments anti inflammatoires sont mis sur le marché notamment les stéroïdes topiques efficaces et les anti leucotriènes.

En 1986 le British Society of Medicine publie une mise en garde sur l'utilisation de l'ITS d'autant que les médicaments efficaces sont désormais disponibles.

Les incertitudes et les controverses commencent alors concernant notamment le mécanisme d'action, l'efficacité, les incidents et les accidents secondaires qui peuvent être graves, les modalités d'administration encore mal définies, et enfin la place par rapport aux autres thérapeutiques antiallergiques.

MECANISME D'ACTION

Est complexe et comporte l'intrication de plusieurs facteurs affectant toujours la réponse immune notamment :

- La réduction des IgE, l'augmentation des Ig G surtout IgG4 chez les patients répondeurs. Ces IgG4 pourraient se comporter comme des agents bloquants.(1)

Mais ces paramètres ne reflètent pas l'efficacité clinique et ne peuvent pas être utilisés comme paramètres prédictifs d'efficacité.

- La déviation de la réponse immunitaire en faveur des lymphocytes T1 avec augmentation de la production de l'interféron gamma et inhibition des lymphocytes T2 avec diminution des interleukines surtout 4, 5 et 13.

-L'inhibition de la présentation du complexe Allergène-IgE au lymphocyte B

Pour l'immunothérapie sublinguale et orale, son efficacité est prouvée dans la conjonctivite et la rhinite et l'asthme si bien qu'un effet systémique doit être probable.

EFFICACITE

De nombreuses publications soulignent l'efficacité de l'ITS dans l'asthme.

La revue systématique Cochrane (2) a colligé 75 essais randomisés publiés entre 1954 et 2001 (65 en double aveugle contre placebo) dont 36 allergies aux acariens, 20 au pollen, 18 phanères d'animaux, 2 moisissures, 1 latex et 6 multi-allergènes chez 3506 patients dont 3188 asthmatiques.

Les conclusions sont que :

- L'ITS diminue les symptômes d'asthme

Diminue la consommation en médicaments antiasthmatiques

Améliore l'hyperréactivité bronchique

Mais n'a pas d'action sur la fonction pulmonaire et notamment sur le VEMS

Et peut entraîner des effets secondaires parfois sévères qui peuvent néanmoins être contrôlés par une bonne pratique de l'ITS et le respect de règles de bonne conduite.

Ainsi l'ITS par voie sous-cutanée est efficace dans l'asthme, la rhinite et la conjonctivite de l'adulte et de l'enfant (saisonniers et per-annuels) (évidence A) et par voie sublinguale dans la rhinite et la conjonctivite saisonnière et per-annuelle (évidence A)

Concernant la voie sublinguale une méta-analyse de 25 essais cliniques randomisés contrôlés (publiés entre 1966 et 2005) conclut à la réduction des symptômes d'asthme mais que plus d'essais cliniques sont nécessaires.

PREVENTION DE NOUVELLES SENSIBILISATIONS

La désensibilisation à un allergène peut-elle empêcher d'être allergique à d'autres allergènes ?

Cette question est importante car de façon logique on peut penser que désensibiliser un patient allergique aux acariens, par exemple, est de faible intérêt car il peut ensuite devenir allergique au chat, aux pollens ou autre.

Des études permettent de répondre précisément aujourd'hui à cette question.

Ainsi, il a été montré (2) qu'une désensibilisation contre les acariens chez des enfants ayant un suivi sur 3 ans, permettait de prévenir de nouvelles sensibilisations à d'autres pneumallergènes chez 45% de ces enfants par rapport à 100% de nouvelles sensibilisations dans le groupe témoin. Ces résultats ont été confortés par des études publiées récemment dont celle de Pajno et collaborateurs (3) qui porte sur un groupe plus important d'enfants avec un suivi plus long : après 6 ans (dont 3 ans de désensibilisation), 75.4% des enfants qui ont été désensibilisés n'ont pas de

nouvelle allergie, contre 33.3% seulement dans le groupe qui n'a pas été désensibilisé.

Enfin, une étude rétrospective (4) de 8.396 patients mono sensibilisés et suivis pendant 7 ans, a montré que le groupe de 7182 patients désensibilisés pendant 4 ans, a vu apparaître une poly sensibilisation chez 27% de ces patients, contre 77% de poly sensibilisation dans le groupe de 1214 patients qui n'avaient pas été désensibilisés.

Ainsi, ces travaux permettent de préciser plusieurs points très importants :

Ils confirment que la désensibilisation modifie réellement le terrain immunologique du patient.

