

Supplément à VCP 2003; Vol 8 N°7



# VCP

Vaisseaux ■ Coeur ■ Poumons

■ **3e Rencontres Internationales de  
Formation Continue en Allergologie  
ANAFORCAL - ABEFORCAL**

Bruxelles, 16-18/10/03



Pavé  
cover

# 3<sup>e</sup> Rencontres Internationales de Formation Continue en Allergologie ANAFORCAL – ABEFORCAL

Hôtel Hilton, Bruxelles, 16-18/10/03

## PROGRAMME

### Jeudi 16 octobre

Président de séance: Paul Van Cauwenberge

#### 9h00 Session plénière: nez et poumon

Modérateur: Jean Bousquet

- Introduction. Khalil Ladha (Charleroi, B), Jean-Pol Dumur (Aix-en-Provence, F)
- De la rhinite à l'asthme: aspects physiopathologiques. Manuel Tunon de Lara (Bordeaux, F)
- Quelles conséquences cliniques? Jean Bousquet (Montpellier, F)
- Aspects pratiques, diagnostiques et thérapeutiques. Paul Van Cauwenberge (Gent, B)

#### 11h00 Session plénière: le risque allergique au quotidien

Modérateur: Antoine Magnan

- L'approche diagnostique de l'allergie alimentaire chez l'enfant. Fabienne Rancé (Toulouse, F)
- Les OGM: risques réels ou imaginaires? Henri Malandain (Vannes, F)
- Médicaments et accidents allergiques: méthodes diagnostiques. Pascal Demoly (Montpellier, F)

### Vendredi 17 octobre

Président de séance: Pierre Bartsch

#### 9h00 Session plénière: nouveaux concepts en allergologie

Modérateur: Manuel Tunon de Lara

- La nouvelle nomenclature en allergologie. S Gunnar O Johansson (Stockholm, Suède)
- Infections et allergies: que penser de l'équilibre Th1/Th2? Antoine Magnan (Marseille, F)
- Aspects actuels de l'immunothérapie des maladies allergiques. Jean-Marie Saint-Remy (Leuven, B)

#### 11h00 Session plénière: l'oeil allergique

Modérateur: Olivier Michel (Bruxelles, B)

- Diagnostic différentiel de l'oeil rouge. Laure Caspers (Bruxelles, B): pas d'abstract
- Conjonctivite allergique: le diagnostic biologique est-il utile? Hélène de Luca (Fouesnant, F)
- Méthodes diagnostiques et traitement des conjonctivites allergiques. Laurent Helleboid (Paris, F)

### Samedi 18 octobre

Président de séance: Khalil Ladha

#### 9h00 Session plénière: premiers pas dans la maladie allergique

Modérateur: Henriette Dhivert-Donnadieu

- Asthme du nourrisson et remodelage précoce. Pierre Scheinmann (Paris, F)
- Prévention primaire de l'allergie: l'idéal et le possible. Jean-Luc Fauquert (Clermont-Ferrand, F) : pas d'abstract
- Hygiène et allergie. Erika von Mutius (Munich, Allemagne)

## Discours d'accueil

Chers Confrères, Chers Amis,  
Mesdames et Messieurs,

Nous sommes très heureux de vous accueillir à ces *Troisièmes Rencontres Internationales de l'ANAFORCAL*. Votre présence dans cette assemblée nous conforte et nous encourage dans la mission que nous nous sommes fixés, à savoir proposer une formation médicale continue en Allergologie, basée sur l'évolution des connaissances théoriques couplée à la pratique allergologique sur le terrain. Ce type d'enseignement de l'allergologie, jusqu'à présent inédit dans notre pays, a amplement acquis ses lettres de noblesse chez nos voisins français. Il s'inscrit dans la continuité de la formation académique et de l'enseignement post-universitaire.

Nous avons donc créé l'*Association Belge de Formation Continue en Allergologie, l'ABEFORCAL*, asbl dont les statuts sont largement inspirés de ceux de l'ANAFORCAL créée en France en 1980. Plus de trente antennes ont été créées à ce jour en France et dans d'autres pays.

Cette première manifestation scientifique de notre association est organisée en collaboration avec l'ANAFORCAL. De par son caractère multidisciplinaire, elle s'adresse à tous les médecins concernés par les maladies allergiques. Nous saluons la présence de tous les adhérents francophones de l'ANAFORCAL, des représentants de l'AMAFORCAL (Maroc), de l'AREFORCAL Océan indien et de l'AREFORCAL Caraïbes.

De la gestation de ce projet à sa réalisation effective, il s'est écoulé seize mois... au cours desquels nous avons été constamment épaulés par nos amis le Dr Jean-Pol Dumur, Président de l'ANAFORCAL, et le Dr Henriette Dhivert-Donnadieu, Conseiller scientifique, premiers compagnons d'armes qui nous ont guidés par leurs conseils avisés. Je tiens particulièrement à souligner l'enthousiasme avec lequel notre secrétaire, le Dr Xavier Van der Brempt, s'est engagé dans la réalisation de ce projet en m'épaulant de façon permanente, sans souci de longues heures de travail en soirée, à toutes les étapes, dans un grand climat de confiance réciproque. Le Dr Monique Fontaine, notre trésorier, nous a concocté en l'espace de quelques semaines un magnifique site internet, dans la discrétion qui caractérise sa "force tranquille". Je remercie aussi le Dr Sc Nicole Noland, conseiller scientifique, qui a tenu à participer pleinement

au cours des semaines, partagée entre ses lourdes responsabilités au Ministère fédéral de la Santé et ses engagements internationaux. Il en est de même de nos "parrains", représentants illustres du monde académique belge néerlandophone et francophone, le Pr Paul Van Cauwenberge et le Pr Pierre Bartsch, séduits dès les premières heures par cette collaboration, et qui nous ont constamment soutenus malgré leurs charges académiques et leurs obligations internationales. Enfin, je n'oublierai pas la précieuse aide du Dr François Wessel, Vice-Président de l'ANAFORCAL et coordinateur des ateliers ANAFORCAL. Merci Jean-Pol, Henriette, Xavier, Monique, Nicole, Paul, Pierre et François.

Nous avons à tout instant pu apprécier le professionnalisme de *Meeting-Time* dans cette "joint-venture". L'expertise pointue et le dynamisme de Sam Van de Kerckhof et de Julie Weisenburger nous ont grandement aidés à mener à bien ce projet. Madame Paula Rousseau, du *Brussels International Tourism & Congress* (BITC), nous a fait bénéficier de son expérience par ses conseils judicieux.

Mes remerciements vont également à tous les intervenants belges et étrangers qui animeront les sessions plénières au cours de ces trois jours et les ateliers cet après-midi. Nous saluons la collaboration européenne et la présence de personnalités de réputation mondiale dans ce congrès.

"L'école française" d'Allergologie est, pour sa part, largement représentée. La réussite de cet événement scientifique et la création de l'ABEFORCAL sont en quelque sorte l'aboutissement d'une collaboration franco-belge de longue date. Nous avons toujours apprécié le fidèle soutien que nous ont apporté les Prs Jean Paupe, Jacques Vialatte<sup>+</sup> et Pierre Scheinmann, ainsi que plusieurs autres centres universitaires français et belges dès le début des années 80, lors de l'organisation des premières formations en pneumo-allergologie de l'enfant (Journées d'études 1982-2002, Charleroi). L'étude passionnante de la physiologie respiratoire, et la réalisation, sur proposition de mon ami le Dr Claude Gillard, d'un système de mesures évaluant la réponse des  $\beta$ -récepteurs chez le nourrisson, m'ont naturellement amené à m'intéresser à l'enfant allergique.

Enfin, sans le soutien réitéré des firmes pharmaceutiques, ces rencontres n'auraient pu être concrétisées. Nous remercions leurs représentants pour leur soutien décisif.

Pour ce qui est de l'avenir, j'ai le plaisir de vous annoncer l'organisation d'un congrès national de l'ABEFORCAL à Bruxelles le samedi 9 octobre 2004. D'autres activités sont d'ores et déjà prévues dans l'agenda 2004. Toutes les informations concernant ces manifestations seront disponibles sur notre site internet [www.abeforcal.org](http://www.abeforcal.org).

En vous remerciant tous de votre participation, je vous souhaite un excellent et fructueux congrès.

Docteur Khalil Ladha  
*Président de l'ABEFORCAL*

Mesdames, Messieurs,  
chers Collègues, chers Amis,

Après Fès en 2001 et l'île Maurice en 2002, nous voici donc réunis à Bruxelles pour les troisièmes rencontres de Formation Médicale Continue en Allergologie.

Pour l'ANAFORCAL et son président, ces troisièmes rencontres revêtent une importance toute particulière. Elles consacrent en premier lieu l'activité de l'ABEFORCAL, Association Belge de Formation Continue en Allergologie et le travail entrepris depuis plus d'un an par ses fondateurs sous la houlette de notre ami Khalil Ladha. Il était fondamental pour nous de créer des liens forts avec nos confrères d'Outre Quiévrain, dont la qualité, le courage et la passion pour la discipline allergologique forcent l'admiration et le respect. Créer une association unique dans un pays aussi complexe que la Belgique tenait en effet de la gageure... Mais ils l'ont fait et bien fait.

Nous tenions en second lieu à installer dans la durée ces manifestations internationales dont le mérite n'est plus à démontrer en termes de qualité d'échanges entre confrères, et de promotion de l'allergologie à une époque où elle est menacée de toutes parts. Elles confirment le dynamisme de ses praticiens et leur volonté de voir enfin reconnue officiellement leur discipline par les instances nationales et européennes. Ces rencontres permettent enfin de confronter efficacement nos pratiques selon une technique pédagogique interactive et d'enrichir nos connaissances en complément des congrès ou publications classiques.

Nous allons travailler durant trois jours en toute liberté, le secret d'un congrès réussi étant de permettre à chacun de s'exprimer, d'interroger les experts, de soumettre ses impressions et expériences autant que ses doutes et interrogations. Soyez actifs, réactifs et interactifs.

Je profite de la tribune qui m'est offerte pour vous communiquer brièvement quelques informations sur nos activités.

Du 7 au 9 janvier 2004, se dérouleront à Paris, Palais des Congrès, les Journées Parisiennes d'Allergologie. L'ANAFORCAL y organise chaque année des ateliers de formation qui rencontrent un grand succès. Vous y serez les bienvenus, à condition de vous inscrire rapidement. J'ai des bulletins à votre disposition. Du 1<sup>er</sup> au 3 avril 2004, auront lieu à Marseille les Journées Provinciales de la Société Française d'Allergologie sous la présidence de Daniel Vervloet. L'ANAFORCAL y animera comme chaque année des ateliers interactifs. Enfin, nous nous retrouverons tous du 1<sup>er</sup> au 3 novembre 2004 en Guadeloupe pour les quatrièmes rencontres francophones de FMC en allergologie organisées conjointement par l'ANAFORCAL et l'AREFORCAL Caraïbes. Puis ce sera Marrakech en novembre 2005 pour les cinquièmes rencontres. Vous pourrez retrouver toutes ces informations sur notre site [www.anaforcal.org](http://www.anaforcal.org).

Avant de conclure, je souhaiterais exprimer mes félicitations à toute l'équipe de l'ABEFORCAL qui a assuré

avec efficacité et maestria l'organisation de ces rencontres. Bravo à Khalil, Xavier, Monique, Nicole et tous les autres, sans oublier Julie Weisenburger et le staff de *Meeting-Time* pour leur professionnalisme et leur gentillesse.

Je voudrais aussi remercier très chaleureusement nos experts pour leur disponibilité, nos animateurs et rapporteurs pour leur enthousiasme, et vous tous présents ici à Bruxelles. Et dire que des mauvaises langues avaient osé insinuer que votre motivation était essentiellement liée à l'exotisme du lieu...

Je tiens enfin à exprimer ma gratitude à nos partenaires de l'industrie pharmaceutique qui ont répondu présents une fois de plus et nous ont accordé leur confiance. Sans eux, rien ne serait possible.

En ces temps troublés où règnent la violence, l'intolérance, la haine de l'autre, du différent, je vous invite à méditer sur la chance qui nous est offerte de nous retrouver à Bruxelles, capitale de l'Europe, pour échanger nos expériences, nous enrichir de nos différences et partager notre passion commune pour l'allergologie dans la sérénité, le respect mutuel et l'amitié. Au-delà de la médecine, de la science et de l'enseignement, ce sont ces valeurs universelles que l'ANAFORCAL entend défendre et promouvoir, fidèle à l'engagement humaniste de ses fondateurs et animateurs. Oui, et même si cela semble obsolète ou démodé, nous continuons à placer l'homme au centre de toutes nos réflexions et actions.

Merci pour votre présence et participation et bon congrès.

Docteur Jean-Pol Dumur  
*Président de l'ANAFORCAL*

## Nez et poumon

### De la rhinite à l'asthme: aspects physiopathologiques

J Manuel Tunon de Lara

*INSERM E356, Université Victor Segalen, Bordeaux 2;  
Service des Maladies Respiratoires, CHU de Bordeaux,  
France*

Les données épidémiologiques et la pratique courante illustrent facilement combien le nez et les bronches sont intimement liés chez les malades souffrant d'asthme. Il y a en fait deux manières d'associer rhinite et asthme dans un même cadre physiopathologique: la plus souvent invoquée jusqu'ici a été d'attribuer à la rhinite une forme de responsabilité dans la genèse de l'hyper-réactivité bronchique, et d'ainsi faire le lit de la maladie asthmatique; la seconde, plus récente est de considérer qu'il s'agit là de la double expression d'une même maladie tant il existe de points communs entre les voies aériennes supérieures et inférieures.

