



# Progression des maladies allergiques : impact du mode de vie et de l'environnement, prise en charge et rôle du pharmacien

Fatima-Zahra Lakhbab

## ► To cite this version:

Fatima-Zahra Lakhbab. Progression des maladies allergiques : impact du mode de vie et de l'environnement, prise en charge et rôle du pharmacien . Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01568010

**HAL Id: dumas-01568010**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01568010>**

Submitted on 24 Jul 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE PRÉSENTÉE  
POUR OBTENIR LE GRADE DE  
**DOCTEUR DE**  
**L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

UFR des Sciences Pharmaceutiques

Pharmacie Officine

Par Fatima-Zahra LAKHBAB

**Progression des maladies allergiques : impact du mode de  
vie et de l'environnement, prise en charge et rôle du  
pharmacien**

Sous la direction de : Maria MAMANI-MATSUDA

Soutenue le 29/06/2017

Membres du jury :

Mme Ohayon-Courtes Céline  
Mme Mamani-Matsuda Maria  
Mme Barron Emmanuelle  
Mme Dulin Jacqueline

Professeur (Université de Bordeaux)  
Maître de conférences (Université de Bordeaux)  
Maître de conférences (Université de Bordeaux)  
Pharmacien d'officine

Président  
Directeur de thèse  
Examineur  
Examineur

**Titre : Progression des maladies allergiques : impact du mode de vie et de l'environnement, prise en charge et rôle du pharmacien.**

**Résumé :**

Depuis la fin du XXème siècle, la prévalence des maladies allergiques a montré une tendance continue à la hausse de sorte que l'asthme, la rhinite allergique, la dermatite atopique et les allergies alimentaires sont actuellement des maladies chroniques courantes dans les sociétés occidentales et occidentalisées ("*westernized societies*"). L'augmentation des allergies alimentaires, contrairement aux allergies respiratoires, ne s'est faite que plus récemment. Dans les pays en développement, qui jusqu'à peu de temps encore étaient "épargnés" par les maladies allergiques, caractéristiques des sociétés occidentales et des "temps modernes", on assiste actuellement à une hausse sans précédent des allergies, notamment respiratoires. Pour expliquer cette progression des allergies à travers le monde, dans les pays industrialisés mais également dans les pays en développement, plusieurs facteurs relatifs à l'évolution du mode de vie et de l'environnement ont été évoqués.

**Mots clés :**

allergies, environnement, mode de vie, prévalence

---

**Title: The rising trends in allergic diseases: impact of lifestyle and environment, management and role of the pharmacist in managing allergic diseases.**

**Abstract:**

Since the end of the 20th century, the prevalence of allergic diseases has shown an upward trend so that asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and food allergies are currently common chronic diseases in western and westernized societies. The increase in food allergies, unlike respiratory allergies, has only occurred more recently. In developing countries, which until recently were "spared" by allergic diseases, characteristic of western societies and "modern times", there is an unprecedented increase in allergies, particularly respiratory allergies. To explain this increase in allergies worldwide, in industrialized countries but also in developing countries, several factors related to changes in lifestyle and environment were discussed.

**Keywords:**

allergic diseases, lifestyle, rise, environment

---

## Remerciements

**À ma directrice de thèse, madame Maria Mamani-Matsuda, maître de conférences à l'Université Bordeaux 2.**

*Merci pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail ainsi qu'à votre soutien et à votre grande disponibilité tout au long de l'élaboration de cette thèse. Vos conseils et remarques m'ont permis de mener à bien ce projet. Merci également pour le travail de relecture que vous avez effectué.*

**À mon président de thèse, madame le Professeur Céline Ohayon-Courtes, Professeur à l'Université Bordeaux 2.**

*Pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.*

**À madame Emmanuelle Barron, maître de conférences à l'Université Bordeaux 2, membre du jury.**

*Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance. Merci pour avoir accepté et pris le temps de juger ce travail.*

**À madame Jacqueline Dulin, pharmacien d'officine, membre du jury.**

*Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance. Merci pour avoir accepté et pris le temps de juger ce travail.*

**Enfin les remerciements vont également à ma famille, ainsi qu'à mes proches et amis pour leur soutien au cours de l'élaboration de cette thèse, mais également au soutien apporté tout au long de ces années d'études.**

# TABLE DES MATIERES

|                                                                                                                                             |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>INTRODUCTION .....</b>                                                                                                                   | <b>7</b>  |
| <br><b>PARTIE I : Données épidémiologiques des principales maladies allergiques.....</b>                                                    | <b>8</b>  |
| I. Généralités .....                                                                                                                        | 8         |
| II. Rhinite – Conjonctivite allergique .....                                                                                                | 9         |
| 1. Données épidémiologiques – Prévalence.....                                                                                               | 9         |
| 2. Distribution .....                                                                                                                       | 11        |
| 3. Principaux allergènes en cause.....                                                                                                      | 11        |
| III. Asthme.....                                                                                                                            | 12        |
| 1. Données épidémiologiques – Prévalence.....                                                                                               | 12        |
| 2. Distribution .....                                                                                                                       | 16        |
| 3. Principaux allergènes en cause.....                                                                                                      | 16        |
| IV. Allergies alimentaires .....                                                                                                            | 16        |
| 1. Données épidémiologiques – Prévalence.....                                                                                               | 16        |
| 2. Distribution .....                                                                                                                       | 17        |
| 3. Principaux allergènes en cause.....                                                                                                      | 18        |
| V. Dermate atopique .....                                                                                                                   | 18        |
| 1. Données épidémiologiques – Prévalence.....                                                                                               | 18        |
| 2. Distribution .....                                                                                                                       | 19        |
| <br><b>PARTIE II : Physiopathologie, manifestations cliniques, diagnostic et prise en charge des principales maladies allergiques .....</b> | <b>20</b> |
| I. L'allergie .....                                                                                                                         | 20        |
| II. Les allergènes.....                                                                                                                     | 22        |
| 1. Définition .....                                                                                                                         | 22        |
| 2. Règles de nomenclature .....                                                                                                             | 23        |
| 3. Pneumallergènes.....                                                                                                                     | 24        |
| 4. Trophallergènes .....                                                                                                                    | 31        |
| 5. Autres.....                                                                                                                              | 34        |
| III. Mécanismes cellulaires et moléculaires de l'allergie .....                                                                             | 37        |
| 1. Phase de sensibilisation .....                                                                                                           | 37        |
| 2. Phase effectrice de la réaction allergique.....                                                                                          | 42        |
| IV. Physiopathologie des principales maladies allergiques .....                                                                             | 46        |

|       |                                                                     |    |
|-------|---------------------------------------------------------------------|----|
| 1.    | Rhinite allergique .....                                            | 46 |
| 2.    | Conjonctivite allergique.....                                       | 47 |
| 3.    | Asthme allergique.....                                              | 48 |
| 4.    | Allergie alimentaire .....                                          | 50 |
| 5.    | Dermatite atopique .....                                            | 52 |
| 6.    | Anaphylaxie .....                                                   | 53 |
| V.    | La marche atopique .....                                            | 54 |
| VI.   | Manifestations cliniques des principales maladies allergiques ..... | 55 |
| 1.    | Rhinite allergique .....                                            | 55 |
| 2.    | Conjonctivite allergique.....                                       | 55 |
| 3.    | Asthme allergique.....                                              | 55 |
| 4.    | Allergie alimentaire .....                                          | 56 |
| 5.    | Dermatite atopique .....                                            | 56 |
| 6.    | Anaphylaxie .....                                                   | 57 |
| VII.  | Démarche diagnostic des hypersensibilités allergiques.....          | 59 |
| 1.    | Interrogatoire - Anamnèse .....                                     | 59 |
| 2.    | Examen clinique .....                                               | 59 |
| 3.    | Exploration des hypersensibilités allergiques .....                 | 60 |
| VIII. | Prise en charge actuelle des maladies allergiques .....             | 65 |
| 1.    | Principe – Objectifs .....                                          | 65 |
| 2.    | Prise en charge non médicamenteuse .....                            | 65 |
| 3.    | Prise en charge médicamenteuse (pharmacothérapie) .....             | 65 |
| IX.   | Perspectives thérapeutiques .....                                   | 75 |

### **PARTIE III : Impact du mode de vie et de l'environnement sur le développement d'allergies...81**

|      |                                                                 |     |
|------|-----------------------------------------------------------------|-----|
| I.   | Terrain (Prédispositions génétiques – Histoire familiale) ..... | 81  |
| II.  | Epigénétique et allergies.....                                  | 83  |
| III. | Influence des microbiotes .....                                 | 90  |
| IV.  | Facteurs extrinsèques - Influence du mode de vie .....          | 101 |
| 1.   | Hypothèse hygiéniste.....                                       | 101 |
| 2.   | Alimentation et technologies agroalimentaires .....             | 109 |
| 3.   | Régime alimentaire et allergies .....                           | 112 |
| 4.   | Vitamine D.....                                                 | 115 |
| 5.   | Diversification alimentaire.....                                | 121 |
| 6.   | Animaux domestiques – NAC.....                                  | 125 |

|                                                                                         |                                                            |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------|
| V.                                                                                      | Facteurs extrinsèques - Influence de l'environnement ..... | 127        |
| 1.                                                                                      | Pollution extérieure .....                                 | 127        |
| 2.                                                                                      | Pollution intérieure .....                                 | 137        |
| <b>PARTIE IV : Rôle du pharmacien dans l'accompagnement du patient allergique .....</b> |                                                            | <b>145</b> |
| I.                                                                                      | Education thérapeutique du patient allergique .....        | 145        |
| II.                                                                                     | Optimisation de l'observance .....                         | 148        |
| III.                                                                                    | Lutte contre la corticophobie .....                        | 149        |
| IV.                                                                                     | Conseils et prévention .....                               | 150        |
| V.                                                                                      | Connaissance des facteurs aggravants .....                 | 152        |
| VI.                                                                                     | Thermalisme et allergies .....                             | 153        |
| <b>VEILLE SCIENTIFIQUE.....</b>                                                         |                                                            | <b>157</b> |
| <b>CONCLUSION.....</b>                                                                  |                                                            | <b>158</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>                                                               |                                                            | <b>160</b> |
| <b>ANNEXE 1.....</b>                                                                    |                                                            | <b>171</b> |
| <b>ANNEXE 2.....</b>                                                                    |                                                            | <b>172</b> |

## INTRODUCTION

Depuis la fin du XX<sup>ème</sup> siècle, la prévalence des maladies allergiques a montré une tendance continue à la hausse de sorte que l'asthme, la rhinite allergique, la dermatite atopique et les allergies alimentaires sont actuellement des maladies chroniques courantes dans les sociétés occidentales et occidentalisées ("*westernized societies*"). L'augmentation des allergies alimentaires, contrairement aux allergies respiratoires, ne s'est faite que plus récemment. Ainsi, après la première vague des allergies respiratoires, on assiste actuellement à la vague des allergies alimentaires dans les pays industrialisés. Dans les pays en développement, qui jusqu'à peu de temps encore étaient "épargnés" par les maladies allergiques, caractéristiques des sociétés occidentales et des "temps modernes", on assiste actuellement à une hausse sans précédent des allergies, notamment respiratoires. Pour expliquer cette progression des allergies à travers le monde, dans les pays industrialisés mais également dans les pays en développement, plusieurs facteurs relatifs à l'évolution du mode de vie et de l'environnement ont été évoqués. Les maladies allergiques sont des maladies multifactorielles résultant d'interactions complexes entre facteurs génétiques (terrain atopique) et facteurs environnementaux. Bien que la composante génétique soit forte, celle-ci ne permet pas d'expliquer l'augmentation des allergies sur une période de temps aussi courte. En effet, la survenue de modifications génétiques en l'espace de quelques décennies est peu probable. En revanche, l'évolution des modes de vie, le changement des habitudes alimentaires, l'hygiénisation croissante de nos sociétés, le changement climatique, la pollution du milieu intérieur et extérieur, le tabagisme, sont autant de facteurs susceptibles d'expliquer en partie l'augmentation des maladies allergiques. Ainsi, l'évolution de la prévalence des maladies allergiques semble avoir suivi l'évolution des modes de vie et de l'environnement.

L'objectif de cette thèse a été d'analyser les principaux facteurs susceptibles d'avoir une influence sur le développement des maladies allergiques. La première partie traitera des données épidémiologiques concernant les maladies allergiques abordées : asthme, rhinite et conjonctivite allergique, dermatite atopique et allergie alimentaire. Dans une seconde partie seront évoqués la physiopathologie, la clinique, le diagnostic et la prise en charge des maladies allergiques. La troisième partie s'intéressera au thème central de cette thèse à savoir l'impact du mode de vie et de l'environnement sur le développement d'allergies. Enfin, la quatrième partie abordera le rôle du pharmacien dans la prise en charge des maladies allergiques.



## PARTIE I : Données épidémiologiques des principales maladies allergiques

### I. Généralités

Avec une augmentation qualifiée "d'épidémique" par l'EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) au cours des 60 dernières années, les maladies allergiques affectent aujourd'hui la vie de plus d'un milliard de personnes dans le monde. Leur prévalence devrait atteindre jusqu'à 4 milliards en 2050, selon les estimations de l'EAACI. (1) De même, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime qu'en 2050, la moitié de la population mondiale sera concernée par l'allergie. L'OMS place les allergies au 4<sup>ème</sup> rang des maladies chroniques dans le monde après le cancer, les maladies cardiovasculaires et le sida. (2)

L'Organisation mondiale de l'allergie (WAO) estime entre 10 et 40% la prévalence globale de l'allergie selon les pays. (3) En Europe, environ 150 à 200 millions de personnes ont une allergie, soit près de 40% de la population. (4-6) Selon l'EAACI, 25% des enfants en âge scolaire en Europe souffrent d'allergie. (7) L'EFA (*European federation of allergy and airways diseases patients associations*) estime qu'en 2025, si la situation ne change pas, 1 personne sur 2 en Europe sera atteinte d'allergie. (8) En France, selon le dernier rapport de l'association Asthme et Allergies, publié en mars 2017 à l'occasion de la journée française de l'allergie, 25% de la population française souffrirait d'allergies respiratoires. D'autre part, selon ce même rapport, 30% de la population française serait affectée par une maladie allergique, contre seulement 2-3% il y a 50 ans (Fig.1). (2)



Figure 1. Epidémiologie de l'allergie en France. (2)

Au cours des 50 à 60 dernières années la prévalence de l'asthme, de la rhinite allergique et de la dermatite atopique, a augmenté dans de nombreux pays occidentaux. Actuellement la prévalence de ces maladies semble se stabiliser et avoir atteint un plateau dans certains pays

industrialisés. En revanche dans les pays en voie de développement, et en particulier dans les zones urbaines, où la hausse des allergies n'a été décrite que plus récemment, la prévalence continue de progresser. L'allergie alimentaire, semble avoir augmenté que plus récemment au cours des 10 à 20 dernières années, notamment dans les pays industrialisés. Ainsi, dans les pays occidentaux après la vague des allergies respiratoires, on assisterait actuellement à la vague des allergies alimentaires. (2, 7, 9)

## **II. Rhinite – Conjonctivite allergique**

### **1. Données épidémiologiques – Prévalence**

#### **International**

La rhinite allergique représente un problème de santé publique mondial qui affecterait 10 à 30 % des adultes et jusqu'à 40% des enfants. (3) Ces données sous-estiment probablement le nombre de sujets atteints de rhinite allergique dans le monde, car de nombreuses personnes ne reconnaissent pas la rhinite comme maladie en tant que telle, et la prévalence de cette pathologie est en augmentation. (3, 10) Historiquement, l'impact sanitaire et économique de la rhinite allergique a été sous-estimé, et ce n'est que récemment que la rhinite a été reconnue comme un problème de santé publique majeur avec des proportions épidémiques. (11) A la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle la rhinite allergique est devenue une maladie courante en Europe et en Amérique du Nord. Bien que courante, à cette époque sa prévalence était encore faible et ce n'est qu'au cours des 50 dernières années qu'elle a considérablement augmenté. Actuellement dans les pays à forte prévalence, essentiellement des pays industrialisés, la prévalence de la rhinite allergique semble avoir atteint un plateau. En revanche dans les pays en développement où la hausse a été plus tardive, sa progression continue. (12)

L'initiative ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) estimait en 2008, à plus de 500 millions le nombre de personnes souffrant de rhinite allergique dans le monde. La répartition était la suivante : plus de 100 millions en Europe et Amérique du Nord, plus de 150 millions en Asie-Pacifique, plus de 100 millions en Inde, Pakistan et pays voisins, plus de 75 millions en Amérique Centrale et du Sud, plus de 30 millions en Afrique et enfin plus de 50 millions de personnes dans le reste des pays. (12)

L'étude internationale ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), dont l'un des objectifs a été de mieux connaître la prévalence des maladies allergiques dans le monde, a permis d'obtenir des données épidémiologiques sur l'asthme, la rhinite allergique et

la dermatite atopique. (13) Menée dans 56 pays à travers le monde, elle a permis d'avoir une vision globale, approximative, de la prévalence de rhinite allergique chez deux groupes de population : les enfants de 13-14 ans, et les enfants de 6-7 ans. (14)

La phase I de cette étude menée entre 1994-1995 a montré, sur la base des résultats obtenus à partir de questionnaires, une grande variation de la prévalence selon les pays, chez les deux groupes d'âge étudiés. La prévalence de rhinoconjonctivite variait de 0.8 à 14.9% chez les 6-7 ans, et de 1.4% à 39.7% chez les 13-14 ans. Les taux les plus faibles étaient notamment observés en Europe de l'Est, en Indonésie, et les taux les plus forts en Australie, Nouvelle-Zélande, Royaume-Unis, entre autres. (12, 14)

La phase III de cette même étude, qui a été une répétition de l'étude de phase I après plus de 5 ans, entre 2001-2003, a permis d'évaluer l'évolution de la prévalence dans les mêmes centres ayant participé à la phase I. De nouveaux pays, essentiellement en développement, ont également été inclus au cours de cette phase, rapportant à 98 le nombre total de pays ayant participé à la phase III. Les résultats de la phase III ont montré que dans de nombreux pays en développement, la prévalence de la rhinite allergique, et des autres maladies allergiques étudiées (asthme, dermatite atopique), a eu tendance à augmenter. Autre fait intéressant, dans les pays où la prévalence d'allergies respiratoires rapportée à l'issue de la phase I était faible, l'augmentation a été significative, et à l'inverse, dans les pays où elle était élevée, la prévalence est restée stable, pratiquement inchangée. (12, 14) Globalement, à l'échelle mondiale, la prévalence de rhinoconjonctivite était de 8.5% chez les 6-7 ans (avec des variations allant de 4.2 à 12.7%) et de 14.6% chez les 13-14 ans (avec des variations allant de 1.0 à 45.1%) (ISAAC III). (15)

L'étude ISAAC, première en son genre, a permis de cartographier à l'échelle mondiale la prévalence d'asthme, de rhinoconjonctivite et de dermatite atopique à travers 98 pays impliquant plus de 1 187 400 enfants et adolescents. (12, 14, 15)

D'autre part, les différences majeures de prévalence entre les pays ayant participé à cette étude ont conduit à supposer une contribution probable de facteurs environnementaux pour expliquer cette différence.

### **Europe**

Dans une étude publiée en 2004, la prévalence de la rhinite allergique a été estimée à environ 25% sur la population générale en Europe. Chez l'adulte la prévalence variait de 17% (Italie)

à 28.5% (Belgique). (12) L'étude sur la santé respiratoire dans la Communauté européenne (European Community Respiratory Health Survey – ECRHS) a établi que la prévalence de la rhinite allergique était d'environ 21% avec des taux allant d'environ 4.5% à environ 30%, au début des années 2000. (3)

### **France**

En France la prévalence de la rhinite allergique dans la population générale est estimée entre 20 à 30%. (16) La fréquence de rhinite allergique aurait été multipliée par quatre au cours des 30 dernières années. (17) Les résultats de l'enquête INSTANT de 2006, rapportent sur un échantillon représentatif de la population générale adulte française (10 038 sujets) une prévalence de rhinite allergique d'environ 30%, avec une variabilité interrégionale. Les prévalences les plus élevées ont été rapportées chez les sujets les plus jeunes (18-35 ans), et chez les femmes. (18) L'association Asthme et Allergies estime que 15 à 20% des enfants en France souffrent de rhinite et de conjonctivite allergique. (2)

## **2. Distribution**

La conjonctivite allergique saisonnière et la conjonctivite allergique perannuelle sont des affections touchant principalement l'adulte jeune. Leur prévalence est légèrement plus élevée chez les hommes. (19)

La prévalence de la rhinite allergique saisonnière est plus élevée chez les enfants et les adolescents que chez les adultes. En revanche, la rhinite allergique perannuelle semble être plus fréquente chez les adultes. (12) Chez les enfants, les garçons sont plus fréquemment touchés par la rhinite allergique que les filles, chez les adultes la répartition homme-femme est à peu près égale. (3)

## **3. Principaux allergènes en cause**

Les symptômes de rhinite allergique et de conjonctivite allergique peuvent être saisonniers ou perannuels selon le ou les allergènes en cause, et selon l'exposition à ces allergènes. (11) Les pneumallergènes sont les plus souvent impliqués dans la rhinite allergique et la conjonctivite allergique. Les pneumallergènes du milieu extérieur (pollens, moisissures...) sont essentiellement impliqués dans la rhinite allergique saisonnière, et ceux du milieu intérieur (acariens, squames/poils d'animaux...) dans la rhinite allergique perannuelle. (12)

### **III. Asthme**

#### **1. Données épidémiologiques – Prévalence**

##### **International**

L'asthme touche plus de 300 millions d'individus dans le monde. C'est un problème de santé publique majeur qui concerne toutes les classes d'âge, avec une prévalence croissante dans de nombreux pays. (20) L'OMS estime qu'en 2025, avec les tendances actuelles, plus de 400 millions de personnes seront asthmatiques. (3) En effet, l'asthme est un problème de santé publique pour tous les pays, indépendamment de leur niveau de développement. (21) L'asthme est une maladie hétérogène comportant divers types, dont l'asthme allergique qui est le plus commun. L'asthme allergique débute souvent dans l'enfance et est généralement associé à des antécédents personnels ou familiaux de maladies allergiques telles que la dermatite atopique, la rhinite allergique ou l'allergie alimentaire. (22) Pour environ 80% des personnes souffrant d'asthme, les allergies sont une cause contributive. (23)

A l'échelle mondiale, dans la population des 13-14 ans la prévalence moyenne de l'asthme est estimée à 14% environ, et dans la population des 6-7 ans à 11.7% (ISAAC III). (15) La prévalence de l'asthme chez les enfants et adolescents varie significativement en fonction des régions du monde considérées. Les plus fortes prévalences (>20%) sont généralement observées en Amérique latine, dans les pays anglophones de l'Australasie, en Europe de l'Ouest, en Amérique du Nord ainsi qu'en Afrique du Sud. Les prévalences les plus faibles (<5%) sont observées dans le sous-continent indien, en Asie pacifique, en méditerranée orientale et en Europe du Nord et de l'Est. En Afrique la prévalence varie autour de 10 à 20%. La prévalence de l'asthme chez l'adulte et la personne âgée est moins connue, en raison d'un manque de données épidémiologiques chez ces populations, et de la difficulté de distinguer l'asthme des autres pathologies respiratoires telle que la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) chez les personnes plus âgées. (24)

Si la prévalence des symptômes d'asthme tend à se stabiliser voir à diminuer en Europe de l'Ouest, elle continue d'augmenter dans les régions où elle y était faible auparavant : en Afrique, Asie, Europe de l'Est, par exemple. (25)

##### **Europe**

En Europe environ 30 millions d'enfants et d'adultes de moins de 45 ans sont asthmatiques. (23) Dans la plupart des pays européens, la prévalence de l'asthme a considérablement

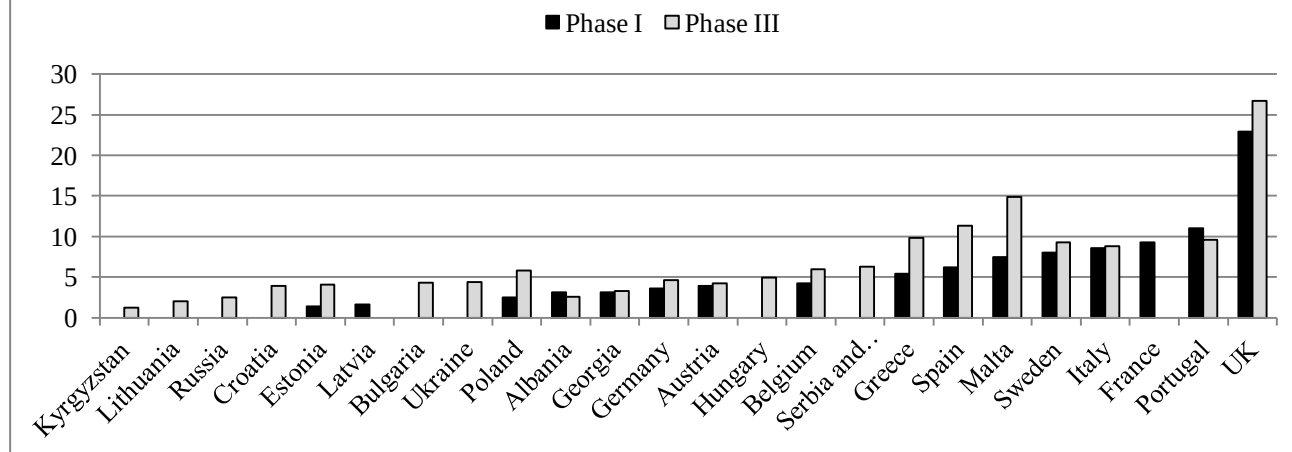
augmenté entre 1950 et 2000. En Europe de l'Ouest, où l'augmentation a été initialement plus marquée, la prévalence de l'asthme semble actuellement se stabiliser dans de nombreux pays. Bien que l'asthme ait été historiquement plus répandu dans l'Ouest de l'Europe, la différence Est/Ouest tend actuellement à diminuer à mesure que les taux augmentent à l'Est et se stabilisent à l'Ouest. (26)

Chez l'enfant, la prévalence de l'asthme en Europe a principalement augmenté dans la seconde moitié du XXème siècle. Ceci a notamment été illustré par des études sur l'asthme chez les écoliers en Norvège, qui ont montré une augmentation de la prévalence, passant de 0,4% en 1948, à 12,3% au milieu des années 1990, et 20% dans une étude réalisée en 2004, bien que l'étude la plus récente, réalisée en 2008, ait montré une diminution à 17,6%. (26)

Dans l'étude ISAAC de phase I, la prévalence la plus élevée de l'asthme chez l'enfant en Europe a été observée dans les îles britanniques. La prévalence allait de 1,6% en Albanie à 20,7% au Royaume-Uni chez le groupe des 13-14 ans ; et de 1,4% en Estonie à 22,9% au Royaume-Uni chez le groupe de 6-7 ans. Les taux étaient croissants en allant d'Europe de l'Est vers l'Ouest (Fig. 2). Toutefois, cette différence Est-Ouest a diminué au cours du temps avec une augmentation relative de la prévalence en Europe de l'Est par rapport à l'Ouest. La phase III de cette étude a montré une tendance globale à l'augmentation de la prévalence d'asthme dans les différents pays d'Europe. (26)

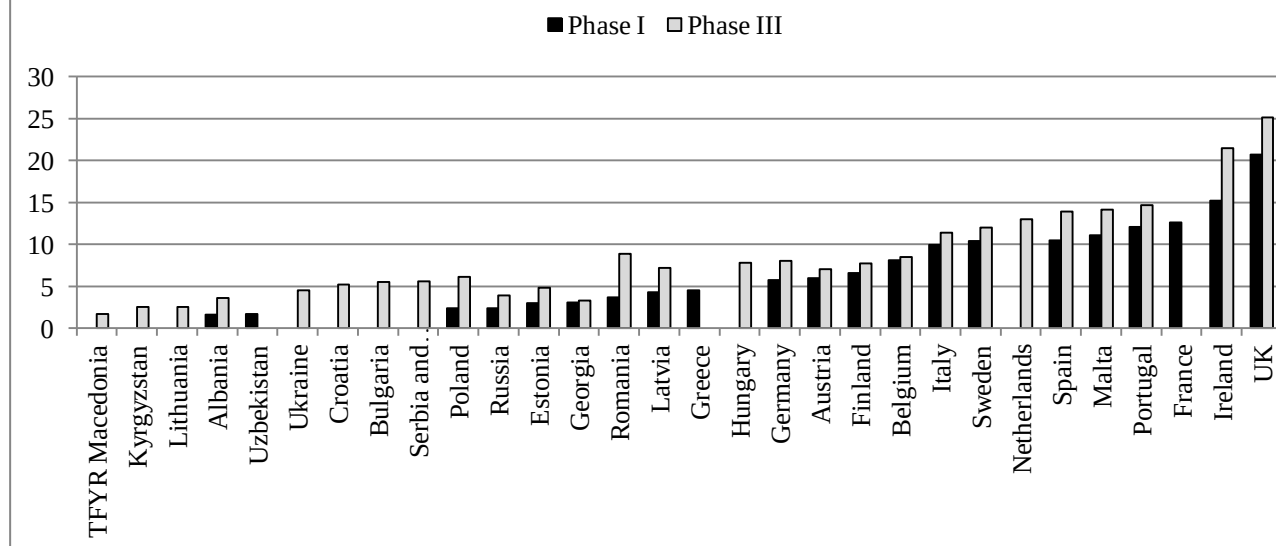
## Prevalence of asthma ever in 6-7 year old children.

### ISAAC Phase I and Phase III data



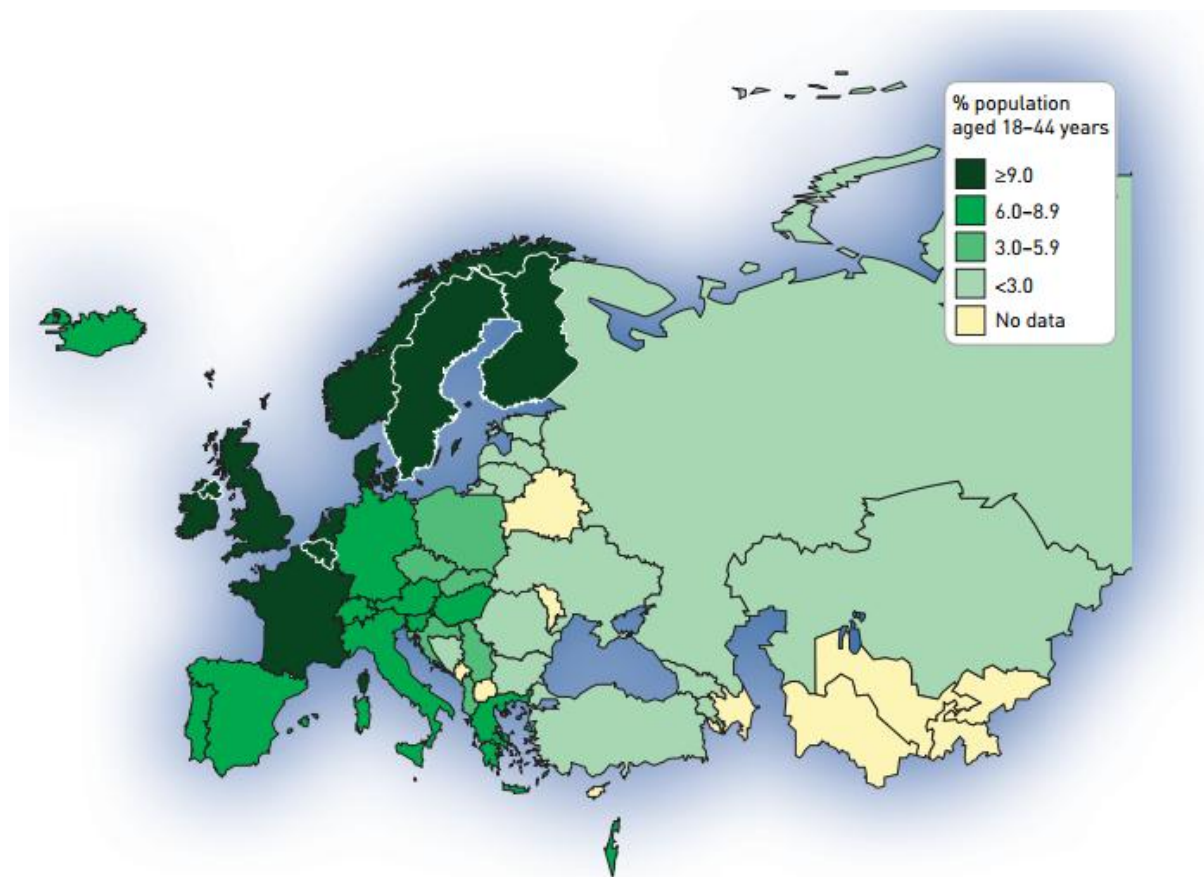
## Prevalence of asthma ever in 13-14 year old children.