Ces résultats confirment que la désensibilisation doit être proposée tôt, avant que le patient ne devienne allergique à l'ensemble de son environnement.

PREVENTION DE L'ASTHME CHEZ DES PATIENTS INITIALEMENT DESENSIBILISES POUR UNE RHINITE ALLERGIQUE

Dans la PAT study (preventive asthma treatment)(5) sur un total de 147 patients suivis au delà de 10 ans, Jacobsen met en évidence que l'ITS prévient la survenue d'asthme. Ainsi:

L'ITS est efficace pour les acariens, les pollens et les poils de chat.

Des controverses persistent concernant.

La dermatite atopique

L'allergie alimentaire

L'allergie aux moisissures du fait de la qualité des extraits, de la détermination de l'allergène en cause et du manque d'extraits commercialisés.

Chez les patients polysensibilisés l'efficacité peut être affaiblie du fait du mélange des extraits et du risque de dilution .

L'ITS à l'heure actuelle n'est pas recommandée dans ces situations du fait de l'efficacité non optimale et des risques d'effets secondaires.

CONTRAINTES DE L'ITS

-EFFETS SECONDAIRES

Les réactions secondaires graves sont rares 2,1 à 2,9% de patients. La réaction locale ne présage pas de la survenue d'un accident grave lors de l'injection suivante

Ces réactions secondaires sont fonction de la sensibilité du patient de la dose administrée. Les facteurs de risque sont :

L'asthme labile mal équilibré 88% sous corticoïdes oraux 75%

- La Phase de progression 52%
- Les Erreurs de dosage 15%
- 1^{ère} injection d'un nouveau flacon 15%

- Injection non supervisée 9%

Ces effets secondaires se voient surtout avec la voie sous cutanée

Par rapport a la voie sublinguale la voie sous cutanée est peut être plus efficace elle permet de ralentir l'évolution de l'allergie de diminuer l'apparition de nouvelles sensibilisations Son effet persiste plusieurs années après l'arrêt de l'ITS mais les effets secondaires sont plus fréquents.

-COMPLIANCE

Concernant la compliance l'ITS est supervisée et faite dans une structure médicalisée ce qui nécessite en plus de la demi heure de surveillance obligatoire chez le médecin le déplacement du patient au moins une fois par semaine pendant la phase de progression des doses tandis que la voie sublinguale est faite à domicile.

Dans la voie sous cutanée un arrêt de l'ITS peut être rencontré dans 10% à 30% des cas .

- COUT

Le coût de l'ITS doit tenir compte en plus du coût du produit des frais pour les injections et des déplacements

INDICATIONS

Dans toutes les recommandations l'ITS est indiqué dans:

- Asthme d'origine allergique (prédominante) prouvée

Dans la plupart des recommandations

- Efficacité insuffisante des mesures d'éviction de l'allergène ou éviction impossible (7, 8, 10 -1993-, 11, 12, 14 -1991-, 15)

- Efficacité insuffisante du traitement médicamenteux (10, 11, 12, 14, 15)

Dans certaines recommandations

- Asthme non sévère avec VEMS > 60% (14) ou > 70 % (7, 12,13)
- Asthme stable (7, 9)

CONCLUSION :

La désensibilisation ou immunothérapie spécifique est un traitement moderne de la maladie allergique, qui offre par rapport au traitement médicamenteux les avantages d'un effet prolongé dans le temps, d'être curatif, de s'opposer au développement de nouvelles allergies, d'être préventif en évitant l'aggravation de la maladie, en particulier le développement d'un asthme chez le patient qui ne souffre que de rhinite.

Le bon respect des indications et la bonne pratique sont un gage de bons résultats.

Références

- 1-Robinson DS et al .J.Clin Invest 2004 ;114 :1389 1397
- 2-Abramson M, Puy R, Weiner J. Allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2003
- 3-Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daurès JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract ; Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations un children. J Allergy Clin Immunol 1997 ; 99 :450-3
- 4- Pajno GB, Barberio G, De Luca Fr, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. Clin exp Allergy 2001 ; 31 : 1392-97.
- 5- Ina J Allergy Clin Immunol 2007₁
- 6-Jacobsen Allergy 2009.
- 7-Australian NAC
- 8-BTS British Thoracic Society
- 9-Canadian TS
- 10-EACCI
- 11-GINA 2007
- 12-OMS
- 13-SPLF
- 14-US NAEPP
- 15-US Joint Task Force

Nez et Sensibilité Odorat et Sensualité

DR. M'Hammed BENJELLOUN – ORL
Secteur libéral - TANGER

Le nez a une odeur de poésie

.... On peut tout aimer tout adorer avec son nez, on peut goûter apprécier et jouir par son nez

on peut sentir quelqu'un par ces magnifiques odeurs qu'il dégage autour de lui et qui font de lui l'être le plus intime et le plus cher on n'aime au fond que l'odeur de l'autre

on peut aller au delà des mots ... au delà des gestes pour se noyer dans cet empire des sens et qui par ce simple soupir nasal ... par ce bref geste de renifler l'air parfumé qui nous montre tout sur soi même et nous dit tout sur l'autre.