Il est indéniable que le nez joue un rôle important dans la respiration et il est légitime de rappeler les fonctions nasales de filtration, réchauffement et humidification dont la privation (air plus sec, plus froid et non filtré) est probablement asthmo-gène. Certaines de ces fonctions

ont bien été illustrées dans l'asthme d'exercice où la respiration nasale diminue la broncho-constriction indépendamment de toute inflammation. Un autre aspect des conséquences potentielles de la rhinite sur les voies aériennes inférieures est la propagation de médiateurs inflammatoires par le biais des sécrétions nasales et de leur écoulement. Bien que ce mécanisme ait été documenté expérimentalement sur un modèle animal, les expériences faites chez l'homme avec des traceurs radioactifs ne vont pas dans le sens d'un passage des sécrétions nasales dans les voies aériennes sous-glottiques. Il est en revanche possible qu'un passage systémique des médiateurs soit à l'origine d'un effet sur les bronches, différents travaux suggérant l'existence de cette voie de propagation de l'inflammation entre le nez et les bronches. Enfin, la notion d'un réflexe naso-bronchique est parfois évoquée pour expliquer les relations entre nez et bronches d'un point de vue physiopathologique; cette hypothèse documentée chez l'animal demande cependant à être illustrée chez l'homme.

Une approche plus globale amène à considérer le nez et les bronches comme un même organe respiratoire, revêtu d'une même muqueuse, cible des agressions allergéniques et siège d'un même processus inflammatoire. Beaucoup d'arguments vont dans ce sens pour expliquer les relations physiopathologiques entre les voies aériennes supérieures et inférieures. Au plan structurel, la muqueuse est en effet similaire et seuls les effecteurs varient, expliquant les différences d'expression clinique: richesse de la musculature lisse au niveau bronchique (bronchospasme), richesse de l'équipement glandulaire au niveau nasal (sécrétion). La muqueuse respiratoire est globalement impliquée par le processus inflammatoire. Différentes études ont ainsi montré une infiltration inflammatoire au niveau nasal chez des malades asthmatiques et il a récemment été démontré qu'une provocation allergénique au niveau bronchique pouvait entraîner un afflux de cellules inflammatoires au niveau nasal. Ces données sont cohérentes avec les notions d'inflammation systémique, de stimulation médullaire à l'origine de la production de cellules inflammatoires et de mise en circulation de médiateurs inflammatoires à tropisme respiratoire. C'est du reste dans cet esprit de globalisation de l'appareil respiratoire que l'approche clinique de la rhinite est proposée à travers les recommandations internationales.

#### Références

1. Bardin PG, et al. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:82-8.
2. Bousquet and the ARIA Workshop Group. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S147-336.
3. Braustahl GJ, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:2051-7.
4. Corren J, et al. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:611-8.
5. Littell, et al. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:580-3.
6. Magnan A, et al. *Eur Respir Mon* 2001;6(18):101-14.
7. Togias A. *Allergy* 1999;54(Suppl 57):94-105.

## La rhinite et l'asthme devraient être traités de façon conjointe

Jean Bousquet, Maurizio Vignola  
Service des Maladies Respiratoires, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier et Institut Pasteur, Paris France

La plupart des études épidémiologiques montrent que l'asthme et la rhinite coexistent souvent chez les mêmes patients: 60 à 80% des asthmatiques ont une

rhinite concomitante (1, 2), et même jusque 95% dans des études cliniques à grande échelle. Par contre, seulement 30 à 40% des patients rhinitiques ont un asthme cliniquement démontrable. Tant la rhinite allergique que la rhinite non allergique sont associées à l'asthme (2). Les sujets porteurs d'un asthme professionnel rapportent très souvent des plaintes de rhino-conjonctivite (3). De nombreux patients porteurs d'une rhinite allergique ont une hyperréactivité bronchique à la métacholine ou à l'histamine (4).

Chez les sujets normaux, la muqueuse nasale présente une structure assez semblable à celle de la muqueuse bronchique. La principale différence est que dans le nez, il existe une riche vascularisation qui rend compte de l'obstruction nasale de la rhinite, tandis que dans les bronches le muscle lisse est responsable du bronchospasme dans l'asthme (5, 6).

Les progrès récents en biologie cellulaire et moléculaire ont clairement démontré que l'inflammation des voies aériennes joue un rôle critique dans la pathogénèse de l'asthme et de la rhinite. Les mêmes cellules inflammatoires et cytokines Th2 se retrouvent dans les biopsies nasales et bronchiques, mais la desquamation épithéliale n'est pas fréquente dans la rhinite (7), et le "remodelage" y semble moins extensif que dans l'asthme (8).

Les provocations bronchiques en cas de rhinite mènent à des symptômes et de l'inflammation bronchiques (9), suggérant que la plupart des rhinites peuvent développer de l'asthme si l'allergène peut atteindre les voies respiratoires inférieures. On pourrait rétorquer que les doses d'allergènes induisant ces réactions bronchiques sont beaucoup plus élevées que celles correspondant à une exposition allergénique naturelle; cette situation semble cependant pouvoir se produire notamment dans l'asthme induit par les orages (10), qui a été associé à l'allergie aux pollens de graminées.

Les provocations bronchiques en cas de rhinite mènent aussi à des symptômes et de l'inflammation nasales (11). Ceci nous amène au concept que les maladies allergiques ont une composante systémique, ce qui est confirmé par des études de moelle osseuse, qui montrent une production de cellules inflammatoires en réponse à une provocation allergénique (12).

Les études de qualité de vie également montrent une relation évidente entre rhinite et asthme. Les sujets ayant à la fois une rhinite allergique et de l'asthme rapportent plus de limitations physiques que les sujets n'ayant qu'une rhinite, mais il n'y a pas de différence entre les deux groupes concernant l'aspect social ou mental.

Les traitements de l'asthme et de la rhinite présentent à la fois des similitudes (les mêmes traitements sont efficaces à la fois dans l'asthme et dans la rhinite: glucocorticoïdes, antileucotriènes, anti-IgE) et des différences (certains médicaments sont efficaces uniquement dans l'asthme, comme les  $\beta$ -mimétiques, ou plus efficaces dans la rhinite, comme les antihistaminiques). Un traitement optimal de la rhinite peut influencer favorablement l'asthme coexistant.

Les corticoïdes intranasaux ont une certaine efficacité sur les symptômes bronchiques chez les sujets porteurs à la fois d'une rhinite et d'un asthme (13). Les corticoïdes inhalés diminuent la rhinite et l'inflammation nasale (14). Les médicaments administrés per os peuvent agir à la fois sur les symptômes nasaux et bronchiques (15). L'immunothérapie spécifique agit à différents niveaux de la réaction allergique, et elle agit sur les symptômes pulmonaires et nasaux (16). Elle doit donc être basée sur la sensibilisation allergénique et non sur l'organe cible.

Bien qu'il existe des différences entre la rhinite et l'asthme, les voies respiratoires supérieures et inférieures peuvent être considérées comme une entité unique, influencée par un processus inflammatoire commun, qui peut être maintenu et amplifié par des mécanismes intriqués. En conséquence, comme proposé dans le programme **ARIA** (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) établi en collaboration avec l'OMS, lors de l'établissement d'un diagnostic ou d'un traitement de rhinite ou d'asthme, une évaluation des voies respiratoires tant supérieures qu'inférieures devrait être faite (7):

- les patients porteurs d'une rhinite persistante devraient être évalués pour l'asthme;
- les patients porteurs d'un asthme persistant devraient être évalués pour la rhinite;
- une stratégie thérapeutique combinée des voies respiratoires supérieures et inférieures devrait être établie, en tenant compte des critères d'efficacité et de tolérance.

#### Références

1. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Halonen M, Morgan W, Taussig LM. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994;94(6):895-901.
2. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(2):301-4.
3. Chan-Yeung M, Malo JL. Occupational asthma. *N Engl J Med* 1995;333(2):107-12.
4. Leynaert B, Bousquet J, Henry C, Liard R, Neukirch F. Is bronchial hyperresponsiveness more frequent in women than in men? A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(5):1413-20.
5. Igarashi Y, Goldrich MS, Kaliner MA, Irani AM, Schwartz LB, White MV. Quantitation of inflammatory cells in the nasal mucosa of patients with allergic rhinitis and normal subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95(3):716-25.
6. Jeffery P. Bronchial biopsies and airway inflammation. *Eur Respir J* 1996;9:1583-7.
7. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5 Part 2):S147-334.
8. Chanez P, Vignola AM, Vic P, Guddo F, Bonsignore G, Godard P, et al. Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(2):588-95.
9. Calhoun WJ, Jarjour NN, Gleich GJ, Stevens CA, Busse WW. Increased airway inflammation with segmental versus aerosol antigen challenge. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(6):1465-71.
10. Venables KM, Allitt U, Collier CG, Emberlin J, Greig JB, Hardaker PJ, et al. Thunderstorm-related asthma—the epidemic of 24/25 June 1994. *Clin Exp Allergy* 1997;27(7):725-36.
11. Braustahl GJ, Kleinjan A, Overbeek SE, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(6):2051-7.
12. Denburg JA, Sehmi R, Saito H, Pil-Seob J, Inman MD, O'Byrne PM. Systemic aspects of allergic disease: Bone marrow responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(5):242-6.
13. Foresi A, Pelucchi A, Gherson G, Mastropasqua B, Chiapparino A, Testi R. Once daily intranasal fluticasone propionate (200µg) reduces nasal symptoms and inflammation but also attenuates the increase in bronchial responsiveness during the pollen season in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(2):274-82.
14. Greiff L, Andersson M, Svensson C, Linden M, Wollmer P, Brattsand R, et al. Effects of orally inhaled budesonide in seasonal allergic rhinitis. *Eur Respir J* 1998;11(6):1268-73.
15. Meltzer E, Malmstrom K, Lu S, Brenner B, Wei L, Weinstein S, et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(5):917-22.
16. Bousquet J, Demoly P, Michel FB. Specific immunotherapy in rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87(1 Suppl 1):38-42.

## Nez et Poumons: aspects pratiques, diagnostiques et thérapeutiques

Paul Van Cauwenberge, L Sys,  
H Van Hoecke

Département d'Otorhinolaryngologie, UZ Gent, UG

La rhinite allergique représente un problème de santé global. C'est une affection extrêmement commune, affectant dans le monde 25-30% de la population, avec d'importantes variations selon les régions voire dans une même région. Cette prévalence est en augmentation constante.

Plusieurs études ont clairement mis en évidence la relation entre la rhinite (tant allergique que non allergique) et l'asthme. La muqueuse du nez et celle des bronches ont une structure similaire. Les voies aériennes supérieures et inférieures peuvent être considérées comme une entité unique influencée par un processus inflammatoire commun et évolutif, soutenu et amplifié par des mécanismes interconnectés.

Etant donné les corrélations entre rhinite allergique et asthme, et le fait que la rhinite allergique constitue un facteur de risque pour la survenue de l'asthme, un traitement adéquat de la rhinite allergique peut dans une certaine mesure prévenir le développement de l'asthme, ou améliorer l'asthme déjà installé (1).

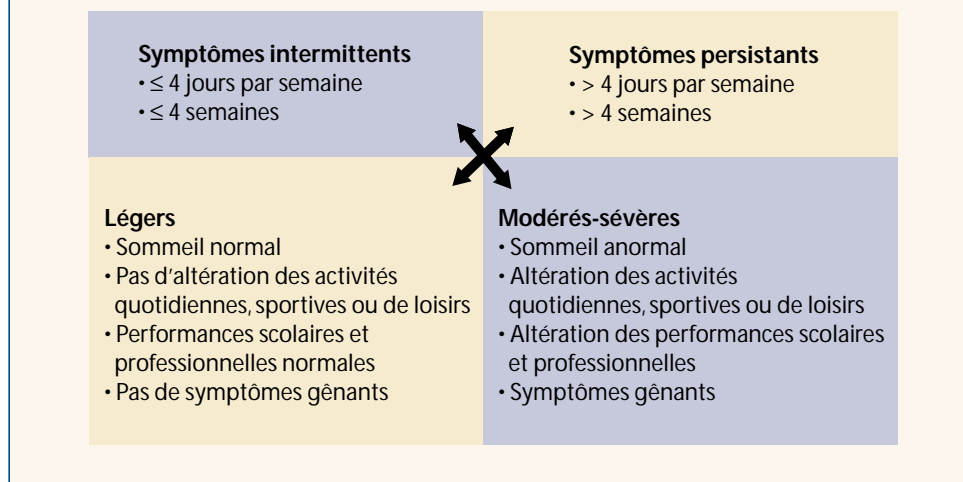
Une mise au point optimale de la rhinite allergique commence par un diagnostic (allergologique) correct. L'étape la plus importante est une anamnèse fouillée, suivie d'un examen clinique de la sphère ORL. Les symptômes typiques sont: prurit nasal, éternuements, rhinorrhée, congestion nasale, conjonctivite. L'endoscopie nasale est importante, non pour confirmer l'allergie, mais pour exclure d'autres affections. Si nécessaire, des investigations complémentaires seront réalisées. Les tests allergiques cutanés (*prick tests*) constituent la pierre angulaire du diagnostic, avec une bonne sensibilité et spécificité. Le dosage sérique des IgE spécifiques (RAST) est une bonne alternative, il présente une bonne corrélation avec les tests cutanés et les tests de provocation nasale.