### ISAAC Phase I and Phase III data



**Figure 2.** Prévalence de l'asthme chez les enfants de 6-7 ans et de 13-14 ans en 1997 (phase I) et 2002-2003 (phase III), en Europe. (Etude ISAAC). (26)

Chez l'adulte, dans la plupart des pays européens la prévalence de l'asthme a principalement augmenté entre 1950 et 2000. Les taux d'asthme ont tendance à être plus élevés dans les pays du nord et de l'ouest où la prévalence pourrait être supérieure à 10%, le Royaume-Uni et l'Irlande ayant des taux d'asthme parmi les plus élevés au monde (Fig. 3). (26)



**Figure 3.** Prévalence estimée de l'asthme chez les adultes âgés de 18 à 44 ans (Données de l'Organisation mondiale de la santé, Enquête mondiale sur la santé, 2002-2004). (26)

### France

En France on estime à plus de 4 millions le nombre de personnes asthmatiques, dont 400 000 ont un asthme sévère (soit 10%). (2, 27)

Dans le but d'évaluer la prévalence de l'asthme chez l'enfant en France, depuis 2012 une enquête nationale est réalisée tous les deux ans en milieu scolaire, alternativement dans 3 niveaux scolaires : maternelle, CM2 et troisième. Les données de cette enquête indiquent une prévalence de l'asthme allant de 10 à 16 %, selon le niveau scolaire. (28) Selon l'association Asthme et Allergies, 7 à 10% des enfants seraient asthmatiques en France. (2)



Chez l'adulte, la prévalence de l'asthme en France métropolitaine a été estimée à environ 5.8% en 1998, 6.7% en 2006, et 7.6% en 2012 par l'enquête ESPS (Enquête sur la Santé et la Protection Sociale). On constate donc une tendance à la progression de l'asthme sur cette période 1998-2012. (29)

## **2. Distribution**

L'asthme allergique commence le plus souvent dans l'enfance et est associé à un terrain atopique (antécédent personnel de maladie allergique, famille atopique). (22) L'asthme est la maladie chronique la plus courante chez l'enfant. (8)

Dans l'enfance, le sexe masculin est un facteur de risque d'asthme. Avant l'âge de 14 ans, la prévalence de l'asthme est presque deux fois plus importante chez les garçons que chez les filles. Cet écart tend à se réduire avec l'âge, avec une inversion des tendances à l'âge adulte : la prévalence de l'asthme devient plus importante chez les femmes que chez les hommes. (25) De même, chez les sujets âgés l'asthme est plus fréquent chez les femmes que chez les hommes. (24)

## **3. Principaux allergènes en cause**

Les pneumallergènes sont les principaux allergènes responsables d'asthme allergique, et notamment ceux du milieu intérieur : acariens, squames/poils d'animaux, blattes...(12)

## **IV. Allergies alimentaires**

### **1. Données épidémiologiques – Prévalence**

#### **International**

L'allergie alimentaire est une maladie en pleine expansion. Il est généralement admis que l'allergie alimentaire affecte environ 2.5% de la population mondiale, avec une dispersion large des données de prévalence, allant de 1 à 10%. (30) L'Organisation mondiale de l'allergie (WAO) estime que l'allergie alimentaire pourrait toucher entre 240 à 550 millions de personnes dans le monde. Toutefois l'estimation précise de la prévalence d'allergie alimentaire est difficile à établir car seule une partie des cas d'allergies alimentaires auto-déclarés, sont de vraies allergies IgE-médiées (confirmées par le test de provocation). Ces données ne représentent donc probablement pas l'ampleur réelle du problème. (3)

La prévalence de l'allergie à l'arachide chez les enfants, semble avoir doublé en l'espace d'une dizaine d'années au Royaume-Uni, en Amérique du Nord et en Australie, et représente environ 1.8%, 1.4% et 3.0%, respectivement. L'étude australienne HealthNuts, rapporte une prévalence de l'allergie aux œufs d'environ 9%. (30)

### **Europe**

En Europe plus de 17 millions de personnes présentent une allergie alimentaire selon l'EAACI et l'EFA. (7, 8) L'EAACI estime entre 6 et 8% la prévalence de l'allergie alimentaire chez les moins de 3 ans. (7) Au cours des dix dernières années, le nombre d'enfants allergiques de moins de 5 ans a doublé, et le nombre d'hospitalisations en urgence pour cause d'anaphylaxie a été multiplié par 7, selon un rapport de l'EFA. L'augmentation des allergies alimentaires serait plus importante chez les enfants et les adolescents. (8, 31) L'Organisation mondiale de l'allergie (WAO) estime entre 11 et 26 millions le nombre de personnes en Europe souffrant d'allergie alimentaire. (3)

Une méta-analyse portant sur des études publiées entre 2000 et 2012, indique une tendance à la hausse des allergies alimentaires en Europe de façon globale. Cette méta-analyse évalue à environ 17% la prévalence cumulée d'allergie alimentaire (à un moment quelconque de la vie), et à 6% la prévalence ponctuelle (à un moment donné). (9)

La prévalence de l'allergie alimentaire est plus élevée chez les enfants que chez les adultes, et dans le Nord-Ouest de l'Europe que dans les autres régions. L'Europe du Sud semble avoir la plus faible prévalence. (9)

La prévalence des allergies au lait de vache est estimée à 0.7% en moyenne en Europe. Dans la cohorte de naissance EuroPrevall, l'incidence moyenne d'allergie aux œufs a été estimée à 1.23%. (30)

### **France**

La prévalence de l'allergie alimentaire en France est estimée à 3% environ chez l'adulte, et à près de 5% chez l'enfant. Elle est en augmentation constante. (32)

## **2. Distribution**

Les allergies alimentaires touchent particulièrement les jeunes enfants, pour lesquels la prévalence est plus élevée (5-8%) que chez les adultes (1-2%). (3) L'allergie alimentaire est

trois fois plus fréquente chez les enfants et adolescents que chez les adultes. (33) Environ 80% des nourrissons présentant une allergie alimentaire auront acquis une tolérance avant leur cinquième anniversaire, et 35% pourront développer une allergie à d'autres aliments (enfants multi- allergiques). (30)

### **3. Principaux allergènes en cause**

Les aliments les plus couramment responsables d'allergie alimentaire vraie sont : le lait, les œufs, le blé, le poisson et les noix. (30) En Europe, les allergies alimentaires les plus fréquentes chez l'enfant sont dues au lait, aux œufs et à l'arachide. (7) En France plus de 80% des allergies alimentaires de l'enfant sont dues à cinq allergènes : œufs, arachide, lait de vache, moutarde et poisson. Les fruits et légumes sont responsables des ¾ des allergies alimentaires de l'adulte en France. (34)

## **V. Dermatite atopique**

### **1. Données épidémiologiques – Prévalence**

#### **International**

Avec une prévalence globale de 2 à 5%, la dermatite atopique est l'une des dermatoses les plus fréquentes dans le monde. Chez les enfants la prévalence atteint 10% et fait de la dermatite atopique la dermatose la plus fréquente chez la population infantile (WAO). (35) L'American Academy of Dermatology (AAD) estime quant à elle que 10 à 20% des enfants, et 1 à 3% des adultes sont atteints de dermatite atopique dans le monde. (36)

L'étude internationale ISAAC de phase III a permis d'estimer à l'échelle mondiale la prévalence de dermatite atopique chez la population des 13-14 ans à 7.3%, et chez la populations des 6-7 ans à 7.9%. La prévalence variait entre les pays et à l'intérieur d'un même pays, avec une prévalence plus élevée observée en Europe du Nord. (15)

La prévalence de dermatite atopique semble avoir atteint un plateau au cours des années 2000 dans certains pays, après avoir augmenté entre 1960 et 1990. (37) Sa prévalence aurait triplé en 30 ans dans les pays industrialisés, et est de ce fait beaucoup plus fréquente de nos jours. (36, 38)

## **Europe**

Dans les pays européens, les données des études par questionnaires aboutissent à des prévalences variant de 7 à 28%. Les données issues d'études par examen médical indiquent des prévalences plus faibles variant de 6 à 16%. (37)

## **France**

La prévalence de dermatite atopique en France est estimée entre 12 à 15 % chez l'enfant. La dermatite atopique atteint 20% des enfants de moins de 7 ans, et environ 18% des enfants entre 7 et 16 ans. (38) D'après la Société française de dermatologie, la dermatite atopique toucherait plus d'un nourrisson sur 10, soit plus de 10% des nourrissons. Ce chiffre peu précis a été obtenu à partir de l'extrapolation de données de pays européens à niveau socio-économique comparable à la France. (39)

## **2. Distribution**

La dermatite atopique se développe généralement chez le nourrisson et l'enfant, mais peut persister voir apparaître parfois chez l'adolescent et l'adulte bien que cela soit plus rare. Dans 85% des cas elle survient avant l'âge de 5 ans, dans 60% des cas avant l'âge de 1 an, et dans 45% des cas au cours des 6 premiers mois de vie. (3) Dans la majorité des cas la dermatite atopique régresse spontanément vers l'âge de 5 ans. Chez environ 15% des malades la maladie pourra persister jusqu'à l'âge adulte. (87) Les filles sont légèrement plus susceptibles de développer une dermatite atopique que les garçons. (36)

## **PARTIE II : Physiopathologie, manifestations cliniques, diagnostic et prise en charge des principales maladies allergiques**

### **I. L'allergie**

#### **Définition**

Le terme "allergie" a été introduit par Clemens von Pirquet, pédiatre viennois, en 1906 pour désigner les signes et symptômes de réactivité développés par certaines personnes lorsqu'elles sont exposées à certaines substances. (40)

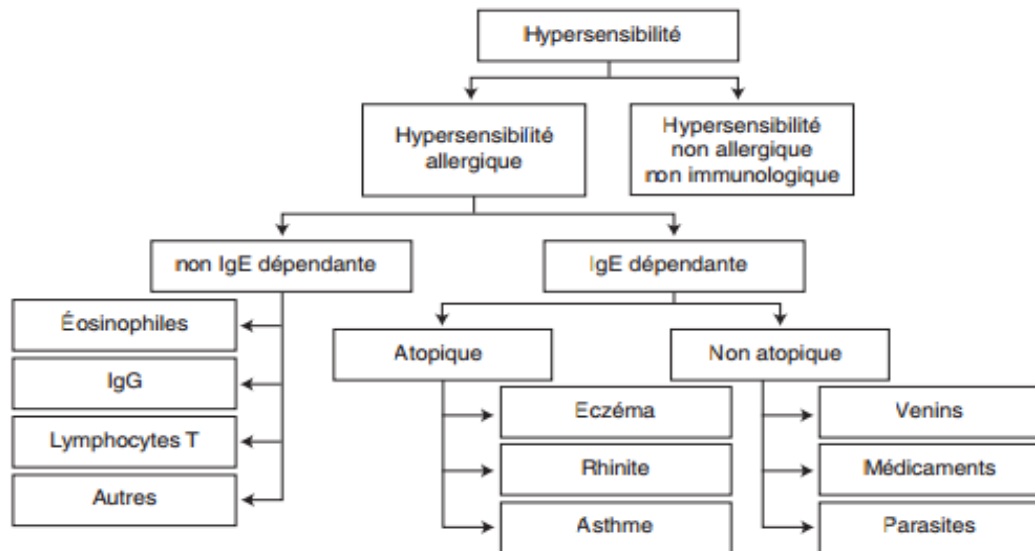
Le système immunitaire, ensemble coordonné et complexe faisant intervenir de nombreux acteurs (cellulaires, moléculaires...), a pour rôle central de protéger l'organisme contre les agents pathogènes (virus, bactéries, parasites...) et contre les modifications du soi. Dans certains cas, il arrive que celui-ci réagisse de manière excessive et inappropriée contre des antigènes inoffensifs, non-infectieux, tels que certains pollens, aliments, acariens ... On observe alors une rupture de la tolérance naturelle vis-à-vis de ces éléments étrangers à l'organisme mais bénins. (41)

Cette hyperréactivité de l'organisme à l'égard d'antigènes banals de l'environnement, médiée par des mécanismes immunologiques, définit l'allergie. On parle également de réactions "d'hypersensibilités allergiques". Ces réactions résultent d'une sensibilisation survenue lors d'une exposition préalable à un antigène chez certains individus le plus souvent atopiques. (41) L'atopie désignant la prédisposition personnelle ou familiale à devenir sensibilisé par l'intermédiaire d'immunoglobuline E spécifique, vis-à-vis d'antigènes communs de l'environnement. (42)

En 2001, l'*European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) a établi une nomenclature permettant de bien distinguer les différents types d'hypersensibilités. L'EAACI définit le terme d'hypersensibilité comme étant l'ensemble des réactions observées à l'égard de certains antigènes. Ainsi les hypersensibilités peuvent être d'origine allergique ou non-allergique ; s'il s'agit d'une hypersensibilité allergique elle peut être IgE-dépendante ou non IgE-dépendante (Fig. 4). (43)

Les réactions d'hypersensibilité allergique sont différenciées en fonction du mécanisme immunologique responsable de leur déclenchement, à savoir cellulaire ou humoral. Dans ce dernier cas il y a intervention d'anticorps (immunoglobulines). La majorité des réponses

allergiques mettent en jeu des immunoglobulines et notamment l'immunoglobuline E ou IgE. On parle alors d'hypersensibilité allergique IgE dépendante. (34)



**Figure 4.** Nomenclature des maladies allergiques proposée par l'Académie européenne de l'allergie et de l'immunologie clinique (EAACI) (44).

Les allergies médiées par les IgE sont qualifiées d'hypersensibilités de type I (classification de Gell et Coombs), ou immédiates, du fait de l'apparition rapide de symptômes (en quelques minutes) suite à l'exposition à l'antigène. C'est le cas des allergies les plus courantes telles que la rhinite allergique, l'asthme allergique, l'allergie alimentaire ou encore l'anaphylaxie. Dans d'autres cas d'allergie tels que l'eczéma allergique de contact les IgE ne jouent qu'un rôle mineur voire nul dans le déclenchement de la réaction allergique. (40)

Ainsi chez la personne préalablement sensibilisée à un antigène, appelé "allergène" car elle y devient allergique, lors de toute nouvelle exposition on observe une réaction d'hypersensibilité faisant intervenir des mécanismes immunologiques moléculaires et cellulaires. De ces mécanismes, il en résulte une inflammation à l'origine d'une symptomatologie variée pouvant se manifester par des réactions cutanées, respiratoires, oculaires, digestives, et dans les cas les plus extrêmes par une anaphylaxie. (41) Du fait des différentes manifestations cliniques possibles de l'allergie, on parle plus précisément de maladies allergiques.

Parmi les maladies allergiques les plus courantes on peut citer l'asthme allergique, la rhinite allergique, l'allergie alimentaire ou encore la dermatite atopique. L'allergie peut toucher

presque tous les organes. Cependant, la peau et les muqueuses sont les plus souvent atteintes du fait de leur interaction directe avec l'environnement. (1)

L'allergie débute souvent lors des premières années de la vie, mais très rarement à la naissance malgré l'existence de prédispositions génétiques. Les allergies sont communément considérées comme des maladies chroniques, cependant au cours de la vie il est possible qu'une allergie disparaisse spontanément. (1)

Il est important de bien distinguer "allergie" et "sensibilisation". L'allergie correspond à l'expression clinique, pathologique, chez un sujet sensibilisé exposé à un allergène. Dans la phase de sensibilisation, objectivée par la positivité des explorations allergologiques (prick-test positif, dosage des IgE sériques spécifiques), on n'observe aucune manifestation clinique lors de l'exposition à l'allergène. (45) Donc deux cas de figure chez un sujet sensibilisé (tests allergologiques positifs) : soit il y a présence de symptômes cliniques suite à l'exposition à l'allergène et on parle "d'allergie" ; soit il n'y en a pas et on parle alors de "sensibilisation".

## **II. Les allergènes**

### **1. Définition**

Un allergène est un antigène de l'environnement, capable de provoquer une hypersensibilité dont la médiation est assurée par un mécanisme immunologique définissant une allergie. (46) La plupart des allergènes sont inoffensifs tels que les pollens, les acariens, les phanères d'animaux...

De manière plus précise, un allergène est issu d'une source allergénique (pollen, acarien, fruit...). Cette source allergénique contient de nombreux composants protéiques dont seulement certains sont allergéniques. Ce sont ces protéines allergéniques qui constituent les allergènes. (47) La plupart des allergènes, protéines ou glycoprotéines, vont présenter plusieurs sites antigéniques appelés "épitopes". Les épitopes vont pouvoir réagir avec les IgE spécifiques et les récepteurs des lymphocytes T et B spécifiques. Dans de rares cas, certains composés chimiques de bas poids moléculaire, tels que les isocyanates ou les anhydrides, agissant comme haptènes (molécules de faible masse moléculaire capables de devenir immunogène par conjugaison à un porteur approprié (41)), sont considérés comme des allergènes pour les IgE. (46)

## 2. Règles de nomenclature

La dénomination scientifique des allergènes répond à une nomenclature bien précise. Celle-ci est établie et approuvée par un comité international composé de membres de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et de l'Union Internationale des Sociétés d'Allergologie et d'Immunologie (IUIS : *International Union of Immunological Societies*). Ce comité est responsable du maintien et du développement d'une nomenclature unique, standardisée, basée sur le système Linnéen, appliquée à tous les allergènes. (48) La nomenclature des allergènes est binominale, formée des premières lettres du nom taxonomique de leur source, scientifiquement reconnu et universel.

Pour désigner un allergène, sont utilisées : les trois ou quatre premières lettres du nom de genre et la première ou les deux premières lettres du nom d'espèce, suivis d'un chiffre arabe. Le chiffre 1 est généralement employé pour désigner l'allergène décrit en premier, les autres chiffres se réfèrent aux allergènes décrits par la suite de façon chronologique. A titre d'exemple, l'allergène de l'acarien ***D**ermatophagoides **p**teronyssinus* aura comme nomenclature : Der p 1. Pour l'allergène du chat ***F**elis **d**omesticus*, se sera : Fel d 1. (49)

En présence de divers isoformes d'un même allergène, des chiffres supplémentaires seront ajoutés permettant ainsi de les différencier. En effet, un allergène peut se présenter à l'état naturel sous plusieurs isoformes, appelés également "isoallergènes". Pour exemple, prenons l'allergène du pollen de bouleau (*Betula verrucosa*) Bet v 1. Cet allergène présente plus de 30 isoformes à l'état naturel. Ils seront désignés par : Bet v 1.01, Bet v 1.02, Bet v1.03... et ainsi de suite. Puis au sein de Bet v 1.01 on aura Bet v 1.0101, Bet v 1.0102, etc. En pratique, ce niveau de précision d'isoformes n'est que très peu utilisé compte tenu des bénéfices limités que celui-ci apporte pour la prise en charge du patient ou la compréhension des réactions immunologiques. (50)

Concernant les allergènes recombinants, issus du génie génétique et utilisés pour le diagnostic en allergologie, leur nomenclature intègre un **r** pour *recombinant*. Celui-ci est placé devant le nom de genre de l'allergène. Ainsi l'allergène recombinant de *Dermatophagoides pteronyssinus* sera désigné par : **r**Der p 1. S'il s'agit d'un allergène purifié, issu de la source naturelle, un **n** pour *natural*, précédera son nom de genre : **n**Der p 1. (50)

Autre terminologie est employée pour qualifier un allergène, la notion d'allergène "majeur" et d'allergène "mineur". Pour une source allergénique donnée, lorsqu'au moins 50% des personnes présentent des IgE contre un de ses allergènes, celui-ci est qualifié de majeur. A



contrario, si moins de 50% des personnes allergiques présentent des IgE spécifiques vis-à-vis de cet allergène, celui-ci est qualifié de mineur. (47)

Les allergènes peuvent être classés en fonction de leur voie d'entrée dans l'organisme : on parle alors de pneumallergènes lorsqu'il s'agit d'allergènes respiratoires et de trophallergènes pour les allergènes alimentaires. (45)

### **3. Pneumallergènes**

Le terme pneumallergène est employé pour désigner les allergènes pénétrant dans l'organisme par voie respiratoire. On parle également d'allergènes aéroportés, d'aéroallergènes ou tout simplement d'allergènes respiratoires. Ceux-ci sont présents dans notre environnement aussi bien extérieur qu'intérieur, qu'il soit professionnel ou domestique. De par leur mode d'entrée dans l'organisme, les pneumallergènes sont le plus souvent responsables d'allergies respiratoires telles que : la rhinite allergique et l'asthme allergique, mais également d'allergies oculaires telles que la conjonctivite allergique. (51) Les pneumallergènes les plus courants sont : les acariens, les pollens, les phanères d'animaux, les moisissures et les allergènes de blattes. (45)

Les pneumallergènes, sont parfois classés en allergènes perannuels (acariens, phanères d'animaux) et en allergènes saisonniers (pollens, moisissures). En réalité cette classification est arbitraire dans la mesure où le caractère saisonnier ou perannuel d'un allergène dépendra fortement de la zone géographique considérée. Ainsi certains pollens peuvent être présents de façon saisonnière dans certaines régions, où annuelle dans d'autres régions. (51)

#### **Acariens**

Les acariens domestiques font partie des allergènes les plus fréquemment rencontrés en allergologie humaine. (52) Sur le plan clinique, les acariens jouent un rôle important dans la survenue de certaines allergies respiratoires à savoir l'asthme et la rhinite. (53)

Les acariens appartiennent à l'embranchement des Arthropodes, à la classe des Arachnides, et à la sous-classe des Acariens. Parmi les multiples familles d'acariens recensées, quatre sont responsables d'allergies respiratoires : les Pyroglyphidés, les Glycophagidés, les Acaridés et les Echymyopopidés. Les acariens domestiques, principaux acariens d'intérêt en allergologie, appartiennent à la famille des Pyroglyphidés. Ces acariens se nourrissent essentiellement de phanères humains et animaux. Au sein de cette famille des Pyroglyphidés, quatre espèces

présentent une importance majeure car se sont les plus fréquemment impliquées dans les allergies respiratoires. Il s'agit de *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides microceras* et *Euroglyphus maynei*. Les deux premières espèces, *D.pteronyssinus* et *D.farinae* sont les plus répandues. Pour *D.pteronyssinus* les allergènes majeurs sont représentés par Der p 1 et Der p 2. La sensibilisation et la réactivité induites par les acariens sont liées aux allergènes présents dans les déjections (fèces), les sécrétions salivaires, les éléments corporels...(53)

Le milieu écologique favorable au développement des acariens domestiques est caractérisé par une humidité relative (80% d'hygrométrie), une température moyenne (de l'ordre de 20°C environ) et la présence de squames (humains, animaux) comme source alimentaire principale. Ces caractéristiques expliquent une recrudescence d'activité à certaines périodes de l'année (en mai et septembre en France notamment). De ce fait, on constate souvent un caractère saisonnier des symptômes chez les sujets allergiques aux acariens. Dans l'environnement domestique, les acariens sont présents essentiellement au niveau des literies, tapis, fauteuils, poussières...(51) Les acariens s'alimentant de phanères d'animaux, il est évident que la présence d'animaux au sein du domicile augmente leur nombre. (53)

Il a été démontré que les acariens jouent un rôle dans la dissémination de spores fongiques au sein des logements. Les spores transportées par les acariens sont retrouvées sur le corps de ces derniers mais également dans leurs déjections (les acariens se nourrissent donc de spores). De ce fait ils favorisent la propagation des spores. (54)

Chez les principaux acariens responsables d'allergies, telles que Der p et Der f, la majorité des allergènes sont des enzymes digestives. Ces dernières sont retrouvées dans les déjections fécales des acariens dont la taille n'excède quelques dizaines de microns. Ces déjections porteuses d'allergènes, vont pouvoir être inhalées et se retrouver au contact des muqueuses respiratoires. Via leur activité enzymatique, les allergènes vont entraîner au niveau des épithéliums respiratoires une rupture des jonctions serrées, provoquant une inflammation, rendant les épithéliums respiratoires perméables aux épitopes allergéniques. Les allergènes d'acariens peuvent également induire la libération de médiateurs pro-inflammatoires ainsi que la production d'IgE. (51)

## Moisissures

Le terme "moisissures" est communément utilisé pour désigner certains champignons microscopiques, ou micromycètes. Les moisissures regroupent les champignons filamenteux et certaines levures. Les allergènes fongiques aéroportés issus de moisissures sont essentiellement des champignons filamenteux appartenant au sous-embranchement des Deutéromycètes et à la classe des Hyphomycètes. (55)

Les moisissures constituent une source d'allergènes fongiques importante pouvant être mise en cause dans la survenue d'asthmes et de rhinites. (51) Ce sont leurs spores, appelées également conidies, présentes dans l'air qui vont pouvoir être inhalées et provoquer des allergies respiratoires. Certaines spores ont une paroi sèche et seront véhiculées dans l'air, d'autres agglutinées par un mucilage seront retrouvées dans les poussières des habitations, l'eau de condensation ou encore dans certains aliments. Les spores transportées par l'air vont pouvoir se déposer à la surface d'un substrat sur lequel elles vont se maintenir soit dans un état végétatif soit se développer si les conditions le permettent. Ils pourront germer dans des gîtes propices tels que les murs et tapisseries humides, locaux mal ventilés...(56)

Les moisissures ont une variation saisonnière bien que la plupart peuvent se développer toute l'année (perannuelles). Pour chaque moisissure il existe des périodes annuelles propices à leur développement. On parle également de pics périodiques pour désigner les périodes de forte recrudescence. Les principales moisissures responsables d'allergies respiratoires chez l'homme appartiennent aux genres: *Altenaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Stemphylium* et *Aspergillus*. On les retrouve aussi bien dans l'environnement extérieur qu'intérieur et notamment dans les habitations humides et peu aérées. (45) Les moisissures sont omniprésentes dans l'environnement, en quantité plus ou moins importante selon le milieu, la zone géographique et la période annuelle considérés. A l'intérieur des habitations, les moisissures sont retrouvées dans les plantes, les zones humides (salles de bain, chambres...) et dans les aliments. (51) Le milieu écologique des moisissures est variable en fonction des espèces fongiques considérées. Leur développement dépend des conditions physiques et de la nature des substrats disponibles. De manière générale, l'environnement propice au développement des moisissures nécessite une humidité relative (70-90% en moyenne), une température moyenne (20 à 40°C environ), un milieu acide avec un pH variant de 5 à 6. (56)

Parmi les moisissures présentes à l'intérieur des habitations, le genre *Penicillium* est le plus communément retrouvé. Les espèces du genre *Penicillium* (*P.notatum*, *P. requelforti*, *P.*

*caseicolum...*) ont une activité perannuelle avec des pics d'incidence en automne et en hiver. L'espèce *Aspergillus fumigatus*, moisissure atmosphérique et domestique, a également une activité perannuelle. Les autres moisissures, telles que les espèces *Altenaria alternata*, *Claadosporium herbarum* et *Stemphylium botryosum* ont une activité essentiellement saisonnière s'étalant du printemps à l'automne avec des pics de sporulation en période estivale. (51)

### **Animaux**

Les principaux animaux impliqués dans la survenue de réactions allergiques sont : le chat en première ligne puis les rongeurs (hamster, souris, rat...), le lapin, le cheval, et de façon moins importante le chien (à relativiser selon la race considérée). Bien que le chien soit l'animal le plus répandu dans les foyers, le chat reste l'animal domestique le plus allergisant. Il représente une source allergénique majeure de l'environnement domestique. (51)

Les allergènes d'animaux sont des protéines retrouvées dans la peau (squames), les phanères (poils), la salive, l'urine ou encore les fèces. Chez le chat comme chez le chien, le pelage représente le principal réservoir d'allergènes. (51)

Chez le chat les principales sources d'allergènes sont : les glandes sébacées, la salive et les glandes péri-anales. L'allergène majeur du chat est Fel d 1 (*Felis domesticus*) reconnu par 80 à 95% des patients allergiques au chat. Retrouvé principalement dans le pelage de l'animal, il est également présent de façon importante dans la poussière de maison, les tapis et dans une moindre mesure dans la literie. Fel d 1 est une glycoprotéine présente dans l'air, liée à des microparticules susceptibles d'être inhalées. Du fait de leur petit diamètre ces particules pénètrent profondément dans l'appareil respiratoire provoquant des symptômes asthmatiques chez les individus sensibilisés. (51) La spécificité de l'allergène du chat est d'avoir une certaine rémanence dans l'environnement. Il est capable de persister dans l'air plusieurs mois (jusqu'à 6 mois) après le départ de l'animal de l'habitation. C'est un allergène volatil et très résistant dans l'environnement. (45) D'autre part, il a été établi que la production de Fel d 1 est sous contrôle hormonal. Celle-ci varie en fonction du taux de testostérone de manière proportionnelle. Ainsi plus le taux de testostérone est élevé plus le chat produit d'allergènes Fel d 1. De ce fait les chats mâles sont plus allergisants que les chats femelles. (51)

Chez les rongeurs, les allergènes sont présents dans le pelage, l'urine et la salive. Ils sont parfois à l'origine d'une sensibilisation professionnelle chez le personnel de laboratoire. (51)

Les allergènes de souris et de rat peuvent également être retrouvés dans l'environnement domestique où ils représentent une source allergénique non négligeable. (52) L'exposition aux allergènes est maximale lors du nettoyage des cages de ces animaux en raison des particules allergéniques mises en suspension dans l'environnement. (51)

Les personnes sensibilisées à certains allergènes d'animaux présentent fréquemment une allergie croisée avec d'autres allergènes d'animaux. L'albumine sérique est souvent décrite comme étant le principal allergène croisant. Elle est retrouvée dans la salive, la peau, l'urine, la sueur, les phanères de l'animal, entre autres. Celle-ci est responsable de l'allergie croisée entre le chat et le chien par exemple. Des réactions croisées entre albumines d'espèces animales différentes sont également possibles. (51)

### **Blattes**

Les blattes sont des insectes de l'ordre des Dictyoptères et du sous-ordre des Blattidés. Elles ont une taille variable de 10 mm à 10 cm. Les principales espèces de blattes retrouvées en France sont la blatte germanique *Blattella germanica*, espèce la plus commune, la blatte orientale *Blatta orientalis* et la blatte américaine *Periplaneta americana*. (51) L'allergène majeur de *B. germanica* est Bla g 1. (52) Ces insectes retrouvés dans certaines habitations ont une activité principalement nocturne et sont lucifuges. Le milieu domestique constitue un environnement propice à leur développement de par la présence de conditions de température et d'humidité favorables, et de nourriture abondante. Ils sont présents dans les cuisines (placards...), vide-ordures, conduits d'aération, salles de bain... (51)

Les allergènes sont présents dans les poussières des habitations infestées surtout lors des activités ménagères où le taux d'allergènes dans l'air est maximum. (51) Il existe une corrélation positive entre la quantité d'allergènes de blattes à laquelle on est exposé et la survenue d'une sensibilisation. C'est aussi vrai pour le nombre d'exacerbations. (52)

Les blattes ont un pouvoir allergénique important. La sensibilisation aux blattes est dans la majorité des cas associée à une sensibilisation conjointe aux acariens, elle n'est que très rarement isolée. Les allergènes sont présents dans les éléments corporels, la salive et les fèces de l'insecte. Chez les personnes sensibilisées aux allergènes de blattes, les manifestations cliniques observées lors d'expositions à ces allergènes sont principalement un asthme, et dans une moindre mesure une rhinite, particulièrement sévères. (57)

## Pollens

Les pollens sont des gamétophytes contenus dans les anthères des étamines des fleurs mâles des plantes. Leur composition est complexe renfermant des protéines, des enzymes, des hormones, des vitamines et des substances bactériostatiques. Une fois libéré des étamines, les grains de pollen sont transportés (vent, insectes, animaux, eau) et vont aller féconder les organes femelles (pistil) d'autres plantes. C'est la pollinisation. Les pollens ont une taille de quelques microns (5 à 100  $\mu\text{m}$ ). (58)

Les pollens constituent une source allergénique majeure de l'environnement extérieur. En fonction de leur mode de dispersion on distingue les pollens anémophiles des pollens entomophiles. Les premiers sont dispersés par le vent, les seconds sont transportés par des insectes. Les plantes entomophiles nécessitent l'intervention d'un "vecteur", l'insecte, pour pouvoir acheminer le pollen de la fleur mâle à la fleur femelle, permettant ainsi la fécondation. Les pollens anémophiles sont émis en grandes quantités et possèdent une forme aérodynamique facilitant leur dissémination par le vent, et ce sur de longues distances (à relativiser en fonction des conditions météorologiques). Ces microparticules aériennes vont pouvoir facilement atteindre les muqueuses respiratoires. De ce fait les pollens anémophiles sont les plus allergisants. Ils sont responsables de la majorité des allergies aux pollens de la population. (52) Les pollens anémophiles constituant les sources allergéniques les plus importantes sont : les pollens d'arbres, de graminées et ceux de certaines plantes herbacées.

Le potentiel allergisant des pollens est classé en France par le Réseau National de Surveillance Aérobiologique (RNSA) en 3 niveaux : Fort, Modéré, Faible/Négligeable. Le pouvoir allergisant des pollens est dû aux protéines ou glycoprotéines qu'ils renferment.

Les pollens ayant un fort potentiel allergisant sont :

- les pollens de certains arbres de la famille des Bétulacées (Bouleaux, Aulnes, Charmes, Noisetiers), des Cupressacées (Cade, Cyprès), des Moracées (Mûrier à papier), des Oléacées (Frênes, Olivier) et des Taxodiacées (Cryptoméria du Japon)
- les pollens de certaines Graminées ornementales de la famille des Poacées (Baldingère, Canche sespiteuse, Fétuques, Fromental élevé)

- les pollens de certaines Herbacées spontanées de la famille des Composées (Ambrosies, Armoises), des Poacées (Graminées) et des Urticacées (Pariétaires).