On ne peut écrire cet article que de façon littéraire et poétique, aujourd'hui la science, les observations et les recherches expérimentales confirment ce que nos hommes de lettres ont déjà remarqué et constaté depuis des siècles

Nez, odorat, désirs, plaisirs sensualité et sensualité constituent une vieille histoire qui remonte à la plus haute antiquité depuis les observations des anciennes civilisations à propos de cet organe fétiche qui se trouve bien au milieu du visage et qui est objet de tant de plaisirs, de désires mais aussi source de beaucoup d'ennuis et de contrariétés

Le nez joue un rôle très important dans la vie de communication et l'odorat est un facteur déterminant dans les comportements sexuels des humains et des animaux L'Odorat est le plus ancien plus primitif et le plus mystérieux de nos sens, souvent négligé

L'Odeur est personnelle : on n'aime que l'odeur de l'autre

Chaque être humain est caractérisé par sa propre odeur, elle est particulière et spécifique à tout un chacun, celle qui se dégage de son corps et qui fait de lui l'être qu'il est et pas quelqu'un d'autre, celle qui fait qu'on l'attire vers soi ou celle à cause de laquelle on le repousse, de nombreux auteurs se sont intéressés à cet aspect spécifique de l'odeur personnelle et individuelle du corps humain qu'est ce qui sent dans un corps humain?

la peau, les cheveux et le cuir chevelu, les aisselles; l'haleine et la respiration; et bien sûr les organes sexuels

- Le mariage le plus pur et l'amour le plus fou qui puisse exister entre un homme et une femme est celui engendré par l'odeur de leur secret ion et l'évaporation de leur corps en contact et en sympathie
- Le parfum est une odeur artificielle qui nuit à l'odeur personnelle

on parle avec le nez , on sent les odeurs avec le nez ; on respire avec le nez , on réfléchit avec le nez ?

On prend et on donne avec son nez on accepte et on refuse tout avec son nez le nez est au centre de toute chose

- **homme et animal sont inégaux vis à vis du nez**
- **Chien odorat est 40 fois sup a homme**
- **Odorat sert a l orientation**
- **Oiseaux et pigeons se guident par odeur des regions**
- **Insectes papillons detectent des odeurs a 10 km**

Constatations cliniques

les patients qui présentent des troubles de l'odorat en rapport avec une sinusite chronique; une Polypose naso-sinusiennne ou une tumeur des fosses nasales présentent très souvent des troubles de libido : froideur frigidité et autres troubles divers , l'odorat influence la notion de désir, de plaisir et va même parfois jusqu'à conditionner des rapports sexuels soit pour les amplifier et créer des fantasmes chez le couple soit pour les négliger et réduire l'acte sexuel à une véritable corvée ressentie par l'un ou l'autre des partenaires;

il est difficile d'expliquer scientifiquement tous ces phénomènes, mais de nombreux chercheurs

Symboles du nez dans l'histoire de l'homme

1 Chez les Pharaons : le nez était le symbole de la grandeur de l'honneur et de la fierté ; avant de procéder à la momification de leur corps les égyptiens ôtaient le cerveau par le nez grâce à une curette qu'ils ont eux même inventé

les pharaons par ailleurs ont atteints un tel degré de civilisation qu'ils ont inventé des parfums, des recettes de cuisine

des mixtures ce qui laisse penser qu'ils connaissaient bien la fonction de l'odorat

2 les Grecs 3 les Romains 4 les Berbères 5 les Musulmans 6 les Occidentaux

7 certaines tribus d'Afrique

8 chez les indiens d'Amérique

Les odeurs créent les passions et les passions aident " à Vivre "

Certains auteurs parlent de **Souvenirs Olfactifs**

Chaque période, chaque époque de la vie de l'individu est marquée par une odeur particulière