L'étape suivante est le traitement de la rhinite allergique. L'approche thérapeutique devrait être basée sur des preuves (*evidence-based*) et se faire par paliers. Le premier document de consensus sur le traitement de la rhinite allergique qui a proposé une telle approche a été publié en 2000 (2). Il distinguait rhinite allergique saisonnière et perannuelle, chacune d'entre elles étant subdivisée en 3 niveaux: légère, modérée, sévère.

En 2001, un groupe d'experts en allergologie provenant de toutes les parties du monde, a publié en collaboration avec l'OMS l'initiative **ARIA** (3). Une autre classification y a été adoptée: la rhinite allergique a été subdivisée en intermittente ou persistante, et sa sévérité a été classifiée en légère ou modérée-sévère (**Figure 1**).

Alors que les directives de l'Académie Européenne d'Allergologie (EAACI) publiées dans le document de consensus (2) sur plutôt focalisées sur l'Europe, les

Figure 1: Classification ARIA de la rhinite allergique.



directives ARIA sont utilisables dans le monde entier et donnent une vue plus large. Comme les recherches récentes ont amené à considérer les voies aériennes supérieures et inférieures comme une entité unique, ARIA propose une approche diagnostique et thérapeutique basée sur ce concept.

En **conclusion**, il faudrait toujours établir la stratégie thérapeutique en fonction de la sévérité des symptômes. L'approche thérapeutique la plus efficace est l'approche par paliers, et elle devrait idéalement être basée sur des preuves. La rhinite allergique est une affection très fréquente en pratique générale, et un objectif important est de faire connaître et appliquer par les médecins généralistes les directives de l'ARIA.

#### Références

- Greisner WR, Settipane RJ, Settipane GA. Co-existence of asthma and allergic rhinitis: a 23 year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc* 1998;19:185-8.
- Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000;55:116-34.
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma - ARIA workshop report. *J Allergy Clin Immunology* 2001;108(5-suppl):S147-S333.

## Le risque allergique au quotidien

### L'approche diagnostique de l'allergie alimentaire chez l'enfant

Fabienne Rancé

Allergologie-Pneumologie, Hôpital des Enfants, Toulouse, France (rance.f@chu-toulouse.fr)

La fréquence des allergies alimentaires a doublé en cinq ans. La prévalence dans la population générale est évaluée en France à 3,2%. Elle est trois fois plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte. Aux Etats-Unis, l'incidence de l'allergie alimentaire est estimée entre 6 et 8% chez l'enfant d'âge préscolaire. C'est dans la

tranche d'âge pédiatrique que l'allergie alimentaire débute: dans la moitié des cas, les symptômes apparaissent avant l'âge de 3 ans.

### Quand penser à une allergie alimentaire chez l'enfant?

Chez l'enfant, les manifestations digestives et la dermatite atopique sont les premières manifestations de l'allergie alimentaire. Il faut savoir évoquer l'allergie alimentaire devant des réactions *immédiates* apparaissant au maximum dans les 4 heures qui suivent l'ingestion d'un aliment: oedème (lèvres, paupières ou plus rare et plus grave atteignant le larynx), urticaire, manifestations digestives (syndrome oral, crampes abdominales, nausées, diarrhée), asthme, rhinite ou rhino-conjonctivite. La manifestation la plus sévère, l'anaphylaxie, met en jeu le pronostic vital. Elle débute par un prurit et une urticaire, s'étend progressivement à de multiples organes, souvent dominée par un bronchospasme, puis le tableau se complète par une hypotension et un choc en l'absence de traitement. Il peut s'agir également de *réactions chroniques*: eczéma, constipation, reflux, retard de croissance, syndrome de malabsorption...

### Comment établir le diagnostic?

Il n'existe pas une démarche diagnostique unique. Cependant, l'exploration débute toujours par les *prick tests* cutanés, complétée par un dosage des IgE sériques spécifiques.

L'**histoire clinique** oriente les investigations: une anaphylaxie aiguë dans l'heure suivant l'ingestion d'un aliment isolé, connue depuis moins de 3 ans, et ayant nécessité un traitement médical d'urgence est suffisante pour porter le diagnostic d'allergie alimentaire. En dehors de cette situation, des investigations complémentaires sont nécessaires.

L'**enquête alimentaire** détermine la fréquence de consommation des aliments, repère la présence d'allergènes masqués, détermine les relations chronologiques des symptômes par rapport à l'ingestion des aliments, évalue les additifs couramment ingérés et les éventuels déséquilibres nutritionnels.

Les **prick tests cutanés** sont réalisés avec des extraits commerciaux ou des aliments frais. La spécificité et la valeur prédictive négative sont excellentes pour certains extraits, de sorte que leur négativité pourrait exclure une sensibilisation alimentaire. Par contre un test cutané positif n'est que le témoin d'une sensibilisation, ce qui impose de poursuivre les explorations afin de savoir s'il existe une véritable allergie alimentaire caractérisée par des symptômes cliniques.

Les **patch-tests** alimentaires ont été récemment développés pour explorer la dermatite atopique et les symptômes digestifs.

Le **dosage des IgE spécifiques** apporte une confirmation de la sensibilisation IgE-médiée dépistée par les tests cutanés. La technique CAP System® FEIA (Pharmacia) est actuellement la méthode de dosage de référence. Pour le blanc d'oeuf, l'arachide, le poisson, le lait de vache, le blé et le soja, les valeurs seuils établies permettent de guider les mesures d'éviction et réduisent les indications des tests de provocation. Pour les autres aliments dont les valeurs prédictives positives et négatives n'ont pas été précisées, les tests de provocation sont nécessaires.

Le **régime d'éviction d'épreuve**. L'amélioration des symptômes, sous éviction de l'aliment permet d'évoquer son rôle dans le déclenchement des manifestations. De même, la réapparition des symptômes à la réintroduction de l'aliment est un argument en faveur de l'allergie.

Le **test de provocation par voie orale** représente la pierre angulaire du diagnostic. Il différencie la simple sensibilisation de l'authentique allergie alimentaire. Il reproduit l'histoire clinique en administrant des doses progressives de l'aliment suspecté. Le test de provocation par voie orale doit impérativement être réalisé dans des structures hospitalières aptes à prendre en charge des réactions allergiques graves, avec un personnel médical et non médical hautement spécialisé.

D'**autres tests** sont réalisés dans certaines situations cliniques. Des signes digestifs dominants conduisent à explorer la souffrance de la muqueuse digestive à l'aide de biopsies intestinales ou d'un test de perméabilité intestinale.

### Quels sont les aliments en cause chez l'enfant?

La répartition des aliments responsables d'allergies évolue de la naissance à l'âge adulte: l'allergie aux végétaux progresse avec l'âge, il en va inversement des allergies aux aliments d'origine animale. En France, cinq aliments sont responsables de trois quarts des allergies alimentaires de l'enfant. Il s'agit de l'oeuf, de l'arachide, du lait de vache, de la moutarde et du poisson. La prévalence de l'allergie au lait et à l'oeuf diminue avec l'âge, alors que l'allergie à l'arachide devient l'allergie alimentaire la plus fréquente chez l'enfant âgé de plus de trois ans. Le paysage allergénique se modifie. Ainsi, au cours des prochaines années, on doit s'attendre à une montée en puissance des fruits à coque, des légumineuses (lentilles, lupin), des fruits exotiques et du sésame.

#### Références

1. Fabienne Rancé, Etienne Bidat. Allergie alimentaire chez l'enfant. Genève: Médecine & Hygiène, Médecine & Enfance; 2000. ISBN: 2-88049-149-5.
2. Rancé F, Fardeau MF. Les allergies alimentaires: Qui tester? Que tester? Comment tester? Rev fr Allergol Immunol Clin 2002;42:810-3.

## Les OGM: risques réels ou imaginaires?

Henri Malandain

Laboratoire de Biochimie, Centre Hospitalier Chubert, Vannes, France (henri.malandain@ch-bretagne-atlantique.fr)

Les OGM sont l'objet d'un débat passionné au niveau de la société civile, notamment en Europe (1). De nombreux avis d'experts et rapports officiels ont été publiés (2-5), visant à opposer la "sound science" à l'irrationnel... même si parfois la neutralité scientifique dérape un peu (6). Le sujet est donc délicat. Aussi, pour simplifier, il sera restreint ici aux plantes et aux risques d'allergie alimentaire, à l'exclusion des risques polliniques et/ou professionnels plus rarement évoqués (5). De même, la synthèse dirigée de produits à visée thérapeutique (le "pharming") entre dans un cadre différent puisque le contact avec l'homme se réduit dans ce cas à une molécule connue, purifiée.

### Les aliments OGM sont-ils des "Frankenfoods"?

Toute activité, empirique ou non, d'amélioration des espèces entraîne une modification génétique. Faute de connaître l'ensemble des "omes" d'une espèce (génom, transcriptome, protéome, métabolome) et les facteurs dynamiques d'homéostasie de ces "omes" (notamment l'adaptativité aux conditions physiques et biochimiques du milieu où cette espèce aura son cycle de vie), il est impossible de prévoir l'ensemble des conséquences d'une modification génétique donnée dans un milieu donné.

L'obtention d'une espèce améliorée passe donc par une phase d'essais (et d'échecs), quelle que soit la technique utilisée pour l'amélioration (hybridation, mutation, transgénèse, etc...). Les critères de réussite restent aussi les mêmes: stabilité génétique du variant obtenu, gains en productivité, résistance aux maladies et aux agressions environnementales, etc... Et s'il s'agit d'obtenir un aliment: nutritivité, propriétés gustatives, non toxicité, propriétés technologiques (culinaires ou industrielles), etc...

Il n'y a donc pas d'un côté des espèces "naturelles" obtenues par des méthodes traditionnelles et de l'autre côté LES organismes génétiquement modifiés: tous ces produits de l'activité humaine comportent une part observable et une part d'inconnu: seule l'expérience (les phases d'essais, l'utilisation prolongée) peut révéler les éventuels défauts d'un variant créé, au rang desquels l'allergénicité.

Est-il justifié de se poser la question de l'allergénicité des OGM alors que pour les variétés traditionnelles (et les aliments "exotiques" nouveaux) cela n'est pas rendu obligatoire? La seule différence essentielle consiste en la possibilité d'aller au-delà des barrières d'espèce (ex. introduire un gène bactérien dans le génome d'une plante). Mais cette "transgression" n'apporte, a priori, aucune raison spécifique pour créer ou augmenter un risque d'allergénicité dans le variant obtenu. Ce n'est pas la technique d'amélioration qui compte.

Aussi, que ce soit l'allergénicité des OGM (ou leurs éventuels effets sur la biodiversité) on est donc en présence d'une question qui dépasse de beaucoup le débat scientifique: les dimensions sociétales, géopolitiques et financières du problème sont en fait tout à fait prééminentes; et les attitudes réglementaires de "précaution" mises en place par diverses institutions (FDA, FAO, etc...) semblent surtout avoir pour objet de rassurer les opinions publiques, notamment en Europe après les drames récents (HIV, ESB, etc...). Il en va ainsi de l'évaluation de l'allergénicité potentielle des OGM, évaluation qui aboutit, en fait, à une présomption non chiffrable de risque en l'état actuel de nos possibilités scientifiques (4).

### L'expérience acquise

C'est donc dans ce contexte de rentabilité financière qu'ont émergé les applications actuelles des plantes de type OGM (les PGM): faible nombre de cultures diffusées (soja, coton et maïs représentent 95% des surfaces plantées en PGM dans le monde en 2002), faible nombre de pays producteurs (USA, Canada et Argentine pour 95% des surfaces), très peu de types de PGM (résistance à un herbicide, résistance à des larves d'insectes).

Le bilan de la décennie écoulée est souvent présenté en faveur de l'innocuité des PGM (4): il n'a pas été repéré d'allergénicité particulière dans les pays consommateurs. L'introduction "malencontreuse" du maïs Starlink dans la chaîne alimentaire humaine aux USA a même été utilisée pour souligner la marge de sécurité de ce type de PGM (... plutôt que les difficultés techniques de ségrégation et de traçabilité).

Cependant, les futures PGM devront incorporer des propriétés beaucoup plus diverses que celles pour lesquelles on a acquis quelque recul: les améliorations agronomiques devront s'adresser à des formes plus variées de stress (abiotiques et/ou microbiologiques) et l'on peut prévoir le besoin de recourir à des transgénèses aboutissant à la synthèse de protéines de défense végétales (7). Que ce soit du fait de l'allergénicité fréquente de ces protéines (PR-10, chitinases, LTP, ...) (8) ou du fait des probables empilements de transgènes (afin d'obtenir un résultat efficace), on peut s'attendre à des générations futures de PGM assez différentes de celles jusqu'à présent cultivées. Si cela ne veut pas dire qu'il y aura automatiquement un risque supérieur d'allergénicité, il paraît peu fondé cependant de convoquer les PGM de première génération au crédit de l'innocuité des futures PGM.

Normalement, les transgénèses fortement allergisantes devraient ne pas aller jusqu'à la commercialisation, à l'instar de la PGM soja/noix du Brésil (cas constamment cité comme preuve de la rigueur des évaluations pré-marketing).