Cette énumération n'est pas exhaustive, seules les principales espèces communément rencontrées en ville ont été mentionnées. (59)

Tous les pollens ne sont pas allergisants. Pour qu'un pollen puisse provoquer une réaction allergique chez les personnes sensibilisées, il faut que celui-ci soit présent dans l'air en quantité suffisante, être de petite taille pour pouvoir atteindre les muqueuses respiratoires et qu'il ait un fort pouvoir allergisant par la libération des particules protéiques responsables de sensibilisation. Plus les grains de pollens seront petits, plus ils resteront longtemps en suspension dans l'air et pourront se reprendre sur une large superficie. (59)

Pour chaque espèce végétale il existe des périodes de pollinisation marquées par la libération de grandes quantités de pollens dans l'atmosphère. La période de pollinisation des arbres tels que le bouleau ou le chêne se situe essentiellement au printemps. Les graminées et les herbacées produiront leurs pollens surtout de mai à juillet. L'ambrosie, espèce produisant un pollen fortement allergisant, a un pic de pollinisation en août. (60)

Les pollens de bouleau ont une importance majeure en clinique notamment ceux de l'espèce *Betula verrucosa* dont l'allergène majeur est Bet v 1. (51)

Outre le type d'espèce, le lieu géographique et la période de l'année, certains facteurs tels que les conditions climatiques et la pollution vont modifier le pouvoir allergisant et les taux de pollens dans l'air. Le vent et les températures élevées favorisent la dissémination des pollens dans l'air. En revanche, la pluie va limiter la concentration de pollens dans l'air en les faisant sédimenter au sol. La pollution atmosphérique potentialise le pouvoir allergisant des pollens. Les particules polluantes vont se lier aux grains de pollens, et ces complexes pollens-microparticules vont être inhalés et atteindre l'appareil respiratoire entraînant une hyperréactivité bronchique chez les individus sensibilisés. (60)

L'allergie au pollen, appelée également pollinose, se manifeste sur le plan clinique par des symptômes respiratoires (rhinite, asthme), et oculaires (conjonctivite allergique). Compte tenue des variations des taux de pollens dans l'atmosphère en fonction des saisons, ces manifestations allergiques sont dites saisonnières. (59) En périodes de pics polliniques, une exacerbation des symptômes est observée ainsi qu'une augmentation des hospitalisations pour crise d'asthme. En France, le RNSA étudie la composition de l'air en particules biologiques

(pollens, moisissures) et informe la population sur la qualité "aérobiologique" de l'air et sur le risque allergique. Les données recueillies par le RNSA permettent l'établissement d'un calendrier pollinique. (52, 59).

#### **4. Trophallergènes**

Le terme "trophallergènes" est employé pour désigner les allergènes alimentaires qu'ils soient d'origine végétale ou animale. (61)

Les allergènes alimentaires sont habituellement des protéines ou glycoprotéines : albumines, globulines, et gliadines (plus rarement). (62) Leur masse moléculaire varie en moyenne de 10 à 70 kD (kilodaltons), 10 kD étant le minimum nécessaire à un allergène alimentaire pour pouvoir entraîner une réponse du système immunitaire et 70 kD la masse moléculaire maximale pouvant être absorbée par la muqueuse digestive. Dans certains cas, bien que rares, l'allergène peut être un sucre comme l'alpha-Gal ( $\alpha$ -Gal : galactose- $\alpha$ -1,3-galactose), retrouvé dans certaines viandes. (32)

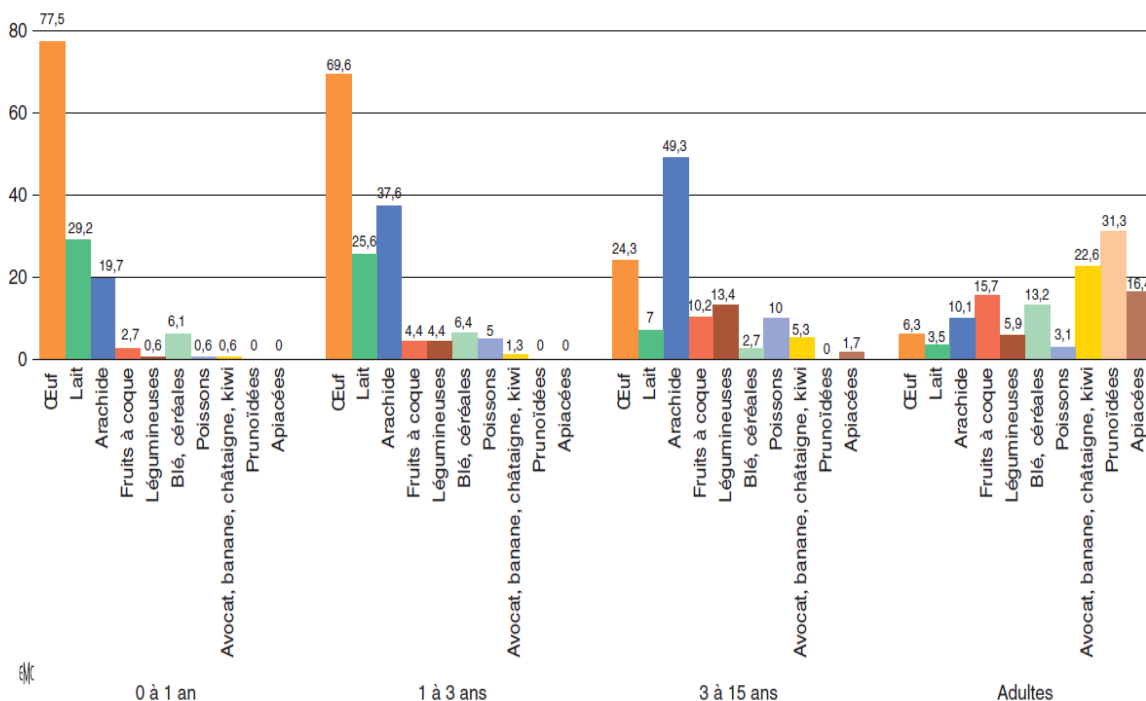
Pratiquement tous les aliments peuvent être allergéniques, cependant certains le sont plus que d'autres. (61) Un aliment donné est une source contenant plusieurs protéines dont seulement quelques-unes sont allergéniques. (32) Certains allergènes sont thermostables et ne seront pas dénaturés par la chaleur. Il s'agit par exemple de certaines protéines de lait de vache comme la caséine, des allergènes de poisson et de crevettes, de l'ovalbumine et l'ovomucoïde de l'œuf, des allergènes majeurs d'arachide (globulines, arachine, conarachine). (62)

La majorité des allergies alimentaires vraies (et non pas les intolérances alimentaires qui ne font pas intervenir de mécanismes immunologiques), sont dues aux allergènes dont l'étiquetage est obligatoire à savoir : arachide, fruits à coque, œuf, lait, poissons, crustacés, blé, soja. Certains allergènes sont spécifiquement retrouvés dans certaines régions géographiques. (32)

Les principaux allergènes responsables d'allergies alimentaires varient en fonction de l'âge et du pays considéré (Fig. 5). Chez les nourrissons de 0 à 1 an, l'œuf représente de loin le principal allergène suivi par le lait et l'arachide. Au cours de la petite enfance (1 à 3 ans), ces trois aliments restent les principaux pourvoyeurs d'allergènes et de nouveaux allergènes comme le poisson, les légumineuses et certains fruits notamment exotiques (banane, kiwi, avocat...) sont introduits. Chez l'enfant à partir de 3 ans, l'arachide est le premier aliment



responsable d'allergie alimentaire. Chez l'adulte on observe que la prévalence des allergies aux fruits et aux légumes, est nettement plus élevée que chez la population infantile. (32)



**Figure 5.** Répartition des allergènes alimentaires selon l'âge. (32)

On observe une diminution de la prévalence de l'allergie à l'œuf et au lait avec l'âge. L'allergie à l'arachide elle, semble se maintenir quel que soit l'âge. On observe également une diversification des allergènes avec l'âge. (62)

Les allergènes de fruits et légumes sont responsables d'allergies essentiellement chez l'adulte (70% des cas). Ces allergies sont très souvent observées chez les personnes sensibilisées à certains pollens, qui vont pouvoir développer concomitamment une allergie croisée pollen-fruits/légumes. (32) Ainsi chez des sujets souffrant de pollinoses, l'ingestion de certains fruits et/ou légumes pourra entraîner un ensemble de manifestations cliniques, regroupées sous le terme de "syndrome oropharyngé", désigné aussi par les anglo-saxons par le "pollen-food syndrome". (63) Chez ces personnes, les IgE spécifiques de l'allergène pollinique, ont la capacité de reconnaître d'autres allergènes issus de végétaux ayant une certaine homologie structurelle antigénique (épitopes communs). (32) Parmi les réactions croisées pollens-fruits/légumes on peut citer : pollens de Bétulacées (bouleau, noisetier...) et allergènes de

Rosacées (pomme, noisette, cerise...), ou pollens de Composées (armoise) et allergènes d'Ombellifères (céleri, fenouil, persil...). L'allergie croisée peut également se produire entre deux espèces appartenant à la même famille botanique telle que les Fabacées (arachide, lupin, soja...) (Tableau 1). (32)

| Type de pollen   | Aliments particuliers responsables                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bouleau</b>   | <b>Fruits</b> : kiwi, famille de la pomme (pomme, poire), famille de la prune (prune, pruneau, pêche, nectarine, abricot, cerise)<br><b>Légumes</b> : famille du persil (céleri, carotte, panais, persil, aneth, anis, cumin, coriandre, carvi, fenouil), famille de la pomme de terre (pomme de terre, tomate, poivron vert), légumineuses (lentille, pois, haricot, arachide)<br><b>Noix</b> : noisette, noix de Grenoble, amande<br><b>Graines</b> : tournesol |
| <b>Ambroisie</b> | <b>Fruits</b> : banane<br><b>Légumes</b> : famille des courges (pastèque, melon brodé, melon miel, courgette), concombre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Armoise</b>   | <b>Fruits</b> : Pomme<br><b>Légumes</b> : famille du persil (coriandre, fenouil, anis, cumin, persil, céleri, carotte), famille des courges (pastèque, melon), poivre, moutarde, curry, piment                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Aulne</b>     | Amande, céleri, cerise, noisette, pêche, persil, pomme, poire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Noisetier</b> | Noisette, noix                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

**Tableau 1.** Fruits et légumes souvent associés aux allergies causées par le pollen. (62)

D'autres réactions croisées ont également été décrites entre allergènes alimentaires et certains allergènes professionnels (kiwi-latex par exemple) ou d'animaux (œuf-oiseaux ; crustacés-acariens ; porc-chat...). (32)

Certains allergènes alimentaires sont responsables de manifestations allergiques sévères. Il s'agit notamment d'allergènes issus de l'arachide et de fruits à coques. L'arachide et les fruits à coque ont des allergènes qui sont des protéines de stockage appartenant à diverses familles telles que la famille des LTP (*lipid transfert protein*) ou la famille Betv 1 like. Ces protéines de stockage sont présentes dans diverses espèces végétales. Du fait de l'homologie structurale et fonctionnelle entre protéines d'une même famille, avec des fractions antigéniques communes, une réactivité croisée est souvent observée entre l'arachide et d'autres espèces végétales. Il y a donc une co-sensibilisation avec des protéines appartenant à la même famille. Du fait de cette réactivité croisée et de cette co-sensibilisation les réactions observées avec

l'arachide et les fruits à coque sont souvent sévères. Le risque de réaction allergique sévère avec ces aliments est probablement aussi lié à leur teneur élevée en protéines allergisantes et à la grande stabilité de ces dernières (stabilité thermique et digestive). (63)

Depuis quelques années on observe en France l'émergence de certains allergènes : farine de lupin, sarrasin, lait de chèvre, lait de brebis, isolats de blé, noix exotiques (noix de Pécan, de Macadamia...), fruits exotiques (baie de goji, alkékenge...), entre autres. (32, 34)

## **5. Autres**

### **Allergènes professionnels**

Il existe une multitude d'allergènes professionnels de nature différente : métaux, composés chimiques, substances d'origine végétale (protéines). Ces allergènes sont retrouvés dans divers produits tels que farine, aliments, ciment, bois, gants, cosmétiques, désinfectants... Tous les secteurs professionnels peuvent être concernés et en particulier le secteur médical et paramédical, le secteur de la boulangerie, de l'industrie du nettoyage, de la coiffure, de l'agroalimentaire, de la métallurgie et du bâtiment. (64)

Dans le milieu de la santé, les ammoniums quaternaires utilisés pour le nettoyage et la désinfection, ainsi que les additifs du caoutchouc des gants médicaux à usage unique représentent des allergènes importants. Dans le milieu de la recherche médicale, les animaux de laboratoires (souris, rats), les additifs et produits chimiques utilisés sont les principales sources d'allergènes. Dans le domaine de la coiffure, les produits de coloration, persulfates et thioglycolates, conservateurs, parfums..., sont à l'origine de dermatoses allergiques professionnelles. Dans le secteur de l'agroalimentaire, la manipulation répétée de détergents, désinfectant et aliments, ainsi que le port prolongé de gants (comportant des additifs allergéniques) représentent des risques potentiels d'allergies. (65, 66)

Le latex représente un allergène professionnel majeur notamment dans le secteur médical et de la recherche. C'est une substance naturel d'origine végétale, issu de l'arbre *Hevea brasiliensis* appartenant à la famille des Euphorbiacées. Il est obtenu à partir de l'écorce de cet arbre qui après incision laisse s'écouler un liquide laiteux : le latex. Ce latex, riche en protéines allergisantes est utilisé pour la fabrication de gants, doigts, préservatifs... Du fait de l'utilisation quotidienne et répétée de gants en latex, le personnel de santé est celui chez qui la prévalence d'allergie au latex est la plus élevée. Celle-ci se manifeste essentiellement par des urticaires de contact. Il est à noter que la présence de poudre dans les gants en latex

augmente le risque de réactivité chez les personnes sensibilisées, lié à la mise en suspension dans l'air des protéines allergisantes. (66)

### **Venins d'hyménoptères**

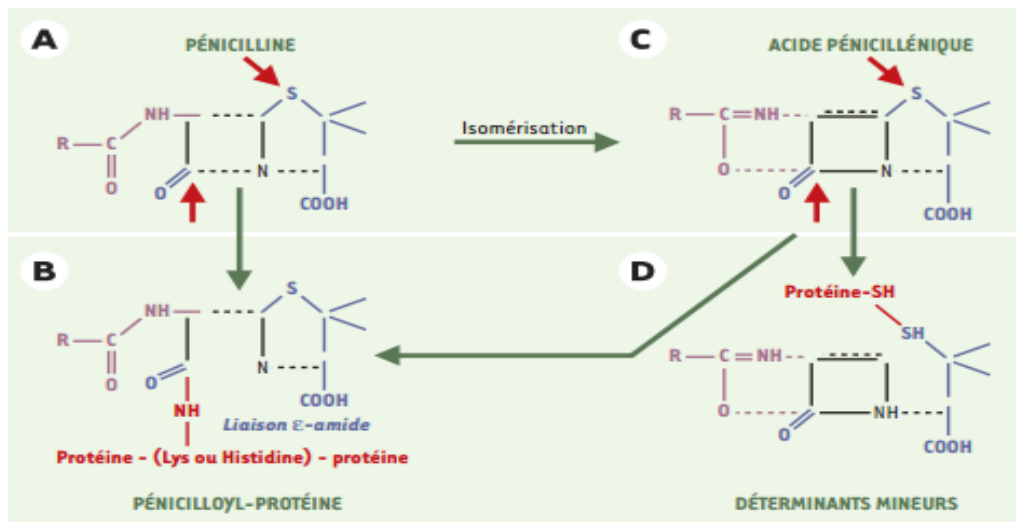
Parmi les venins capables de provoquer une réaction allergique, les venins d'hyménoptères sont les plus communément rencontrés. Les hyménoptères en question sont les abeilles, les guêpes (*poliste* et *vespula*), les bourdons et les frelons. Abeilles et guêpes sont les deux principales espèces responsables d'allergie. (67) Leur venin contient un mélange complexe de protéines et de peptides toxiques dont certains peuvent induire une réaction allergique. Actuellement, 12 allergènes moléculaires de venin d'abeille et 5 de venin de guêpe *vespula* sont connus et ont été séquencés. Les allergènes majeurs du venin de la guêpe *vespula* sont : la phospholipase A1, la hyaluronidase et l'antigène 5. (1) Chez l'abeille, les allergènes majeurs sont : la phospholipase A2 (Api m 1), la hyaluronidase (Api m 2), la phosphatase acide (Api m 4), l'allergène C (Api m 5) et la mellitine (Api m 3). (68)

Les manifestations allergiques au venin d'hyménoptères peuvent aller d'une simple urticaire à l'anaphylaxie. D'autres symptômes tels qu'un asthme, un œdème de Quincke peuvent être également observés peu de temps après la pique par l'insecte. Le venin d'hyménoptères figure parmi les principales causes d'anaphylaxie. (67)

### **Allergènes médicamenteux**

Les allergènes médicamenteux sont responsables d'hypersensibilités allergiques survenant le plus souvent de manière imprévisible et nécessitant une réadaptation du traitement. (69) L'allergène peut être soit la molécule médicamenteuse native, soit l'un de ses métabolites. Cependant, pour qu'une substance médicamenteuse puisse être immunogène une condition est nécessaire : son poids moléculaire doit être supérieur à 1000 daltons. Les substances remplissant ce critère sont : les hormones (l'insuline par exemple), les sérums hétérologues et certaines enzymes (la chymopapaïne par exemple). Le reste des médicaments ont, pour la plupart, un poids moléculaire inférieur à 1000 daltons et ne pourront donc pas, seuls, initier une réponse immune spécifique. (70) En général, c'est en se liant à des protéines que ces substances de faible poids moléculaire (molécule native et métabolites) vont devenir immunogènes. Elles se comportent donc comme des haptènes. Seuls elles n'induisent pas de sensibilisations, mais c'est en formant un complexe avec certaines protéines, le plus souvent l'albumine plasmatique, qu'elles vont être capables de stimuler le système immunitaire.

Certains médicaments sont fréquemment impliqués dans la survenue de réactions allergiques, il s'agit par exemple des  $\beta$ -lactamines et des métabolites des sulfamides (Fig. 6). (70)



**Figure 6.** Schéma illustrant la formation d'un complexe haptène-protéine, où l'haptène est une  $\beta$ -lactamine (la pénicilline) (70)

### III. Mécanismes cellulaires et moléculaires de l'allergie

Les allergies, ou hypersensibilités allergiques, peuvent relever d'un mécanisme cellulaire (impliquant des lymphocytes T) ou humoral (impliquant des immunoglobulines). Dans les hypersensibilités allergiques impliquant des immunoglobulines on distingue les allergies IgE-dépendantes des allergies non IgE-dépendantes. La plupart des allergies, ou du moins les plus courantes, telles que la rhinite allergique, l'asthme allergique, la dermatite atopique et l'allergie alimentaire, sont des hypersensibilités IgE-dépendantes, également appelées "hypersensibilités de type I" ou "hypersensibilités immédiates" d'après la classification de Gell et Coombs.

Nous nous restreindrons ici à la description des mécanismes de l'hypersensibilité de type I.

L'hypersensibilité de type I se déroule en deux phases distinctes séparées dans le temps. La première phase, dite "phase de sensibilisation", est une phase durant laquelle le système immunitaire va identifier une substance comme un allergène et synthétiser des IgE spécifiques. Cette phase de sensibilisation est cliniquement muette. La seconde phase dite "phase effectrice", a lieu lors des contacts ultérieurs avec ce même allergène. Au cours de celle-ci, l'allergène va interagir avec les IgE spécifiques synthétisées lors de la phase de sensibilisation. S'ensuit de cette interaction allergène-IgE, une cascade de réponses cellulaires et moléculaires à l'origine des symptômes d'allergie observés. (41)

#### 1. Phase de sensibilisation

Cette première phase débute par la rencontre de l'allergène avec certaines cellules de l'immunité innée appelées *cellules présentatrices d'antigène* (CPA). Les cellules présentatrices d'antigènes sont : les cellules dendritiques, les macrophages et monocytes, et les lymphocytes B. Les monocytes sont des cellules présentes au niveau sanguin qui vont pouvoir migrer au niveau des tissus et se différencier en macrophages. Au sein de chaque tissu il existe des macrophages spécifiques (macrophages pulmonaires, cellules de Kupffer au niveau du foie...). Les CPA ont la particularité de résider au niveau des tissus de l'organisme formant une barrière avec le milieu extérieur : au niveau des muqueuses (nasale, pulmonaire, buccale, digestive, génitale...), mais également au niveau de la peau (épiderme). Elles vont donc pouvoir intercepter les particules étrangères (antigènes) et les capter. C'est ce qui se passe avec les allergènes. (41)

Lors de la première exposition à l'allergène, celui-ci va être capté par les CPA et notamment par les cellules dendritiques qui sont les CPA les plus efficaces. Ce contact a lieu au niveau du site d'entrée de l'allergène (épithélium muqueux, tissus...) où sont présentes ces cellules. Les cellules dendritiques possèdent comme leur nom l'indique des "dendrites", qui sont des prolongements cytoplasmiques similaires à ceux observés chez les cellules neuronales, leurs permettant de "scanner" l'environnement proche à la recherche d'antigènes. (41)

La reconnaissance de certains allergènes par les CPA se fait grâce à un motif présent à leur surface, appelé PAMP (*Pathogen Associated Molecular Patterns*). Ce PAMP va être reconnu par son récepteur, appartenant à la famille des PRRs (*Pattern Recognition Receptors*), présent à la surface des CPA.

La cellule dendritique ayant capté l'allergène va l'internaliser par endocytose. Au sein de la vésicule d'endocytose, celui-ci va être dégradé en peptides, s'il est de nature protéique (ce qui est le cas de la plupart des allergènes). L'allergène ainsi apprêté va être associé à des molécules du CMH de classe II (*Complexe Majeur d'Histocompatibilité*). Se forme alors un complexe peptide antigénique - CMH II, qui va migrer à l'intérieur de la cellule et venir se placer à la surface de sa membrane. (41)

A l'issue de sa rencontre avec l'allergène, la cellule dendritique présentera donc à sa surface les peptides antigéniques liés au CMH II. Ce phénomène va entraîner la maturation de la cellule dendritique qui va alors exprimer à sa surface un ensemble de molécules de co-activation qui lui seront nécessaires par la suite. Celle-ci va quitter le tissu périphérique où elle a rencontré l'allergène et migrer vers les organes lymphoïdes secondaires : les ganglions lymphatiques locorégionaux. C'est au niveau de ces ganglions que la cellule dendritique activée va rencontrer un lymphocyte T naïf possédant un récepteur TCR (*T cell receptor*) spécifique capable de reconnaître les fragments d'allergène (peptides) apprêtés et associés au CMH II. Un TCR reconnaît uniquement le complexe peptide-CMH II qui lui est spécifique. Le lymphocyte T naïf est un lymphocyte TH (*helper*) CD4+. (41)

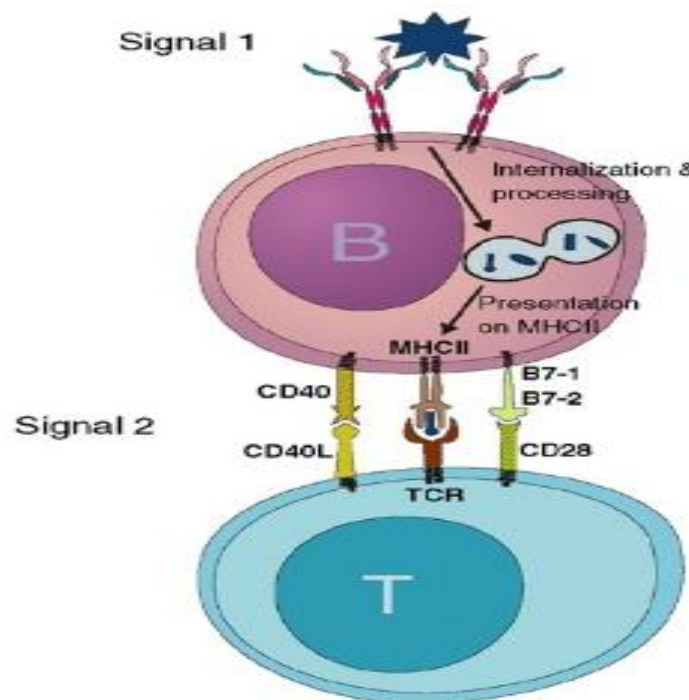
La reconnaissance par le lymphocyte TH CD4+ naïf, via son TCR, du complexe CMH II-peptide présenté par la cellule dendritique, va entraîner un premier signal d'activation pour le lymphocyte. Un second signal va être induit par la stimulation de co-récepteurs exprimés par les deux types de cellules, lymphocyte et cellule dendritique. De plus, l'environnement cellulaire riche en cytokines sécrétées par la cellule dendritique va également contribuer à l'activation du lymphocyte. Ces trois signaux (1. TCR/peptide-CMH II ; 2. Co-récepteurs ; 3.

environnement moléculaire (cytokines)) vont donc entraîner l'activation du lymphocyte T qui va alors sécréter de l'IL-2 et augmenter l'expression du gène codant pour la chaîne  $\alpha$  du récepteur à l'IL-2. L'IL-2 est une interleukine jouant un rôle majeur dans la prolifération lymphocytaire. Le lymphocyte activé va donc proliférer, formant un clone de lymphocytes T exprimant le même TCR, et se différencier en cellules effectrices TH2. Le phénotype TH2 des lymphocytes est déterminé par l'allergène, par la nature des cytokines libérées par la CPA et les cellules de son environnement, ainsi que par la nature des cytokines sécrétées par le lymphocyte T en réponse à son activation. A ce propos, l'IL-4 est la principale cytokine polarisante TH2. Dans l'allergie, la différenciation se fait vers la voie TH2. (41)

Dès lors, les lymphocytes TH2 vont au niveau des ganglions lymphatiques pouvoir rencontrer des lymphocytes B ayant été partiellement activés par l'allergène. En effet, les allergènes présents au niveau du site d'entrée (muqueuses, peau) vont se retrouver dans l'espace interstitiel et être drainés via le système lymphatique vers les ganglions. Au niveau de ces derniers, ils vont pouvoir entrer en contact avec des lymphocytes B naïfs exprimant des BCR (*B cell receptor*) spécifiques de l'allergène. Contrairement aux lymphocytes T CD4<sup>+</sup> qui ne reconnaissent que les allergènes apprêtés et liés au CMH II, les lymphocytes B peuvent directement reconnaître et lier l'allergène à l'état "natif". Ce sont des cellules présentatrices d'antigènes. (41)

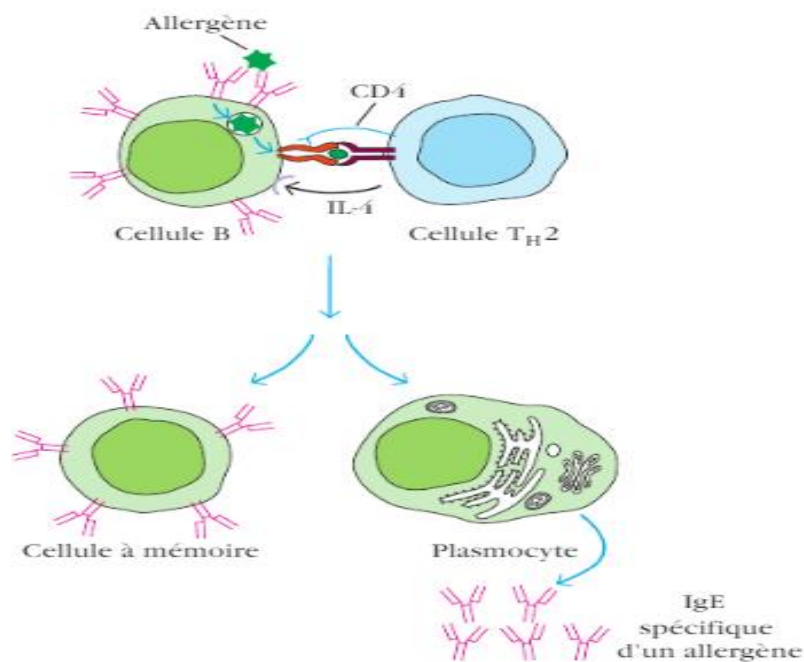
Le lymphocyte B ayant reconnu l'allergène par son BCR spécifique va lier celui-ci et l'internaliser par endocytose. Il sera comme vu précédemment avec les cellules dendritiques, apprêté et associé au CMH de classe II. Puis ce complexe va être exprimé à la surface du lymphocyte B au niveau membranaire. La cellule B est alors partiellement activée et va présenter son complexe peptide-CMH II aux cellules T spécifiques ayant été activées par les cellules dendritiques. Le TCR des lymphocytes T activés va se lier au complexe peptide-CMH II exprimé par le lymphocyte B. Cette liaison va également engager des co-récepteurs (Fig. 7). (41)





**Figure 7.** Liaison de l'allergène au BCR du lymphocyte B (signal 1), puis internalisation et présentation des peptides allergéniques associés au CMH de classe II au lymphocyte T possédant le TCR spécifique (signal 2). (71)

Le lymphocyte B totalement activé va proliférer et se différencier sous l'influence de cytokines libérées par les lymphocytes TH2 activés (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13...). Une partie des lymphocytes B vont se différencier en plasmocytes sécréteurs d'anticorps spécifiques de l'allergène. Les plasmocytes produisent initialement des IgM. A la suite des mécanismes d'hypermutation somatique et de switch, les lymphocytes B vont s'orienter vers la production de l'isotype IgE. Les nouveaux plasmocytes différenciés sécréteront alors des IgE. Cette commutation isotypique est induite par l'environnement cytokinique et la coopération avec les lymphocytes T spécifiques. D'autres lymphocytes B vont persister sous forme de cellules mémoires (Fig. 8). (41)



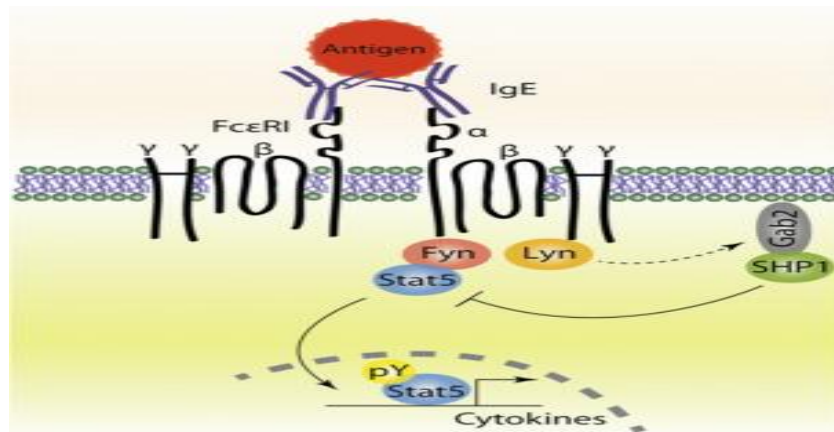
**Figure 8.** Présentation de l'allergène par la cellule B et différenciation en plasmocytes sécréteurs d'IgE. (41)

Les IgE sécrétées par les plasmocytes vont aller se fixer sur leurs cellules cibles : les granulocytes (mastocytes, basophiles, éosinophiles), et en particulier sur les mastocytes. Ces cellules expriment à leur surface des récepteurs FcεR capables de lier la partie constante Fc des IgE. Il existe deux types de récepteurs FcεR : les FcεRI qui sont des récepteurs de très haute affinité et les FcεRII, ou CD23, qui eux ont une faible affinité pour les IgE. Les récepteurs FcεRII ne vont lier que les IgE déjà couplés à leur allergène. Les récepteurs FcεRI sont des récepteurs tétramériques formés de deux sous-unités  $\gamma$ , d'une sous-unité  $\beta$  et d'une sous-unité  $\alpha$ . C'est cette dernière sous-unité  $\alpha$  qui va lier le Fc des IgE. Les autres sous-unités seront responsables de la transduction du signal. Contrairement aux récepteurs FcεRII, les récepteur FcεRI de haute affinité vont lier les IgE seuls, non couplés à l'allergène. (41)

Les granulocytes ayant fixé les IgE vont rester "latents" au niveau des tissus périphériques jusqu'à la rencontre de l'allergène lors d'une deuxième exposition. Ainsi cette première phase de sensibilisation à l'allergène est totalement asymptomatique. C'est une phase durant laquelle le système immunitaire met en place les effecteurs qui interviendront dans la genèse de la réponse allergique symptomatique lors de contacts ultérieurs avec l'allergène. (41)

## 2. Phase effectrice de la réaction allergique

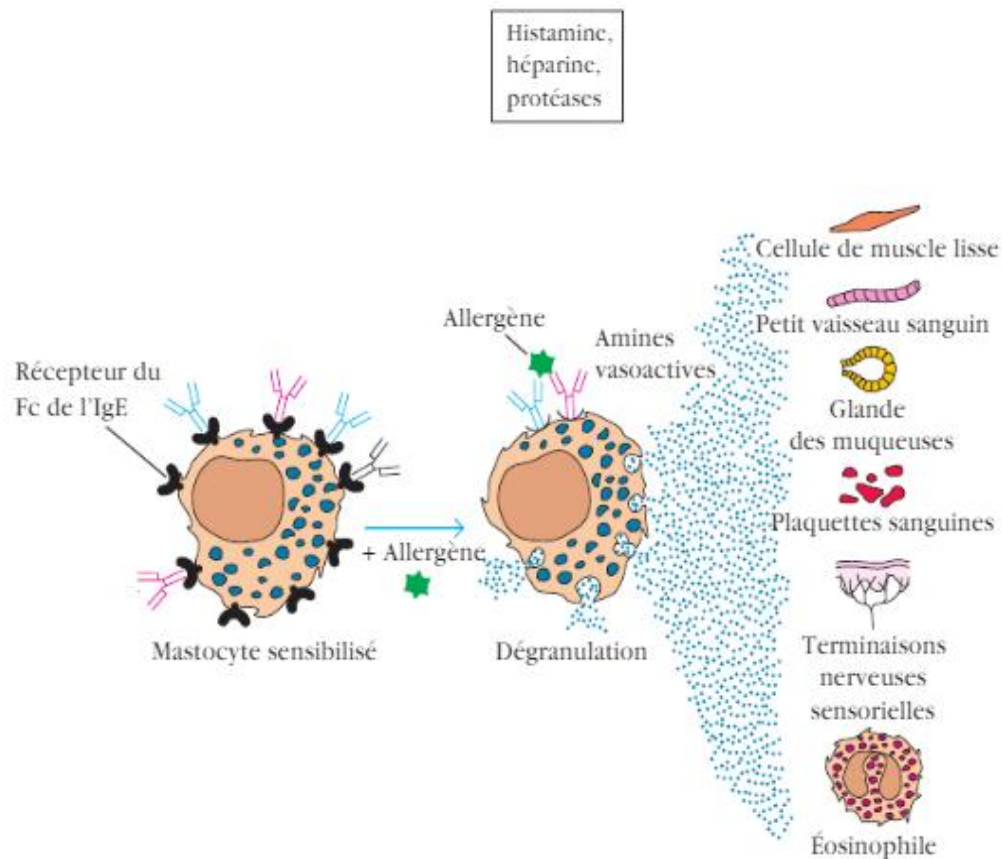
Lors d'une seconde exposition et des expositions ultérieures à l'allergène, l'allergène va se fixer sur les IgE spécifiques portées par les granulocytes basophiles et principalement par les mastocytes, présents au niveau du site d'entrée. La liaison d'un allergène à un seul anticorps n'activera pas le récepteur FcεRI du mastocyte liant le fragment Fc de l'IgE. Pour pouvoir activer les récepteurs FcεRI un même allergène doit être lié par plusieurs IgE portées par les FcεRI d'une même cellule. (41)