Adolescence , puberté , Années universitaires age adultes les odeurs qui nous entourent nous permettent de Vivre un moment, vivre une Ambiance , Avoir une vie intérieure riche et pleine de joyeux souvenirs et ces odeurs sont fortement gravées dans notre subconscient et elles peuvent faire surface a tout moment selon les circonstances de tous les jours permettant un retour vers soi et une projection dans le passé qui nous aide a vivre le futur , ces mêmes odeurs nous rappellent des moments, des personnes des états d'être ce qui nous aide a vivre

Bibliographie

- 1- André Holley : Physiologie, exploration et troubles de l'olfaction EMC
G. Gheusi, H. Cremer, H. McLean, G. Chazal, J.-D. Vincent et Lledo P.-
- 2- M. Importance of newly generated neurons in the adult olfactory bulb for odor discrimination, *Proceedings of the National Academy of Science, USA*, 15 février 2000, vol. 97, n° 4, pp 1823-1828.
- 3- Le Guérer A.; "**Les pouvoirs de l'odeur**"; ed Odile Jacob; 1998
- 4- Kemp Percy; "**Musc**" Albin Michel; 2000 (roman)
- 5- Malson L.; "**Les enfants sauvages** ; mémoires [d'Itard](#)" ed. 10/18
- 6- Montagner H. ; "**L'enfant et la communication**" ed: Stock ; 1978
- 7- Süskin P. ; "**Le parfum**"; Livre de poche; 1998 (roman)
- 8- Neurosciences & Systèmes Sensoriels, NSS, Site pédagogique sur la physiologie du système olfactif.
- 9- Une approche de l'**olfaction**: du linguistique au neuronal, par Danièle Dubois et Catherine Rouby (Intellectica, no 24, 1997, p. 9-20) (format PDF) ...
- 10- Combattre les mauvaises **odeurs** · Combattre les **odeurs** dans les pièces à vivre
· Combattre les **odeurs** de la cuisine · Combattre les **odeurs** de la salle de ...
Epistaxis et Allergies

Epistaxis et Allergies

Zine Elabidine Nourallah Laraqui

ORL- Allergologue Secteur Privé Casablanca

L'épistaxis spontanée est une affection fréquente, bénigne résulte souvent d'une fragilité capillaire localisée ; quoique parfaitement bénigne, elle peut cependant être à la fois symptôme et complication d'affections plus sérieuses. Elle reconnaît des étiologies multiples et variées elles constituent rarement une urgence quant la quantité est perdue est abondante nécessitant une prise en charge dans les unités spécialisées. Celles-ci peuvent être locales, tel le polype de la muqueuse nasale, ou générales, comme le sont l'hypertension artérielle et toutes les maladies hémorragiques. Bien entendu, l'épistaxis peut apparaître au cours d'un traitement anticoagulant. La compression de la cloison nasale dans sa partie antéro-inférieure suffit à arrêter l'hémorragie dans les cas bénins. Mais une épistaxis grave ne peut être jugulée que par l'association d'un tamponnement hémostatique avec une médication appropriée.(...) Dans cet exposé on évoquera rapidement les différentes étiologies pour insister essentiellement sur l'allergie et comment est ce quelle peut interférer

Notions d'anatomie

On se limitera à rappeler ce qu'est la tache vasculaire pour cela, Il est important de noter que la vascularisation des fosses nasales est assurée par deux systèmes artériels le système carotidien externe et le système carotidien interne.

1. Le système carotidien externe

Il tient une place prépondérante par la branche artérielle maxillaire interne qui devient la sphéno-palatine et donne l'artère de la cloison et les artères des cornets moyen et inférieur. L'artère faciale donne l'artère de la sous cloison.

2. Le système carotidien interne

Il a un rôle non négligeable par le biais des artères ethmoïdales antérieure et postérieure, branches de l'artère ophtalmique.

Il existe de nombreuses anastomoses entre les différentes artères qui irriguent les fosses nasales et donc entre les systèmes carotidiens externe et interne. La zone anastomotique la plus riche et la plus sensible est la tache vasculaire qui se situe à la partie antéro-inférieure de la cloison nasale.

Diagnostic.

Le diagnostic d'épistaxis est en règle facile, on élimine aisément les hématoméses a ce moment le sang est noir car dégluti de même que les hémoptysies ou le tableau est totalement différents.

Deux problèmes se posent pour les épistaxis cependant : le diagnostic de gravité et le diagnostic étiologique. Le diagnostic de gravité repose évidemment sur des données cliniques et biologiques, mais la gravité du saignement dépend aussi de la cause du saignement et de sa capacité à être contrôlé par le mècheage. Le diagnostic étiologique repose sur un faisceau d'arguments. L'interrogatoire recherchera une maladie familiale (Rendu-Osler), une infection, une obstruction nasale chronique qui peut entrer dans le cadre d'une allergie comme celui d'un problème tumoral , une

intervention récente, un traumatisme, une HTA. L'examen clinique s'attachera à préciser l'existence d'angiomes cutanés, de lésions nasales, buccales, pharyngées ou laryngées. La radiologie peut éventuellement apporter des éléments au diagnostic.