Il faut donc que les protocoles d'évaluation de l'allergénicité préviennent, au moins, de ces risques majeurs. Que sont ces protocoles et permettent-ils cette assurance?

### L'évaluation pré-marketing de l'allergénicité

A l'image d'une directive initiée par la FDA en 1992 aux USA, un protocole d'évaluation pré-marketing de l'allergénicité a été établi par un comité d'experts en 2001 à

la demande de la FAO (9). Ce protocole, dit FAO/OMS, a été adopté en juillet 2003 par le *Codex Alimentarius*. Il pourrait, à ce titre, être invoqué dans la régulation des transactions commerciales internationales. **Le protocole FAO/OMS est un ensemble de vérifications cherchant à débusquer un éventuel risque d'allergénicité dans le cadre de l'alimentation humaine**: la (ou chaque) protéine nouvellement produite par la PGM ne doit pas ressembler à un allergène connu, elle ne doit pas résister à une digestion gastrique simulée, et elle ne doit pas être reconnue par les IgE de sujets allergiques. Si possible, son absence d'allergénicité doit être testée chez l'animal.

Ce type de protocole souffre d'écueils à la fois généraux et méthodologiques.

### Problèmes généraux

- Aucune des vérifications ne donnant une preuve suffisante d'absence d'allergénicité, le protocole admet que l'autorité ayant compétence pour autoriser la PGM peut juger le risque globalement, au vu de l'ensemble des vérifications, même si l'une d'entre elles aboutit à un doute. Il y a place pour une certaine part de subjectivité et de facteurs ... non scientifiques.
- Ce n'est pas l'autorité régulatrice qui entreprend les vérifications prévues au protocole mais le requérant (par exemple l'industriel semencier). L'indépendance du contrôle pré-marketing n'est de ce fait pas assurée. On peut, par exemple, estimer qu'il serait plus judicieux que les vérifications *in vitro* avec des sérums de patients soient opérées par un organisme neutre, certifié, voire international.

### Problèmes méthodologiques

Prises individuellement, les diverses vérifications du protocole FAO/OMS souffrent de **graves** lacunes:

#### • La protéine transgénique est-elle homologue d'un allergène connu?

Si cela est le cas, la PGM risque d'être allergisante et le projet de développement est stoppé. Mais on est toujours dans une grande ignorance en ce qui concerne "pourquoi telle protéine est-elle un allergène et pas telle autre?" Aucune séquence d'acides aminés ne caractérise une propension à l'allergénicité. Les comparaisons de séquences prévues dans le protocole ne peuvent rendre compte de la réalité des épitopes, c'est-à-dire de leur structure tridimensionnelle, et encore moins des épitopes conformationnels. Enfin et surtout, que vaut un test négatif qui risque d'être contredit une ou plusieurs années plus tard, alors que la PGM sera diffusée dans l'alimentation? En effet, l'expérience montre que chaque année de nombreux allergènes nouveaux sont isolés et caractérisés, y compris dans des produits allergisants déjà très largement étudiés (pollens, acariens, fruits, etc...). Déclarer une absence d'homologie avec une collection ainsi incomplète d'allergènes n'est donc pas très instructive.

#### • L'absence d'IgE-réactivité de la protéine transgénique est testée *in vitro* avec des sérums de patients allergiques

Cette étape du protocole mérite plusieurs critiques:

- l'IgE-réactivité *in vitro* n'est pas comparable à la dégranulation (monovalence vs multivalence). Elle est beaucoup plus affectée par la réactivité croisée et peut conduire à un test positif mais sans implication clinique. C'est le cas notamment pour les épitopes glucidiques (CCD), écueil au sujet duquel le protocole suggère (sans donner de directive précise) de ne choisir que des sérums dépourvus d'IgE anti-CCD...;
- le choix des sérums n'est pas défini de manière claire: qui décide de la réalité de l'allergie des patients? Et avec quels critères (ex. TPODA?)? Faut-il que ces patients n'aient qu'une mono-allergie? L'âge est-il à prendre en considération (ex. étudier des nourrissons aussi)? etc;
- un nombre minimal de patients est nécessaire pour donner un certain pourcentage de significativité au test. S'il est envisageable de pouvoir rassembler un nombre limité de patients (ex. une dizaine) pour écarter l'éventualité que la protéine transgénique soit en fait un allergène "majeur" dans l'organisme source du transgène, cela devient très problématique si l'on a affaire à une protéine allergisante chez un nombre faible (mais néanmoins non négligeable) de patients, par exemple 5%. Le protocole n'envisage pas ces cas: par exemple, il faut pouvoir constituer une cohorte d'au moins 90 patients pour espérer, à 99% de chances, qu'une éventuelle IgE-réactivité est présente chez moins de 5% des sujets. De telles cohortes sont peu réalistes, et pourtant envisager une sensibilisation de 2 ou 4% des futurs consommateurs de la PGM représente un risque significatif en termes de santé publique. Si le protocole admet qu'il pourrait être parfois difficile de rassembler un nombre suffisant de sujets, il ne donne pas de solution alternative;
- enfin, et cela vaut aussi pour les autres tests du protocole, la protéine pure testée peut n'avoir rien à voir avec la protéine (et les épitopes) réellement présentés lors du contact de la PGM (ou des produits qui en sont issus) avec le consommateur. L'absence d'IgE-réactivité ne signifie en rien l'absence d'allergénicité, c'est-à-dire le développement d'une réponse immune nouvelle chez des sujets déjà sensibilisés (ou non) à la source du transgène. Pour les sujets déjà sensibilisés à la source du transgène mais pas à la protéine transgénique, cela pourrait résulter d'un mode de contact nouveau, inhabituel, de la protéine transgénique: on est en présence d'une néo-allergénicité. Le protocole ne tient pas compte de la variabilité des réponses immunes d'une région à une autre, ni de l'influence des nombreux facteurs, chimiques et physiques, qui peuvent modifier l'immunogénicité d'une protéine avant son ingestion.
- La protéine transgénique résiste-t-elle à la digestion? Il peut sembler logique qu'une protéine rapidement dissociée en courts peptides perde toute capacité d'allergénicité. Le protocole FAO/OMS a ainsi repris le point de vue énoncé par Astwood (Monsanto) et demande un test d'instabilité en milieu gastrique artificiel. Ce test est critiquable pour de nombreux motifs:
  - le protocole ne définit pas à partir de quelle durée de stabilité le test montre un risque. Il y a place pour une certaine subjectivité;

- on connaît aussi des allergènes instables en milieu gastrique; et des non-allergènes qui sont stables. Il n'y a pas de règle (10);
- le test n'est pas réaliste: la protéine peut être transformée par le procédé culinaire, elle peut être protégée par la matrice du bol alimentaire, le pH gastrique n'est pas constamment de 1 à 2, etc... Ces points ont été soulignés par de nombreux auteurs (y compris de la FDA) (10, 11);
- enfin une IgE-réactivité clinique peut résulter d'une sensibilisation tierce, même si la protéine est instable au cours du test: c'est le cas de nombreux syndromes d'allergies associées aussi connus que le syndrome bouleau-pomme ou le syndrome latex-fruits. On sait bien que ces réactions allergiques alimentaires ont souvent lieu avant le passage gastrique de l'aliment. On peut s'interroger aussi sur l'intérêt du test gastrique quand on sait qu'une anaphylaxie peut se manifester dans les secondes qui suivent l'ingestion de certains aliments.

#### • Les tests *in vivo*

Ils sont bien sûr souhaitables car les plus proches de la réalité. N'étant pas possibles chez l'homme, des essais sur des modèles animaux sont suggérés (mais non obligatoires) dans le protocole FAO/OMS. Encore faut-il que la transférabilité animal-homme soit vérifiée. Pour ce faire il faudrait au moins que les tests chez les animaux se déroulent dans les conditions les plus proches possibles de celles de la consommation par l'homme de la PGM (ex. présentation sous les diverses formes de consommation, cuisson, etc...) et non avec la protéine transgénique pure. On voit la complexité, la multiplicité et le coût de telles expériences. Pour l'instant aucun modèle animal ne satisfait à ces critères (7, 12). Des résultats encourageants ont été obtenus avec tel ou tel modèle animal, pour telle ou telle protéine allergisante, mais il n'existe pas de modèle "ouvert" c'est-à-dire qui puisse prédire une allergénicité potentielle si on teste une protéine quelconque, ce qui est normalement le cas des protéines transgéniques (allergénicité inconnue). Un tel modèle nécessiterait d'être opérant avec la plupart (si ce n'est tous) les aliments allergisants actuellement connus. On en est loin (13).

### L'allergo-vigilance

La surveillance post-marketing se justifie notamment par l'absence d'estimation chiffrée du risque avant diffusion de la PGM. S'agissant des cultures vivrières, l'allergo-vigilance pose des problèmes particuliers du fait de leur très large diffusion (14). Par exemple, on avance que les 2/3 des aliments manufacturés aux USA contiennent du soja. Que peut-on repérer dans un environnement multiple (culturel, culinaire, etc...) au niveau d'une population? Quelle imputabilité peut-on espérer, en termes épidémiologiques (et donc correctifs), d'une consommation sous de multiples formes technologiques, de multiples variantes PGM (ou non) d'un même aliment (ou ingrédient) introduit dans la consommation générale (ex. plusieurs sojas PGM autorisés et diffusés simultanément au soja classique)? Comment pourra-t-on discerner ces nouveaux venus dans le paysage rapidement évolutif des pathologies allergiques, alors que l'on ne comprend déjà pas les raisons de cette évolution? On est loin des possibilités offertes par l'enquête génétique en épidémiologie infectieuse puisque ici les coupables sont des protéines et

non des nucléotides à la signature hautement spécifique. L'allergo-vigilance est, bien sûr, utile mais son efficacité risque de se cantonner à des cas particuliers (gravité des réactions, traçabilité particulièrement simple, etc.).

### Que penser de la question de l'allergénicité des OGM?

S'agissant des PGM, il n'y a pas de raison théorique pour que ces variétés soient a priori plus allergisantes que les variétés agronomiques traditionnelles. Cependant, pour l'appréciation de l'IgE-réactivité, comme pour celle d'une néo-allergénicité, le protocole pré-marketing d'évaluation manque d'assises scientifiquement solides. Il pourrait représenter plutôt un moyen de rassurer le grand public (... voire le décideur institutionnel).

Les craintes concernant l'allergénicité sont surtout exprimées dans les pays qui n'ont (et n'auront) pas besoin des PGM comme moyen pour subvenir à l'alimentation de leur population. Il est d'ailleurs possible que dans les pays en voie de développement, où les PGM peuvent apporter une aide (parmi d'autres) à ce problème, l'environnement immunologique (infectieux et parasitaire) "protège" en partie leurs populations des éventuelles conséquences allergiques des PGM.

L'argument de la nécessité des PGM pour empêcher "la faim dans le monde" est souvent avancé par les industriels des biotechnologies (15): il reste à ces derniers à démontrer qu'il ne s'agit pas d'une hypocrisie en produisant des PGM répondant non à des systèmes agronomiques intensifs et mécanisés mais aux besoins réels de ces pays (ex. riz, sorgho, manioc, igname, légumineuses, etc. ...) et en adaptant les règles de la propriété industrielle aux capacités financières et juridiques de ces pays (16).

C'est en quelque sorte un luxe que d'avoir le loisir de se poser la question de l'allergénicité des OGM ...

#### Références

- Bonny S. Why are most Europeans opposed to GMOs? Factors explaining rejection in France and Europe. *Electronic J Biotechnol* 2003;6:49-71.
- Wal JM. Biotechnology and allergic risk. *Rev Fr Allergol* 2001;41:36-41.
- Moneret-Vautrin DA. Organismes génétiquement modifiés et santé - Risque allergique des aliments transgéniques: stratégies de prévention. *Ann Pharm Fr* 2003;61:96-102.
- Académie des Sciences Les plantes génétiquement modifiées Rapports sur la Science et la Technologie. n°13, Editions Tec & Doc, Paris, 2002.
- Académies Nationales de Médecine et de Pharmacie Rapport bi-académique: OGM et santé Editions Tec & Doc, Paris, 2003.
- Helm RM. Food biotechnology: is this good or bad? Implications to allergic diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(suppl 3):90-8.
- Lack G, Chapman M, Kalsheker N, King V, Robinson C, Venables K. Report on the potential allergenicity of genetically modified organisms and their products. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1131-43.
- Hoffmann-Sommergruber K. Pathogenesis-related (PR)-proteins identified as allergens. *Biochem Soc Trans* 2002;30:930-5.
- FAO. Report of a joint FAO/WHO expert consultation on allergenicity of foods derived from biotechnology (22-25/01/01). <ftp://ftp.fao.org/esn/food/allergygm.pdf>
- Fu TJ, Abbott UR, Hatzos C. Digestibility of food allergens and nonallergenic proteins in simulated gastric fluid and simulated intestinal fluid: a comparative study. *J Agric Food Chem* 2002;50:7154-60.
- Teuber SS. Hypothesis: the protein body effect and other aspects of food matrix effects. *Ann NY Acad Sci* 2002;964:111-6.
- Helm RM, Ermel RW, Frick OL. Nonmurine animal models of food allergy. *Environ Health Perspect* 2003;111:239-44.
- Birmingham N, Thanavornakul S, Gangur V. Relative immunogenicity of commonly allergenic foods versus rarely allergenic and nonallergenic foods in mice. *J Food Protection* 2002;65:1988-91.
- Kuiper HA, Kleter GA, Noteborn HPJM, Kok EJ. Assessment of the food safety issues related to genetically modified foods. *Plant J* 2001;27:503-28.
- Pasteau S, Bannon G, Astwood J, Goodman R, Cockburn A. Evaluation du potentiel allergène des aliments dérivés des plantes génétiquement modifiées *Rev Fr Allergol* 2003;43:24-30.
- Fresco LO. Towards sustainable agriculture for developing countries: options from life sciences and biotechnologies EU Discussion Forum, Bruxelles 30-31 janvier 2003. <http://www.fao.org/ag/magazine/fao-gr.pdf>

## L'allergie médicamenteuse

Pascal Demoly

Exploration des Allergies, Maladies Respiratoires, INSERM U454 - IFR3, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU de Montpellier; demoly@montp.inserm.fr

Les manifestations cliniques des allergies et intolérances médicamenteuses sont multiples, allant de l'éruption maculo-papuleuse ou urticarienne à l'œdème laryngé, le choc anaphylactique ou les atteintes muqueuses extensives avec ou sans décollement cutané comme lors des syndromes de Stevens Johnson et de Lyell, et les atteintes d'organes, tels que le foie ou le rein. Les mécanismes sont multiples et incluent l'ensemble des réactions d'hypersensibilité de la classification de Gell et Coombs (1) et leurs diagnostics trop rarement confirmés. Les allergies médicamenteuses restent un domaine de l'allergologie et de l'immunologie clinique très insuffisamment exploré. Les outils cliniques et biologiques diagnostiques sont rares et la plupart n'ont pas été validés. Or, seul un diagnostic formel d'allergie ou d'intolérance médicamenteuse permet de mettre en place les mesures adaptées de prévention et de traitement (2-4).