**Figure 9.** Pontage des récepteurs FcεRI par l'allergène liant plusieurs IgE. (72)

On observe alors un pontage entre les récepteurs FcεRI qui va entraîner leur agrégation (*cross-linking*) (Fig. 10). Les récepteurs sont alors activés et transmettent un signal positif à la cellule. La transmission de ce signal au sein du mastocyte et des basophiles, va entraîner une cascade de signaux moléculaires qui vont induire une réponse primaire et une réponse secondaire. (41)

La réponse primaire va se traduire par la dégranulation du mastocyte qui va libérer des substances vasoactives. Ces substances sont préformées et stockées dans des granules. Les principales substances libérées sont l'histamine, l'héparine, le facteur chimioattractant des éosinophiles (ECF), le facteur chimioattractant des neutrophiles (NCF) et des protéases. Les effets biologiques induits par ces substances sont observés dans les minutes qui suivent l'exposition à l'allergène (Fig. 10). (41)



**Figure 10.** Phase primaire de la réaction d'hypersensibilité de type I. (41)

La réponse secondaire se traduit par la synthèse de médiateurs de l'inflammation par le mastocyte activé : prostaglandines, leucotriènes, bradykinines, facteur d'activation des plaquettes (PAF), chimiokines et cytokines. Cette réponse est qualifiée de secondaire en raison du délai nécessaire à la synthèse de ces médiateurs. Ceux-là ne sont pas préformés et stockés, contrairement aux substances vasoactives, et donc ne seront libérés que plus tard après l'activation du mastocyte par les allergènes. (41)

L'ensemble des molécules libérées va être à l'origine des symptômes allergiques. L'histamine, composant majeur des granules des mastocytes, va se fixer sur ses récepteurs H1, H2, H3 et H4. Ses effets biologiques observés dans l'allergie sont dus en grande partie à sa liaison avec les récepteurs H1. Ces derniers sont présents sur de nombreux tissus. La fixation de l'histamine sur les récepteurs H1 situés sur l'endothélium vasculaire va induire une vasodilatation et augmenter la perméabilité vasculaire. En activant les récepteurs H1 présents sur les muscles lisses bronchiques et intestinaux l'histamine va entraîner la contraction de ces muscles. L'activation des récepteurs H1 induit également la production de mucus. L'activation des récepteurs H2 va induire une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire. Les récepteurs H2 sont également présents à la surface des

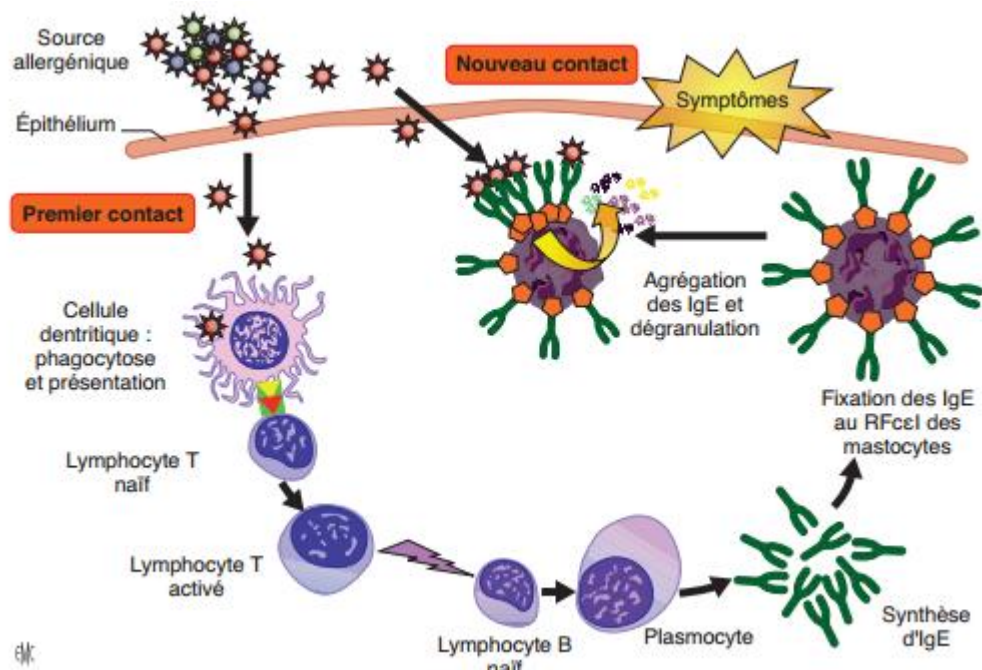
mastocytes et des basophiles. Leur activation va entraîner l'arrêt de la dégranulation de ces cellules. Ainsi l'histamine via les récepteurs H<sub>2</sub> exerce un rétrocontrôle négatif sur la libération des médiateurs de l'inflammation. (41)

Les leucotriènes et les prostaglandines, dont la synthèse est induite après activation et dégranulation des granulocytes, vont entraîner la contraction de muscles lisses (bronchoconstriction notamment). Ils vont également augmenter la perméabilité vasculaire et la sécrétion de mucus.

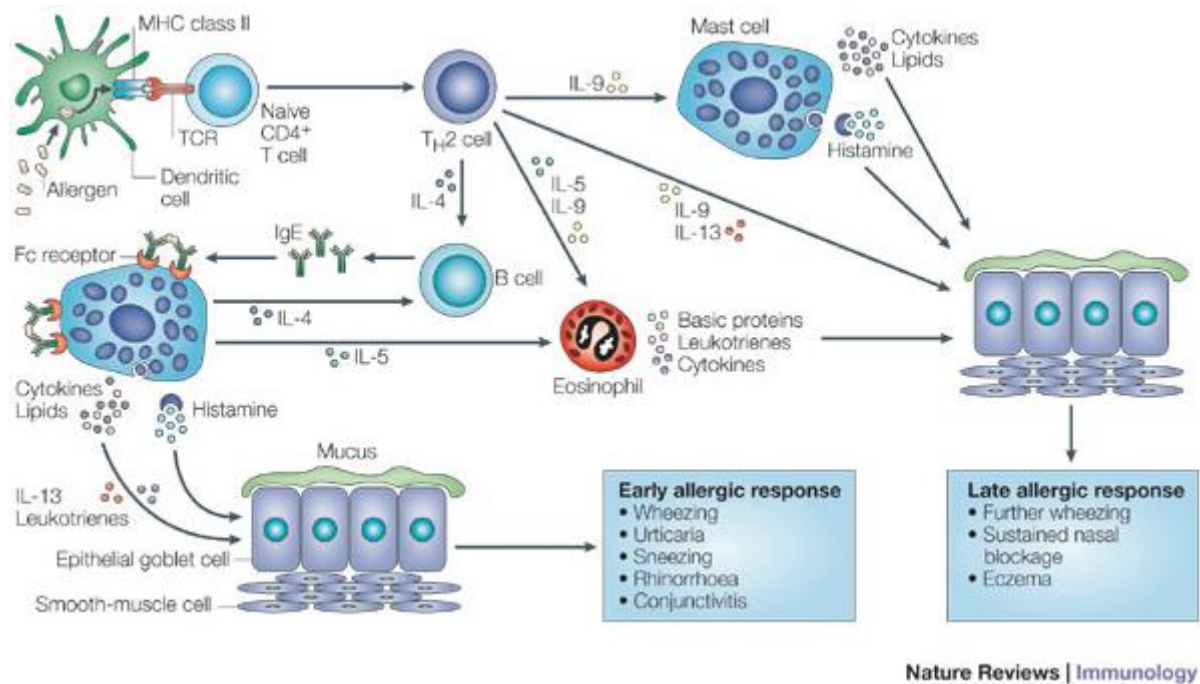
Les granulocytes activés vont synthétiser et sécréter diverses cytokines et chimiokines telles que l'IL-4, IL-5, IL-8, IL-13, le GM-CSF et le TNF- $\alpha$ . Ces interleukines vont impacter l'environnement local en entraînant l'accumulation de cellules de l'inflammation telles que neutrophiles et éosinophiles. L'IL-4 et l'IL-13 vont induire la production d'IgE par les lymphocytes B. L'IL-5 va activer et mobiliser les éosinophiles. L'IL-8 va attirer de nombreuses cellules vers le site de la réaction : neutrophiles, basophiles et lymphocytes T. Cette interleukine agit donc comme facteur chimioattractant. Le GM-CSF va induire l'activation et la production de granulocytes et de macrophages. (41)

Les protéases, tryptase et chymase, vont augmenter la sécrétion de mucus et entraîner la dégradation de la membrane basale des vaisseaux sanguins. Le PAF va provoquer l'agrégation et la dégranulation des plaquettes, ainsi que la contraction des muscles lisses bronchiques. La bradykinine va augmenter la perméabilité vasculaire et la sécrétion de mucus.

En résumé, la phase effectrice de l'hypersensibilité immédiate va être déclenchée par l'activation de granulocytes par pontage antigénique des IgE (Fig.11). L'activation de ces cellules va, via une cascade de signalisation, conduire à la libération de médiateurs préformés stockés dans des granules (phase précoce) à l'origine des symptômes observés dans les minutes suivant l'exposition à l'allergène, et à la synthèse de médiateurs lipidiques et protéiques (phase tardive) qui seront libérés plus tard au cours de la réaction. Ces médiateurs secondaires induisent une inflammation locale soutenue par l'afflux de cellules neutrophiles, éosinophiles et lymphocytes TH<sub>2</sub>, et seront à long terme responsables d'altérations tissulaires (Fig.12). (41)



**Figure 11.** Physiopathologie de l'hypersensibilité à l'immunoglobuline E (IgE). RFcε : récepteur de haute affinité du fragment constant (Fc) des IgE. (47)



**Figure 12.** Mécanismes physiopathologiques de l'hypersensibilité de type I. (73)

#### **IV. Physiopathologie des principales maladies allergiques**

##### **1. Rhinite allergique**

La rhinite allergique correspond à l'ensemble des manifestations nasales provoquées par l'inflammation IgE-dépendante de la muqueuse nasale suite à l'exposition à divers pneumallergènes. Les mécanismes immunologiques à l'origine de la rhinite allergique font intervenir, comme vu précédemment, deux phases : une phase de sensibilisation et une phase clinique. (74)

Lors de la phase de sensibilisation, l'allergène inhalé va être capté par une cellule présentatrice de la muqueuse nasale.. (74)

Lors d'expositions ultérieures à l'allergène, celui-ci va se lier aux IgE spécifiques portées par les mastocytes sensibilisés présents au sein de la muqueuse nasale. La liaison allergène-IgE va entraîner l'activation des mastocytes provoquant la libération de médiateurs de l'inflammation et le recrutement de différentes cellules inflammatoires dans la muqueuse nasale. (74)

Les principales amines vasoactives libérées sont : histamine, tryptase, héparine et facteurs chimiotactiques. Elles vont être à l'origine des symptômes de rhinite observés dans les minutes qui suivent l'exposition à l'allergène.

L'histamine, principale amine libérée, va exercer ses effets essentiellement sur la microcirculation de la muqueuse nasale. (75) En se liant à ses récepteurs H1, elle va induire une vasodilatation et une extravasation des protéines plasmatiques par augmentation de la perméabilité vasculaire. Elle va également provoquer la contraction des muscles lisses bronchiques (bronchoconstriction), une hypersécrétion de mucus et la stimulation de certaines fibres nerveuses. La stimulation des fibres C sensibles serait à l'origine des éternuements et du prurit palatin observés chez les personnes souffrant de rhinite allergique. L'histamine va également favoriser le recrutement d'éosinophiles. Les autres récepteurs à l'histamine (H2, H3 et H4) ne jouent qu'un rôle mineur dans la clinique de la rhinite allergique. (76)

La tryptase, bien que préformée et libérée lors de la phase précoce, n'exercera ses effets que plus tard au cours de la réaction. Elle sera à l'origine d'effets vasoactifs, pro-inflammatoires, et chimiotactiques. (77)



Lors de la phase retardée les médiateurs néosynthétisés tels que les prostaglandines PGD<sub>2</sub>, leucotriènes LTC<sub>4</sub> ainsi que certaines cytokines et chimiokines (IL1, IL3, IL6, IL8, GM-CSF, TNF- $\alpha$ ), vont induire une augmentation de la perméabilité vasculaire et une augmentation des sécrétions de mucus. Ils vont également entraîner l'expression de molécules d'adhésion au niveau des cellules épithéliales. On observe alors une infiltration de cellules inflammatoires au niveau de la muqueuse et sous-muqueuse nasale : éosinophiles, lymphocytes, basophiles et macrophages. Ces différentes cellules vont synthétiser et libérer différents médiateurs (radicaux libres, *eosinophil cationic protein* (ECP), *eosinophil peroxydase* (EPO), cytokines, chimiokines) qui vont soutenir l'inflammation locale et aggraver les lésions tissulaires. (16)

Certains allergènes peuvent induire via leur activité biochimique et indépendamment des IgE, une inflammation et une augmentation de la perméabilité de la muqueuse nasale directement par activation de cellules inflammatoires. (16)

La rhinite allergique est fréquemment associée à la conjonctivite allergique, en particulier lorsqu'il s'agit d'une rhinite allergique saisonnière. On parle alors de rhinoconjonctivite. (78)

## **2. Conjonctivite allergique**

La conjonctivite allergique correspond à l'inflammation de la conjonctive, membrane muqueuse tapissant la face interne des paupières (conjonctive palpébrale) et la sclère de l'œil (conjonctive bulbaire), secondaire à une sensibilisation par un allergène le plus souvent présent dans l'air. (79)

Après une première phase de sensibilisation à l'allergène, au cours d'une nouvelle exposition, l'allergène va activer les mastocytes sensibilisés de la muqueuse conjonctivale. Ces mastocytes vont dégranuler et induire la néosynthèse de médiateurs de l'inflammation. On observe alors des taux élevés d'histamine, tryptase, leucotriènes et prostaglandines dans le liquide lacrymal. Les mastocytes conjonctivaux vont également libérer des molécules d'adhésion et des cytokines, notamment l'IL4 qui va favoriser la différenciation des cellules TH2 et la synthèse d'IgE. Dans un second temps, quelques heures après l'activation mastocytaire, une infiltration de cellules inflammatoires va être observée, facilitée par les molécules d'adhésion exprimées par les cellules épithéliales. D'autre part, les mastocytes activés vont libérer des cytokines qui vont stimuler les cellules et les fibroblastes épithéliaux



qui à leur tour vont libérer des cytokines pro-inflammatoire et des chimiokines soutenant ainsi l'inflammation conjonctivale. (79)

### **3. Asthme allergique**

L'asthme allergique correspond à une inflammation chronique des voies aériennes inférieures relevant de mécanismes IgE-médiés survenant après sensibilisation à des allergènes inhalés. Cette inflammation chronique est responsable d'une hyperréactivité bronchique spécifique d'allergènes, à l'origine des symptômes caractéristique de la maladie asthmatique. L'asthme allergique est également appelé asthme extrinsèque. (80)

Lors de la phase de sensibilisation, les cellules dendritiques (ou toutes autres CPA) de la muqueuse bronchique vont capturer l'allergène grâce à leurs extensions cellulaires situées en surface de l'épithélium. (81)

Les réponses inflammatoires observées dans l'asthme allergique sont initiées par la fixation de l'allergène inhalé sur les IgE spécifiques portées par les récepteurs FcεRI des mastocytes (et basophiles) sensibilisés de l'épithélium bronchique. Le pontage des IgE par l'allergène active les mastocytes qui vont dégranuler et libérer les médiateurs inflammatoires préformés, dont l'histamine qui va directement être impliquée dans la contraction des muscles lisses bronchiques et dans l'augmentation de la perméabilité vasculaire. Les médiateurs néoformés (PGD<sub>2</sub>, LTC<sub>4</sub>...), vont également induire une bronchoconstriction, une vasodilatation avec œdème des voies aériennes et une hypersécrétion de mucus. (82) D'autre part, les cytokines libérées par les lymphocytes TH<sub>2</sub>, les mastocytes et les basophiles activés (IL<sub>5</sub>, IL<sub>3</sub>, IL<sub>4</sub>) vont induire le recrutement d'éosinophiles du compartiment sanguin vers les voies aériennes. L'infiltration d'éosinophiles dans la muqueuse bronchique caractérise l'asthme allergique et cette infiltration va persister même en l'absence de symptômes d'asthme. (80) Cette première réponse inflammatoire, faisant intervenir les médiateurs préformés et néoformés, est observée dans les minutes suivant l'exposition à l'allergène et correspond cliniquement à la réaction allergique asthmatique aiguë. Elle se traduit par un syndrome obstructif. (81)

Cette phase aiguë va être suivie d'une phase retardée survenant dans les quatre à six heures suivant l'inhalation de l'allergène. Celle-ci est caractérisée par l'infiltration et l'activation de cellules inflammatoires multiples au sein de la muqueuse bronchique, sous l'influence de cytokines et chimiokines. Ces cellules inflammatoires sont soit résidentes (lymphocytes T,

mastocytes, macrophages), soit recrutées de la circulation (éosinophiles, principales cellules recrutées dans le phénotype allergique de l'asthme). (83) Les éosinophiles activés vont sécréter des médiateurs inflammatoires (*eosinophil cationic protein* (ECP), *eosinophil peroxidase* (EPO),...) impliqués dans l'altération de la cohésion de l'épithélium bronchique. Ils vont également produire des cytokines (IL-5, éotaxine...) favorisant leur propre survie et recrutement dans les bronches. D'autre part, en réponse aux médiateurs libérés par les cellules de l'inflammation, les cellules de structure de la paroi bronchique vont entretenir la réponse inflammatoire au niveau des voies aériennes.

Les fibroblastes et les cellules endothéliales vont libérer des cytokines et chimiokines pro-inflammatoires. Les cellules épithéliales bronchiques vont produire, en réponse à l'allergène, des médiateurs chimioattractants qui vont stimuler le recrutement de lymphocytes TH2, d'éosinophiles, neutrophiles, entre autre. Elles vont produire le GM-CSF qui favorise la maturation des cellules dendritiques et des macrophages, la différenciation et la survie des éosinophiles et neutrophiles. Ces cellules épithéliales ont également la capacité de reconnaître certains allergènes via leurs récepteurs appartenant à la famille des PRRs. L'exposition aux allergènes induit la production par ces cellules de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-25 et l'IL-33 qui vont activer les cellules dendritiques et les mastocytes. L'IL-25 va favoriser le développement des réactions allergiques et de l'hyperréactivité bronchique en activant les réponses immunes adaptatives et innées. L'IL-33 va induire la sécrétion d'IL-5 et d'IL-13 par les lymphocytes TH2 activés et favoriser l'inflammation à éosinophiles en augmentant leur survie. (81)

De plus, il a été mis en évidence le rôle majeur des lymphocytes TH17 et Treg dans la réponse inflammatoire de l'asthme allergique. Chez les individus présentant un asthme allergique, on observe un déficit en lymphocytes Treg, impliqués dans la tolérance du système immunitaire vis-à-vis des allergènes, et une augmentation de lymphocytes TH17 majorant l'inflammation bronchique. Les cellules Treg participent à l'homéostasie tissulaire par l'action anti-inflammatoire de leurs cytokines (IL-10, TGF- $\beta$ ), et par leur action immunosuppressive vis-à-vis des lymphocytes TH2 activés par l'allergène. L'IL-4 produite par les cellules inflammatoires (basophiles, éosinophiles...) empêcherait l'induction des cellules Treg à l'arrivée de l'allergène et favoriserait la polarisation des lymphocytes CD4<sup>+</sup> vers un phénotype TH2. Les lymphocytes TH17 participent à l'inflammation bronchique à travers leurs cytokines pro-inflammatoires (IL-17, IL-22, IL-21, TNF- $\alpha$ ). (81)

Ainsi tout cet ensemble va conduire à l'inflammation chronique des voies aériennes inférieures, responsable du remodelage bronchique observé à long terme chez les sujets asthmatiques. Ce remodelage bronchique se traduit par : des lésions épithéliales chroniques, une infiltration de cellules inflammatoires, une hyperplasie des glandes productrices de mucus, une fibrose sous-épithéliale, une augmentation de la vascularisation ainsi qu'une hypertrophie du muscle lisse bronchique. Toutes ces altérations vont être à l'origine de l'épaississement de la paroi bronchique et d'une diminution progressive de la fonction respiratoire du fait de la "cicatrisation" des voies aériennes. (81)

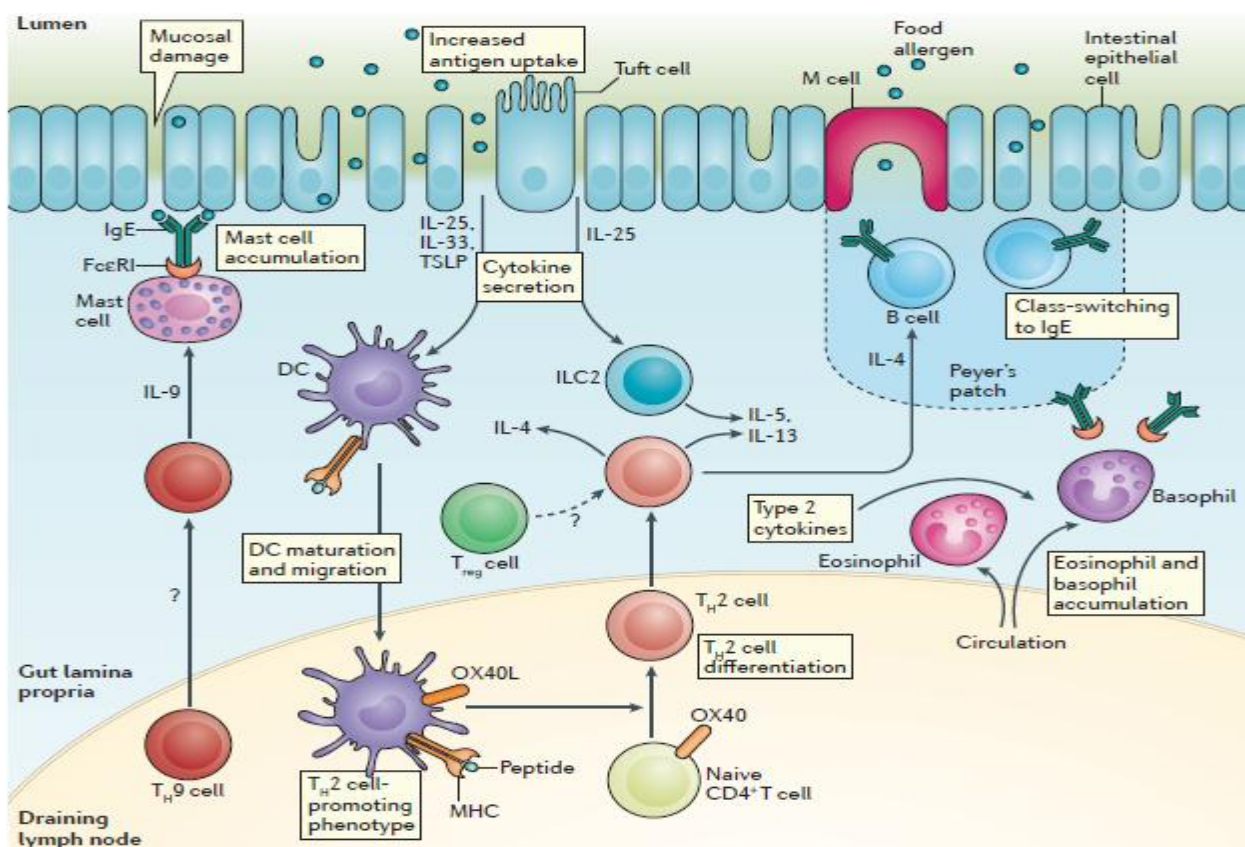
#### **4. Allergie alimentaire**

L'allergie alimentaire est une réaction pathologique du système immunitaire déclenchée par l'ingestion d'un antigène protéique alimentaire. L'exposition à de très faibles quantités d'allergènes alimentaires va provoquer des symptômes gastro-intestinaux et/ou cutanés et/ou respiratoires. (84)

En situation normale, les antigènes alimentaires se trouvant dans la lumière intestinale traversent la muqueuse et entrent en contact avec le système immunitaire intestinal ou GALT (*Gut Associated Lymphoid Tissue*). Ce dernier est formé par les plaques de Peyer, les lymphocytes intra-épithéliaux et les lymphocytes de la lamina propria. Le GALT a deux fonctions principales : s'opposer à l'intrusion des agents pathogènes et favoriser la tolérance aux antigènes alimentaires. (61) Les antigènes alimentaires sont acheminés de la lumière intestinale vers le GALT par l'intermédiaire de différentes cellules de la muqueuse intestinale (cellules M, cellule dendritiques, cellules épithéliales...). Ces cellules vont capturer les antigènes alimentaires et les transférer vers le tissu lymphoïde en passant par la lamina propria. Dans le GALT, ces cellules vont présenter les antigènes alimentaires. Chez l'individu sain, la présentation de l'antigène va induire une non-réponse du système immunitaire à l'origine du maintien de la tolérance orale. (84) Cette tolérance fait intervenir des immunoglobulines (IgA sécrétoires), des cytokines immunosuppressives (TGF $\beta$ , IL-10) et des lymphocytes suppresseurs (Treg notamment). (61)

Chez l'individu sensibilisé, ce phénomène de tolérance du GALT vis-à-vis d'antigènes alimentaires est rompu et une réponse immunitaire à l'égard de certains allergènes va se mettre en place. Lors de la phase de sensibilisation, l'allergène ayant traversé la barrière intestinale va être capté par les cellules présentatrices d'antigènes est présenté aux

lymphocytes T du tissu lymphoïde. Cela va aboutir à l'activation et à la prolifération lymphocytaire, ainsi qu'à la production de cytokines essentiellement TH2 (IL-4, IL-13). Ces cytokines vont favoriser le recrutement de cellules inflammatoires et orienter la différenciation des plasmocytes vers la synthèse d'IgE. Ces IgE spécifiques d'allergène vont se fixer aux récepteurs FcεRI à la surface des mastocytes et basophiles. Les mastocytes se distribuent au niveau de la peau, des muqueuses digestives et respiratoires ; ce qui explique l'expression clinique variable de l'allergie en fonction de la distribution prédominante de ces cellules (Fig. 13). (85)



**Figure 13.** Mécanismes de la réponse immunitaire dans l'allergie alimentaire. (84)

L'exposition ultérieure à l'allergène alimentaire va déclencher la dégranulation IgE-médiée des mastocytes et basophiles. Lors de la phase précoce les médiateurs préformés vont être responsables des symptômes se manifestant dès les minutes suivant l'exposition à l'allergène. Après cette phase immédiate de la réponse, la production de novo de leucotriènes, de facteur d'activation plaquettaire et de cytokines telles que l'IL-4, IL-5 et IL-13 va maintenir

l'inflammation allergique. (84) Ces médiateurs vont modifier la perméabilité intestinale, augmenter la perméabilité vasculaire et induire une contraction des muscles lisses provoquant bronchoconstriction et accélération du transit intestinal. (85)

## **5. Dermatite atopique**

La dermatite atopique est une maladie multifactorielle résultant de l'interaction entre anomalies de la barrière cutanée, facteurs génétiques et facteurs immunologiques. La dermatite atopique allergique, ou extrinsèque, est caractérisée par la présence d'une hyper-IgE sanguine et d'IgE spécifiques. Elle est souvent associée à d'autres manifestations atopiques (asthme, rhinite, conjonctivite). (86) Les altérations de l'épiderme observées chez les sujets atteints de dermatite atopique (défaut de filaggrine, faible taux de céramides, perte d'eau) sont à l'origine d'une augmentation de sa perméabilité favorisant la pénétration d'allergènes. (87) De plus, certains allergènes possédant une activité enzymatique intrinsèque accentuent ce phénomène en provoquant la rupture des jonctions serrées assurant l'adhésion des cellules épithéliales. (88)

En phase de sensibilisation, l'allergène pénétrant l'épiderme est capté par les cellules de Langerhans, cellules dendritiques épidermiques, qui vont le présenter aux lymphocytes siégeant dans les ganglions lymphatiques. La sensibilisation peut également être initiée au niveau des muqueuses (digestive, respiratoire). L'activation de ces cellules va induire le développement de cellules T effectrices et mémoires ainsi que la différenciation de cellules B en plasmocytes sécrétant d'IgE. Ces IgE circulantes vont se lier aux cellules de Langerhans possédant des récepteurs FcεRI de haute affinité. Les lymphocytes activés, spécifiques, vont migrer et siéger au niveau du tissu cutané (derme) et des muqueuses. La sensibilisation peut donc se faire par voie cutanée ou muqueuse. (88)

Lors de la phase effectrice, les allergènes entrant en contact avec l'épiderme vont être reconnus par les IgE liés aux cellules de Langerhans, ce qui va induire le pontage des récepteurs FcεRI, l'internalisation et l'apprêtement des allergènes par ces cellules. Celles-ci activées vont migrer vers le derme et l'épiderme afin de présenter les peptides allergéniques aux lymphocytes T spécifiques. Ces lymphocytes T activés, majoritairement de type TH2, seront à l'origine des lésions d'eczéma observés dans la phase aiguë de la dermatite atopique. La libération de cytokines par ces cellules va entraîner l'infiltration tissulaire d'éosinophiles. Au cours de la phase chronique de la réaction, des cellules TH1 activées vont infiltrer la peau

et produire diverses cytokines. L'activation des lymphocytes T, va être suivie de l'activation de kératinocytes et de cellules endothéliales, entre autres, responsables de la sécrétion de cytokines inflammatoires (TLSP *thymic stromal lymphopoietin*, notamment) et de chimiokines permettant le recrutement de cellules inflammatoires vers le tissu cutané. Cette réponse inflammatoire aboutira notamment à l'apoptose de kératinocytes. (88)

## **6. Anaphylaxie**

L'anaphylaxie est une réaction aiguë, grave et potentiellement létale d'hypersensibilité IgE-dépendante déclenchée par les aliments, les venins d'insectes (hyménoptères), les médicaments (pénicilline, AINS, anesthésiques...) ou le latex, principalement. C'est une hypersensibilité immédiate. L'anaphylaxie peut également être induite par d'autres mécanismes immunologiques non IgE-dépendants. (1) L'installation des signes systémiques d'anaphylaxie est très rapide, en quelques minutes à quelques heures, suivant l'exposition à l'allergène. (114) L'ensemble des symptômes d'anaphylaxie est du à une dégranulation rapide des mastocytes activés par les allergènes, et plus précisément aux effets systémiques du contenu de leurs granules. (41) La réaction d'anaphylaxie allergique implique la libération de médiateurs inflammatoires par les mastocytes et basophiles au contact de l'allergène, et le recrutement de cellules inflammatoires. Ces médiateurs incluent histamine, leucotriènes, prostaglandines, bradykinine, PAF, entre autres. (1, 3) Ils vont être à l'origine d'une réaction inflammatoire multi-organes se traduisant par la contraction de muscles lisses (bronchique, intestinal, vésical...), par l'augmentation de la perméabilité vasculaire, par une vasodilatation. Cet ensemble va être à l'origine de divers symptômes caractérisant l'anaphylaxie : bronchospasme, émission d'urine, diarrhée, vomissements, hypotension, défaillance cardiaque, œdème, urticaire, tachycardie... (41)

## V. La marche atopique

Les termes de "marche atopique" ou "marche allergique", sont employés pour décrire l'évolution naturelle des manifestations allergiques au cours du temps. En effet, plusieurs études ont montré l'existence d'un continuum dans les manifestations allergiques. Généralement, la dermatite atopique et l'allergie alimentaire constituent les premières manifestations allergiques observées dès les premiers mois de vie. Progressivement, au fur et à mesure que l'enfant grandit, celles-ci tendent à disparaître et à laisser place à d'autres manifestations allergiques : asthme et rhinite. (44) Les signes cliniques de dermatite atopique précédant le développement d'asthme et de rhinite chez certains individus, laisse penser que la dermatite atopique pourrait constituer le point d'entrée dans la maladie allergique ultérieure. Ils soulignent également l'importance que pourrait avoir la barrière épidermique dans la pathogenèse de ces allergies. Plusieurs études longitudinales ont fourni des preuves sur l'existence de la marche atopique et sur l'évolution de la dermatite atopique vers l'asthme et la rhinite. (89) Ce mode évolutif classique n'est cependant pas systématique. D'autre part, le pourcentage d'enfants qui parcourent toutes les étapes de la marche atopique est relativement faible (7%) et correspond la plus souvent à des enfants multi-allergiques. (90)