Causes

Elles sont nombreuses et multiples : les saignements de nez sont dus soit à une maladie localisée, soit à une maladie systémique touchant l'organisme dans son ensemble, quant à l'allergie elle intervient en tant que maladie générale et aussi comme maladie locale provoquée et aggravée par les symptômes de l'allergie (prurit, éternuements ...) de même que par l'utilisation de la corticothérapie par voie locale sous forme de spray.

1) Causes les plus fréquentes :

La rhinite voire la rhinosinusite : inflammation d'origine infectieuse ou allergique faisant suite à un rhume banal qui va se prolonger au delà des 3 à 4 jours du rhume.

Assèchement de la muqueuse nasale : en rapport une pièce surchauffée dans laquelle le ou les patients dorment.

Corps étranger : c'est souvent le cas chez le jeune enfant qui introduit dans une de ses narines un jouet, une perle une petite pierre, Le corps étranger passe souvent inaperçu pendant plusieurs jours voire quelques semaines. Puis, une infection et une inflammation se développent, provoquant un écoulement d'une seule narine, accompagné de pus (coloration jaune,verte...). Le liquide présente par ailleurs une odeur nauséabonde.

Prise de médicaments anticoagulants comme l'aspirine, d'anti-inflammatoire non stéroïdien (ne contenant pas de cortisone), ou de warfarine.

Traumatisme dû à la pénétration des doigts, à des contusions ou plus rarement à une fracture du nez.

Polypose naso sinusienne qui peut parfois entrer dans le cadre d'une allergie naso sinusienne : ou elle peut s'associer un asthme avec une intolérance à l'aspirine est réaliser le syndrome de Fernand Vidal cette variété de tumeur bénigne est susceptible de saigner après éternuement ou un mouchage intempestif, elle s'accompagne d'une anosmie , d'une rhinorrhée , d'une sinusite et d'une obstruction du nez.

Hypertension artérielle : s'observe essentiellement chez les personnes à partir de 50 ans. Il survient généralement chez un individu ne souffrant pas d'autres pathologies. Dans ce cas, l'hémorragie a une origine postérieure, elle est le plus souvent difficile à arrêter. L'épistaxis est alors difficile à juguler

Artériosclérose (durcissement des parois des vaisseaux)

2) Causes plus rares :

Epistaxis secondaire à une maladie sanguine ou à un trouble de la coagulation (Thrombopénies , leucémies..) dont l'épistaxis est une complication fréquente. Ces maladies sont nombreuses et associent généralement des saignements dans diverses localisations: muqueuses ophtalmiques et buccales, gencives, saignement au moindre traumatisme. Le déficit en vitamine C entraîne lui aussi des troubles de la coagulation, avec des hémorragies, surtout au niveau des gencive

Coagulopathie héréditaire (Hémopathies touchant les capacités de coagulation sanguine)

Tumeurs malignes des fosses nasales et des sinus : A l'obstruction nasale qui est le symptôme dominant s'associe à une rhinorrhée antérieure et postérieure, une hypersensibilité dentaire en regard du sinus atteint , une sinusite et dans certains cas, une exophtalmie témoignant de l'extension importante de l'atteinte , des troubles de la vision ainsi qu'une atteinte ganglions cervicaux faisant suspecter la caractère malin la tumeur d'autant si l'ensemble survient chez un sujet d'un certain âge avec un facteur de risque professionnel tel le travail dans le bois . L'épistaxis n'est ici qu'un symptôme parmi d'autre la gravité vient surtout de la répétition de ces saignement qu'il va falloir explorer

Affection hépatique

Syndrome de Rendu-Osler-Weber (télangiectasie hémorragique héréditaire) cette maladie héréditaire débute en général vers 30 ans, elle se caractérise par la présence d'angiomes capillaires siégeant au niveau de la face. L'atteinte de la muqueuse nasale est fréquente est a l'origine d'epistaxis qui peuvent être sévères et mettre en jeu le pronostic vital.

3) Cause méconnue : Allergie ?