### Allergies et pseudo-allergies médicamenteuses

#### Nombre de réactions médicamenteuses présumées allergiques ne le sont pas

Le dire et le démontrer sont le préambule indispensable au plaidoyer sur la nécessité d'une standardisation de nos pratiques et d'une certaine exhaustivité de nos bilans dans ce domaine. Ainsi, environ deux tiers des patients qui consultent pour une réaction avec un diagnostic présumé d'"allergie médicamenteuse" ne présentent pas d'allergie. La probabilité s'inverse cependant pour les chocs anaphylactiques. Ils s'agit assez souvent de manifestations cutanées maculo-papuleuses survenant au cours d'un traitement antibiotique d'une infection des voies aériennes supérieures. L'éruption est en effet fréquemment (surtout chez l'enfant) liée à l'agent pathogène bien que l'interaction infection/médicament soit encore mal évaluée. Il peut aussi s'agir d'une réaction pharmacologique (effet sympatholytique central des morphiniques par exemple), d'une symptomatologie subjective (angoisse, syndrome d'hyperventilation au cours d'anesthésies locales par exemple) ou encore d'une allergie alimentaire (les médicaments étant le plus souvent ingérés pendant un repas).

#### L'allergie médicamenteuse procède de mécanismes immunologiques

L'allergie médicamenteuse est toujours associée à un mécanisme immunologique où peuvent être mis en évidence des anticorps et/ou des lymphocytes T activés dirigés contre les médicaments. Schématiquement, plusieurs critères caractérisent une réaction allergique (2-4): **(a)** elle n'évoque pas un effet pharmacologique du médicament, **(b)** il existe souvent un intervalle libre de durée variable avant le début des symptômes, **(c)** la réaction peut être déclenchée par des doses faibles du médicament, sans parallélisme dose/effet nécessaire (ce critère n'étant pas absolu), **(d)** les réactions s'apparentent aux manifestations cliniques connues pour être de nature allergique, **(e)** l'arrêt du médicament fait

disparaître les symptômes en quelques jours (cependant des rebonds symptomatiques sont possibles), **(f)** l'administration ultérieure du même médicament ou d'un médicament de structure proche entraîne à nouveau des manifestations analogues (réactions dites croisées) et parfois plus sévères. On qualifie de pseudoallergique (ou anaphylactoïde) tout effet secondaire dont la symptomatologie évoque une allergie mais dont la nature immunologique de la réaction ne peut pas être prouvée (2-4). Ces réactions sont le plus souvent imprévisibles. Elles peuvent évoquer un effet pharmacologique du médicament, et empruntent la plupart des critères sus-cités (b-f). Elles sont très nombreuses et d'étiologies polymorphes (2,4), comme par exemple une histaminolibération non spécifique (aux opiacés, aux produits de contraste iodés et à la vancomycine), une accumulation de bradykinine (par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion), une activation du complément (par les produits de contraste iodés, la protamine), une activation de la synthèse des leucotriènes (par l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens) et un spasme du muscle lisse bronchique (par libération de dioxyde de soufre, SO<sub>2</sub>, lors des traitements contenant des sulfites) ou par blocage des récepteurs β-adrénergiques, même lorsque le médicament est administré par voie oculaire.

#### Les mécanismes de l'allergie médicamenteuse sont multiples et variés

Les médicaments sont capables d'induire tous les types de réactions immunologiques de Gell et Coombs (1). Les antibiotiques (β-lactamines surtout) sont les principales classes thérapeutiques concernées. L'allergie réaginique médiée par les IgE (type I de Gell et Coombs) est la forme la plus commune, résultant de l'interaction entre le médicament et les IgE spécifiques présentes à la surface des mastocytes et basophiles. Ce mécanisme immunologique est responsable des réactions immédiates anaphylactiques (chocs anaphylactiques, urticaires / angioœdèmes, bronchospasmes). Les médicaments ou leurs métabolites peuvent également activer directement la prolifération lymphocytaire T (5), responsable des réactions immunologiques allergiques retardées, de type IV de Gell et Coombs (éruptions maculo-papuleuses, eczémas de contact, photosensibilisation...). Les réactions faisant intervenir le complément (type II et III de Gell et Coombs) sont plus rares. Elles sont notamment responsables de cytopénies, de maladies sériques, de glomérulonéphrites, de fièvres prolongées et de certaines urticaires. La plupart du temps, les métabolites sont inconnus et parfois plusieurs mécanismes allergiques interviennent (I et IV par exemple) et s'associent à d'autres mécanismes, volontiers "toxiques" (comme par exemple ceux des dérivés hydroxylamines des sulfamides ou ceux induits par certains virus tels que le virus Epstein-Barr (6)). Ils dépendent à la fois du médicament et de l'hôte. Ainsi, **la démarche diagnostique doit prendre en compte cette diversité physiopathologique.**

#### Méthodes de diagnostic

#### La démarche diagnostique est stéréotypée

Il est nécessaire de connaître la littérature scientifique (introduisant la notion d'"imputabilité

extrinsèque”) avec, pour les médicaments les plus récemment introduits sur le marché, des contacts fréquents avec les *Centres Régionaux de Pharmacovigilance* et les *Départements de pharmacovigilance* des laboratoires qui commercialisent le ou les médicaments, un accès Medline facile (du type PubMed sur INTERNET). L'absence de cas décrits dans la littérature ne permet cependant pas d'innocenter le médicament.

La première étape est l'**interrogatoire** (apportant seul la notion d'“imputabilité intrinsèque”). Il doit être minutieux et s'attacher à la description précise de la symptomatologie (compatible avec une allergie?), de la chronologie des symptômes (contacts antérieurs, délai d'apparition après la dernière prise, effet de l'arrêt du médicament), des autres médicaments pris (au moment de la réaction et des médicaments de même classe pris depuis) et des antécédents du patient (notion d'incidents allergiques antérieurs en présence ou en dehors de toute prise médicamenteuse...) (7). Les algorithmes de pharmacovigilance (8), principalement basés sur l'interrogatoire, sont utiles dans de nombreux cas de réactions secondaires aux médicaments. Cependant, dans le cas de l'allergie médicamenteuse, l'interrogatoire, aussi minutieux soit-il, ne permet que rarement de porter le diagnostic, et un bilan allergologique s'impose. La symptomatologie est suggestive mais rarement spécifique, l'effet de l'arrêt du médicament n'est pas toujours concluant (possibilités de rebonds). Ainsi, nous avons évalué la fiabilité des algorithmes de pharmacovigilance dans le diagnostic des réactions supposées allergiques aux  $\beta$ -lactamines chez 273 patients. Nous avons pris l'exemple des  $\beta$ -lactamines car elles sont le plus fréquemment en cause dans les réactions d'allergie médicamenteuse, et, les outils diagnostiques cliniques sont excellents (9). L'objectif de ce travail était de démontrer si l'histoire clinique est suffisante pour faire un diagnostic d'allergie aux  $\beta$ -lactamines, rendant ainsi le bilan allergologique inutile ou au contraire si la démarche allergologique est indispensable. Dans cette étude, la plupart des cas (47%) ont été cotés en “imputabilité douteuse” et ont donc nécessité un diagnostic plus précis. De nombreux autres cas (42%) n'étaient pas cotables, du fait le plus souvent d'un manque d'information utilisable pour l'imputation (chronologie imprécise, nom exact du médicament ou du traitement correcteur non mémorisé... Ces doutes ne sauraient guider un diagnostic médical et pourtant, ils entraînent pour le patient une modification de prescription aux conséquences parfois néfastes comme l'induction de résistances antibiotiques, la contrainte d'une attention constante et source d'angoisse aux substances prescrites et le surcoût possible du choix permanent d'alternatives. Enfin, ces critères ne différencient pas les médicaments pris par le patient au cours de l'épisode supposé de nature allergique, contrairement au bilan allergologique. Ainsi, si trois médicaments sont prescrits pour un syndrome grippal et qu'une urticaire apparaît, les trois médicaments seront certainement cotés de la même façon et exclus à jamais si le score est suffisamment élevé. Devant la suspicion d'une réaction de nature allergique, si le médicament est indispensable et/ou fréquemment prescrit ( $\beta$ -lactamines, paracétamol et anti-inflammatoires non stéroïdiens par exemple), un diagnostic de certitude doit

donc être porté et des tests réalisés en milieu spécialisé. Seul un diagnostic formel d'allergie ou pseudo-allergie médicamenteuse permet en effet de mettre en place les mesures adaptées de prévention et de traitement. Par conséquent et pour ces médicaments, le principe d'éviction simple n'est plus suffisant. Il reviendrait à éliminer aussi des médicaments pas forcément responsables et forts utiles. La liste en outre s'allonge vite chez ces patients et cette attitude prudente, ne permet pas une prévention optimale (cas des réactions croisées par exemple). Elle reste cependant opportune jusqu'à la consultation spécialisée.

Les **tests cutanés** (*prick tests* et intradermiques) sont particulièrement importants pour les haptènes réactifs, afin de mettre en évidence le mécanisme dépendant des IgE. Ils doivent être réalisés 4 à 6 semaines après la réaction et en milieu spécialisé (associé à un secteur de réanimation) car ils peuvent induire à eux seuls une réaction anaphylactique (2-4). Leurs sensibilité et valeur prédictive varient selon les médicaments: d'excellentes (pénicillines (9), curares, sérums hétérologues, enzymes) à mauvaises ou inconnues (quinolones, opiacés, paracétamol, sulfamides, produits de contraste iodés et anti-inflammatoires non stéroïdiens par exemple). Lors des réactions retardées, des *patch-tests* avec le médicament suspecté peuvent être réalisés. Leur sensibilité reste inférieure à 70% (10).

Parfois, et parce que le médicament n'est pas disponible sous la forme réactive adéquate (ce sont souvent des dérivés métaboliques du médicament qui sont immunogènes), seuls les tests réalistes de provocation permettent de porter le diagnostic (11, 12). C'est notamment le cas des anti-inflammatoires non stéroïdiens (le mécanisme d'intolérance mimant l'allergie est essentiellement pharmacologique), des anesthésiques locaux (il s'agit ici en fait d'éliminer une allergie médicamenteuse), des antibiotiques autres que les pénicillines, ou des pénicillines lorsque les tests cutanés sont négatifs par exemple (forme réactive adéquate souvent non disponible). Ils sont réalisés à distance de l'épisode (au moins un mois), utilisent le médicament et la voie d'administration initiale en cause, et ne sont pas pratiqués si le médicament responsable est peu utilisé et/ou les alternatives nombreuses. C'est le test de sensibilité maximum, mais il ne peut être réalisé que sous haute surveillance et donc uniquement dans certains centres spécialisés associés à un secteur de soins intensifs ou de réanimation. Leur pratique nécessiterait une standardisation.