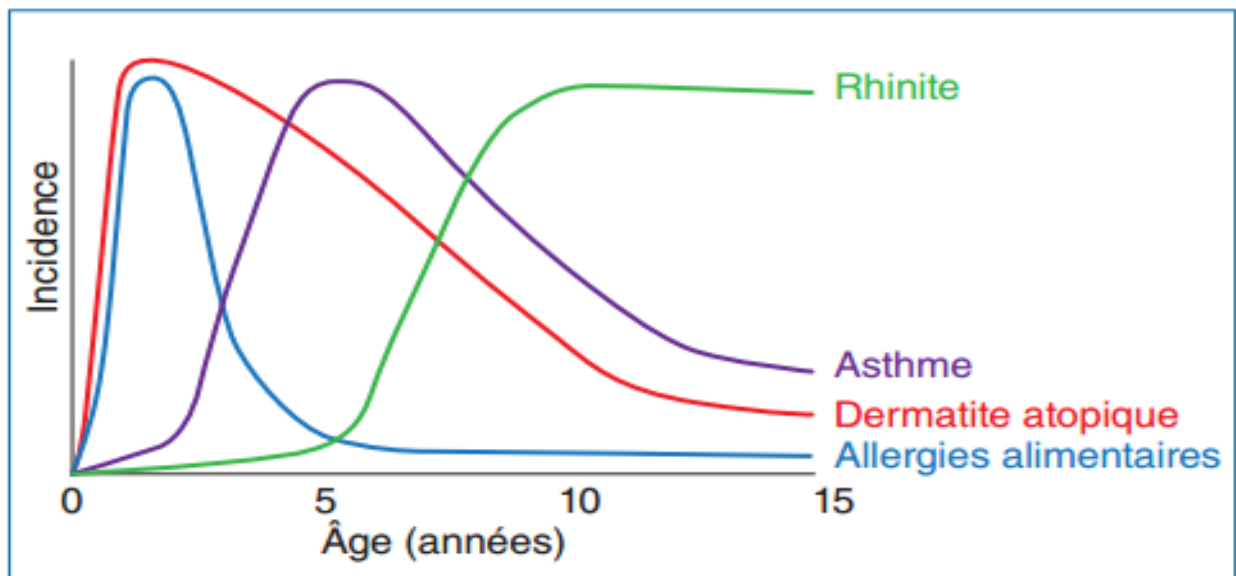


Figure 14. La marche atopique (44)

## **VI. Manifestations cliniques des principales maladies allergiques**

### **1. Rhinite allergique**

Les manifestations cliniques de la rhinite allergique (RA) se traduisent par : une rhinorrhée, une obstruction nasale, un prurit nasal et des éternuements. L'ensemble de ces symptômes sont réversibles spontanément ou après prise de traitement. La rhinite allergique est très souvent accompagnée de conjonctivite : on parle alors de rhinoconjonctivite. Les symptômes oculaires regroupent prurit oculaire, larmoiement et hyperhémie conjonctivale. L'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie (EAACI) distingue la rhinite allergique saisonnière (essentiellement due au pollen), et la rhinite allergique perannuelle (principalement due aux acariens et phanères d'animaux). Depuis 2001, l'initiative ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*), classe les rhinites allergiques en RA intermittente (symptômes moins de 4 jours par semaine et moins de 4 semaines par an) et RA persistante (symptômes plus de 4 jours par semaine et plus de 4 semaines par an). Les recommandations françaises utilisent actuellement cette classification. D'autre part, deux stades de sévérité ont été retenus : RA légère et RA modérée à sévère. (91)

### **2. Conjonctivite allergique**

Sur le même modèle que la rhinite allergique, la conjonctivite allergique est classée en saisonnière/perannuelle, ou intermittente/persistante si l'on se réfère aux recommandations de l'initiative ARIA. On distingue également conjonctivite allergique légère, et modérée à sévère. Les principales manifestations de la conjonctivite allergique comprennent : prurit intense souvent à point de départ caronculaire, larmoiements, hyperhémie conjonctivale, œdème palpébral et parfois chémosis. L'atteinte oculaire est souvent bilatérale. (92, 93)

### **3. Asthme allergique**

L'asthme allergique débute le plus souvent dans l'enfance ou chez l'adulte jeune. Il est fréquemment associé à d'autres manifestations allergiques telles que rhinite, conjonctivite ou dermatite atopique. (93) Dans l'asthme allergique, l'exposition aux allergènes induit une hyperréactivité bronchique responsable des symptômes observés. (81) Les manifestations cliniques de la maladie asthmatique comprennent : une dyspnée, qui constitue le maître-



symptôme, une oppression thoracique, une respiration sifflante (*wheezing*), une toux essentiellement nocturne et souvent sifflante plus ou moins productive. Ces principaux symptômes sont variables et réversibles, spontanément ou après traitement. L'examen clinique met en évidence des signes de distension thoracique et des sibilants (râles fins) sifflants, surtout perçus en fin d'expiration. (83) En situation de crise ou d'exacerbation d'asthme, on observe une aggravation aiguë des symptômes décrits précédemment ainsi qu'une détérioration de la fonction respiratoire par rapport à l'état habituel. (94)

#### **4. Allergie alimentaire**

La symptomatologie de l'allergie alimentaire est très variée et est reproductible lors de toute exposition à l'allergène alimentaire. Les manifestations cliniques peuvent être généralisées (anaphylaxie) ou localisées au niveau de certains organes tels que la peau, les muqueuses, le système respiratoire, le tube digestif, le système neurologique ou atteindre plusieurs organes simultanément. L'atteinte du tube digestif peut se manifester par des vomissements, constipation, diarrhée, œsophagite à éosinophiles. Au niveau cutané, angioedème, urticaire et dermatite atopique sont les signes les plus couramment retrouvés. Les symptômes respiratoires de l'allergie alimentaire comprennent asthme et rhinite. L'atteinte des muqueuses sera à l'origine d'œdèmes. Dans certains cas d'allergie alimentaire, la réaction allergique entraînera asthénie, léthargie, hypotonie. Ainsi, les symptômes de l'allergie alimentaire sont polymorphes. Il est à noter que chez le nourrisson, la dermatite atopique est le symptôme le plus précoce d'allergie alimentaire, représentant 80% des tableaux cliniques. (32)

#### **5. Dermatite atopique**

Les manifestations cliniques de la dermatite atopique varient en fonction de l'âge. Chez le nourrisson, les lésions d'eczéma sont localisées essentiellement au niveau du visage et du cuir chevelu, et vont s'étendre vers le tronc et sur les faces d'extension des membres. Les lésions aiguës sont érythémateuses, prurigineuses, parfois suintantes et croûteuses. On observe fréquemment des excoriations cutanées dues au grattage. Ces lésions vont laisser place à une sécheresse cutanée caractérisant les lésions chroniques. Chez l'enfant après deux ans, les lésions seront généralement localisées aux plis de flexion des membres et au niveau des chevilles. Une lichénification peut être observée chez le grand enfant. Chez l'adolescent et l'adulte, les lésions sont localisées au niveau du visage, du cou et des membres. On observe

un épaissement franc des lésions des membres, accompagné d'une hyperpigmentation. Parfois, un prurigo est observé notamment au niveau des membres. En fonction de l'âge, la dermatite atopique pourra s'accompagner d'autres manifestations atopiques (allergie alimentaire, rhinite allergique, asthme). (87)

## **6. Anaphylaxie**

Les manifestations cliniques d'anaphylaxie impliquent des manifestations cutané-muqueuses telles que prurit, érythème, urticaire, angioedème dans 80 à 90% des cas. L'œdème de Quincke (ou angioedème) correspond à un gonflement localisé et délimité du tissu sous-cutané ou sous-muqueux, affectant le plus souvent la tête et le cou (paupières, lèvres, langue, pharynx...). Dans certains cas il peut toucher d'autres organes (pieds, mains, larynx, organes génitaux...). La gravité est particulièrement importante en cas d'atteinte du larynx en raison du risque d'asphyxie lié à cette localisation de l'œdème. (1) Les symptômes respiratoires (bronchospasmes, dyspnée, asphyxie...), digestifs (crampes, vomissements, diarrhées...) et cardiovasculaires (hypotension, tachycardie, syncope...) sont également fréquents. (1, 3) Le choc anaphylactique caractérisé par la présence d'une chute tensionnelle, n'est pas nécessairement présent, même dans le cas d'anaphylaxie sévère. De même, la présence d'un bronchospasme et d'une hypotension n'est pas nécessaire pour que la réaction soit qualifiée d'anaphylaxie. Les critères diagnostiques de l'anaphylaxie proposés par Sampson et *al*, et utilisés de façon consensuelle sont repris dans l'encadré 1. (114) Les signes et symptômes d'anaphylaxie peuvent être isolés ou combinés. La réaction d'anaphylaxie débute généralement par des signes au niveau de la bouche et de la gorge (picotements, œdème des lèvres...) puis se poursuit par des difficultés à la parole, à la déglutition et des difficultés respiratoires. Dans certains cas on observe une hypotension et une syncope. (2)

**Encadré 1 : Critères diagnostiques de l'anaphylaxie d'après Sampson et al.**

Une réaction anaphylactique est probable dans l'une des trois situations suivantes :

- début aigu (quelques minutes-quelques heures) avec atteinte cutanée et/ou muqueuse ET au moins un des éléments suivants :
  - atteinte respiratoire (stridor, bronchospasme/wheezing, hypoxémie, dyspnée, diminution du débit de pointe),
  - diminution de la pression artérielle ou symptômes faisant évoquer une dysfonction des organes cibles (hypotonie, syncope, incontinence) ;
- présence de deux des éléments suivants survenant rapidement (quelques minutes-quelques heures) après l'exposition à un probable allergène pour ce patient :
  - atteinte cutanée et/ou muqueuse,
  - atteinte respiratoire (stridor, bronchospasme/wheezing, hypoxémie, dyspnée, diminution du débit de pointe),
  - diminution de la pression artérielle ou symptômes faisant évoquer une dysfonction des organes cibles (hypotonie, syncope, incontinence),
  - symptômes gastro-intestinaux persistants (crampes, vomissements répétés) ;
- diminution de la pression artérielle après exposition à allergène connu chez ce patient.

Normes définissant la diminution de la pression artérielle systolique (PAS) :

- âge de 1 mois à 1 an : PAS < 70 mm Hg ;
- âge de 1 à 10 ans : PAS < 70 mm Hg + (2 × âge en année) ;
- âge après 10 ans : PAS < 90 mm Hg ou chute de plus de 30 % par rapport à la PAS de base.

**Encadré 1.** Critères diagnostiques de l'anaphylaxie d'après Sampson *et al.* (114)

## **VII. Démarche diagnostic des hypersensibilités allergiques**

Dans la pratique quotidienne, le diagnostic d'allergie repose principalement sur l'interrogatoire, l'examen clinique et les tests cutanés d'allergie. Dans certains cas, le bilan allergologique comportera des examens complémentaires, biologiques notamment, faisant l'objet de recommandations et d'indications précises. (45)

### **1. Interrogatoire - Anamnèse**

L'investigation allergologique débute par un entretien entre le médecin allergologue et son patient, visant à rechercher les éléments en faveur du diagnostic d'allergie. L'interrogatoire porte essentiellement sur les symptômes, les circonstances d'apparition, les antécédents personnels et familiaux d'atopie (seuls les symptômes typiques sont pris en compte : asthme, rhinite, eczéma...), l'environnement du patient et ses habitudes de vie (tabagisme passif, animaux domestiques, loisirs...). (45, 95) Il devra également rechercher le caractère éventuellement saisonnier des manifestations, ainsi que la présence de facteurs aggravants. Dans le cadre d'allergies alimentaires, l'interrogatoire est généralement plus minutieux et la tenue d'un journal alimentaire permet de faciliter l'investigation. (44) L'anamnèse bien conduite, devrait permettre à l'allergologue de confirmer ou d'infirmer l'hypothèse d'allergie et, le cas échéant, d'identifier un ou plusieurs allergènes potentiels. (45)

### **2. Examen clinique**

L'anamnèse se poursuit par un examen clinique permettant d'orienter le diagnostic vers la maladie allergique. Les signes cliniques typiques pouvant être retrouvés chez le patient allergique lors de l'examen sont, au niveau cutané : eczéma, urticaire ; au niveau oculaire : conjonctivite, œdème des paupières ; au niveau nasal : rhinorrhée claire et aqueuse, présence de polypes, hypertrophie des végétations adénoïdes, œdème bilatéral des cornets inférieurs et moyens; au niveau buccal : hypertrophie amygdalienne, hypertrophie du tissu lymphoïde latéral du pharynx, hypertrophie du tissu lymphoïde sous-muqueux du pharynx. (96) L'examen clinique vise donc à rechercher les signes cliniques témoignant de pathologie allergique, mais il a également pour but d'éliminer les étiologies autres qu'allergique des manifestations cliniques observées. (16)

### 3. Exploration des hypersensibilités allergiques

A l'issue de l'interrogatoire et de l'examen clinique, un mécanisme et au moins un allergène sont généralement suspectés. Le bilan allergologique se poursuit alors par des explorations cliniques (tests cutanés), et si besoin biologiques (en seconde intention). Selon les cas, des tests de réintroduction/provocation pourront être réalisés, davantage pour infirmer que pour confirmer une allergie. (97)

#### 3.1. Tests cutanés

Les tests cutanés d'allergie sont l'élément de base et le premier temps de l'exploration allergologique. Leur valeur prédictive, associée à l'anamnèse, atteint 97-99%. (74) Le prick-test et le test intradermique (IDR) sont les tests de première ligne dans le diagnostic de l'allergie IgE-médiée. (1)

##### Prick-test

Le prick-test est le test cutané classique, le plus couramment utilisé en pratique allergologique. Facile à réaliser, peu coûteux et peu chronophage, il constitue un outil idéal pour le diagnostic de routine. Son utilisation est particulièrement pertinente pour la détection des sensibilisations aux pneumallergènes et trophallergènes. (1) Il permet de mettre en évidence une hypersensibilité immédiate de type I, IgE dépendante. Celle-ci est objectivée par l'apparition d'une macule à l'issue du test, correspondant à la dégranulation mastocytaire induite par les IgE spécifiques ayant lié l'allergène testé. (83)

Ce test permet de tester différents allergènes suspectés, en mettant ces derniers au contact des mastocytes de la peau. Pour cela, une goutte de chaque extrait allergénique est apposée sur la peau (avant-bras), puis une piqure est réalisée grâce à une lancette permettant de faire pénétrer chaque goutte en sous-cutané. Un témoin positif (histamine 10mg/ml ou phosphate de codéine à 9% : dégranulants mastocytaires non spécifiques) est utilisé pour vérifier la réactivité, ainsi qu'un témoin négatif (sérum physiologique) permettant de limiter le risque de mauvaise interprétation liée à un dermographisme (réaction engendrée par un simple effet mécanique sur la peau). La lecture du test est réalisée quelques minutes (15 minutes environ) après inoculation des extraits d'allergènes. La réactivité cutanée est appréciée par la présence de macules rouges arrondies autour de chaque test. (83) On parle également de triade de Lewis : papule œdémateuse entourée par un halo érythémateux et prurit. (16) La réaction est

considérée positive lorsque la macule atteint la taille du témoin positif. (83) La réalisation du prick-test nécessite l'arrêt quelques jours avant de la prise d'antihistaminiques per-os et de l'application de dermocorticoïdes sur les avant-bras, afin de ne pas fausser les résultats du test. L'arrêt des corticoïdes oraux n'est pas nécessaire pour la réalisation de ce test. (98)

### **Intradermoréaction (IDR)**

L'intradermoréaction est essentiellement utilisée pour le diagnostic d'hypersensibilités, immédiate et retardée, aux venins d'hyménoptères et médicamenteuses. Ce test, plus exigeant et plus sensible que le prick-test, permet par le titrage de diverses concentrations d'allergènes une évaluation très précise du niveau de sensibilisation. (1) Une petite quantité d'extrait allergénique est directement injectée dans le derme superficiel de l'avant-bras ou du dos, grâce à une aiguille. (97) Cette quantité est modulable en variant la concentration en allergène du liquide injecté. Les IDR sont faites de façon séquentielle en montant d'une dilution à chaque palier si la ou les IDR précédentes sont demeurées négatives. (99) Le volume injecté entraîne une papule initiale. La positivité du test peut être observée en lecture immédiate (15 minutes environ) ou retardée (24-48heures), et se traduit par une papule dont le diamètre et au moins deux fois plus important que celui de la papule initiale. (97)

## **3.2. Tests biologiques**

### **Hyperéosinophilie**

Ce paramètre a une spécificité très faible pouvant être influencé par diverses pathologies non allergiques : parasitoses, pathologies dysimmunitaires (vascularites), hémopathies lymphoïdes. (100) L'hyperéosinophilie ne représente donc qu'un élément d'orientation et est peu utile en pratique quotidienne. (98)

### **Tryptase sérique – Histamine plasmatique**

L'histamine plasmatique est stockée préférentiellement dans les granulations cytoplasmiques des mastocytes et basophiles. Elle représente le principal médiateur de la phase précoce de l'hypersensibilité immédiate. Sa demi-vie étant très courte, son dosage est réalisé dans les minutes qui suivent la réaction allergique. Bien que l'histamine ait été le premier médiateur à être dosé pour explorer les réactions d'hypersensibilité, son dosage est actuellement de plus en plus supplanté par celui de la tryptase, du fait de la lourdeur de la phase préanalytique et analytique du dosage. Actuellement, l'histamine est dosée par des techniques radio-

immunologiques, RAI (*radioimmunoassay*) et ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*). (101)

La tryptase, stockée dans les granules de mastocytes tissulaires, est libérée en même temps que l’histamine lors de la dégranulation mastocytaire. Celle-ci est dosée dans le sérum sur deux prélèvements : le premier effectué dans l’heure suivant le début des symptômes (phase aigüe), et le second 24 à 48 heures après permettant de déterminer le taux basal. Dans le cas d’une dégranulation mastocytaire, seul le premier dosage sera augmenté. La tryptase possède une meilleure sensibilité et spécificité par rapport à l’histamine. Actuellement, le dosage de la tryptase sérique, mesurant la tryptase totale ( $\alpha$  et  $\beta$ -tryptase), remplace de plus en plus celui de l’histamine, compte tenu de sa cinétique plus lente, simplifiant la phase préanalytique, et de la simplicité et de la robustesse du dosage. Un seul test est disponible pour le dosage de la tryptase sérique, l’ImmunoCAP® Tryptase. (101)

### **IgE totales**

Le dosage d’IgE totales a une indication très restreinte en allergologie, se limitant aux cas de suspicion de maladie atopique sans orientation étiologique précise, uniquement chez l’enfant de moins de 3 ans (Haute Autorité de Santé). Chez cette population, ce dosage est un marqueur fiable de terrain atopique. Ce test ne devrait pas être pratiqué au-delà de cet âge (HAS). (102) Le dosage d’IgE totales n’est donc pas un bon indicateur de terrain atopique chez l’adulte et l’enfant de plus de 3 ans, d’autant plus que 20% de la population présente un taux d’IgE totales supérieur aux normes. (98)

### **Tests multi-allergéniques**

Les tests multi-allergéniques (TMA), fondés sur des techniques radio-immunologiques ou immunoenzymologiques, permettent de détecter simultanément dans le sérum du patient les IgE spécifiquement dirigés contre les allergènes les plus courants. (16) Ces tests permettent d’obtenir une réponse globale qualitative, positive ou négative, sans donner d’informations sur le ou les allergènes impliqués. Il existe différents types de TMA, permettant de tester les réponses vis-à-vis de pneumallergènes et de trophallergènes. Certains tests, comme le CAP-Phadiatop®, ne dépistent que les réponses à certains pneumallergènes, d’autres comme le Litatop® sont mixtes et permettent le dépistage à la fois de pneumallergènes et de trophallergènes. Certains TMA sont à réponse globale semi-quantitative (0 à 4), mais ne permettent pas d’incriminer un allergène particulier. Dans l’exploration allergologique, les

tests multi-allergéniques ont une faible rentabilité. Ils sont surtout utilisés par les médecins non spécialistes en première approche diagnostique de l'allergie, notamment lorsque la symptomatologie est cliniquement peu évocatrice. (45)

### **IgE spécifiques sériques**

Le dosage des IgE spécifiques sériques est un examen de seconde intention après la réalisation de tests cutanés. (44) Il est réalisé dans le cadre de suspicion d'hypersensibilité immédiate IgE-dépendante. Cet examen biologique n'est donc pas pertinent dans l'exploration des formes d'allergies à médiation cellulaire comme certaines formes digestives d'allergie alimentaire ou les dermatites de contact. (102) La recherche d'IgE spécifiques est limitée, selon les dernières recommandations de la HAS, à certaines situations telles que : les allergies respiratoires en complément des tests cutanés et éventuellement avant l'immunothérapie spécifique, les allergies aux venins d'hyménoptère en cas d'accident sévère, certaines allergies médicamenteuses, et dans le cadre d'allergies alimentaires. (98) Des niveaux sériques élevés d'IgE spécifiques d'allergènes témoignent d'une sensibilisation et sont indicatifs d'une éventuelle allergie. Pour confirmer le diagnostic d'allergie, les niveaux élevés d'IgE spécifiques sériques doivent être interprétés au regard de l'histoire clinique et des résultats du bilan allergologique. Dans certains cas, des tests de provocation réalisés avec l'allergène suspecté seront nécessaires pour confirmer le diagnostic. (1)

### **3.3. Tests de provocation**

Les tests de provocation constituent un outil supplémentaire du bilan allergologique pouvant être utilisés pour confirmer, ou infirmer, le diagnostic d'allergie lorsque l'interrogatoire, la clinique, la biologie et les tests cutanés ont mis en évidence des résultats discordants. L'allergène suspecté est administré au patient pour reproduire la symptomatologie en cause. La reproduction des symptômes permet d'affirmer le rôle de l'allergène. (98) Selon la voie d'exposition à l'allergène on distingue les tests de provocation orale, conjonctivale, nasale, bronchique et labiale. Le test de provocation réalisé pour chaque patient est déterminé en fonction de la nature de l'allergène suspecté (pneumallergène, trophallergène...) et de la manière dont la réaction s'est manifestée (asthme, rhinite, troubles digestifs, conjonctivite...). En pratique courante, ces tests de provocation sont rarement nécessaires au diagnostic allergologique sauf dans le cadre d'allergies alimentaires, médicamenteuses et professionnelles. (45) Dans le diagnostic des allergies alimentaires, le test de provocation



alimentaire (orale, labiale) constitue le *gold standard* en matière d'exploration allergologique.

(1) L'utilisation de ces tests est limitée en raison des risques encourus, potentiellement mortels (anaphylaxie), de leur complexité de réalisation et d'interprétation. La réalisation des tests de provocation fait l'objet de recommandations et de conditions de réalisation visant la sécurité du patient. Les recommandations de la Société française d'allergologie et d'immunologie clinique, préconisent d'effectuer ces tests en milieu hospitalier, sous surveillance médicale continue, dans un service doté d'un personnel médical et paramédical compétent dans le domaine et pouvant prendre en charge les réactions allergiques sévères.

(103) Comme pour les tests cutanés, la prise des traitements anti-allergiques doit être suspendue quelques jours avant la réalisation des tests de provocation. (45)

### **3.4. Autres examens**

L'ensemble des tests cités précédemment ne permettent pas toujours une identification aisée de l'allergène en cause, avec parfois des résultats douteux voire contradictoires avec la clinique. C'est dans ce contexte que sont parfois réalisés d'autres examens explorant les réactions d'hypersensibilité immédiate. Parmi ces examens de "dernier recours", le test d'activation des basophiles est un exemple. Il consiste à reproduire *in vitro* les conditions qui ont conduit aux phénomènes allergiques *in vivo*. Les basophiles du patient sont mis en contact avec l'allergène suspecté. En cas de sensibilisation de ces basophiles à l'allergène testé (porteurs donc d'IgE spécifiques), ces cellules vont être activées et exprimer divers marqueurs d'activation à leur surface. Ces derniers vont être mesurés par cytométrie en flux. Ce test est particulièrement utile à l'exploration de l'allergie médicamenteuse pour laquelle peu de tests de détection d'IgE spécifiques sont disponibles. (104)

Autre examen complémentaire pouvant être utilisé dans le diagnostic d'allergie, la recherche de certains biomarqueurs. Les IgE spécifiques vues précédemment sont un exemple de biomarqueurs faisant partie des examens de seconde intention. D'autres biomarqueurs ne sont recherchés que dans des situations particulières. Citons par exemple la périostine, marqueur d'inflammation bronchique de type TH2, dont un taux sanguin élevé pourrait témoigner d'un asthme allergique. (105)

## **VIII. Prise en charge actuelle des maladies allergiques**

### **1. Principe – Objectifs**

La prise en charge des allergies est une prise en charge globale, reposant sur trois grandes mesures : l'éviction de l'allergène, le traitement pharmacologique pour contrôler l'ensemble des symptômes cliniques, et la désensibilisation ou immunothérapie allergénique dans les formes les plus sévères de la maladie. (106) Les objectifs à long terme des traitements sont le contrôle des symptômes, l'amélioration de la qualité de vie et la diminution du risque d'aggravation de la maladie vers des formes plus sévères.

### **2. Prise en charge non médicamenteuse**

#### **Eviction**

C'est la base de la prise en charge. Le traitement d'une allergie est fondé sur l'éviction de l'allergène identifié par les tests standardisés. Elle consiste à éliminer l'allergène en cause de l'environnement du patient. Celle-ci n'est pas toujours possible à réaliser compte tenu de l'omniprésence de certains allergènes dans l'environnement (acariens, pollens, moisissures...). (107) En revanche, il est possible de minimiser l'exposition grâce à des mesures actives permettant de rendre l'environnement moins chargé en particules allergéniques. Les mesures d'éviction permettent une réduction des symptômes allergiques en diminuant les contacts avec l'allergène. Il est également essentiel, notamment dans le cadre des allergies respiratoires, de rappeler l'importance de l'éviction des facteurs irritants, dont le tabac en particulier. (106) Dans l'allergie alimentaire, le régime d'éviction allergénique constitue le gold standard de la prise en charge, en dehors des traitements d'urgence lors d'accident d'exposition (anaphylaxie). (84) Il exclut les allergènes identifiés au terme du bilan allergologique. La mise en place de ce régime d'éviction doit être globale, en évitant le contact avec les allergènes alimentaires apportés par voie orale mais également par les autres voies : cutanée, médicamenteuse...(32)

### **3. Prise en charge médicamenteuse (pharmacothérapie)**

La prise en charge médicamenteuse des allergies repose essentiellement sur le blocage des cibles des principaux médiateurs de l'inflammation tels que l'histamine et les leucotriènes, et plus largement sur l'utilisation d'agents anti-inflammatoires, comme les corticoïdes. Divers médicaments sont utilisés pour le traitement symptomatique des allergies. Contrairement à

l'immunothérapie allergénique (ITA), ces traitements symptomatiques ne permettent pas de modifier le statut allergique du patient. En effet, l'ITA a la capacité d'induire une tolérance de l'organisme à l'égard des allergènes en modifiant la réponse immunitaire de manière progressive et durable. (1)

Autre considération à prendre en compte dans la prise en charge pharmacothérapeutique, la notion de traitement de fond et de traitement de crise.

Les maladies allergiques sont des maladies inflammatoires chroniques, marquées par des périodes de crises aiguës symptomatiques, et des périodes de répit, asymptomatiques. Le déclenchement des crises aiguës résulte d'un dépassement du seuil de tolérance du patient vis-à-vis de l'allergène. Ces crises vont se traduire par des manifestations cliniques bruyantes (éternuements, crise d'asthme, conjonctivite...), mais également par des manifestations inflammatoires sous-jacentes, masquées et insidieuses. Cette phase inflammatoire silencieuse va, à long terme, en absence de traitement, favoriser la pérennisation des manifestations aiguës qui seront plus intenses et plus fréquentes, et d'autre part induire une altération tissulaire parfois définitive aggravant la maladie. Au vu de ces considérations physiopathologiques, il paraît évident que la prise en charge pharmacothérapeutique ne doit pas uniquement reposer sur le traitement de la crise, mais doit être plus globale en menant une action préventive et durable grâce au traitement de fond. Le traitement de fond permet donc, en diminuant le nombre de crises et leurs retentissements, d'améliorer la qualité de vie du patient allergique et d'éviter l'évolution de la maladie vers l'aggravation. Il devra être pris quotidiennement durant toute la durée de l'exposition allergénique. De ce fait, le traitement de fond sera soit saisonnier, en cas d'allergies aux pollens par exemple, soit annuel dans le cadre des allergies perannuelles. (108)

Dans tous les cas, quelle que soit la prise en charge envisagée, celle-ci doit être adaptée, personnalisée pour chaque patient en fonction du type d'allergie, du type d'allergène, de la sévérité de l'allergie, et donc finalement en fonction de l'individu. (1)

### **3.1.Traitement symptomatique**

#### **Antihistaminiques**

En allergologie, les antihistaminiques H1 (anti-H1) sont largement utilisés en pratique quotidienne. Ils agissent en bloquant les récepteurs H1 à l'histamine par antagonisme

spécifique et compétitif. Ils constituent le traitement de première intention dans la prise en charge symptomatologique de la rhinite allergique, de la conjonctivite allergique et de certaines manifestations cutanées allergiques telles que l'urticaire. En revanche, ils ne sont pas utilisés dans l'asthme allergique où ils n'ont pas démontré d'efficacité. (107) Dans les allergies alimentaires, les antihistaminiques H1 sont utilisés pour traiter les symptômes bénins localisés. (84) Cette classe thérapeutique comprend des molécules ayant des différences pharmacocinétiques, d'activité pharmacologique, et de distribution tissulaire. En traitement per os, on distingue les antihistaminiques H1 de première génération et ceux de deuxième génération. Les anti-H1 de première génération sont moins utilisés que les anti-H1 de deuxième génération, du fait de leurs effets centraux (passage de la barrière hémato-encéphalique) et anticholinergiques responsables d'effets indésirables nombreux (sédation, effets indésirables anticholinergiques). Les anti-H1 de deuxième génération sont actuellement les plus utilisés compte tenu de leur profil de tolérance meilleur, mais également de leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques autorisant une prise unique quotidienne. (74) Par voie orale, les antihistaminiques H1 sont particulièrement efficaces sur les symptômes nasaux (rhinorrhée, éternuements) et sur les symptômes oculaires (larmoiements, prurit oculonasal). L'effet sur la congestion nasale est plus modéré. (1) Certains anti-H1 sont utilisés par voie locale, sous forme de solution nasale ou de collyres. Ces antihistaminiques locaux ont l'avantage d'avoir un délai d'action plus rapide que les antihistaminiques à usage systémique. (107) L'efficacité des formes topiques est comparable à celle de la forme orale pendant 15 jours de traitement, puis devient légèrement plus faible. Bien que représentant une classe pharmacothérapeutique majeure en allergologie, les antihistaminiques H1 peuvent dans certains cas ne pas être suffisants pour contrôler les symptômes d'allergie. Il est donc parfois nécessaire de recourir à des associations thérapeutiques telles que anti-H1 et corticoïdes. (109)

### **Corticoïdes**

Les glucocorticoïdes font partie des traitements majeurs utilisés dans la prise en charge des pathologies allergiques. Ils exercent leur action anti-inflammatoire en inhibant la voie de la phospholipase A2, bloquant ainsi la synthèse de médiateurs pro-inflammatoires comme les leucotriènes et prostaglandines, et en inhibant la synthèse de plusieurs cytokines pro-inflammatoires. Ils ont une grande efficacité sur l'ensemble des symptômes d'allergies. Les glucocorticoïdes locaux, solution nasale et formes inhalées, sont principalement utilisés en traitement de fond. (1, 107) L'objectif de ces traitements locaux est l'obtention de

concentrations locales élevées en principe actif, avec un risque minime d'effets secondaires.