Souvent devant une épistaxis l'ORL fait une rhinoscopie antérieure, il trouve une tache vasculaire qui saigne , mais il ne cherche pas des élément qui explique le « pourquoi ca saigne » un éternuement qui en augmentant la pression intra artérielle fait éclater les micro vaisseaux constituant la tache vasculaire ou un prurit nasale intense à l'origine d'un grattage intempestif traumatisant toujours cette même zone où la mauvaise utilisation d'un spray traumatisant cette muqueuse nasale fragilisée par l'inflammation provoquée par l'allergie

Traitement

Du moins en ce qui concerne les épistaxis en rapport avec une allergie par un control de cette dernière de même par un meilleur apprentissage de l'utilisation de spray. Quant aux autres étiologies le traitement symptomatique repose sur le méchage qui consiste en un tamponnement antérieur et ou postérieure de la fosse nasale. Des gestes chirurgicaux sont parfois nécessaires telle la ligature de l'artère maxillaire interne .

Quand il s'agit de maladie générale le traitement est étiologique

Bibliographie

Endoscopic treatment of posterior epistaxis. Frickart L, Agrifoglio A. Rhinology. 1998 ; 36 : 59-61. 2. Herman P.

Épistaxis banales ORL. 2ème Edition – de Christian Dubreuil LEGENT F. BEAUVILLAIN C, NARCY Ph. - 333 pages - 2002 –

Épistaxis. Medical Clinics of North America, CHIODO, Alan A., SNELL, Douglas G.E. The bleeding Nose. ... TAN LK, Calhoun KH., 1999 January

Épistaxis Abelson TI. Epistaxis. In: Paparella MM, Shumrick DA, Glusckman JL , Meyerhoff WL, editors. Otolaryngology 2006.

Les épistaxis de l'enfant E. Poncet, R. Peynegre, P. Marandas et al., Les **épistaxis** graves en service d'urgence. Ann Oto Laryngol (Paris) 92 (1975), pp. 145–148.

Management of epistaxis. Kucik CJ, Clenney T Fam Physician 2005 ; ... pons and BIPP in the control of acute epistaxis. Clin Otolaryngol

Prise en charge d'une épistaxis M Menard, P Carli, B Riou, C Télion 2è éd. p1245. ... 18 déc 2007 ... 7). -

Les dernières recommandations du GINA et de l'ARIA
B.AMARA, MC. Benjelloun

Service de pneumologie.CHU Fès

Tout au long de ces dernières années, de nombreuses recommandations ont été émises par les sociétés savantes pour guider les médecins dans leur pratique quotidienne et permettre aux patients de bénéficier de soins de qualité fondés sur les données acquises de la science. La rhinite allergique et l'asthme font naturellement partie des pathologies pour lesquelles des recommandations de prise en charge fondées sur des études objectives ont été élaborées.

Les recommandations de l'ARIA

La rhinite allergique est définie cliniquement comme une maladie symptomatique du nez, déclenchée après exposition allergénique, par une inflammation IgE-médiée de la muqueuse nasale. Elle a été définie en 1929 par les trois symptômes cardinaux que sont la rhinorrhée, les éternuements et l'obstruction nasale mais elle a été considérée comme rare.

Sa fréquence, comme l'ensemble des maladies allergiques, ne cesse d'augmenter, au moins 25% des sujets en souffrent dans les pays occidentaux. Elle est, également, fréquente dans les zones urbaines des pays en voie de développement. On estime que plus de 600 millions de personnes souffrent de rhinite allergique.

En 1999, lors d'un atelier de travail en collaboration avec l'OMS, le groupe ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma) a produit un document, basé sur des preuves avec une analyse formelle du niveau d'évidence des recommandations. Ce document n'a été publié qu'en 2001 et a été destiné aux spécialistes, aux médecins généralistes et les autres professionnels de santé. Une nouvelle classification ARIA avait été proposée lors de cet atelier. On distinguait deux grands types de rhinites allergiques : les rhinites saisonnières et les rhinites perannuelles. Cependant, devant les difficultés de différencier les saisons polliniques, de caractériser avec précision les allergies perannuelles et le fait que plus de la moitié des patients sont allergiques aux pollens et aux acariens, le groupe ARIA a choisi de changer la classification de la rhinite allergique. La nouvelle classification de la rhinite allergique a recours à la fois aux symptômes et aux paramètres de qualité de vie. Elle est, par ailleurs, fondée sur la durée permettant la distinction en maladie « intermittente » ou « persistante », est basée sur la sévérité, permettant la distinction entre maladie « légère » et maladie « modérée à sévère ». Cette classification proposée par un consensus d'expert vient d'être validée par plusieurs études.

Les traitements sont maintenant bien codifiés et associent l'éviction des allergènes, les traitements médicamenteux et l'immunothérapie spécifique. La chirurgie est réservée à de rares cas compliqués.