Aussi, serait-il hautement souhaitable de disposer de **tests biologiques** discriminants, mais ceux-ci sont peu nombreux et non validés pour la plupart. Trouver des IgE anti-médicament (pénicillines, curares, chymopapaïne, thiopenthal, formol, insuline, protamine, toxine tétanique) ne permet pas de porter le diagnostic d'allergie médicamenteuse, mais permet par contre, dans un contexte clinique évocateur (symptômes typiques et chronologie rapide), de préciser le mécanisme (dépendant des IgE, surtout si des tests cutanés au médicament sont également positifs), et parfois d'explorer les réactivités croisées entre plusieurs médicaments (par inhibition quantitative). Enfin, l'absence d'IgE

spécifiques circulantes ne permet pas d'éliminer le diagnostic, ce dosage d'ailleurs n'est pas disponible pour tous les médicaments allergisants. La recherche d'IgM ou IgG anti-médicaments n'a d'intérêt que dans le cadre des cytopénies médicamenteuses et des allergies aux dextrans (13). Les tests d'histaminolibération sur sang total en présence du médicament sont bien corrélés avec les tests cutanés et les IgE spécifiques pour l'allergie aux curares (14), mais ne sont pas assez sensibles pour les autres médicaments (15). Les tests de dégranulation des basophiles ne sont pas fiables compte tenu du faible nombre de basophiles circulants. Les tests de libération de sulfidoleucotriènes ne semblent pas suffisamment fiables, à la fois dans l'allergie dépendante des IgE et dans les pseudo-allergies par libération de ces médiateurs (comme avec l'aspirine par exemple) (16). Devant une réaction clinique aiguë, les dosages sanguins d'histamine ou de tryptase et les dosages urinaires de méthylhistamine, précisent le rôle des basophiles et mastocytes, quelle que soit la cause de la dégranulation. Les tests de recherche de marqueurs membranaires d'activation des basophiles humains en présence du médicament et l'étude des lymphocytes T (prolifération, activation, clones) restent du domaine réservé de certains laboratoires (5). Pour les réactions de type II et III de la classification de Gell et Coombs, un test de Coombs, un test d'hémolyse *in vitro*, un dosage du complément et la recherche de complexes immuns circulants peuvent être réalisés (2,3).

## Conclusions

Le diagnostic d'allergie ou d'intolérance médicamenteuse est avant tout clinique puisque la plupart des tests ci-dessus connaissent de nombreux faux positifs et négatifs. Un test négatif ne permet pas d'exclure la responsabilité d'un médicament tandis qu'un test positif traduit une sensibilisation au médicament, sans affirmer sa responsabilité. L'amélioration de la prise en charge de ces patients qui doit à terme être rendue accessible à tout médecin nécessite cependant des outils diagnostiques simples et validés, et donc certainement des outils biologiques. **Si la démarche globale est stéréotypée, il est clair que la succession des examens détaillés ci-dessus varie d'une classe médicamenteuse à une autre.** Les diverses étapes amenant à un diagnostic de certitude, manquent encore de standardisation et peuvent être ainsi schématisées:

- présence d'une histoire clinique compatible avec une allergie médicamenteuse, et
- tests cutanés positifs et validés (un test de provocation ne sera pas réalisé; c'est le cas des pénicillines et des curares par exemple), ou
- test de provocation (étalon-or) positif (réalisé uniquement pour les médicaments dont les tests cutanés sont négatifs et validés ou non validés ou impossibles et en l'absence de contre-indications).

La complexité physiopathologique de ces affections, la difficulté de leur diagnostic, leur défaut d'enseignement (au cours des études médicales et paramédicales) et la crainte qu'elles inspirent (chez le patient et chez le médecin) sont différentes raisons expliquant la méconnaissance actuelle et un certain degré d'empirisme qui existent souvent dans la prise en

## charge des allergies médicamenteuses.

## Références

- Gell PGH, Coombs RRA., Lachmann PJ. Clinical aspects of immunology. 3rd edition. Blackwell, Oxford, 1975.
- Patterson R, DeSwarte RD, Greenberger PA, et al. Drug allergy and protocols for management of drug allergies. 2nd edition. OceanSide Publications, Inc. Providence, Rhode Island, 1995.
- Leynadier F. Allergies médicamenteuses. Rev Prat 1996;46:955-960.
- Demoly P, Hillaire-Buys D, Blayac JP, et al. Prise en charge et actualités des allergies médicamenteuses. Presse Méd 1998;27:1406-11.
- Nyfelser B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. Clin Exp Allergy 1997;27:175-81.
- Webster AW, Thompson RA. The ampicillin rash. Clin Exp Immunol 1974;18:553-64.
- Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity questionnaire. Allergy 1999;54:999-1003.
- Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. Therapie 1985;40:111-4.
- Adkinson NFJr, Thompson WL, Maddrey WC, et al. Routine use of penicillin skin testing as an inpatient service. N Engl J Med 1971;285:22-9.
- Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Tréchet P, et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. Br J Dermatol 1998;139:49-58.
- Kvedariene V, Bencherioua AM, Messaad D, Godard P, Bousquet J, Demoly P. The accuracy of the diagnosis of suspected paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity: results of a single-blinded trial. Clin Exp Allergy 2002;32:1366-9.
- Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. Allergy 2003;58:854-63.
- Kraft D, Hedin H, Richter N, et al. Immunoglobulin class and subclass distribution of dextran reactive antibodies in human reactors and non reactors to clinical dextran. Allergy 1982;37:481-9.
- Guilloux L, Ricard-Blum S, Ville G, Motin J. Histamine release assay and radioimmunoassay for the detection of IgE antibodies against neuromuscular blocking drugs. Ann Fr Anesth Reanim 1993;12:182-6.
- Demoly P, Lebel B, Messaad D, et al. Predictive capacity of histamine release for the diagnosis of drug allergy. Allergy 1999;54:500-6.
- Lebel B, Messaad D, Kvedariene V, et al. Cysteinyln-leukotriene release test (CAST) in the diagnosis of immediate drug reactions. Allergy 2001;56:688-92.

\_E-globuline, devinrent suffisantes pour permettre la caractérisation d'une nouvelle immunoglobuline, l'IgE (1). Ce fut le point de départ des connaissances actuelles sur les différentes étapes de la réaction allergique, depuis le contact avec un antigène protéique de l'environnement jusqu'à l'inflammation allergique IgE-médiée responsable de symptômes prolongés au niveau des muqueuses et de la peau. Il est donc actuellement possible de développer une nomenclature allergologique basée sur les mécanismes physiopathologiques.

L'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique (EAACI) a publié récemment un document de référence officiel (EAACI NPS) concernant une révision de la nomenclature en allergologie (2), dans le but de simplifier ce domaine. Ce document a reçu un accueil très favorable et est actuellement traduit en 10 langues; la liste de mots-clé est disponible en 24 langues. Toute personne intéressée peut en télécharger une copie sur le site web de l'EAACI (eaaci.org/taskforce).

Le "terme-parapluie" du document EAACI NPS est *l'hypersensibilité*, terme qui devrait être utilisé pour "décrire des symptômes ou signes reproductibles objectivement, initiés par l'exposition à un stimulus donné, à une dose normalement tolérée par les sujets normaux". Lorsque l'on peut démontrer que la réaction d'hypersensibilité est médiée par des mécanismes immunologiques, le terme approprié est *allergie*. La plupart des cas d'*asthme allergique* et de *rhinite allergique* sont médiés par des anticorps spécifiques de type IgE. Comme aucun marqueur génétique d'allergie n'a été identifié, il est utile de pouvoir disposer d'une entité clinique englobant les sujets les plus à risque de devenir allergiques: l'atopie répond à ces critères. "*L'atopie* est une tendance personnelle ou familiale à se sensibiliser, c'est à dire à produire des IgE, après contact avec de faibles doses d'allergènes. En conséquence, ces individus peuvent développer de l'asthme, de la rhinite ou de l'eczéma". Donc, une maladie allergique IgE-médiée, par exemple l'asthme ou la rhinite, ne devrait pas être appelée "atopique". Cette appellation devrait être restreinte au groupe de sujets les plus enclins à développer une réponse IgE après contact avec les allergènes auxquels nous sommes tous exposés à faible dose (pollens, acariens, phanères de chat, etc.).

Pour remplacer le terme "dermatite atopique", l'appellation "Syndrome d'eczéma atopique et dermatite" (Atopic Eczema/Dermatitis Syndrome, AEDS) a été proposée, en attendant une appellation définitive. Le terme "dermatite atopique" devrait être restreint à un AEDS chez un individu atopique. La dermatite atopique représente 30-70% des cas d'AEDS, la prévalence dépendant notamment de l'âge du groupe étudié. Les enfants d'âge préscolaire porteurs d'une dermatite atopique présentent un grand risque de développer un asthme allergique. Le terme *anaphylaxie* devrait être utilisé comme un "terme-parapluie", et lorsque la réaction est due à des mécanismes immunologiques, il faudrait parler d'*anaphylaxie allergique*. De la même manière, *allergie alimentaire*, *allergie médicamenteuse* et *allergie aux piqûres/morsures d'insectes* ne devraient être utilisés que lorsqu'un mécanisme immunologique a été documenté. Une intradermo-réaction positive à une forte dose d'un

médicament ne suffit pas pour parler de réaction immunologique.

## Références

- Bennich HH, Ishizaka K, Johansson SGO, Rowe DS, Stanworth DR, Terry WD. Immunoglobulin E, a new class of human immunoglobulin. Bull World Hlth Org 1968;38:151-2.
- Johansson SGO, O'B Hourihane J, Bousquet J, Brujnzeel-Komen C, Dreborg S, Haahnela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, Van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wüthrich B. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy 2001;56:813-24.

## Infections et allergies: que penser de l'équilibre Th1/Th2?

Antoine Magnan, Daniel Vervloet

UPRES 3287, Faculté de médecine, Université de la Méditerranée, Marseille, France

Les relations entre infections et allergies permettent de confronter les travaux épidémiologiques de grande importance réalisés au cours des dernières années aux travaux expérimentaux d'immunopathologie menés dans la même période.

### Etudes épidémiologiques et hypothèse de l'hygiène

L'hypothèse selon laquelle l'augmentation de la prévalence de l'atopie au cours des dernières décennies dans les pays industrialisés serait due à une évolution du mode de vie, avec notamment une augmentation constante des précautions prises vis-à-vis des micro-organismes pathogènes, est appelée hypothèse de l'hygiène. Elle est apparue au début des années 90 à l'issue des travaux montrant une différence de prévalence de l'atopie et des maladies allergiques entre des populations de même terrain génétique mais de mode de vie différent. Ainsi, l'atopie est moins fréquente dans les familles avec de grandes fratries, dans les familles de mode de vie anthropologique... Plus directement, les travaux de Matricardi ont montré une relation inverse entre des témoins d'exposition à des micro-organismes, notamment à tropisme digestif, et le risque d'atopie. Plus récemment, de nombreuses études ont montré que la fréquentation précoce des fermes traditionnelles exerçait une protection notable vis-à-vis du risque atopique, et le rôle de l'exposition aux endotoxines a été évoqué dans ce cadre.

Dès lors, il a été suggéré que la fréquentation précoce de la crèche, source d'exposition microbienne importante s'il en est, serait recommandable chez les enfants à risque d'être atopiques, et en effet dans certains groupes d'enfants, une protection vis-à-vis de l'atopie a été retrouvée en cas de fréquentation précoce (avant l'âge de 1 an) de la crèche.

Cependant, il est essentiel de considérer que ce qui est vrai pour l'atopie ne l'est pas nécessairement pour l'asthme. En effet, la fréquentation de la crèche est un facteur de risque d'infection et d'asthme dans plusieurs études. De plus, il a été bien établi que les infections respiratoires basses de l'enfant étaient associées à une fréquence plus élevée d'asthme.

### Travaux immunopathologiques et paradigme Th1/Th2

Le substratum immunologique de l'hypothèse de l'hygiène est le paradigme Th1/Th2. En effet, il a été bien

# Nouveaux concepts en allergologie

## La nouvelle nomenclature en allergologie

S Gunnar O Johansson

Department of Clinical Immunology, Karolinska Hospital and Institute, Stockholm, Sweden

Tous les aspects d'une maladie donnée, y compris sa description clinique, son diagnostic, et par conséquent les études scientifiques et les approches thérapeutiques qui y sont liées, sont étroitement dépendants d'une définition de la maladie qui puisse être utilisée et acceptée par toutes les personnes concernées. Une approche habituelle pour caractériser une nouvelle maladie est de commencer par une description de symptômes cliniques, suivie d'une terminologie plus précise lorsque les mécanismes physiopathologiques responsables de la maladie sont mieux connus. Jusqu'à un certain point, la terminologie des maladies allergiques a suivi ce schéma. Cependant, la situation est toujours assez confuse, spécialement en ce qui concerne l'allergie cutanée, peut-être du fait que les spécialistes en allergologie ne représentent qu'une minorité des cliniciens et scientifiques concernés par les maladies allergiques.

En février 1968, les données disponibles sur la structure et l'antigénicité de l'IgND, étayées par les études sur la

montré dans les 15 dernières années que l'atopie se développait sous l'action de l'IL-4, une cytokine produite par un certain type de lymphocytes, les Th2, l'IL-4 étant nécessaire à la production d'IgE. Les lymphocytes Th2 sont antagonistes des lymphocytes Th1 producteurs d'IFN-gamma et impliqués, eux, dans les réactions de phagocytose et de cytotoxicité notamment en jeu dans les infections. Dès lors, on comprend bien que l'exposition précoce aux agents infectieux, en activant le système immunitaire gouverné par les Th1, s'opposerait à la déviation Th2 pro-allergique.

### Du paradigme au paradoxe

On comprend mal à ce stade pourquoi les infections des voies aériennes seraient un facteur de risque d'asthme et même pourquoi ces infections restent la cause principale des exacerbations d'asthme chez l'enfant et l'adulte. Il existe ainsi un "paradoxe infectieux", l'infection protégeant de l'atopie mais déclenchant l'asthme.