(74) Les formes systémiques orales et injectables sont surtout réservées au traitement des manifestations allergiques sévères, sur une courte période du fait de leurs effets secondaires nombreux. (1) Dans l'asthme persistant, les corticoïdes inhalés sont la base du traitement de fond, seuls ou en association suivant le stade de la maladie (*recommandations GINA : Global Initiative for Asthma*). Pris quotidiennement, ils permettent de contrôler l'asthme en améliorant la fonction respiratoire et en diminuant le risque d'exacerbations et de lésions des voies respiratoires. (94) En solution nasale, les glucocorticoïdes font partis du traitement de première intention dans les formes modérées à sévères de rhinite allergique, où ils sont très souvent associés aux antihistaminiques H1 oraux. Ils agissent sur l'ensemble des symptômes de rhinite : congestion nasale, prurit, éternuements. Ils sont prescrits, pour la plupart, en une prise quotidienne (*recommandations ARIA : Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*). (10) L'efficacité de ces formes intranasales n'est maximale qu'après plusieurs jours de traitement, et se maintient au cours du temps sans effets de tachyphylaxie. La tolérance des formes locales est généralement excellente, avec un passage systémique faible. (16) En usage oculaire, les corticoïdes sont très efficaces sur les symptômes de conjonctivites allergiques. Cependant leur usage est limité compte tenu de leurs effets secondaires nombreux (hypertonie oculaire, cataracte...) et du risque d'aggravation d'infections virales oculaires, en particulier des kératites herpétiques. (109) Les formes topiques cutanées, ou dermocorticoïdes, constituent le traitement de référence des poussées de dermatite atopique et autres allergies cutanées (urticaire, eczéma de contact...). Leur efficacité dans la dermatite atopique, visible en quelques jours, résulte de leur action anti-inflammatoire, immunosuppressive, antimitotique et vasoconstrictrice. Les dermocorticoïdes sont classés en fonction de leur puissance d'action : activité faible (classe I), modérée (classe II), forte (classe III) et très forte (classe IV). Le choix de l'activité est fonction de l'âge, de la sévérité, du site et de l'étendue de la lésion à traiter. Généralement, les dermocorticoïdes sont utilisés sur une courte période, en traitement d'attaque, en application quotidienne. Une fois les lésions améliorées ou disparues, le relais est pris avec des émollients jusqu'à la crise suivante. Les dermocorticoïdes sont quelques fois utilisés en traitement d'entretien, deux fois par semaine, pour réduire le nombre de poussées. On parle alors de "traitement proactif". (87, 110) En fonction du type de lésions, les formes crème (lésions suintantes et des plis) ou pommade (lésions sèches, lichénifiées) seront préférées. Les effets secondaires des dermocorticoïdes sont directement liés à la puissance de la molécule, à l'occlusion, à la surface traitée, à la durée du traitement, à l'intégrité cutanée et à l'âge. (110)

### **Antileucotriènes**

Les antileucotriènes améliorent les symptômes bronchiques de l'asthme et les symptômes rhinologiques et oculaires de la rhinite allergique. (1) Ils agissent par antagonisme des récepteurs CysLT1 aux leucotriènes. Administrés par voie orale, ils s'opposent aux effets de ces médiateurs et ont un effet bronchodilatateur et anti-inflammatoire. (111) Leur efficacité est comparable à celle des antihistaminiques, en revanche, ils sont significativement moins efficaces que les corticoïdes locaux, et ce même en association aux anti-H1. Leur indication est limitée au traitement de l'asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par les corticoïdes inhalés et les bronchodilatateurs, en traitement additif. Ils n'ont actuellement aucune indication dans la rhinite allergique simple, c'est-à-dire non associée à un asthme. Chez les asthmatiques, les antileucotriènes apportent, en plus de leurs effets bronchiques, un soulagement des symptômes de rhinite allergique. (16, 74)

### **Bronchodilatateurs**

Les bronchodilatateurs, utilisés dans la prise en charge de l'asthme allergique et des bronchospasmes déclenchés lors de réactions allergiques, comprennent deux classes thérapeutiques : les  $\beta$ 2-agonistes et les anticholinergiques. Ils ont une action directe sur le muscle lisse bronchique, immédiate pour traiter la crise, ou prolongée en traitement de fond. (107) Les bronchodilatateurs anticholinergiques ne sont que très rarement utilisés en allergologie. Ils peuvent constituer une alternative lorsque l'asthme n'est pas contrôlé par les traitements de première intention (corticoïdes inhalés associés aux  $\beta$ 2-agonistes). Dans l'asthme allergique, les  $\beta$ 2-agonistes de longue durée d'action (LABA) sont utilisés en complément de la corticothérapie inhalée, pour potentialiser son effet. Ils ne sont jamais utilisés seuls en raison de la surmortalité observée chez les patients utilisateurs de LABA seuls. De ce fait, ils sont souvent prescrits en association fixe avec les corticoïdes. (111) Ils font partie intégrante du traitement de fond de l'asthme persistant à partir du stade 3 (*classification GINA 2016*). (94) Les  $\beta$ 2-agonistes de courte durée d'action (SABA), sont le traitement de référence des crises d'asthme, en raison de leur effet bronchodilatateur rapide. Ils sont utilisés à la demande, quel que soit le stade, lors des manifestations de symptômes asthmatiques. (94) La quantification de l'utilisation des SABA représente un bon indicateur du contrôle de l'asthme. Une utilisation trop fréquente doit faire réévaluer le traitement et amener à s'assurer d'une bonne connaissance de la technique d'inhalation. Les bronchodilatateurs se présentent essentiellement sous forme inhalée. Les autres formes

(nébulisée, sous-cutanée, intraveineuse) sont réservées aux situations d'urgence ou en cas d'exacerbations. (111)

### **Biothérapies - Anti-IgE**

Les IgE jouent un rôle central dans le déclenchement des réactions allergiques IgE-médiées. Ces réactions peuvent être prévenues par l'utilisation d'anticorps anti-IgE capables de lier spécifiquement les IgE circulantes et de les neutraliser. Les anticorps anti-IgE empêchent ainsi l'interaction des IgE avec leurs récepteurs de haute et faible affinité situés à la surface des mastocytes, basophiles, et certaines cellules présentatrices d'antigènes. Actuellement un seul anti-IgE détient une autorisation de mise sur le marché (AMM), il s'agit de l'Omalizumab (Xolair®). C'est un anticorps IgG1 monoclonal humanisé anti-IgE. Son utilisation est approuvée dans le traitement de l'asthme allergique persistant sévère, non contrôlé avec un traitement de stade 4 associant corticoïdes inhalés et  $\beta$ 2-agonistes à action prolongée à forte dose (classification GINA) ; et dans l'urticaire chronique. L'Omalizumab se fixe sur les IgE sériques libres au niveau du fragment Fc, empêchant leur fixation aux récepteurs de haute affinité Fc $\epsilon$ RI sur les mastocytes et basophiles, prévenant ainsi la réponse inflammatoire aux allergènes. Les données indiquent également que l'Omalizumab peut moduler de façon plus globale l'inflammation et peut-être le remodelage bronchique. A long terme, l'Omalizumab entraîne une diminution de production d'IgE par les lymphocytes B. En termes d'effets thérapeutiques dans l'asthme, l'Omalizumab permet une diminution significative du nombre d'exacerbations, une diminution de la consommation de corticoïdes, un meilleur contrôle de l'asthme et une amélioration de la qualité de vie. Il est administré par voie sous-cutanée, toutes les deux ou quatre semaines, à une dose adaptée au poids du patient et à la concentration sérique des IgE totales. La place de l'Omalizumab dans la stratégie thérapeutique de l'asthme sévère pourrait évoluer avec l'arrivée de nouvelles biothérapies ciblant les cytokines TH2. (111, 112)

Aucune autre biothérapie ne possède une AMM, dans la prise en charge des allergies IgE-médiées. En revanche de nombreuses biothérapies sont en cours d'étude et de développement, ouvrant la voie à un panel plus important de traitements ciblés dans ces pathologies.

## Autres

### ***Stabilisateurs de membrane***

Les stabilisateurs de membrane, cromoglycate de sodium, lodoxamide et nédocromil de sodium, inhibent la dégranulation des mastocytes en bloquant le fonctionnement des canaux calciques présents au niveau de la membrane mastocytaire, empêchant ainsi la libération des médiateurs préformés. (109) Ils inhibent les réactions allergiques induites par les allergènes au niveau de la muqueuse respiratoire et conjonctivale où les mastocytes jouent un rôle crucial dans la réponse allergique. Des modes d'action complémentaires ont été décrits avec certaines de ces molécules, comme une diminution du chimiotactisme des neutrophiles, éosinophiles et monocytes. (113) Le bénéfice de ces antidégranulants mastocytaires est considéré comme modeste dans les études cliniques, inférieur à celui des corticoïdes et des antihistaminiques. Ils sont généralement utilisés en traitement local (voie nasale, oculaire) dans la prise en charge symptomatique de la conjonctivite et rhinite allergique. Plusieurs administrations journalières sont souvent nécessaires. La tolérance globale de ces molécules est bonne, avec des effets secondaires mineurs à type d'irritations. (109)

### ***Adrénaline***

L'adrénaline par voie intramusculaire constitue le traitement de première ligne de l'anaphylaxie, réaction d'hypersensibilité immédiate systémique mettant en jeu le pronostic vital. Le terme d'anaphylaxie a récemment remplacé celui de "choc anaphylactique" qui désigne désormais uniquement l'anaphylaxie avec hypotension. Chez les patients définis comme étant à risque d'anaphylaxie, un dispositif auto-injectable d'adrénaline est prescrit, accompagné d'une éducation thérapeutique individualisée. En 2014, l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI) a établi des recommandations sur la prescription d'adrénaline en stylo auto-injectable, à titre préventif, chez l'enfant et l'adulte. Ces recommandations européennes définissent les indications absolues et relatives justifiant la prescription d'adrénaline. Parmi les indications absolues on retrouve les antécédents d'anaphylaxie (aliment, latex, aéroallergène...), l'allergie alimentaire associée à un asthme modéré ou sévère non contrôlé, les antécédents de réaction systémique aux venins d'hyménoptères, et les cas de mastocytose ou de tryptasémie basale élevée chez les sujets ayant un antécédent de réaction systémique aux piqûres d'insectes. Les indications relatives, discutées selon le contexte, comprennent entre autres : les réactions allergiques légères à modérées liées à l'arachide, aux fruits à coque, à des traces d'aliments, l'allergie alimentaire



chez l'adolescent et l'adulte jeune. A l'heure actuelle, deux dosages d'adrénaline en stylo auto-injectable sont disponibles (0.15 mg et 0.30 mg). Le dosage prescrit est déterminé essentiellement par le poids du patient. (114)

### ***Immunosuppresseurs***

Les immunosuppresseurs peuvent être prescrits dans certains cas de dermatite atopique (DA) correspondant à des formes généralement sévères. Le traitement par immunosuppresseurs est souvent une alternative proposée après échec des thérapeutiques de premières lignes. En forme topique le tacrolimus, inhibiteur de la calcineurine, peut constituer une alternative aux dermocorticoïdes en cas d'échec du traitement ou de contre-indications. Par voie systémique, les immunosuppresseurs ne sont que très rarement indiqués dans la DA et leur utilisation est réservée aux équipes spécialisées. En Europe, la ciclosporine constitue la molécule de premier choix en traitement systémique de la DA chez l'adulte et l'enfant. D'autres molécules telles que l'azathioprine et le méthotrexate peuvent être utilisées en traitement de seconde ligne. (87)

## **3.2.Traitement curatif : Immunothérapie allergénique**

### **Principe**

Actuellement l'immunothérapie allergénique (ITA) est le seul traitement curatif disponible pour les allergies IgE-médiées. Le principe de l'ITA est l'induction d'une tolérance de l'organisme vis-à-vis d'allergènes. L'immunotolérance aux allergènes implique que l'organisme de l'individu allergique cesse de réagir, ou ait une réaction moindre, lors d'expositions aux allergènes. Cette immunotolérance va s'acquérir progressivement en exposant l'organisme à des doses croissantes d'allergènes sur une période prolongée. Cette exposition prolongée à l'allergène va exercer un effet profond sur le système immunitaire qui va réagir en induisant une tolérance périphérique. La mise en place de la tolérance périphérique passe par une déviation de la réponse immunitaire et l'induction de lymphocytes T régulateurs (Treg). (115) L'ITA va favoriser le développement de la sous-population lymphocytaire TH1 spécifique à l'allergène, au détriment de la sous-population TH2 impliquée dans l'allergie. Les cellules TH1 produisent l'INF- $\gamma$ , cytokine qui va favoriser la production d'IgG, par les lymphocytes B spécifiques d'allergènes. Ces IgG sont des anticorps bloquants capables de lier spécifiquement les allergènes, empêchant ainsi leur fixation aux IgE et prévenant par conséquent l'activation mastocytaire. Ainsi, seuls quelques allergènes

pourront se lier aux IgE membranaires, ce qui explique en partie la diminution voire la suppression de réactions allergiques chez les personnes traitées par ITA. (116) Autre conséquence de l'ITA : l'induction d'une sous-population lymphocytaire régulatrice, les lymphocytes Treg. Comme leur nom l'indique, ces cellules régulent la réponse du système immunitaire et représentent la sous-population lymphocytaire spécifique d'allergènes dominante chez les individus sains, non-allergiques. Les lymphocytes Treg jouent un rôle central dans la tolérance périphérique, en inhibant les voies effectrices menant à l'allergie. (117) Ils vont d'une part moduler négativement la réponse TH2 et d'autre part, via leurs cytokines IL-10 et TGF- $\beta$ , induire une commutation des anticorps vers les isotypes IgG4 et IgA respectivement. Les IgG4 spécifiques vont inhiber la présentation des allergènes aux lymphocytes TH2, auparavant facilitée par les IgE, et bloquer l'activation des mastocytes induite par les allergènes. Lymphocytes Treg, IL-10, TGF- $\beta$ , INF- $\gamma$ , entre autres, sont des facteurs suppresseurs apportant une réponse protectrice. Tout cet ensemble va contribuer au développement d'une immunotolérance aux allergènes se traduisant par une diminution voire une absence de réactions allergiques lors d'expositions allergéniques. (118) Ainsi, au-delà de la réduction des symptômes, l'ITA permet de changer le cours de la maladie allergique en modifiant le statut immunitaire de l'individu allergique. A la différence des traitements pharmacologiques, les effets de l'ITA persistent généralement à l'arrêt du traitement pendant plusieurs années voire dans certains cas de façon définitive.

### **Voies d'administration**

Les deux voies les plus communément utilisées pour l'ITA sont la voie sous-cutanée et la voie sublinguale. L'immunothérapie sous-cutanée (ITSC) et l'immunothérapie sublinguale (ITSL) sont utilisées dans les allergies respiratoires, asthme et rhinite allergique. Ces deux voies ont une efficacité comparable. La voie sous-cutanée constitue l'unique voie d'administration pour l'allergie aux venins d'hyménoptères. Dans l'allergie alimentaire IgE-médiée, l'immunothérapie par voie orale (ITO) fait encore l'objet d'expérimentations et n'est pas utilisée en pratique courante. On parle également de désensibilisation orale. L'ITSL n'est pour l'instant pas recommandée dans l'allergie alimentaire du fait d'une efficacité modeste par rapport à l'ITO, malgré un meilleur profil de tolérance. (119) Les formes galéniques sont disponibles, selon l'allergène, en comprimés, gouttes sublinguales (pour l'ITSL) ou solutés injectables (pour l'ITSC). Pour l'immunothérapie par voie orale, l'aliment en cause est directement utilisé. (97)

Le choix de la voie d'administration dépend de plusieurs facteurs parmi lesquels, la disponibilité de l'extrait allergénique, la préférence du patient et le lieu géographique (pays). (119)

Quelle que soit la voie utilisée, sous-cutanée ou sublinguale, l'adhérence au traitement est généralement faible compte tenu de la longueur du protocole et des effets indésirables potentiels. (119) Pour améliorer l'adhérence au traitement de nouvelles approches dont la finalité est de rendre le traitement moins long, plus efficace (amélioration de l'immunogénicité de l'ITA) et plus sûr (meilleur profil de tolérance par diminution de l'allergénicité), sont à l'étude. Ces nouvelles approches incluent : de nouvelles voies d'administration de l'allergène (intra-lymphatique, épicutanée...), l'utilisation de nouveaux adjuvants, la modification de l'extrait allergénique ou encore l'adjonction d'un traitement à l'ITA standard (tel que les anti-IgE). (118)

### **Déroulement de l'ITA**

En pratique l'immunothérapie allergénique se déroule en deux phases. Une phase initiale et une phase d'entretien. La phase initiale permet la recherche de la dose optimale, élément crucial pour la réussite du traitement. Dans l'ITSC, en phase initiale, l'extrait allergénique est administré une à deux fois par semaine, avec augmentation progressive des doses toutes les semaines. Après atteinte de la dose d'entretien cible, la fréquence d'administration passe à une injection toutes les 2 à 8 semaines, à dose fixe. La durée de la phase initiale est en moyenne de 3 à 6 mois. La phase d'entretien se poursuit sur 3 à 5 ans. Pour l'ITSL, l'extrait allergénique sous forme de gouttes ou de comprimé sublingual est placé sous la langue pendant quelques minutes, au terme desquelles il sera avalé ou recraché. (118) Au cours de l'ITO, l'allergène alimentaire est ingéré à des doses progressivement croissantes en débutant par une quantité extrêmement faible. Dans la plupart des études, l'ITO se déroule en deux phases : une phase d'induction avec augmentation progressive des doses d'aliments jusqu'à atteinte de la dose optimale, et une phase de maintenance, à dose fixe, avec consommation quotidienne de l'aliment pour maintenir l'état de tolérance. (120) Chez l'enfant, population la plus concernée, l'allergie alimentaire guérit le plus souvent spontanément au cours de l'enfance, ceci étant particulièrement vrai pour les allergies au lait de vache et à l'œuf. Dans l'allergie alimentaire IgE-médiée, l'ITA permet soit une guérison définitive soit une désensibilisation correspondant à une augmentation des doses tolérées. (33)

## **IX. Perspectives thérapeutiques**

### **Biomarqueurs**

La recherche et l'identification de biomarqueurs simples, accessibles en pratique, est un phénomène en plein essor dans de nombreuses branches de la médecine dont l'allergologie fait partie. (105) Un biomarqueur est une molécule (cytokine, chimiokine, médiateur...), voir un type de cellule, dont la présence ou la concentration anormale dans le sang, ou autre liquide biologique, peut être un indicateur d'une maladie, d'une complication d'une maladie ou d'un phénotype particulier d'une maladie. Les biomarqueurs peuvent être utilisés à de nombreuses fins telles que la confirmation d'un diagnostic clinique ou la prédiction de la réponse à un traitement. (121) En effet, parmi les recherches actuelles menées sur les biomarqueurs, certaines visent à l'identification de biomarqueurs prédictifs d'une réponse à des traitements ciblés, permettant de définir une population de patients répondeurs. (122) A titre d'exemple, le dosage de la périostine chez les patients souffrant d'asthme allergique, protéine matricielle reflétant l'activité de l'IL13, est développé pour prédire la réponse au traitement par anti-IL13. (111) D'autre part, du fait de leur implication dans les mécanismes physiopathologiques, les biomarqueurs constituent des cibles thérapeutiques potentielles. Ainsi les biomarqueurs sont des outils intéressants dans la démarche diagnostic et thérapeutique en allergologie. Ils permettent une personnalisation de la prise en charge, grâce à la connaissance des voies physiopathologiques impliquées, des risques à long terme et constituent un outil intéressant pour déterminer quelle stratégie thérapeutique adoptée en fonction de quel biomarqueur. En outre, l'association de plusieurs biomarqueurs serait sans doute nécessaire et plus contributive qu'un biomarqueur isolé pour prédire une maladie, ses complications ou la réponse à un traitement particulier. (122) Les biomarqueurs permettent non seulement de mieux comprendre la pathogenèse, mais aussi d'accroître l'efficacité et la sécurité du traitement, ce qui au final mène à des soins cliniques plus précis. De ce fait, avec les biomarqueurs on parle de "médecine personnalisée". (121)

### **Immunothérapie allergénique (ITA)**

De nombreuses pistes sont en cours d'étude pour améliorer l'efficacité et la tolérance de l'immunothérapie allergénique. Les nouvelles approches d'amélioration de l'ITA font appel à l'utilisation d'adjuvants, de peptides ou d'allergènes recombinants ainsi qu'à l'utilisation de nouvelles voies d'administration. Ces différentes stratégies visent à augmenter

l'immunogénicité de l'ITA pour pouvoir induire une tolérance durable, sans pour autant augmenter son allergénicité, source d'effets secondaires. (118)

De nouvelles voies d'administration sont en cours d'évaluation dans le cadre d'études cliniques. Les voies intra-lymphatique et épicutanée sont actuellement les plus avancées et semblent être les plus prometteuses. Dans l'ITA intra-lymphatique (IL) l'allergène est directement injecté dans les ganglions lymphatiques sous échographie. Cette technique permet l'administration de quantités d'allergènes plus faibles que par voie sous-cutanée. (123) L'ITA par voie épicutanée consiste à mettre l'allergène au contact de la peau par l'intermédiaire d'un patch. Ce dernier est laissé en place 48 heures par semaine. Cette voie a été expérimentée dans l'allergie respiratoire et l'allergie alimentaire IgE-dépendante où elle a fait preuve d'efficacité. Comme pour la voie intra-lymphatique, la voie épicutanée nécessite des doses d'allergènes moindres que la voie sous-cutanée. (123, 124) L'intérêt de ces nouvelles voies repose sur l'obtention d'effets thérapeutiques de manière plus rapide et durable avec un meilleur profil de tolérance. Des études cliniques ont démontré que 3 injections par voie IL d'extrait de pollen de graminées réparties sur 2 mois, ont permis l'induction de tolérance avec une efficacité comparable à celle d'une ITSC conduite sur 3 ans, et ce avec une tolérance excellente. Cette innovation serait un excellent moyen pour palier au faible taux d'adhésion à l'ITA actuelle dont les effets secondaires et la lourdeur du protocole en font une thérapeutique encore peu répandue. (125)

Le développement d'allergènes recombinants et de peptides vise à améliorer la qualité de l'allergène dans le but de diminuer les variabilités interindividuelles et de limiter les effets secondaires observés avec les extraits naturels. Ces stratégies ont également pour objectif de standardiser la production et la composition des allergènes. Des équipes ont développé des allergènes recombinants hypoallergéniques par diverses manipulations de biologie moléculaire (mutations dans la séquence de l'allergène, oligomérisation/suppression de séquences...). Les modifications apportées à la séquence de l'allergène recombinant natif affectent essentiellement les sites de liaison aux IgE (ou épitopes B) et laissent intact les épitopes des lymphocytes T. De ce fait, les allergènes recombinants hypoallergéniques permettraient de réduire l'allergénicité par suppression ou diminution de la réactivité IgE. Par conséquent la tolérance serait améliorée et l'administration de doses plus importantes d'allergènes serait possible. Ceci permettrait alors une désensibilisation plus rapide avec un nombre moindre d'administrations. (126) Sur le même principe, en partant de l'idée selon laquelle les épitopes B (reconnus par les IgE spécifiques) seraient responsables des effets

secondaires observés dans l'ITA avec des allergènes naturels entiers, des équipes ont mis au point de courtes séquences peptidiques linéaires contenant principalement les épitopes T dominants spécifiques d'allergènes. Ainsi, ces peptides allergéniques dépourvus d'épitopes B, permettraient d'améliorer la tolérance de l'ITA en ne sélectionnant que les séquences d'allergènes responsables d'immunogénicité. La réactivité IgE responsable d'effets secondaires serait ainsi supprimée. (127) D'autres voies de recherche étudient l'utilisation de protéines de fusion formées par l'association d'un peptide allergénique ne présentant pas d'allergénicité et d'une protéine immunogène (protéine virale par exemple). Dans cette innovation les peptides allergéniques utilisés sont dérivés des sites de liaisons aux IgE et ne contiennent pas d'épitopes T. Ces protéines de fusion permettraient là encore de supprimer la réactivité IgE. (126, 127) En résumé, l'utilisation d'allergènes recombinants, de peptides allergéniques ou de protéines de fusion obtenus par génie génétique, permettrait de réduire au maximum l'allergénicité. Les bénéfices escomptés sont : une diminution des effets secondaires de l'ITA, une utilisation de doses optimales dès le début du traitement et un schéma d'immunisation simplifié sur une durée plus courte qui par conséquent serait plus acceptable. Ainsi, ces nouvelles formes d'allergènes pourraient constituer une solution à la mauvaise compliance associée à l'ITA actuelle réalisée avec des extraits allergéniques naturels, liée en partie aux effets secondaires et à la longueur du protocole (3 à 5 ans en moyenne).

Autre stratégie en cours d'étude : le couplage d'allergènes avec certains composés tels que le polyéthylène glycol (mPEG), ou avec des séquences d'ADN pourvues de propriétés immunomodulatrices telles que les séquences CpG. Des études ont démontré que l'association d'un allergène à d'autres composés permettait de modifier certaines propriétés immunologiques de l'allergène. Il a été observé que le couplage d'allergènes avec le mPEG permettait une réduction de l'activité allergénique, et que le couplage avec des motifs CpG favorisait des réponses immunitaires TH1 spécifiques de l'allergène et réduisait l'activité allergénique. (126)

### **Biothérapies**

L'Omalizumab pourrait voir ses indications élargies à d'autres allergies IgE-médiées telles que la dermatite atopique (DA), l'allergie alimentaire, la rhinite allergique et les allergies oculaires graves. (112) Dans la DA, l'Omalizumab pourrait avoir un intérêt chez un certains sous-groupe de patients (efficacité potentielle démontrée chez l'adulte et uniquement dans les

formes sévères). (128) Son efficacité a également été évaluée et démontrée dans l'allergie alimentaire, utilisé seul (notamment dans l'allergie alimentaire à l'arachide) ou en traitement adjuvant de l'immunothérapie allergénique. Plusieurs études ont démontré que l'Omalizumab en adjonction à l'immunothérapie allergénique orale permettait de diminuer la sévérité et le nombre de réactions allergiques et d'accélérer le processus de désensibilisation. Ainsi, l'Omalizumab permettrait une désensibilisation plus sûre et plus rapide. Des essais cliniques sont en cours pour confirmer l'efficacité et l'innocuité de l'Omalizumab et pour optimiser les doses d'entretien. (84, 112)

Un nouvel anti-IgE, le Ligelizumab, est actuellement à l'étude. *In vitro*, il présente une affinité pour les IgE 50 fois plus importante que l'Omalizumab. Il permettrait une déplétion d'IgE plus importante et plus prolongée que l'Omalizumab. Dans une étude préliminaire, le traitement par Ligelizumab a permis une négativation des prick-tests plus prolongée qu'avec l'Omalizumab (négativation des prick-tests maintenue chez 95% des patients traités par Ligelizumab 6 semaines après la dernière injection versus 41% chez les patients traités par Omalizumab). Sur les premières études menées, le profil de tolérance semble satisfaisant. (112)

L'amélioration de la compréhension de la physiopathologie de la réponse allergique a permis la mise en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques. De nombreuses molécules sont en cours de développement ciblant essentiellement les cytokines, ou leurs récepteurs, de la voie TH2 : l'IL-5 (Mépilizumab, Réslizumab, Benralizumab), l'IL-4/IL-13 (Dupilumab), l'IL-13 (Lebrikizumab, Tralokinumab), IL-17A-R (Brodalumab). (112)

La voie de signalisation médiée par l'IL-33 pourrait également être une cible future. Des études ont montré via la désactivation du gène codant pour le récepteur à l'IL-33 sur un modèle murin sensibilisé aux acariens et à l'arachide, que cette voie est nécessaire au développement de la réponse allergique à médiation cellulaire TH2. (129)

Une autre stratégie développée pour le traitement des allergies consiste à bloquer la signalisation par l'IL-4 et l'IL-13, deux cytokines de la voie TH2 jouant un rôle majeur dans la physiopathologie des maladies allergiques. Le Dupilumab, anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la sous-unité  $\alpha$  du récepteur à l'IL-4 et inhibant la signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13, a été développé à cet égard. Dans la dermatite atopique le Dupilumab est la thérapie ciblée la plus avancée actuellement. Il a fait preuve d'efficacité et de bonne tolérance dans la DA modérée à sévère dans deux essais de phase III. Les résultats de ces études ont montré

que le Dupilumab permettait d'améliorer les signes et symptômes de la DA, y compris le prurit, les symptômes d'anxiété et de dépression, et la qualité de vie comparé au placebo. (130) Auparavant, le Dupilumab avait déjà fait preuve d'efficacité dans l'asthme persistant modéré à sévère associé à un taux élevé d'éosinophiles, où il a permis une réduction du nombre d'exacerbations, une amélioration de la fonction respiratoire et une diminution des biomarqueurs de l'inflammation associés à la voie TH2. (131)

D'autres thérapies ciblées sont en cours d'évaluation dans la dermatite atopique ciblant spécifiquement le prurit symptôme le plus invalidant de la DA: anticorps anti-IL-31 et anti-TLSP (*Thymic stromal lymphopoietin*, cytokine jouant un rôle dans la promotion de l'inflammation en stimulant les cellules dendritiques, lymphocytes TH2, lymphocytes B et mastocytes, et inductrice de prurit). (132)

### **Agonistes des toll like receptors (TLR)**

Les toll like receptors (TLR) constituent des cibles nouvelles dans la prise en charge des pathologies allergiques. L'activation de certains TLR jouerait un rôle dans la tolérance vis-à-vis d'allergènes. Des études suggèrent que les agonistes de TLR permettraient de diminuer les réponses TH2. Dans des essais cliniques menés chez l'homme, un agoniste du TLR9 a démontré une efficacité dans le traitement de la rhinite allergique. Dans un modèle murin d'asthme, un agoniste du TLR7 a permis de diminuer l'inflammation des voies aériennes. (84) En outre, des études ayant testé l'administration d'agonistes de TLR7 et TLR8 par voie nasale, ont démontré l'efficacité de ces molécules dans l'amélioration des symptômes de rhinite allergique. D'autre part, des agonistes de TLR sont à l'étude dans l'immunothérapie allergénique. Un agoniste du TLR4 et un agoniste du TLR9 ont montré un effet immunogène important faisant d'eux des adjuvants pertinents dans l'immunothérapie allergénique. Ainsi les agonistes des TLR pourraient améliorer l'efficacité de l'ITA. Pris ensemble, ces données suggèrent que la modulation des TLR peut être une approche fructueuse pour le traitement des allergies. (133)

### **Antagonistes des récepteurs CRTH2**

Le récepteur CRTH2 exprimé par les cellules TH2, éosinophiles et basophiles, constitue une autre cible thérapeutique en cours d'étude. Le ligand de ce récepteur, la prostaglandine D2, est libéré par les mastocytes activés. En se fixant à son récepteur CRTH2, la prostaglandine D2 induit l'activation et la mobilisation des cellules exprimant ce récepteur, provoquant ainsi une

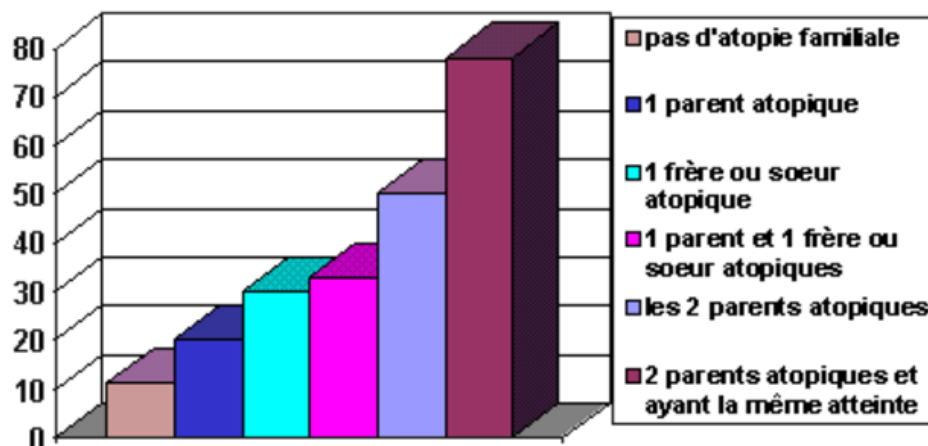


augmentation de la réponse inflammatoire TH2. C'est dans ce cadre que les antagonistes du CRTH2 ont été développés. Ils ont été testés chez l'homme pour le traitement de l'asthme et de la rhinite allergique avec des résultats prometteurs. (84) Le Fevipirant, antagoniste CRTH2, fait l'objet d'études cliniques de phase III et a démontré récemment son efficacité et sa bonne tolérance dans la prise en charge de l'asthme persistant modéré à sévère. Il a permis une diminution notable de l'inflammation éosinophilique des voies aériennes. (134)

### **PARTIE III : Impact du mode de vie et de l'environnement sur le développement d'allergies**

#### **I. Terrain (Prédispositions génétiques – Histoire familiale)**

Les maladies atopiques (asthme allergique, rhinite allergique, conjonctivite allergique, dermatite atopique, allergie alimentaire) surviennent essentiellement chez des personnes ayant un terrain génétiquement prédisposé. On parle également de "terrain atopique". Ces maladies ont une composante héréditaire, mise en évidence par les études d'agrégation familiales. Ces études comparent la prévalence de la maladie dans les familles de patients à celle de familles témoins, ou à la population générale, et introduisent la notion de risque relatif. (135) Ainsi, il est estimé qu'un enfant dont les deux parents sont allergiques a 40 à 60% de risque d'être allergique, contre seulement 5 à 10% de risque si aucun des parents n'est allergique. Si un seul des parents est allergique, le risque est estimé à 20-30% en moyenne (Fig. 15). (136)



**Figure 15.** Risque (en %) pour un enfant de présenter une manifestation clinique d'atopie en présence ou non d'une atopie familiale (d'après Bousquet et Kjellman 1986). (135)

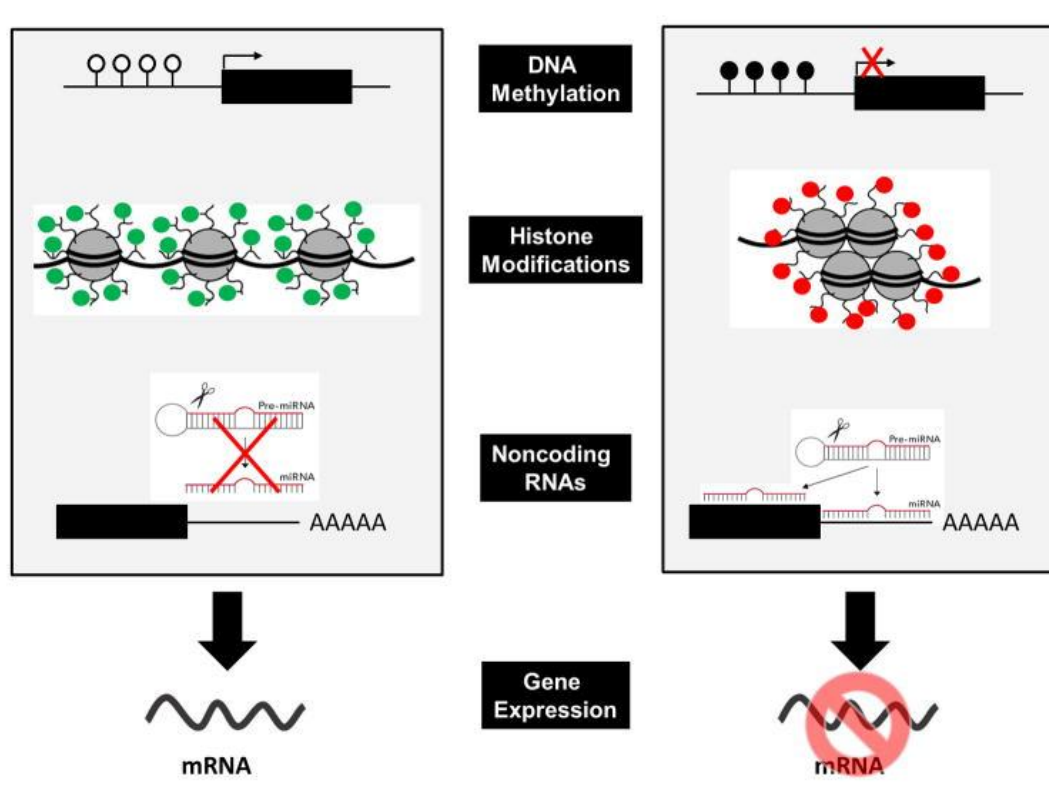
D'autre part, des études ont montré que la présence d'une atopie chez la mère entraînait un risque d'allergie plus important chez l'enfant par rapport à l'atopie chez le père. (137) Ce trait héréditaire de l'atopie est également mis en évidence par les études faites chez les jumeaux démontrant une concordance pour le phénotype atopique chez les jumeaux monozygotes supérieure à celle des jumeaux dizygotes. Il est à noter que c'est la prédisposition génétique qui est transmise et non l'allergie. Ainsi, un enfant allergique dont l'un ou les deux parents sont allergiques ne sera pas forcément sensibilisé aux mêmes allergènes que ses parents. De plus, la transmission de l'atopie n'est pas automatique et l'allergie peut apparaître en dehors

de tout antécédent familial. La contribution génétique aux maladies allergiques est estimée à plus de 60%, avec une héritabilité allant de 36 à 91% selon les études. Sur le plan génétique, ces maladies sont polygéniques. (16) Les études de génétique moléculaire ont permis l'identification de plusieurs gènes de susceptibilité localisés sur plus d'une dizaine de régions chromosomiques. Parmi ces gènes "candidats", ont été décrits : les gènes de l'IL-4, les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité HLA D, le gène de la chaîne  $\beta$  du récepteur de haute affinité aux IgE, le gène de la métalloprotéase ADAM33, entre autres. Ces gènes interviennent essentiellement dans des voies de signalisation ou dans la synthèse d'interleukines. (138)

Bien que les facteurs génétiques jouent un rôle important dans la survenue d'allergies, ils ne permettent pas d'expliquer l'augmentation de la prévalence de ces maladies. En effet, la survenue de mutations génétiques sur une période très courte, de quelques décennies, est peu probable. En revanche, l'expression des gènes de susceptibilité peut être modulée par des facteurs environnementaux. L'impact de l'environnement, au sens large, sur l'expression du génome définit le concept "d'épigénétique". Compte tenu de l'évolution de l'environnement, l'épigénétique pourrait en partie expliquer l'évolution de la prévalence des maladies allergiques. (137)

## II. Epigénétique et allergies

Le terme d'épigénétique a été introduit en 1939 par C. H Waddington pour qualifier un dialogue entre gènes et environnement. L'épigénétique étudie comment l'environnement, au sens large, influence l'expression des gènes. (137) Les gènes impliqués dans le développement des maladies allergiques, gènes de susceptibilité, peuvent être modifiés par des facteurs environnementaux. Ces derniers ne modifient pas les gènes dans leur structure (pas d'altérations de la séquence d'ADN), mais uniquement dans leur expression. Les mécanismes épigénétiques modifient l'expression des gènes essentiellement par méthylation de l'ADN, acétylation/désacétylation des histones ou par l'intermédiaire de microRNA (Fig. 16). (139) Ainsi, les modifications épigénétiques correspondent à des réactions biochimiques qui vont moduler l'accessibilité de la machinerie transcriptionnelle aux régions promotrices des gènes. En fonction des modifications observées le gène pourra soit être exprimé soit rester silencieux. La méthylation de l'ADN au niveau de certaines régions regroupées sous le terme d'îlots CpG, est un des principaux processus d'épigénétique conduisant à une non-expression de gènes par inhibition de la transcription. A titre d'exemple, la méthylation de l'ADN au niveau des régions promotrices du gène de FOXP3, facteur de transcription jouant un rôle crucial dans le développement et la fonction des lymphocytes Treg, est associée à une diminution de l'expression de ce gène. Au niveau des histones, l'acétylation de ces protéines permet un décompactage de la chromatine facilitant ainsi l'accès des facteurs de transcription à l'ADN et par conséquent la transcription de gènes. A l'inverse, une désacétylation va favoriser l'état compacté de l'ADN rendant la transcription impossible. De façon schématique, la méthylation et la désacétylation rendent les gènes silencieux, et la déméthylation et l'acétylation les rendent actifs. (140) Pour ce qui est des microRNA, simples brins non codants d'ARNm qui se fixe sur l'extrémité 3' non transcrite complémentaire de l'ARNm, ils vont réguler l'expression des gènes plus en aval, au niveau post-transcriptionnel. Les microRNA peuvent interagir avec des transcrits d'ARNm et avoir deux types d'action : bloquer la traduction de l'ARNm en protéines fonctionnelles, ou recruter d'autres protéines et dégrader l'ARNm lié. (141)



**Figure 16.** Principaux mécanismes épigénétiques et leurs effets sur l'expression des gènes. (141)

Des études faites chez l'homme et l'animal ont analysé les effets épigénétiques de certains facteurs environnementaux sur l'expression de gènes, et l'impact sur le développement d'un phénotype allergique.