Depuis la publication du premier document ARIA, de nombreux articles ont été publiés et ont fait l'objet de revues par le groupe ARIA, en particulier, concernant la médecine parallèle, l'immunothérapie, la pharmacothérapie, le sport et la rhinite chez l'athlète. Une 1^{ère} mise à jour a été publiée en 2004, Ce document couvre la zone de la prévention tertiaire de l'allergie, la médecine parallèle, la pharmacothérapie et le traitement anti-IgE, l'immunothérapie spécifique, les liens entre la rhinite et l'asthme, et les mécanismes de la rhinite.

Une 2^{ème} mise à jour de l'ARIA a été mise à la disposition des praticiens en 2008, dans laquelle l'ensemble des traitements de la rhinite a été considéré. Concernant les traitements médicamenteux, les corticoïdes par voie intranasale représentent la première ligne chez les patients ayant une rhinite modérée à sévère. Ces médicaments sont aussi partiellement efficaces dans la conjonctivite allergique. Les antihistaminiques H1 sont importants par voie orale ou locale en raison de leur efficacité démontrée et de leur innocuité. Ils sont efficaces dans la rhinite persistante. Les antagonistes des leucotriènes sont efficaces dans la rhinite saisonnière et l'asthme. L'efficacité et l'innocuité de l'immunothérapie sublinguale ont été confirmées par des essais cliniques randomisés en double aveugle de grande importance, mais il faut mieux standardiser les essais cliniques en immunothérapie. La rhinite non allergique est l'un des grands problèmes non résolus car plus de 200 millions de patients en souffrent et les traitements sont souvent décevants.

L'inflammation allergique ne se limite pas à la muqueuse nasale. De nombreuses comorbidités ont été associées à la rhinite. Les muqueuses nasales et bronchiques présentent de nombreuses similitudes. Les données physiopathologiques suggèrent un lien étroit entre la rhinite et l'asthme. Les études épidémiologiques ont démontré de façon consistante que l'asthme et la rhinite coexistent fréquemment chez les mêmes patients. La plupart des patients atteints d'un asthme allergique ou non allergique ont une rhinite. De nombreux patients ayant une rhinite présentent aussi un asthme, mais la prévalence de l'asthme chez les patients atteints de rhinite n'est pas encore totalement appréciée et mérite des études complémentaires.

La rhinite allergique est associée à l'asthme et en constitue un facteur de risque pour le développement ultérieur de l'asthme. De nombreux patients souffrant de rhinite allergique ont une hyperréactivité bronchique. Le traitement des symptômes nasaux a un effet encore mal évalué sur l'asthme. L'immunothérapie spécifique chez des patients rhinitiques prévient l'asthme plusieurs années après son arrêt. La perception des patients et des médecins concernant les relations rhinite–asthme varie selon les pays, mais semble plus élevée que l'on aurait pu penser.

Les recommandations ARIA, publiées en 2001, sont toujours valables et on doit rechercher un asthme chez les patients atteints de rhinite allergique surtout de rhinite allergique persistante et de rechercher une rhinite chez tout patient asthmatique.

Les recommandations du GINA

Le consensus GINA (Global Initiative for Asthma) a été lancé en 1993, et avait pour objectif de produire des recommandations pour la gestion l'asthme basée sur les

meilleures connaissances scientifiques et les informations disponibles. Son premier rapport a été publié en 1995 et révisé en 2002 et 2006 des mises à jour annuelles du GINA sont disponibles. La première mise à jour du rapport 2006 (2007 update) comprend l'impact des publications de 1^{er} juillet 2006 au 30 Juin 2007. Cette deuxième mise à jour du rapport de 2006 (2008 update) inclut l'impact de publications de 1^{er} Juillet 2007 au 30 Juin 2008.