Certains travaux permettent peut-être de comprendre ce paradoxe en établissant clairement que l'atopie n'est pas l'asthme, y compris sur le plan immunopathologique. C'est ainsi que nous avons montré qu'il existait dans l'asthme une activation Th1 qui accompagnait l'activation Th2, corrélée à la sévérité, à l'hyperréactivité bronchique, et plus récemment aux symptômes.

Le paradigme Th2 et l'hypothèse de l'hygiène pourraient alors être parfaitement pertinents vis-à-vis de l'atopie, mais ne plus l'être vis-à-vis de l'asthme.

#### Références

1. El Biase M, Boniface S, Koscher V, Mamessier E, Dupuy P, Milhe F, Ramadour M, Vervloet D, Magnan A. T cell activation, from atopy to asthma: More a paradox than a paradigm. *Allergy* 2003;58:844-53.
2. Magnan A, Mely L, Camilla CA, Badier M, Bongrand P, Vervloet D. Assessment of the Th1/Th2 paradigm in whole blood in atopy and Asthma: increased IFN-gamma-producing CD8+ T cells in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1790-6.
3. Boniface S, Koscher V, Mamessier E, El Biase M, Dupuy P, Lorec AM, Guillot C, Badier M, Bongrand P, Vervloet D, Magnan A. Assessment of T lymphocyte cytokine production in induced sputum from asthmatics: a flow cytometry study. *Clin Exp Allergy*, sous presse.

## Aspects actuels de l'immunothérapie des maladies allergiques

Jean-Marie Saint-Remy

Center for Molecular and Vascular Biology, KULeuven

Toute forme d'immunothérapie des maladies allergiques implique de prendre en considération tous les aspects de la réponse immunitaire contre les allergènes. Quelle que soit l'expression clinique de l'allergie, il ne faut pas perdre de vue que nous tentons d'intervenir dans un système d'une rare complexité, qu'il s'agisse pour l'organisme de distinguer le soi du non-soi, ou de façon plus moderne, de réagir au signal d'un "danger".

Des dizaines de médiateurs ont donc été identifiés comme intervenant dans la réaction allergique. Le blocage médicamenteux d'un médiateur n'a donc théoriquement que peu d'efficacité. L'expérience des anti-histaminiques, entre autres, nous montre cependant qu'un bénéfice potentiel existe pour les patients même dans ces conditions étroites. Sont donc logiquement à l'étude des

inhibiteurs de synthèse ou antagonistes de récepteurs de différents médiateurs produits par les éosinophiles et basophiles, sans oublier les inhibiteurs de leucotriènes dont on commence à découvrir l'intérêt pour le traitement des affections allergiques.

Plus innovatrice sans doute est la quête d'une modulation thérapeutique efficace des **interleukines et chémokines**. Ainsi, basé sur le rôle bien démontré de l'IL-4 et de l'IL-5 dans l'allergie, différentes stratégies sont actuellement adoptées qui contrecarrent directement ou indirectement l'effet de ces cytokines. Parmi d'autres, citons encore l'IL-13 et le TNF-alpha. A l'inverse, les effets "anti-allergiques" de l'interféron gamma ou de l'IL-12 pourraient trouver une application thérapeutique dans l'allergie.

Des essais cliniques visant à réduire la production d'anticorps IgE par l'administration d'**anticorps anti-IgE** sont actuellement encourus. Les premiers résultats indiquent cependant que le bénéfice clinique lié à ce type de traitement reste limité.

Il y a peu de doute cependant que les vraies avancées dans le traitement des affections allergiques se feront par **modulation de la réponse immunitaire spécifique**. Il s'agit ici de modifier la réponse contre un allergène donné sans risque de "déborder" sur d'autres fonctions immunitaires.

La **biologie moléculaire** appliquée à large échelle à l'identification et à la caractérisation des allergènes apporte de très nombreuses informations quant à la nature de ces allergènes, leur structure, leur appartenance taxonomique, etc. Cette technologie consiste en un clonage de l'ADN qui code pour un allergène donné et l'intégration de cet ADN dans un vecteur d'expression qui permet la production de la protéine correspondante dans une bactérie, levure ou cellule de mammifère. Ceci permet d'obtenir une seule molécule en quantité illimitée, dont il est alors facile d'étudier les caractéristiques. La production d'**allergènes recombinants** a de multiples retombées sur la préparation des solutions d'allergènes, sur le diagnostic et sur le traitement des affections allergiques.

Cette technologie ouvre un accès immédiat à de multiples possibilités de développement thérapeutique. Une réponse immunitaire anti-allergène implique la présence de lymphocytes B (produisant les anticorps IgE) et lymphocytes T (fournissant aux lymphocytes B l'aide nécessaire à la production d'anticorps). Toute interférence introduite dans ce système dans un but thérapeutique entraîne une incapacité de produire des anticorps IgE. Les cibles sont donc soit le lymphocyte B, soit le lymphocyte T ou les mécanismes par lesquels ces cellules communiquent. On distingue ainsi deux approches principales: **interruption de la réponse anti-allergène** ou **ré-orientation** de celle-ci. L'interruption résulte le plus souvent de l'utilisation de molécules "fantômes" qui miment en quelque sorte l'effet de l'allergène et leurrent le système immunitaire. Une ré-orientation utilise soit des adjuvants particuliers, soit des fragments d'allergènes soigneusement sélectionnés. L'espoir d'arriver sous peu à développer une thérapie à la fois efficace, abordable et sans risque est une réalité.

L'**immunisation génique**, par injection directe d'ADN ou par utilisation à titre d'adjuvant de séquence d'oligonucléotides, connaît ses premiers développements cliniques. Intéressante en soi, cette approche est cependant basée sur un dogme établi chez la souris mais dont la relevance chez l'homme est sujette à caution, celui de l'antagonisme Th1/Th2.

La régulation spécifique d'une réponse immunitaire par des **lymphocytes T régulateurs** est bien physiologique, le thymus lui-même sélectionnant des T régulateurs "naturels" CD4+CD25+. A côté de cela, de nombreux mécanismes ont été décrits par lesquels il est possible d'induire des T régulateurs, variant suivant la voie d'administration, la dose de l'allergène ou le contexte dans lequel se déroule la réponse immunitaire. Peut-être avons-nous là une possibilité d'immunothérapie proche de la physiologie, ne réclamant pas l'utilisation d'adjuvants agressifs et respectant la spécificité du traitement.

## L'oeil allergique

### Conjonctivite allergique: le diagnostic biologique est-il utile?

Hélène Susini de Luca

Laboratoire d'Analyses Médicales, Fouesnant, France

Le diagnostic des conjonctivites allergiques repose le plus souvent sur un faisceau d'arguments cliniques: l'oeil allergique est typiquement rouge, gonflé, humide et prurigineux tandis que l'oeil non allergique est blanc, non gonflé, sec et non prurigineux.

Cependant, devant une conjonctivite chronique, isolée ou perannuelle, ce tableau n'est pas toujours complet et peut poser un problème de diagnostic différentiel avec les autres causes de conjonctivites: infectieuses, toxiques, neurogènes ou immunologiques. Le clinicien peut alors souhaiter recourir à la biologie.

La recherche d'**éosinophiles conjonctivaux** par étalement du mucus conjonctival ou par une technique d'empreinte conjonctivale est un élément diagnostique important (un seul éosinophile suffit) mais demeure un test laborieux et peu pratiqué.

La biologie explore en fait essentiellement deux secteurs: le sang et les larmes.

La biologie sanguine est décevante: les dosages d'éosinophiles, d'IgE totales et spécifiques, du fait de l'existence d'une barrière hémato-lacrurale, ne reflètent qu'improprement ce qui se passe au niveau de la muqueuse conjonctivale. Cette dernière est en effet dotée d'un équipement immunologique complet permettant la synthèse locale de tous les paramètres impliqués dans la réaction allergique. L'hypersensibilité locale, favorisée par l'exposition à l'air et la riche vascularisation, contraste avec une hypersensibilité générale souvent faible, voire nulle.

Les allergies à tests **négatifs** sont caractéristiques de l'allergie oculaire, surtout chez les individus jeunes où l'on rencontre fréquemment des lésions graves associées à des tests cutanés négatifs et des taux d'IgE totales faibles.

Certains auteurs ont proposé un **test d'histamino-libération** dans le sang, mieux corrélé au test de provocation conjonctival que les IgE spécifiques sériques.

La recherche des IgE doit donc préférentiellement être effectuée dans les larmes. Ces IgE, absentes chez le sujet normal, proviennent essentiellement des plasmocytes de la conjonctive et leur titre semble bien corrélé à la sévérité des manifestations allergiques.

Bien que marqueur inconstant (50%) et non spécifique de l'allergie (conjonctivites à chlamydiae, oeil sec, inflammation non spécifique), le dosage des **IgE totales lacrymales** reste le diagnostic de base. Pour le biologiste, le problème sera de pouvoir doser de très faibles quantités dans un très faible volume, sachant que si un test négatif a peu de valeur, en revanche un test positif a une forte valeur diagnostique.

Ce dosage peut être complété par un dosage d'albumine qui, confronté aux dosages sanguins d'IgE et d'albumine, permet d'établir un rapport précisant la part des IgE synthétisées localement et celle des IgE filtrées en cas d'inflammation importante de la barrière hémato-lacrymale.

Le dosage des **IgE spécifiques lacrymales**, qui arbore en général la même spécificité qu'au niveau sanguin, est également intéressant; le dosage sanguin, qui n'a de valeur que s'il est positif, doit être confronté aux tests cutanés et à la clinique.

D'autres dosages ont été proposés dans les larmes:

- l'ostéopontine, protéine exprimée par les macrophages activés, refléterait le statut clinique local de l'allergie oculaire et son degré d'inflammation;
- l'histamine;
- les protéines de la chaîne du complément;
- d'autres médiateurs de la réaction d'hypersensibilité immédiate, comme les leucotriènes, sont en expérimentation;
- l'électrophorèse recherche plutôt la composante inflammatoire.

Enfin, au niveau des cellules épithéliales conjonctivales prélevées par empreinte conjonctivale, l'expression du HLA DR, qui est induite sous l'influence du système Th1, est corrélée négativement au dosage des IgE lacrymales, lui-même indicateur indirect du système lymphocytaire Th2. L'association de ces deux paramètres permet de préciser les mécanismes des atteintes inflammatoires de la surface oculaire.

#### Références

1. E Bloch-Michel, F Marmouz, L Helleboid, D Herman, E Vadot, C Artigou, H Susini de Luca. L'allergie oculaire. Institut UCB de l'allergie, 1999.
2. E Uchio, N Matsuura, S Matsumoto, K Kadosono, S Ohno. Histamine release test and measurement of antigen-specific IgE antibody in the diagnosis of allergic conjunctival diseases. J Clin Lab Analysis 2001;15:71-5.
3. K Hoffmann-Sommergruber, FD Ferreira, C Ebner, T Barisani, L Korninger, D Kraft, O Scheiner, I Baumgartner. Detection of allergen-specific IgE in tears of grass pollen-allergic patients with allergic rhinoconjunctivitis. Clin Experim Allergy 1996;26:79-87.

4. H Susini de Luca, L Helleboid, E Bloch-Michel. Intérêt du dosage des IgE lacrymales dans les conjonctivites. Feuilles de Biologie 1997;219:43-8.
5. L Batellier, C Poilane, J Rault, C Chaumeil, Y Scat. Dosage des IgE totales dans les larmes: adaptation d'une technique immuno-enzymatique et intérêt de la recherche d'une synthèse locale d'IgE dans l'exploration des conjonctivites chroniques. Ann Biol Clin 1999;57(4):469-73.
6. E Uchio, N Matsuura, K Kadosono, S Ohno, T Uede. Tear osteopontin levels in patients with allergic conjunctival diseases. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2002;240:924-8.
7. T Bourcier, M Moldovan, M Goldschild, F Becquet, F Brignole, A Goguel, C Baudouin. Intérêt du dosage des IgE lacrymales et des empreintes conjonctivales dans le diagnostic des conjonctivites chroniques. J Fr Ophthalmol 1998;21(3):209-13.

## Méthodes diagnostiques et traitement des conjonctivites allergiques

Laurent Helleboid  
Hôpital Tenon, Paris

Les allergies conjonctivales font partie de ces pathologies situées à la frontière de 2 disciplines, nécessitant de coordonner les compétences des 2 spécialistes que sont l'ophtalmologiste et l'allergologue. Cela est d'autant plus vrai que le diagnostic n'en est pas toujours évident et qu'il n'existe aucun test simple permettant d'en faire la preuve. Nous rappelons ici les moyens utilisés pour les démasquer, puis pour les combattre.