Brand *et al* ont étudié les effets de l'administration prénatale d'*Acinetobacter.lwoffii*, une bactérie gram -, chez des souris gestantes. Ils ont observé que l'exposition prénatale à cette bactérie empêchait le développement d'un phénotype d'asthme expérimental chez la progéniture. Leurs recherches ont montré que cet effet sur la progéniture était dépendant de l'induction d'INF- $\gamma$ , cytokine TH1 suppresseur potentiel de la voie TH2. Ils ont constaté chez la descendance une forte acétylation des histones H4 au niveau du promoteur de l'INF- $\gamma$ , et une diminution de l'acétylation H4 au niveau du promoteur de l'IL-4, principale cytokine TH2. Ces données suggèrent donc que l'acétylation H4 au niveau du promoteur du gène de l'INF- $\gamma$  pourrait représenter un mécanisme important dans le processus de protection contre l'asthme par contrôle transcriptionnel du locus de l'INF- $\gamma$ . Pour étayer ces résultats, un agent pharmacologique inhibiteur de l'acétylation H4 a été administré à la progéniture. Les résultats ont montré une suppression du phénotype protecteur de l'asthme. Ces données suggèrent donc que l'exposition microbienne dans ce modèle favorise la protection contre l'asthme chez la

progéniture, et que les modifications épigénétiques, en particulier au niveau des gènes de cytokines, expliquent cet effet dans la descendance. (142)

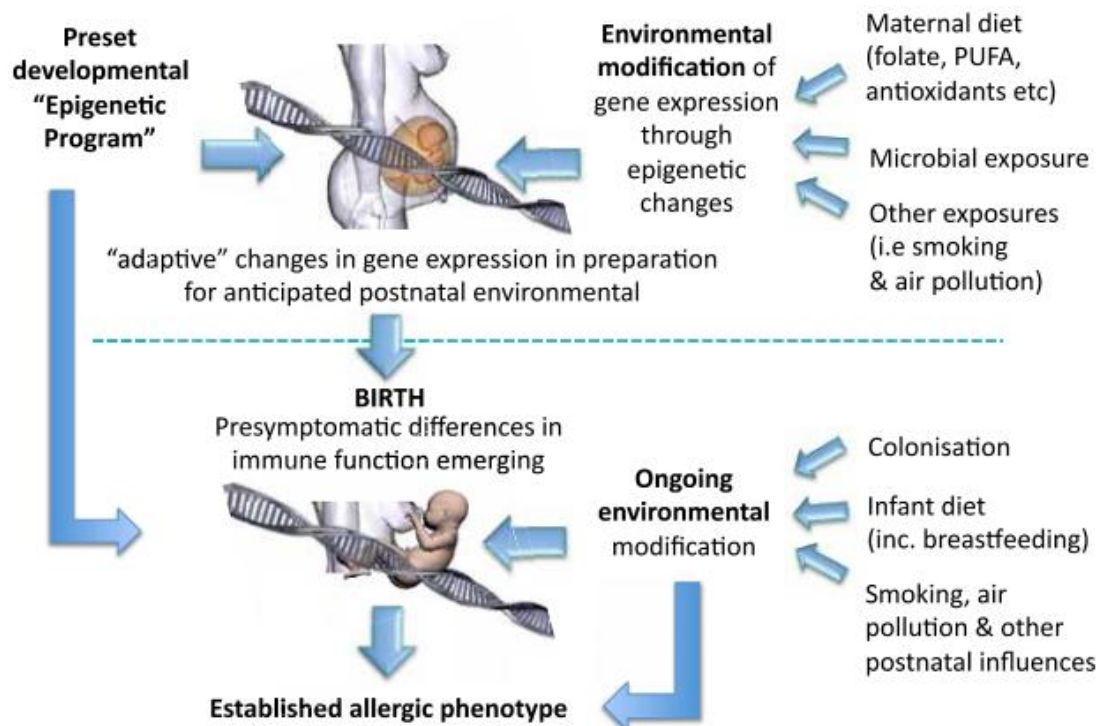
Dans un contexte proche, Schaub *et al* ont étudié l'effet de l'exposition à un environnement agricole d'une population de femmes enceintes. Après accouchement, du sang de cordon a été prélevé chez chaque nouveau-né et stimulé par différents stimuli microbiens. L'analyse des cellules de sang de cordon a montré un nombre de cellules FOXP3+ plus élevé chez les enfants nés de femmes exposées à l'environnement de la ferme. D'autre part, il a été observé une fonction des lymphocytes Treg plus efficace chez ces mêmes enfants. Ces résultats ont été associés à une déméthylation du promoteur de FOXP3 chez les enfants nés de mères exposées à l'environnement de la ferme comparativement aux mères témoins. La déméthylation du promoteur de FOXP3 induit l'expression du gène FOXP3. Comme mentionné précédemment, FOXP3 joue un rôle majeur dans la fonction des lymphocytes Treg, cellules favorisant la tolérance immunitaire aux antigènes banals de l'environnement. Ces données suggèrent que l'exposition prénatale à un environnement fermier riche en divers micro-organismes pourrait avoir un effet protecteur, médié en partie par des modifications épigénétiques, sur le développement de maladies allergiques. (143)

Des équipes ont étudié l'effet d'une supplémentation en acide folique pendant la grossesse sur le développement d'allergies respiratoires. L'acide folique, important donneur de méthyle, est fréquemment utilisé au cours de la grossesse pour prévenir les anomalies de fermeture du tube neural. Sur des modèles de souris gestantes, l'équipe de Hollingsworth *et al* a observé que la supplémentation en acide folique entraînait une hyperméthylation de gènes régulateurs dans le tissu pulmonaire, et que cette hyperméthylation était associée à une diminution de l'activité transcriptionnelle, favorisant le développement d'allergies respiratoires chez la descendance. Parmi ces gènes, le gène Runx3 connu pour réguler de manière négative les allergies respiratoires s'est révélé être fortement méthylé, et le taux d'ARNm et de protéines Runx3 quasi nul chez la descendance de souris ayant reçu un régime riche en folates. D'autre part, le traitement par un agent déméthylant a induit une augmentation de la transcription du gène Runx3. Ces résultats indiquent que les facteurs diététiques peuvent modifier le risque d'allergies respiratoires par des mécanismes épigénétiques au cours du développement fœtal chez la souris. (144)

Kholi *et al* ont démontré que l'exposition au tabagisme passif et à la pollution atmosphérique était associée à une hyperméthylation des promoteurs des gènes de l'INF- $\gamma$  et de FOXP3 et à

une diminution de l'expression de l'INF- $\gamma$  dans les cellules T effectrices et de FOXP3 dans les cellules Treg. Ces données pourraient expliquer en partie la plus forte prévalence et la sévérité de l'asthme chez les sujets exposés au tabagisme passif et à la pollution atmosphérique. (145)

Ces études et d'autres suggèrent un rôle des expositions pré et post natales à des facteurs environnementaux sur la survenue de modifications épigénétiques. Des expositions précoces à de multiples facteurs environnementaux (environnement fermier, facteurs nutritionnels, tabagisme...) sont associées à des modifications épigénétiques (Fig. 17). Celles-ci peuvent survenir assez tôt au cours du développement mais également tout au long de la vie comme l'ont suggéré des études de jumeaux monozygotes. Ces études ont montré que les niveaux de méthylation d'ADN et d'acétylation des histones, similaires chez les paires de jumeaux enfants, devenaient différents chez les paires de jumeaux à l'âge adulte. (146)

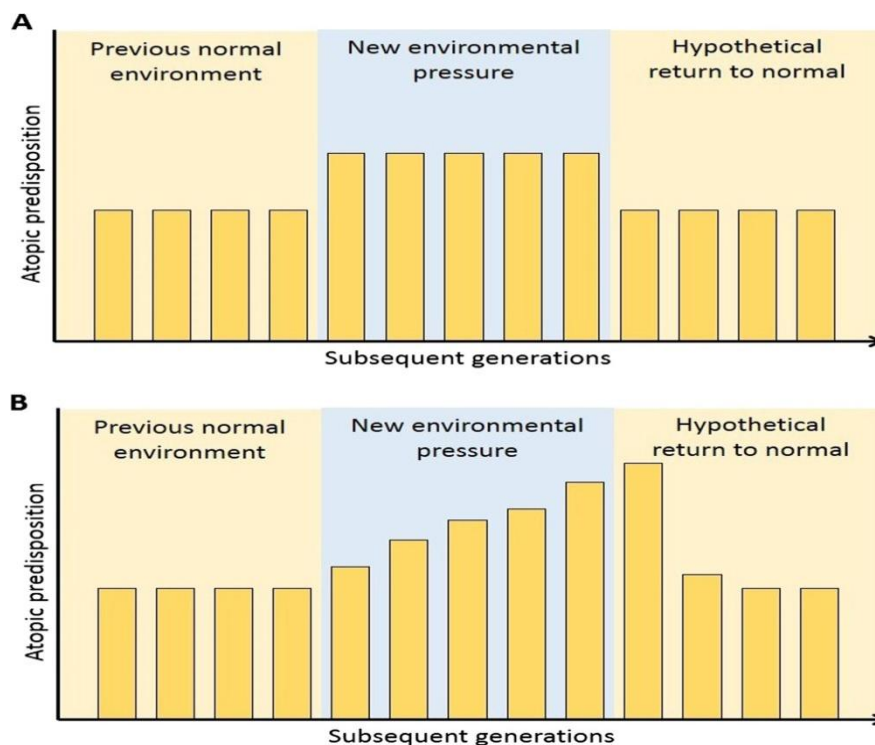


**Figure 17.** Modulation de l'expression des gènes par l'environnement pré et post natal. (147)

Ainsi les facteurs environnementaux, en modulant l'expression des gènes, peuvent être soit protecteurs soit nocifs. (140) Au même titre que les modifications génétiques, les modifications épigénétiques sont hérissables et peuvent être transmises au fil des générations avec un effet cumulatif, comme l'ont montré plusieurs études conduites chez l'animal. Un exemple est celui des souris agouti. Le gène agouti gouverne la couleur du pelage et confère aux souris un pelage jaune. Dans leur expérience, Morgan *et al* ont alimenté des souris avec un régime riche en donneurs de méthyle ce qui a favorisé la méthylation du gène agouti et par

conséquent sa répression. Cela a induit chez la progéniture immédiate un pelage brun. D'autre part, il a été observé sur 5 générations, avec un régime alimentaire strictement identique, que le pelage devenait de plus en plus sombre. Ceci montre une transmission des marques épigénétiques de génération en génération, qui ne sont pas uniquement héritées mais également amplifiées. (148)

L'hérédité trans-générationnelle des marques épigénétiques a fait émerger une nouvelle hypothèse qui permettrait d'expliquer la progression des allergies : l'hypothèse d'amplification trans-générationnelle. Celle-ci est illustrée par la figure 18. La figure 18.A représente un modèle trans-générationnel de prédisposition aux maladies atopiques uniquement basé sur des facteurs de stress environnementaux. Dans ce modèle la pression environnementale est directement corrélée à une augmentation du risque génétique de base pour la maladie, seulement pour les générations ayant vécu pendant la période de changement d'environnement. La figure 18.B représente l'hypothèse d'amplification trans-générationnelle. Dans ce modèle établi à partir des résultats d'études faites chez l'animal, un changement persistant de l'environnement augmente non seulement le risque de base mais induit également des changements épigénétiques transmissibles, conduisant à une amplification du phénotype à chaque génération ultérieure. Le retour à un environnement normal, conduit à la résolution du phénotype, mais seulement après deux générations. (137)



**Figure 18.** Hypothèse d'amplification trans-générationnelle. (137)



Les travaux de Cropley *et al* soutiennent cette hypothèse. En répétant l'expérience de Morgan *et al* sur les souris agouti, ils ont montré qu'un arrêt du régime riche en donneurs de méthyle après cinq générations, n'a permis un retour à un phénotype normal qu'après deux générations. La sixième génération, non exposée au régime riche en donneurs de méthyle, a eu un pelage plus foncé que celui de la génération précédente. Ce n'est qu'à partir de la septième génération qu'il y a eu un retour au phénotype normal. (149)

Des arguments en faveur de cette hypothèse ont été émis par Bégin *et al*. Le premier argument stipule que si l'augmentation des maladies allergiques était due uniquement à un changement de l'environnement, la prévalence aurait dû augmenter et rester stable tant que l'environnement reste le même. Le second argument stipule que si le nouvel environnement induit des modifications épigénétiques, une amplification trans-générationnelle du phénotype atopique serait attendue même avec une exposition stable. Ainsi, les effets directs de l'environnement sur le système immunitaire ne permettraient pas d'expliquer, seuls, l'augmentation de la prévalence des allergies. En revanche, les effets directs de l'environnement associés aux modifications épigénétiques qu'il induit pourraient, par un effet d'amplification trans-générationnel, apporter une explication plus rationnelle à cette augmentation rapide. (137)

Ce phénomène d'hérédité épigénétique trans-générationnelle associé à la prédisposition génétique et aux facteurs environnementaux pourrait expliquer, en partie, la prévalence en augmentation des maladies allergiques.

Contrairement aux mutations génétiques où la séquence d'ADN est altérée de façon irréversible, les modifications épigénétiques elles, sont réversibles. Cette caractéristique laisse envisager la possibilité de mettre en place des stratégies de prévention du fait de la plasticité des modifications épigénétiques. (137) En considérant l'hypothèse d'amplification trans-générationnelle, si elle venait à se confirmer, les bénéfices des mesures préventives devraient malgré tout prendre toute une génération avant d'être pleinement effectifs. D'autre part, compte tenu de la réversibilité des marques épigénétiques, des "épimédicaments" capables d'agir sur les mécanismes épigénétiques pour éliminer les marquages anormaux, sont en cours de développement et pourraient constituer une thérapie d'avenir. Ces épimédicaments agiraient en inhibant la méthylation de l'ADN (inhibiteurs des ADN méthyltransférases ou DNMTi) ou en ciblant les histones (inhibiteurs des déacétylases d'histones ou HDACi). Un

des défis majeurs de ces traitements d'avenir serait d'avoir une spécificité d'action pour éviter l'apparition d'effets secondaires. (150)

### **III. Influence des microbiotes**

L'étude du microbiote et de son implication en pathologie humaine suscite un grand intérêt au sein de la communauté scientifique depuis quelques années.

Le microbiote représente l'ensemble des micro-organismes colonisant l'organisme et interagissant avec celui-ci en symbiose. Ces micro-organismes comprennent bactéries, virus, archées, champignons et levures. En fonction de l'organe considéré on décrit différents types de microbiote : intestinal, cutané, pulmonaire, vaginal.... L'acquisition du microbiote se fait progressivement dès la naissance et celui-ci s'enrichit par les apports extérieurs tout au long de la vie. (151)

#### **Microbiote intestinal**

Les bactéries du microbiote intestinal interviennent dans la digestion des aliments, la régulation du système immunitaire, la protection contre les bactéries pathogènes et dans la synthèse de certaines vitamines, entre autres. Le microbiote intestinal joue également un rôle majeur dans le développement et la maturation du système immunitaire lors des premiers mois de vie. Plusieurs facteurs conditionnent la composition qualitative et quantitative du microbiote intestinal : l'alimentation, l'hygiène, la prise de certains médicaments, l'environnement familial, le mode d'accouchement... Tous ces facteurs et d'autres peuvent accélérer ou retarder l'implantation des micro-organismes et notamment des bactéries commensales. (152)

Le lien entre microbiote et maladies allergiques a été suggéré par l'observation d'une différence entre le microbiote de sujets sains et celui de sujets allergiques. Plusieurs études ont montré que le microbiote intestinal d'enfants atteints d'allergies était moins diversifié que celui d'enfants non allergiques. Outre une faible diversité microbienne, une sous-représentation de certaines espèces bactériennes du genre *Bifidobacteria* et *Lactobacillus* a été associée à une augmentation de l'apparition de maladies atopiques. (153)

Herbst *et al* ont évalué l'impact du microbiote intestinal sur l'apparition et la sévérité de manifestations allergiques. Ils ont montré que des souris axéniques (dépourvues de microbiote intestinal) présentaient une exacerbation de l'asthme induit par des allergènes. D'autre part, la réintroduction du microbiote chez ces mêmes souris a induit la disparition de l'hypersensibilité aux allergènes. (154) Ces données suggèrent donc un effet

immunomodulateur de la flore commensale intestinale. Une autre équipe a montré que l'administration de diverses espèces de *Clostridium* chez des souris axéniques induisait le développement de lymphocytes Treg. (155) De même chez ces souris, l'administration d'acides gras à chaînes courtes a également induit le développement de cellules Treg. (156) Ces résultats montrent que les effets immunomodulateurs des bactéries commensales sont au moins en partie dus à la production de métabolites bactériens. En effet, la fermentation des fibres alimentaires par les bactéries commensales entraîne la production d'acides gras à chaînes courtes (AGCC) : butyrate, acétate, propionate, entre autres. Ces métabolites vont avoir une action directe sur les cellules du système immunitaire à l'origine d'effets anti-inflammatoires. (157) Une autre équipe a observé que les souris dont le microbiote intestinal produit une quantité importante de propionate étaient protégées contre l'inflammation allergique pulmonaire causée par les acariens. Inversement, les souris nourries avec un régime pauvre en fibres avaient un taux sanguin de propionate plus faible et présentaient une inflammation allergique accrue des voies aériennes. (158) De nombreuses autres études ont démontré l'importance du microbiote intestinal, et en particulier de la grande diversité des espèces commensales qui le composent, dans l'équilibre du système immunitaire. Elles ont également montré que toute dysbiose ou déséquilibre du microbiote par modification de sa composition, pouvait conduire au développement d'allergies. (152)

Ohnmacht *et al* et Sefik *et al* ont mis en évidence un des mécanismes moléculaires par lesquels le microbiote intestinal agit sur l'équilibre du système immunitaire. Ils ont démontré que la présence de microbes bloquait spécifiquement les cellules immunitaires responsables du déclenchement d'allergies par l'induction d'un type de cellules particulier, les cellules de type 3, au niveau de l'intestin.

A travers leurs études, ils ont découvert que le microbiote est capable d'induire l'expression du facteur de transcription ROR $\gamma$ t par les cellules Treg. Ces cellules Treg ROR $\gamma$ t<sup>+</sup> contribuent au maintien de l'homéostasie immunitaire par la régulation de l'immunité TH2. Elles sont générées exclusivement au niveau extra-thymique (elles n'expriment pas les marqueurs des Treg dérivés du thymus) et leur absence induit spontanément une pathologie de type 2. Ces Treg ROR $\gamma$ t<sup>+</sup> augmentent avec l'âge et représentent la population de Treg intestinale la plus importante chez les souris à 1 an.

Dans un modèle de souris rendues déficientes pour ROR $\gamma$ t, ils ont observé que celles-ci présentaient des quantités plus élevées de molécules pro-inflammatoires associées aux

allergies et une augmentation de la réponse TH2 (IL-4 et IL-5). Elles ont également présenté un niveau plus élevé en IgE, atteignant parfois des niveaux similaires à ceux observés chez les souris axéniques. Ceci montre que le microbiote régule les réponses de type 2 par l'intermédiaire des cellules Treg ROR $\gamma$ t<sup>+</sup> et plus généralement de cellules ROR $\gamma$ t<sup>+</sup>.

Une sensibilité accrue aux allergies a été retrouvée chez les souris axéniques, mais également chez les souris traitées tôt par antibiothérapie. Il a été observé chez ces deux populations de souris une diminution des cellules Treg ROR $\gamma$ t<sup>+</sup>. Une recolonisation bactérienne a permis de restaurer le nombre normal de Treg ROR $\gamma$ t<sup>+</sup>. Par ailleurs, ces études ont montré que le microbiote intestinal induisait le développement de LTreg ROR $\gamma$ t<sup>+</sup> grâce, en partie, aux acides gras à chaînes courtes (AGCC) tels que le butyrate, supportant des données précédemment rapportées. (159, 160)

Ainsi, ces études montrent que le microbiote intestinal régule indirectement les réponses immunitaires de type 2 par l'induction de cellules de type 3 : les cellules T ROR $\gamma$ t<sup>+</sup>. En cas de déséquilibre du microbiote, par diminution du nombre et de la variété des espèces commensales, il se produit une réponse exacerbée de l'immunité de type 2 avec l'induction potentielle de réponses allergiques.

Le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans l'homéostasie et la régulation du système immunitaire, et peut ainsi affecter de manière significative le développement de conditions allergiques.

### **Microbiote cutané**

La colonisation de la peau par les micro-organismes commence dès la naissance, lors des premiers contacts avec l'environnement. La quantité et la diversité des bactéries va progressivement augmenter jusqu'à l'âge adulte où la flore va devenir plus stable aux changements de l'environnement. Le microbiote cutané comporte une flore résidente, composée essentiellement de *Protéobactéries*, *Staphylocoques*, *Streptocoques*, *Bacteroidetes* et *Actinobactéries*, et une flore transitoire. Cette dernière est constituée de germes sensibles aux changements de l'environnement tels que *Streptocoques*, *Neisseria* ou encore *Pseudomonas*. La composition du microbiote varie en fonction des zones cutanées considérées. Ainsi, la peau est l'organe abritant la plus grande variété bactérienne. L'importance de la diversité du microbiote cutané sur l'équilibre du système immunitaire a

notamment été mise en évidence dans la dermatite atopique (DA), où le concept de dysbiose a été le mieux démontré. (161)

L'analyse du microbiote cutané chez des individus atteints de DA en phase de poussée et en phase de rémission a montré une variation qualitative et quantitative de sa composition. Au cours des poussées la diversité du microbiote cutané se restreint au niveau des zones atteintes au profit de souches de staphylocoques, *S. aureus* et *S.epidermidis*, dont la sélection est favorisée par une xérose et un pH élevé de la peau. En phase de rémission et après traitements locaux, une re-diversification du microbiote est observée (*Corynebacterium*, *Streptocoques*, *Propriobacterium*...), avec diminution de la proportion de *S. aureus*. Dans la DA, le staphylocoque doré est particulièrement impliqué dans la réponse inflammatoire, notamment par l'induction directe de la dégranulation des mastocytes et l'initiation de réponses allergiques. (161)

Une étude finlandaise réalisée chez des adolescents a montré l'existence d'un lien entre biodiversité de l'environnement, microbiote cutané et risque d'allergie. Dans cette étude, les chercheurs ont constaté que les personnes exposées à un environnement rural, riche en micro-organismes variés, présentaient un microbiote cutané plus diversifié et un risque allergique moindre que les personnes vivant en milieu urbain. (162)

Le concept selon lequel une grande diversité du microbiote cutané serait associée à un risque faible d'allergie, et que tout état de dysbiose pourrait potentiellement conduire à une maladie atopique, laisse penser qu'une restauration d'un état symbiotique par l'utilisation de micro-organismes pourrait conduire à une amélioration clinique. Une équipe a donc étudié l'effet de l'application cutanée d'une crème contenant un lysat d'une bactérie gram -, *Vitreoscilla filiformis*, chez des personnes atteintes de DA. Les résultats de cette étude clinique ont montré une amélioration significative du SCORAD (score évaluant la sévérité de la DA), du prurit, de la qualité de vie, et une diminution de la colonisation par *S.aureus*, comparativement au groupe placebo. (163) D'autre part, dans un modèle murin de DA, *V.filiformis* a permis de diminuer les manifestations inflammatoires cliniques et la réaction inflammatoire à un allergène appliqué simultanément. Ces données suggèrent un effet modulateur de cette bactérie sur la réponse immune. Il a été démontré que cet effet passait par la production d'IL-10 par les cellules dendritiques, et par le recrutement de lymphocytes Treg. (164-165)

### **Mode de délivrance et microbiote**

Chez le nouveau-né l'acquisition du microbiote intestinal commence au cours de l'accouchement, et sa composition va en partie dépendre de l'environnement à la naissance. L'accouchement par voie basse conduit à l'acquisition d'un microbiote intestinal composé de bactéries de la flore vaginale. L'accouchement par césarienne conduit à l'acquisition d'un microbiote composé de bactéries de la flore cutanée maternelle et de l'environnement hospitalier. Par la suite, le microbiote intestinal va se diversifier et se stabiliser vers l'âge de 2-3 ans, puis en fonction de divers facteurs environnementaux pourra être déstabilisé. (166-167)

L'impact du mode de délivrance sur le développement d'allergies a été étudié par plusieurs équipes. Papathoma *et al* ont étudié l'association entre accouchement par césarienne et allergie alimentaire et dermatite atopique au cours des 3 premières années de vie. Ils se sont basés sur les données provenant d'une cohorte homogène de 459 nouveau-nés, nés et pris en charge dans la même maternité. Ces enfants ont été suivis et examinés tous les 6 mois, de la naissance jusqu'à l'âge de 36 mois. Les résultats de cette étude ont montré que l'accouchement par césarienne semble potentialiser la réponse immunitaire aux allergènes alimentaires, en particulier chez les enfants présentant un terrain atopique. Les enfants nés par césarienne avaient une probabilité 3 fois plus élevée d'allergie alimentaire, indépendamment d'autres facteurs de confusion connus pour prédisposer au risque d'allergies. En revanche l'accouchement par césarienne n'a montré, dans leur étude, aucun effet significatif sur le développement de dermatite atopique. (168)

Des études évaluant l'impact du mode de délivrance sur le risque de rhinite allergique n'ont pas retrouvé d'association entre accouchement par césarienne et développement de rhinite allergique. (169-172) En revanche, d'autres études ont démontré une association positive entre naissance par césarienne et risque de rhinite allergique uniquement chez les personnes ayant des antécédents familiaux d'allergies, après ajustement des facteurs de confusion. (173-175)

De même pour l'asthme allergique les résultats de plusieurs études suggèrent que les enfants nés par césarienne ont un risque de développer un asthme supérieur à celui des enfants nés par voie basse. (176-179) D'autres études en revanche ne retrouvent pas de lien entre naissance par césarienne et sur-risque d'asthme. (180)

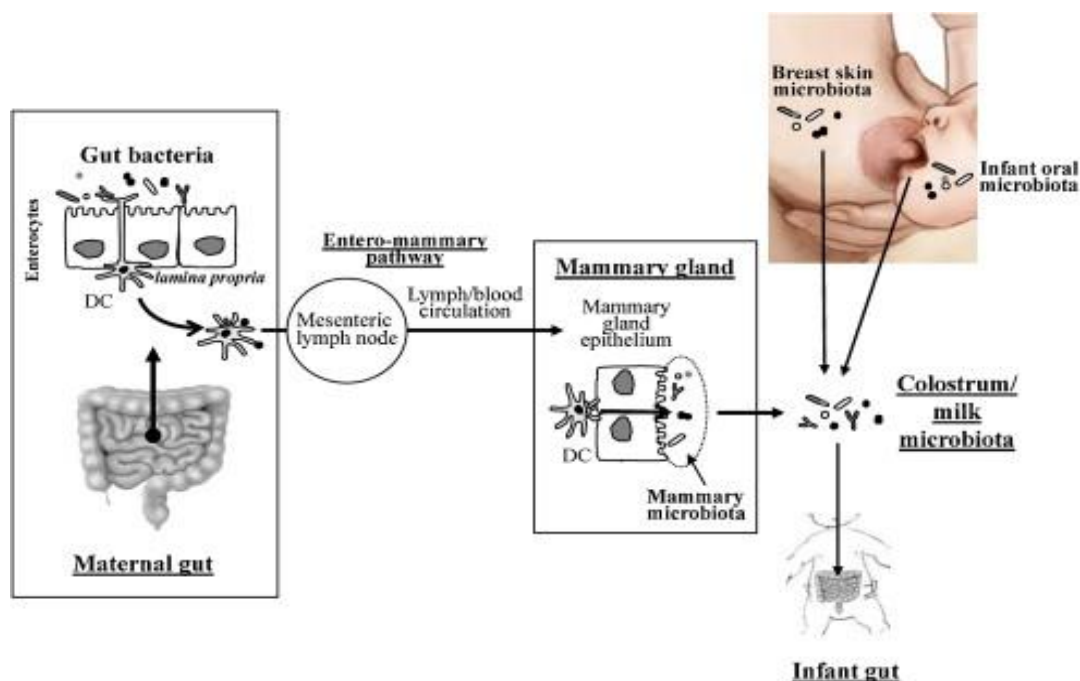
Les résultats discordants des différentes études s'étant intéressées à l'impact du mode de délivrance sur le risque d'allergie, peuvent être dus à la variation de la méthodologie et aux critères diagnostiques utilisés dans chaque étude. D'autre part, l'inclusion ou non de certains facteurs de confusion tels que les antécédents familiaux d'atopie, le tabagisme maternel, entre autres, est un élément important à prendre en compte pouvant influencer les résultats.