Au cours la dernière révision de GINA et sa mise à jour, l'accent est mis sur

- la prise en charge de l'asthme qui se base à présent sur le niveau de contrôle de l'asthme: en fonction d'un certain nombre de paramètres (symptômes diurnes et nocturnes, limitation des activités journalières, fonction pulmonaire et utilisation de bronchodilatateurs, l'état du patient est classifié comme « contrôlé », « partiellement contrôlé » ou « non contrôlé ». En fonction du niveau de contrôle de l'asthme, une étape de traitement est déterminée pour chaque patient. En cas de changement dans le niveau de contrôle de l'asthme, le traitement est majoré ou diminué par étapes: lorsque l'asthme n'est pas suffisamment contrôlé, il convient de passer à l'étape suivante; lorsque l'asthme est bien contrôlé, on peut essayer de diminuer le traitement et de rechercher la plus faible dose du médicament qui soit efficace. Lors de l'instauration ou d'une modification du traitement d'entretien, une amélioration peut apparaître déjà après quelques jours, mais un effet optimal n'est généralement obtenu qu'après 3 à 4 mois. Il est dès lors recommandé, en concertation avec le patient, d'attendre environ 3 mois avant de modifier à nouveau le traitement d'entretien.
- Les β_2 -mimétiques à longue durée d'action sont recommandés seulement en cas de contrôle insuffisant de l'asthme malgré un traitement par des corticostéroïdes à inhaler, un traitement par un β_2 -mimétique à longue durée d'action doit toujours être associé à un traitement par un corticostéroïde à inhaler.
- D'après les recommandations GINA 2006, les β_2 -mimétiques à longue durée d'action restent chez les adultes le premier choix comme traitement adjuvant. Chez les enfants, ces médicaments ne sont pas considérés comme traitement adjuvant de premier choix étant donné que leur efficacité est moins bien étayée et en raison des doutes quant à leur innocuité; chez les enfants de moins de 5 ans, ils n'ont pas été suffisamment étudiés. Avec le salmétérol, l'effet apparaît lentement, et il ne peut pas être utilisé pour le traitement de symptômes aigus. Le formotérol agit toutefois plus rapidement et peut dès lors aussi être utilisé comme traitement d'appoint lorsque les symptômes l'exigent.
- Les doses équivalentes des différents corticostéroïdes à inhaler, tant chez l'adulte que chez l'enfant, ont été modifiées dans les recommandations GINA 2006. On ne dispose pas toujours de preuves quant à un effet dépendant de la dose, et la réponse peut varier de façon importante d'un individu à l'autre. Il est dès lors important de toujours chercher la plus faible dose qui soit efficace, étant donné que des doses plus élevées augmentent le risque d'effets indésirables.
- L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant anti-IgE pour injection sous-cutanée. Il est utilisé chez les patients souffrant d'asthme grave avec une hypersensibilité médiée par des IgE démontrée, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes à inhaler, beaucoup de questions sur ce médicament restent sans réponse, entre autres en ce qui concerne son innocuité

à long terme, son efficacité en terme de prévention des exacerbations, d'hospitalisation et du besoin en corticostéroïdes oraux, ainsi que les critères justifiant l'arrêt de l'omalizumab en l'absence d'un effet favorable.

- Cromogliccate sodique. Dans les recommandations de 2004, le cromogliccate sodique était proposé en monothérapie comme traitement d'entretien de second choix dans l'asthme léger persistant, tant chez l'enfant que chez l'adulte. Les recommandations révisées ne mentionnent plus ce traitement pour l'adulte, et soulignent le rôle très limité du cromogliccate sodique dans le traitement de longue durée de l'asthme chez l'enfant.

En conclusion, les recommandations en matière de santé permettent d'améliorer les pratiques professionnelles, de la prévention au traitement. Les efforts doivent maintenant être tournés vers l'information et la formation des médecins afin de favoriser la mise en œuvre de ces recommandations

Bibliographie:

- 1) J. Bousquet and coll. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update. (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160.
- 2) J Bousquet, P Van Cauwenberge, N Khaltaev. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5 Suppl):S147-334.
- 3) A Valero, R Munoz. Comments on the Classification of Allergic Rhinitis According to the ARIA Guidelines 2008. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; Vol. 18(5): 324-326
- 4) J Mullol, A Valero, I Alobid, J Bartra, AM Navarro, T Chivato, N Khaltaev, J Bousquet. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Update (ARIA 2008) the Perspective from Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; Vol. 18(5): 327-334.
- 5) VS Hammersley, A Sheikh. Frequency and severity of allergic rhinitis in patients with asthma. *Primary Care Respiratory Journal* (2008); 17(4): 258.
- 6) P Demoly, V Concas, R Urbinelli, F Allaert. Evaluation de l'influence des recommandations OMS-ARIA sur la prise en charge de la rhinite allergique en pratique de ville en France. Enquête ERNANI. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2006;46:626-32.
- 7) <http://www.ginasthma.com>
- 8) G. Dutau, A. Didier. Le GINA 2006 et l'asthme : quoi de neuf en thérapeutique par rapport aux éditions antérieures ?. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 47 (2007) 492–500
- 9) Révision des recommandations « révision des recommandations « GINA » sur l'asthme, et GOLD sur la BPCO. *Folia Pharmacotherapeutica* 34, janvier 2007. <http://www.cbip.be>.