### Méthodes diagnostiques

Le cheminement diagnostique passe de façon très classique par les étapes suivantes:

- l'**interrogatoire** s'attache à décrire les signes évoquant une allergie et leurs caractères évolutifs (saison, météo, lieu, traitements...), le contexte allergique, l'environnement du patient, toutes notions familières aux allergologues;
- l'**examen** de l'ophtalmologiste ne peut que suggérer l'allergie, jamais en apporter la preuve (sauf dans le cas d'une kératoconjonctivite vernale). Son intérêt est majeur car il doit permettre d'éliminer les diagnostics différentiels et de trouver une éventuelle pathologie associée (notamment sécheresse);
- les **tests cutanés** sont bien entendu envisagés pour les pneumallergènes et les allergènes de contact, mais parfois également pour les trophallergènes; selon les cas, ils seront réalisés en prick, IDR, ou épicutané (standard ou plus rarement selon des protocoles d'applications répétées);
- les **examens sanguins** "généraux" (éosinophilie, IgE sériques totales) sont d'un intérêt relativement limité; les panels de pneumallergènes courants (type Phadiatop) peuvent certainement avoir une valeur d'orientation; bien entendu, c'est essentiellement la mesure des IgE sériques spécifiques qui retiendra l'attention, surtout si elle corrobore les tests cutanés;
- dans le cas d'une allergie prédominant dans la sphère oculaire, on peut être tenté d'en chercher localement la traduction biologique: augmentation des **IgE lacrymales** totales et éventuellement spécifiques, présence d'**éosinophiles** sur le frottis, dans les larmes, ou sur une empreinte conjonctivale. La **biopsie** peut permettre d'éliminer une pathologie auto-immune (pemphigôïde) ou maligne trompeuse. Les autres dosages de médiateurs dans les larmes (histamine, tryptase, prostaglandines, ...)

sont plutôt l'apanage de laboratoires spécialisés, dans le cadre de recherches cliniques ou lors de tests de provocation. Encore plus spécialisées sont des techniques d'immunomarquage des empreintes conjonctivales, permettant d'analyser le niveau d'expression de marqueurs inflammatoires variés (molécules d'adhésion, chimiokines, interleukines, ...), pour l'heure réservées à la recherche;

- Le **test de provocation** allergénique conjonctivale est ce qui se rapproche le plus d'une preuve diagnostique de l'allergie. Sa pratique est courante dans certains centres, mais sa généralisation est freinée par la durée du test et l'absence de cotation actuelle.

### Moyens thérapeutiques

Le bilan diagnostique permet idéalement de rassembler assez d'arguments pour pouvoir proposer un traitement antiallergique adapté, combinant certains des moyens suivants:

- l'**éviction allergénique** garde toujours sa place lorsqu'elle est possible; elle est irremplaçable en cas d'allergie de contact;
- des **mesures générales** sont très souvent souhaitables si l'on veut obtenir une efficacité optimale des autres moyens thérapeutiques: lunettes de protection (ultraviolets, poussières), lavages oculaires, traitement des pathologies associées (sécheresse +++).
- les **traitements médicamenteux locaux** de première intention sont les antidégranulants et les antihistaminiques, en préférant toujours les formes sans conservateur; les anti-inflammatoires non stéroïdiens semblent moins efficaces, et les vasoconstricteurs sont à proscrire en raison de leurs risques iatrogènes (dépendance, rebond). Les corticoïdes restent irremplaçables dans certaines situations sévères, mais ne doivent être utilisés qu'à bon escient et sous surveillance ophtalmologique stricte à cause de leurs effets secondaires. Enfin, la ciclosporine en collyre permet régulièrement de sauver la situation dans certains cas critiques. A l'avenir, il est probable que d'autres armes viendront enrichir notre panoplie (mitomycine C, tacrolimus, antileucotriènes, anti-IgE...);
- les **traitements médicamenteux généraux** restent également très utilisés, puisque les antihistaminiques généraux sont très efficaces dans les conjonctivites aiguës. Il est plus rare d'avoir recours aux corticoïdes per os, et encore plus aux immunosuppresseurs;
- la **désensibilisation spécifique** représente le deuxième grand volet du traitement après la pharmacopée. Elle doit respecter les règles habituelles en la matière, notamment la pertinence de l'allergène utilisé, et la bonne coopération du patient. Elle peut être pratiquée par les voies sous-cutanée ou sublinguale. Certains expérimentent également la voie conjonctivale. Son indication ne pose pas de problème dans les formes cliniques les plus fréquentes des allergies conjonctivales, mais elle est controversée dans les formes plus graves (kératoconjonctivites vernale et atopique);
- les **complications** des allergies graves peuvent nécessiter des traitements particuliers: cicatrisants, voire lentille de contact en cas d'atteinte cornéenne; cryothérapie ou greffe de muqueuse pour lutter

contre des pavés de vernal trop exubérants; photokératectomie thérapeutique au laser excimer, greffe cornéenne lamellaire pour atténuer ou supprimer une cicatrice cornéenne.

Pour conclure, insistons encore sur la notion que l'efficacité du traitement est liée à la fiabilité du diagnostic: cette dernière dépend souvent d'un bilan étiologique réalisé de manière très méthodique.

#### Bibliographie

1. Hellebois L. Allergies oculaires. In Vervloet D, Magnan A. Traité d'Allergologie. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 2003, p 705-23.
2. Abelson MB. Allergic diseases of the eye. WB Saunders, Philadelphia, 2000.
3. Baudouin C. Apport des empreintes conjonctivales dans les pathologies de surface. Réflexions Ophtalmologiques 2003;65:7-11.

## Premiers pas dans la maladie allergique

### Asthme du nourrisson et remodelage précoce: de la bronchiolite à l'asthme

Pierre Scheinmann, Nhân Pham Thi

Necker Enfants Malades, Paris

Un des problèmes essentiels de la pneumologie pédiatrique est de déterminer quels nourrissons siffleurs sont susceptibles de devenir des enfants (et des adultes) asthmatiques et parmi ceux-là, quels sont ceux à risque d'asthme grave et donc de syndrome obstructif persistant.

Le travail de Martinez *et al* avait montré que les enfants siffleurs précoces et persistants avaient des fonctions respiratoires normales à un an mais détériorées à 6 ans. Des phénomènes inflammatoires chroniques mais sous-estimés étaient incriminés. L'importance de l'atopie et de l'asthme maternel était bien mise en évidence (1).

Le travail de C Delacourt *et al* montre qu'environ 40% des nourrissons siffleurs continuent à siffler à 5 ans. Les siffleurs permanents ont dès 18 mois un score clinique plus élevé et un syndrome obstructif fonctionnel. Il existe un terrain familial atopique et, à 4 et 5 ans, l'enquête allergologique est positive une fois sur deux. Surtout à ces âges, l'hyperréactivité bronchique (HRB) est supérieure à celle des enfants asymptomatiques et le syndrome obstructif (résistances pléthysmographiques) se confirme (2). Cette obstruction bronchique a été également démontrée par Lowe *et al* chez des nourrissons siffleurs âgés de 3 ans (3).

Il est vraisemblable que l'inflammation chronique des voies aériennes contribue à cette obstruction persistante. Cependant, l'inflammation du nourrisson est différente de celle du grand enfant. Chez le nourrisson, les polynucléaires neutrophiles semblent jouer un rôle essentiel. Les lavages alvéolaires du nourrisson siffleur persistant

(étiqueté asthme grave du nourrisson) montrent l'absence d'éosinophiles contrastant avec de concentrations accrues d'ECP dans les surnageants. Les macrophages alvéolaires restent activés et sécrétant en période asymptomatique. Les corticoïdes inhibent mieux la voie de la cyclo-oxygénase que celle de la lipoxigénase.

Les corticoïdes inhalés restent la seule piste actuellement disponible pour maîtriser les symptômes en luttant contre l'inflammation. On connaît leurs limites sur les polynucléaires neutrophiles et sur les leucotriènes. En pratique, les corticoïdes sont surtout actifs chez des nourrissons à terrain atopique et symptomatologie sévère (4).

Cependant, on ne sait pas si une corticothérapie même précoce peut empêcher les phénomènes de remodelage des voies aériennes. On ne connaît pas la durée de traitement qui serait nécessaire. En période de rémission chez le jeune adulte, ce remodelage existe comme sont présents des signes histologiques d'inflammation. Il est vraisemblable que les phénomènes de remodelage surviennent relativement tôt dans la vie. Les enfants atteints d'asthme grave et précoce tendent à rester dans "leur couloir" et à garder à l'âge adulte un syndrome obstructif. Il est possible que cette obstruction mérite d'être documentée tôt dans la vie; l'exploration fonctionnelle respiratoire n'est peut-être pas suffisante: l'apport de la tomodynamométrie mérite d'être confirmé: les premiers résultats montrent dans l'asthme chronique et/ou difficile à traiter des images d'emphysème et d'épaississement bronchique témoignant d'un remodelage précoce (5).

L'idéal serait de réussir la prévention en particulier primaire. On sait que ce n'est pas une tâche facile en ce qui concerne les allergènes ni en ce qui concerne le tabac, principal polluant environnemental, facteur de récurrence de l'asthme à l'âge adulte et artisan du déclin respiratoire accéléré (6, 7).

#### Références

1. Martinez FD, et al. N Eng J Med 1995;332:133-8.
2. Delacourt C, et al. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1832-6.
3. Lowe L, et al. Lancet 2002;359:1904-8.
4. Scheinmann P, et al. in Traité d'Allergologie, Vervloet D, Magnan A. Flammarion 2003.
5. Marchac V, et al. AJR 2002;179:1245-52.
6. Rancé F, et al. Arch Pediatr;2003;10:232-7.
7. Platts-Mills TAE. N Eng J Med 2003;349:207-8.

## Hygiène et allergie

Erika von Mutius

Dr von Haunersche Kinderklinik, Munich, Allemagne

Le rôle que jouent les infections dans le développement de l'atopie et de l'asthme infantile est toujours controversé. Il y a quelques années, il était communément admis que les infections respiratoires durant l'enfance augmentaient le risque de voir apparaître un asthme. Néanmoins, des données épidémiologiques récentes suggèrent que les infections jouent un rôle plus complexe et potentiellement protecteur.

Les résultats d'études récentes soutiennent l'hypothèse d'un rôle protecteur des infections précoces sur le développement de l'asthme dans l'enfance. Une étude réalisée en Italie du Sud, auprès de militaires, a retrouvé une plus faible prévalence de l'atopie et de l'asthme allergique chez les sujets ayant une sérologie positive pour l'hépatite A, la toxoplasmose ou *Helicobacter pylori*, par

rapport à ceux ayant des sérologies négatives. De plus une relation dose-réponse était observée; plus les infections orofécales étaient fréquentes, et plus la prévalence de l'asthme allergique était faible. Deux études ont démontré que les enfants en garderie avant l'âge de 6 ou 12 mois ont une diminution du risque d'atopie et de sifflements en âge scolaire et à l'adolescence.

Récemment, un effet protecteur significatif a été trouvé dans les milieux ruraux chez les enfants élevés dans une ferme. Plusieurs chercheurs ont observé que le contact fréquent avec les troupeaux semblait expliquer l'effet protecteur de la vie à la ferme. En outre, une relation dose-réponse inverse entre exposition aux animaux de la ferme et prévalence de maladies atopiques a été constatée chez les enfants d'agriculteurs en Bavière. Il a également été montré que l'effet protecteur lié au contact avec les troupeaux n'était pas limité aux enfants élevés à la ferme. Les enfants ne vivant pas à la ferme mais ayant des contacts fréquents avec les animaux de la ferme, par l'intermédiaire de leurs proches, semblent bénéficier d'une protection significative contre le développement de l'atopie. Les effets les plus marqués se retrouvent lorsque l'exposition aux étables et au lait de ferme intervient durant la première année de la vie, ce qui montre à nouveau l'importance du "timing" de l'exposition environnementale.

Ces résultats laissent penser que des facteurs prévalant dans les étables, et probablement également dans les maisons des familles de fermiers confèrent la protection. Un facteur possible parmi d'autres est l'exposition aux produits bactériens comme les endotoxines des bactéries gram négatives et le LPS, un composant de l'endotoxine, dans les étables. Non seulement dans les étables les concentrations d'endotoxine sont augmentées, mais aussi dans les matelas des enfants de fermiers. Ces taux d'endotoxines sont associés à une diminution des prévalences de l'atopie, du rhume de foin et de l'asthme atopique infantiles. Par contre, les sifflements non-allergiques ont été positivement reliés aux concentrations d'endotoxine, confirmant les résultats d'études expérimentales démontrant que, chez les souris et les rats, l'endotoxine peut augmenter la réactivité bronchique si les animaux n'ont pas été soumis à un protocole sensibilisant avant l'exposition à l'endotoxine.

Il semble vraisemblable que les taux d'endotoxine n'expliquent pas tous les effets protecteurs du milieu fermier. Dans un modèle statistique multivarié le séjour dans les étables et la consommation de lait cru dans la première année de vie restent des facteurs protecteurs significatifs même après l'ajustement du modèle avec les taux d'endotoxine. Par ailleurs, l'expression génétique des récepteurs "Toll-like", en particulier du TLR2, qui entre autre fixe les composants des bactéries gram positives, était élevée parmi les enfants fermiers.

#### Références

1. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S, Carr D, Schierl R, Nowak D, von Mutius E and the ALEX Study Team. Early life exposure to farming provides protection against the development of asthma and allergy. Lancet 2001;358:1129-33.
2. Lauener R, Birchler T, Adamski J, Braun-fahrlander C, Bufe A, Herz U, Holst O, von Mutius E, Nowak D, Riedler J, Waser M, Sennhauser FH and the ALEX Study Team. Expression of CD14 and Toll-like receptor 2 differs between farmer's and non-farmer's children: a role for the innate immune system in the pathogenesis of allergic diseases? Lancet 2002;360:465-6.
3. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, Maisch S, Carr D, Gerlach F, Bufe A, Lauener RP, Schierl R, Renz H, Nowak D, von Mutius E and the ALEX-team. Environmental exposure to endotoxin, atopy and asthma in school-aged children. NEJM 2002;347:869-77.