Dans les études ayant retrouvé un lien entre accouchement par césarienne et risque d'allergie, le microbiote intestinal acquis à la naissance pourrait apporter un élément de réponse à cette association. Comme dit précédemment, le microbiote intestinal des enfants nés par césarienne est différent de celui des enfants nés par voie vaginale. En outre, une étude ayant analysé le sang de cordon d'enfants nés par césarienne a montré des niveaux élevés d'IL-13 et d'INF- $\gamma$ , et des niveaux bas d'IL-10 cytokine régulatrice. Ces données suggèrent que l'exposition du nouveau-né à des microbes spécifiques de la flore vaginale pendant l'accouchement, pourrait avoir une influence sur les réponses immunitaires néonatales. (181) D'autre part des études ont montré que les enfants nés par césarienne semblent manquer de certaines bactéries de type *Bifidobactéries* et *Bactéroïdes*, germes constituant une part importante de la flore intestinale et ayant un rôle immunomodulateur. (182)



## Allaitement et microbiote

L'allaitement maternel contribue à l'équilibre du microbiote intestinal du nourrisson allaité. Au cours de l'allaitement la mère transmet à son enfant divers microorganismes présents dans le lait maternel mais également issus de la flore cutanée par contact direct lors de la tétée. Le lait maternel contient des bactéries qui vont contribuer à l'établissement et à l'enrichissement du microbiote intestinal. (183)



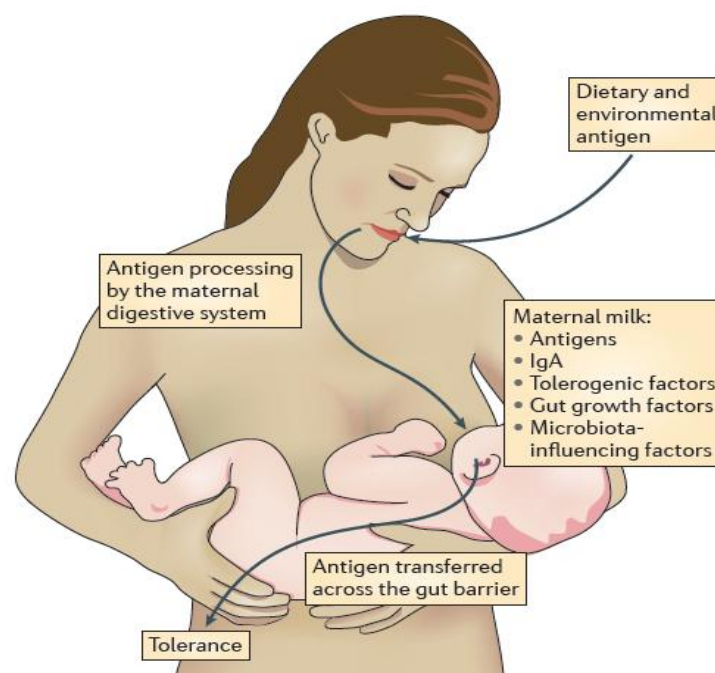
**Figure 19.** Sources potentielles des bactéries présentes dans le lait maternel, DC : cellule dendritique. (184)

Le lait maternel contient également des glycanes, composés oligosaccharidiques et glycoconjugués, qui vont agir comme prébiotiques et influencer la composition du microbiote intestinal de l'enfant en favorisant le développement préférentiel de certaines espèces bactériennes telles que les *Bifidobacterium sp.* Ces glycanes non digérés par le nourrisson, car ce dernier ne présente pas les enzymes nécessaires à leur métabolisation, vont se retrouver au niveau intestinal, intacts, et être assimilés par certaines bactéries du microbiote qui elles sont dotées des enzymes nécessaires. Celles-ci vont donc exploiter cette source nutritive et coloniser l'intestin. (185) D'autre part, la caséine contenue dans le lait maternel favorise la croissance des *Bifidobacterium*, et influence donc la composition du microbiote au même titre que les glycanes. (186)

Ainsi, le lait maternel permet à la fois de nourrir le nouveau-né mais également son microbiote et plus exactement certaines espèces bactériennes de son microbiote. Les bactéries

du genre *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* font parties des bactéries majeures colonisant l'intestin des enfants allaités sains. Chez les personnes allergiques présentant une dysbiose, ces bactéries sont très souvent présentes en faible proportion. (185, 186) Ceci laisse supposer que la composition du microbiote intestinal pourrait jouer un rôle important dans l'équilibre du système immunitaire.

En outre, le lait maternel est constitué de divers composés susceptibles de jouer un rôle dans la maturation et le développement du système immunitaire du nourrisson : IgA spécifiques, facteurs tolérogènes (IL-10, TGF- $\beta$ ), antigènes alimentaires et environnementaux. La présence conjointe dans le lait maternel de facteurs tolérogènes et d'antigènes alimentaires et environnementaux, pourrait contribuer au développement d'une tolérance immunitaire et par conséquent à la prévention des allergies. (186, 187)



**Figure 20.** Modèle suggéré par Julia V. *et al* (d'après 188) pour expliquer l'induction de tolérance chez le nourrisson allaité (186). Transfert de la mère à l'enfant au cours de l'allaitement de facteurs tolérogènes pouvant prévenir le développement d'allergies.

L'allaitement pourrait donc participer à l'homéostasie et à l'équilibre du système immunitaire de l'enfant par son potentiel tolérogène. Ce potentiel tolérogène du lait dépendra de l'exposition maternelle aux antigènes, du statut immunitaire de la mère, de la balance de molécules tolérogènes/pro-inflammatoires dans le lait, de l'impact du lait sur le microbiote de l'enfant, entre autres. (186, 187, 189)

### Microbiote pulmonaire

La découverte de l'existence d'une flore pulmonaire est un fait assez récent. En effet, il a longtemps été considéré que les poumons étaient des organes stériles. (190)

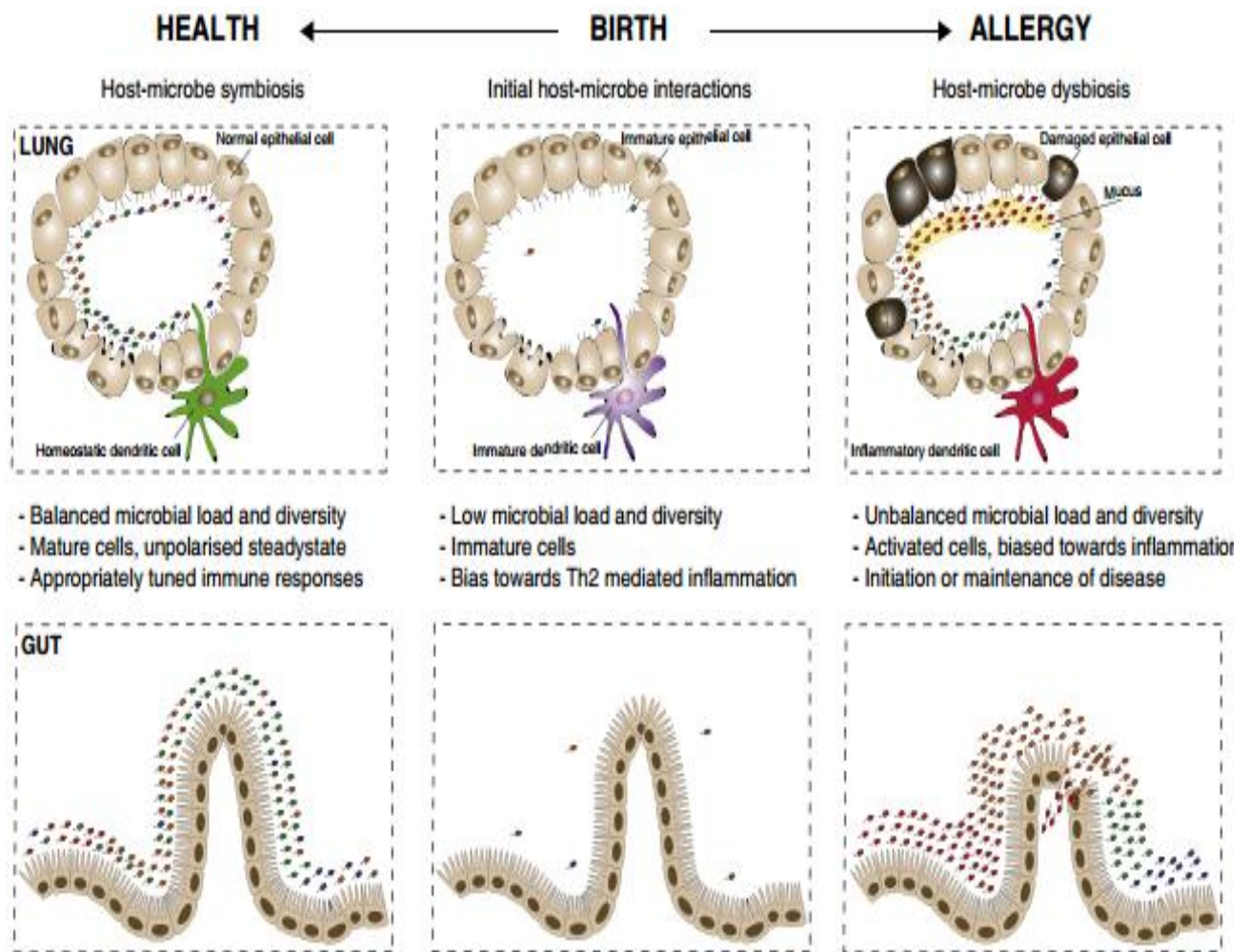
Tout comme le microbiote intestinal, le microbiote pulmonaire semble jouer un rôle important dans l'acquisition d'une tolérance immunitaire à l'égard d'allergènes, notamment au cours des premières années de vie. C'est ce que suggère une étude réalisée sur des souris montrant l'importance du développement précoce de la flore bactérienne pulmonaire dans la tolérance aux aéroallergènes.

Dans leurs études menées sur des souris, Marsland *et al* ont observé que la colonisation bactérienne pulmonaire précoce, au cours des 2 premières semaines de vie, est un élément important pour l'initiation et le développement d'une réponse immunitaire adaptée aux aéroallergènes. Dans les premiers jours suivant leur naissance, des souris exposées aux acariens ont développé une forte réactivité bronchique associée à une sécrétion élevée de cytokines TH2. Au fur à mesure du développement et de la diversification du microbiote pulmonaire, il a été observé chez ces mêmes souris une diminution de la réactivité lors de réexpositions aux acariens, et l'apparition d'une sous-population de lymphocytes T régulateurs particulière (requérant une interaction avec PD-L1 pour se développer). Ces cellules seraient probablement induites par le microbiote, au même titre que les cellules Treg induites au niveau intestinal par la flore commensale. Quand le développement du microbiote pulmonaire a été empêché ou perturbé pendant les 2 premières semaines post-natales, les souris ont présenté une réactivité exagérée aux allergènes avec symptômes asthmatiformes qui a persisté à l'âge adulte. Ces données suggèrent donc que le développement précoce du microbiote pulmonaire contribue à la maturation du système immunitaire et au contrôle des réponses allergiques via en partie l'induction de cellules régulatrices. D'autre part, tout déséquilibre du microbiote pulmonaire pourrait favoriser l'apparition d'une inflammation allergique des voies aériennes telle que l'asthme allergique. (191)

Ces recherches ayant été menées chez des souris, des études chez l'homme sont en cours pour savoir si la chronologie des événements et les processus sont similaires.

Ainsi, l'impact du microbiote sur le développement d'allergies pourrait se concevoir de la manière suivante : les facteurs environnementaux (mode d'accouchement, alimentation, hygiène...) déterminent dès la naissance la composition des différents microbiotes, lesquels

forment et définissent le modèle de développement du système immunitaire. En fonction de la voie adoptée par le système immunitaire, la nature et l'intensité des réponses aux allergènes seront variables. D'autre part, la diversité des micro-organismes semble être un élément clé dans l'équilibre du système immunitaire et la protection contre le développement d'allergies.



**Figure 21. Impact de la colonisation microbienne précoce sur le développement immunitaire au niveau pulmonaire et intestinal. (192)** Immédiatement après la naissance les tissus muqueux sont exposés et colonisés par des bactéries. Ces interactions précoces hôte-microbes pourraient être cruciales dans la détermination de la trajectoire prise par le système immunitaire d'un individu et le développement préférentiel de certains types de réponses. La formation d'un microbiote équilibré et diversifié est associée à un développement immunitaire « sain » et à un faible risque d'allergies, tandis qu'un manque de diversité microbienne et une surreprésentation de bactéries sont associés au développement potentiel d'une allergie.

Ces données sur le microbiote semblent conforter l'hypothèse hygiéniste émise depuis plusieurs années pour expliquer la prévalence en augmentation des maladies allergiques dans les pays industrialisés. La diminution de la diversité des micro-organismes colonisant

l'intestin, la peau, les poumons...dans les pays à haut niveau d'hygiène, et l'usage parfois abusive d'antibiotiques dès le plus jeune âge, pourraient conduire à un état de dysbiose modifiant l'équilibre du système immunitaire et conduisant au développement d'allergies.

#### **IV. Facteurs extrinsèques - Influence du mode de vie**

##### **1. Hypothèse hygiéniste**

L'hypothèse hygiéniste a été émise pour la première fois en 1989 par Strachan pour expliquer l'augmentation des allergies dans les pays industrialisés. Cette théorie postule que l'excès d'hygiène et donc la faible exposition à des agents infectieux, micro-organismes symbiotiques et parasites, au cours de la petite enfance induirait une immaturité du système immunitaire et augmenterait donc le risque de maladies allergiques. (193)

Actuellement cette hypothèse hygiéniste est de plus en plus admise et reconnue du fait de l'accumulation d'études retrouvant une corrélation positive entre exposition précoce à un environnement riche et diversifié en micro-organismes et un faible risque allergique.

##### **Environnement rural – Vie à la ferme**

Le rôle protecteur de l'environnement rural et notamment de la vie à la ferme sur la survenue d'allergies a été suggéré par l'observation d'une faible prévalence de manifestations atopiques chez les personnes vivant à la ferme.

Des études européennes multicentriques telles que les études PASTURE, PARSIFAL et ALEX menées conjointement dans plusieurs pays, ont cherché à évaluer l'effet de l'exposition à un environnement rural, et notamment fermier, sur le développement d'allergies. Ces études à grande échelle ont été mises en place afin de confirmer de précédentes données issues d'études épidémiologiques transversales suggérant un rôle protecteur de l'environnement rural, en particulier des fermes d'élevages, sur la survenue d'allergies. (194)

L'étude ALEX (*Allergy and Endotoxin Study*) est une étude transversale menée auprès de plus de 900 enfants d'âge scolaire vivant en milieu rural, fermier et non-fermier, en Suisse, en Allemagne et en Autriche. Cette étude a montré que l'exposition précoce et prolongée à l'environnement de la ferme, et en particulier la promiscuité avec les étables et la consommation de lait cru, conférait une protection robuste contre le développement de manifestations allergiques. D'autre part elle a montré que l'exposition à l'environnement de la ferme au cours de la première année de vie, voire avant (pendant la grossesse), ainsi que le nombre et la durée d'exposition de la première à la cinquième année de vie sont des éléments

cruciaux pour conférer une protection significative. Dans cette étude l'exposition à l'ambiance des étables et la consommation de lait cru étaient indépendamment et de façon synergique associées à des prévalences d'asthme, de rhinite allergique et de sensibilisation atopique significativement plus faibles que celles observées chez les enfants non exposés. (195)

L'étude transversale PARSIFAL (*Prevention of Allergy Risk factors for Sensitisation In children related to Farming and Anthroposophic Lifestyle*) a inclus plus de 14000 enfants d'âge scolaire à travers cinq pays européens et vivant en milieu rural, fermier et non fermier. L'objectif de cette étude était de comparer la prévalence des maladies allergiques entre les enfants vivant à la ferme, les enfants fréquentant les écoles anthroposophiques Steiner et les enfants témoins vivant en milieu rural non fermier. Cette étude a également cherché à identifier les facteurs susceptibles de protéger contre les maladies allergiques. Les résultats ont montré que le fait d'avoir grandi dans une ferme avait un effet protecteur contre le développement de manifestations allergiques, tels que la rhinoconjonctivite, l'eczéma atopique et l'asthme. La prévalence des symptômes allergiques était également plus faible chez les écoliers Steiner que chez les enfants témoins, mais la différence était moins prononcée qu'avec les enfants vivant à la ferme. Ainsi, cette étude a confirmé la protection des enfants vivant à la ferme vis-à-vis de l'allergie, et a montré que les enfants ayant un mode de vie anthroposophique étaient également protégés mais dans une moindre mesure. (196)

L'étude PARSIFAL a également étudié l'effet de la consommation de lait de ferme sur le risque allergique. Les résultats ont montré que la consommation de lait cru conférait une protection contre l'asthme, la rhinoconjonctivite allergique, et la sensibilisation au pollen et aux squames de cheval, indépendamment d'une co-exposition à l'environnement de la ferme. (197)

D'autres études ont également montré le rôle protecteur de la consommation de lait de ferme cru, non transformé, sur le développement d'asthme, de rhinite allergique, de sensibilisation atopique et de dermatite atopique. Ce lait non transformé, consommé principalement par les familles de producteurs laitiers, n'a pas subi de pasteurisation destinée à réduire significativement le taux de micro-organismes qu'il renferme. De ce fait, il est suggéré que l'exposition bactérienne via la consommation de lait cru au cours de l'enfance mais également pendant la grossesse apporterait une protection contre les maladies allergiques. (197-201)

Dans l'étude européenne multicentrique PASTURE (*Protection against Allergy: STUdy in Rural Environments*) menée dans cinq pays différents, l'influence de l'environnement rural sur le développement d'une maladie atopique a été étudié dans une cohorte de plus de 1000 enfants vivant en milieu rural, fermier et non-fermier, suivis de la naissance jusqu'à l'âge de 6 ans. Les résultats de cette étude ont montré que les enfants nés de mères vivant à la ferme présentaient des taux significativement plus élevés d'INF- $\gamma$  et de TNF- $\alpha$  dans le sang de cordon après stimulation, que les enfants nés de mères des mêmes zones rurales mais ne vivant pas à la ferme. A travers ces résultats il a été suggéré que certains facteurs de l'environnement de la ferme tels que le contact avec différentes espèces d'animaux d'élevage et/ou la consommation de produits de la ferme (lait cru...) pendant la grossesse, seraient susceptibles de moduler le profil cytokinique à la naissance chez la descendance. (200) Ces niveaux élevés de cytokines de la voie TH1, régulant négativement la voie TH2, confirment des résultats antérieurs obtenus dans le cadre de l'étude PARSIFAL. D'autre part, un niveau bas d'INF- $\gamma$  dans le sang de cordon a été associé à un taux plus élevé d'IgE spécifiques d'allergènes saisonniers. Le taux d'IgE spécifiques d'allergènes saisonniers était significativement plus élevé dans le sang de cordon des nourrissons dont les mères n'avaient pas été exposées à l'environnement de la ferme durant leur grossesse. Les résultats de cette étude ont également montré que le nombre de cellules Treg était plus élevé dans le sang de cordon des enfants vivant à la ferme après stimulation. De même, une production plus importante de Treg a été observée chez les enfants ayant consommé du lait de ferme. L'ensemble de ces données suggèrent l'induction précoce d'un phénotype régulateur par l'environnement fermier contribuant potentiellement à l'effet protecteur contre le développement d'allergies. (202)

Plusieurs autres études ont démontré l'effet protecteur de l'exposition à l'environnement de la ferme sur le risque d'allergie (Fig. 22).



| Country                                                   | Age   | Asthma  | Wheeze  | Hay fever diagnosis | Hay fever symptoms | Atopic dermatitis | Atopic sensitization | AHR | Refs |
|-----------------------------------------------------------|-------|---------|---------|---------------------|--------------------|-------------------|----------------------|-----|------|
| <b>Europe</b>                                             |       |         |         |                     |                    |                   |                      |     |      |
| Switzerland                                               | 6–15  | ↓       | ↓↓      | ↓                   | ↓↓                 | ↓                 | ↓↓                   | –   | 5    |
| Finland                                                   | 18–24 | ↓       | –       | ↓↓                  | –                  | –                 | –                    | –   | 59   |
| Austria, Germany, the Netherlands, Sweden and Switzerland | 5–13  | ↓↓      | ↓↓      | ↓↓                  | ↓↓                 | ↓                 | ↓↓                   | –   | 60   |
| Southern Germany                                          | 5–7   | ↓       | ↓↓      | ↓↓                  | ↓                  | ↓                 | –                    | –   | 8    |
| Sweden                                                    | 7–8   | ↓↓      | –       | –                   | ↓↓                 | ↓                 | –                    | –   | 61   |
| Austria                                                   | 8–11  | –       | –       | –                   | –                  | –                 | ↓↓                   | –   | 62   |
| Austria                                                   | 8–10  | ↓↓      | ↓↓      | ↓↓                  | ↓↓                 | ↔                 | ↓↓                   | –   | 6    |
| Denmark                                                   | 17–26 | ↓       | ↓       | ↓                   | –                  | –                 | ↓↓                   | ↓↓  | 63   |
| The Netherlands                                           | 20–70 | ↓       | –       | ↓↓                  | –                  | –                 | –                    | –   | 64   |
| Germany                                                   | 18–44 | ↓       | ↓       | ↓↓                  | –                  | –                 | ↓↓                   | ↓   | 65   |
| Finland                                                   | 20–44 | –       | –       | –                   | –                  | –                 | ↓                    | –   | 66   |
| UK                                                        | 4–11  | ↓↓      | –       | ↓↓                  | –                  | ↓                 | ↓                    | –   | 14   |
| Northern Germany                                          | 18–44 | ↓↓      | –       | ↓↓                  | –                  | ↓                 | –                    | –   | 67   |
| Eastern Finland                                           | 6–13  | –       | –       | –                   | –                  | –                 | ↓↓                   | –   | 68   |
| Sweden                                                    | 17–20 | ↓↓      | –       | ↓↓                  | –                  | ↓                 | –                    | –   | 69   |
| Austria, Germany and Switzerland                          | 6–13  | ↓↓      | –       | –                   | ↓↓                 | –                 | ↓↓                   | –   | 3    |
| Tyrol, Austria                                            | 6–10  | ↓↓      | –       | –                   | –                  | –                 | –                    | –   | 70   |
| Gothenburg, Sweden                                        | 16–20 | ↓↓      | ↑       | –                   | –                  | –                 | –                    | –   | 71   |
| West Gothia, Sweden                                       | 16–75 | –       | –       | –                   | ↓                  | –                 | –                    | –   | 72   |
| Turku, Finland                                            | 18–25 | ↓↓      | –       | –                   | –                  | –                 | –                    | ↓   | 73   |
| Belgium, France, the Netherlands, Sweden and New Zealand  | 20–44 | ↓       | ↓       | –                   | ↓↓                 | –                 | ↓↓                   | –   | 74   |
| <b>Australasia</b>                                        |       |         |         |                     |                    |                   |                      |     |      |
| Australia                                                 | 7–12  | ↓ or ↓↓ | ↓ or ↓↓ | ↓                   | –                  | ↓                 | –                    | –   | 75   |
| New Zealand                                               | 7–10  | ↓       | ↓       | ↓                   | –                  | ↓                 | ↓                    | –   | 15   |
| New Zealand                                               | 5–17  | ↓↓      | ↓↓      | ↓↓                  | –                  | ↓↓                | –                    | –   | 9    |
| New Zealand                                               | 25–49 | ↓↓      | ↓↓      | –                   | ↓↓                 | ↓                 | –                    | –   | 24   |
| <b>North America</b>                                      |       |         |         |                     |                    |                   |                      |     |      |
| Canada                                                    | 0–11  | ↓↓      | –       | –                   | –                  | –                 | –                    | –   | 76   |
| British Columbia, Canada                                  | 8–20  | ↓↓      | ↓       | ↓↓                  | –                  | ↓↓                | –                    | –   | 77   |
| USA                                                       | 20–88 | ↓↓      | –       | –                   | –                  | –                 | –                    | –   | 78   |
| Quebec, Canada                                            | 12–19 | ↓↓      | ↓↓      | –                   | –                  | –                 | ↓↓                   | ↓↓  | 79   |
| Wisconsin, USA                                            | 4–17  | ↓↓      | ↓↓      | ↓↓                  | –                  | –                 | –                    | –   | 80   |
| Iowa, USA                                                 | 0–17  | ↓       | ↓       | –                   | –                  | –                 | ↓                    | ↓   | 81   |
| Iowa, USA                                                 | 6–14  | ↓       | ↓       | –                   | –                  | –                 | –                    | –   | 82   |

**Figure 22. Etudes ayant analysé l'effet de l'exposition à l'environnement de la ferme durant l'enfance sur le risque d'allergies. (194)** ↓ : diminution du risque non statistiquement significative; ↓↓ : diminution du risque statistiquement significative; ↑ : augmentation du risque statistiquement non significative; ↔ : pas d'effet ; – : non déterminé; AHR : hyperréactivité des voies aériennes.

Dans plusieurs études ayant évalué l'influence de la vie à la ferme sur le risque allergique, certaines pratiques semblaient être particulièrement associées à la protection contre l'allergie. Parmi celles-ci les contacts précoces avec les animaux d'élevage, notamment les bovins, et avec leur fourrage, ainsi que la consommation de lait cru, sont considérés comme les expositions les plus efficaces contribuant à une diminution du risque allergique chez les enfants ayant grandi dans cet environnement. (197, 203)

En outre, la première année de vie est considérée comme étant une période cruciale d'exposition à ces différents facteurs de l'environnement agricole. Il est également admis que la protection est d'autant plus forte que l'exposition débute en période fœtale et se prolonge tout au long de la vie. (194)

Pour expliquer les effets de cet environnement particulier sur le système immunitaire, certains éléments ont été évoqués tels que la présence d'importantes quantités de micro-organismes et de substances d'origine bactérienne, mycobactérienne et fongique dans les fermes. Les micro-organismes, pathogènes ou non, ainsi que certains composés bactériens au premier rang desquels les endotoxines bactériennes et l'acide N-acétyl muramique, et certaines substances d'origine fongique sont présents en abondance dans les étables, le foin, l'ensilage, les habitats fermiers de production laitière, l'environnement domestique à proximité des étables... Les allergènes présents dans les fermes (sources : animaux, pollens, foin...) et respirés dès les premières semaines de vie en grandes quantités ont également été évoqués comme facteurs protecteurs associés à la vie à la ferme. D'autre part, les animaux d'élevage par l'intermédiaire de leur flore intestinale, de leurs sécrétions, de leur lait plus ou moins contaminé, représentent une importante source d'exposition aux micro-organismes. (204)

Face à la reconnaissance d'agents infectieux bactériens ou viraux par les cellules de l'immunité innée, les réponses engagées vont conduire le système immunitaire vers des réponses TH1 susceptibles de jouer un rôle protecteur vis-à-vis des allergies. En l'absence de stimulations microbiennes soutenues du système immunitaire, les réponses TH2 initiées *in utero* et prédominantes à la naissance seraient maintenues voire exacerbées. Ainsi, les facteurs de l'environnement de la ferme sont susceptibles d'interférer avec l'immunité innée pour moduler l'orientation des réponses immunitaires. Les endotoxines bactériennes, les allergènes (animaux, pollens...) ainsi que les composés d'origine bactérienne, fongique, mycobactérienne, sont susceptibles dans les premiers mois de vie et même dès la période

prénatale de réguler l'équilibre cytokinique et/ou les mécanismes effecteurs de l'immunité à l'origine des maladies allergiques. (204)

En bref, les résultats de ces différentes études sont concordants et montrent qu'une exposition précoce au milieu rural agricole confère une protection vis-à-vis des allergies. D'autre part ces études ont permis d'identifier plusieurs facteurs de protection relatifs à l'environnement de la ferme. La vie à la ferme à proximité des animaux d'élevage et du bétail, la consommation de lait cru dès les premières années de vie, un contact répété pendant la grossesse avec l'environnement fermier, et de façon plus globale l'évolution dès le plus jeune âge dans un environnement fermier riche en micro-organismes, sont autant de facteurs susceptibles de conférer une protection contre le développement d'allergies.

### **Familles nombreuses- Crèches - Allergies**

L'appartenance à une famille nombreuse a été repérée très tôt dans les études épidémiologiques comme facteur protecteur contre le développement de maladies allergiques. Diverses études ayant analysé la prévalence des maladies allergiques dans les familles à enfant unique et dans les familles nombreuses, ont rapporté une association négative entre la taille de la famille et la survenue d'allergie. Ainsi, plus le nombre d'enfants dans la famille est important plus la prévalence d'allergie est faible. (205-208) Dans leur étude Matricardi *et al* ont montré que la prévalence de sensibilisation allergique diminuait en moyenne de 3% par enfant supplémentaire dans la fratrie. (207) La relation négative entre manifestations allergiques et famille nombreuse a été confirmée par l'analyse d'une importante population étudiée dans le cadre du programme ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey*). (209) La vie en collectivité dès les premières années de vie, telle que la fréquentation précoce et régulière de crèches, a également été associée à une protection contre la survenue d'allergies. L'influence positive de la vie en collectivité a notamment été observée chez les enfants sans frères et sœurs où une diminution significative du risque de rhinite allergique a pu être constatée, en comparaison aux enfants sans frères et sœurs gardés dans leur famille. (210) La faible prévalence d'allergies retrouvée dans les familles nombreuses et chez les enfants ayant fréquenté une crèche tôt dans leur vie et de façon régulière, a été attribuée aux contacts et la promiscuité avec la fratrie et la collectivité d'enfants, favorisant la survenue de maladies infectieuses communes au cours de l'enfance. (204)

### **Antibiothérapie - Vaccination**

Dans l'étude PARSIFAL une équipe s'est intéressée à l'identification de facteurs pouvant expliquer la faible prévalence d'allergie chez les enfants fréquentant les écoles Steiner, population chez qui les résultats d'études antérieures ont montré un risque d'allergie plus faible. (196) Le mode de vie anthroposophique de ces écoliers et de leurs familles est caractérisé, en autres, par un usage restrictif d'antibiotiques et de la vaccination. Les résultats de l'étude, comparant un groupe d'écoliers de Steiner à un groupe d'écoliers témoins, ont montré une prévalence de rhinoconjonctivite, de dermatite atopique et de sensibilisation atopique moindre chez les écoliers de Steiner. D'autre part la prise d'antibiotiques pendant la première année de vie était associée à un risque plus important d'allergie (rhinoconjonctivite, asthme, dermatite atopique). Il a également été observé que les enfants ayant été vaccinés contre rougeole-oreillon-rubéole avaient un risque plus important de rhinoconjonctivite allergique. Autre résultat de cette étude, un antécédent de rougeole était associé à un plus faible risque de dermatite atopique. Dans cette étude le recours minimal à l'antibiothérapie et le refus de vaccination chez les enfants fréquentant les écoles Steiner, appartenant à une communauté anthroposophe, ont été identifiés comme potentiels facteurs protecteurs vis-à-vis de l'allergie. (203) Dans une étude prospective longitudinale plus récente Alm *et al* ont montré que la prise d'antibiotiques très tôt pendant l'enfance, et notamment au cours de la première semaine de vie, augmentait le risque de rhinite allergique à l'âge scolaire. (211) Par ailleurs, plusieurs études ont montré que la prise d'antibiotiques au cours de l'enfance était un facteur de risque de survenue de manifestations allergiques et de sensibilisation. La prise d'antibiotiques a un impact direct sur le microbiote intestinal en altérant la composition qualitative et quantitative de celui-ci. Le déséquilibre du microbiote intestinal induit par la prise d'antibiotiques pourrait expliquer le risque allergique plus important observé chez les enfants traités par antibiothérapie. (203, 212, 213) Malgré quelques études ayant retrouvé un lien entre vaccination et allergie, en particulier contre rougeole-oreillons-rubéole, la plupart des études de populations importantes n'ont pas permis d'établir ce lien et les méta-analyses faites sur la relation entre vaccination et allergie n'ont pu conclure à un quelconque effet promoteur de l'allergie par les vaccins. (204)

L'hypothèse hygiéniste a également été soutenue par les données épidémiologiques montrant une prévalence plus élevée d'allergies dans les pays industrialisés par rapport aux pays pauvres, dans le milieu urbain par rapport au milieu rural. (204)

Ainsi l'hypothèse hygiéniste associe l'augmentation des maladies allergiques à la diminution de la biodiversité microscopique de notre environnement. De ce fait on parle également d'"hypothèse de la biodiversité". La faible exposition microbienne entraînerait une rupture de tolérance vis-à-vis d'antigènes inoffensifs. Cette rupture de tolérance serait due à la déviation du système immunitaire qui faute de ne pouvoir combattre les infections, devenues moins fréquentes, se mettrait à lutter contre des antigènes banals de l'environnement (pollens, protéines alimentaires, acariens...). Ce phénomène favoriserait ainsi le développement d'allergies. D'autre part, l'enfance semble être une période cruciale et déterminante dans le profil des réponses développées par notre système immunitaire à l'égard d'antigènes divers.

## **2. Alimentation et technologies agroalimentaires**

L'introduction d'aliments de plus en plus variés dans notre régime alimentaire et le développement de nouvelles technologies agroalimentaires ont été évoqués comme potentiels facteurs pouvant contribuer à la progression des allergies alimentaires.

Le développement de nouvelles technologies de production et de transformation des aliments pourrait avoir un impact sur le développement d'allergies alimentaires par l'apparition de néo-antigènes ou la création de nouveaux épitopes d'allergénicité accrue. Plusieurs facteurs liés aux procédés industriels peuvent interférer sur le caractère allergénique d'antigènes alimentaires.

Le chauffage de certains aliments est susceptible, à partir d'une certaine température, d'entraîner une modification de la structure des protéines. Au cours du chauffage les protéines alimentaires peuvent subir des interactions chimiques avec d'autres composants alimentaires (ex. acides aminés et sucres). Un exemple est la réaction de Maillard. Cette réaction conduit à la formation de composés aromatiques qui peuvent influencer l'allergénicité de l'aliment par démasquage d'épitopes ou formation de néo-antigènes. Ainsi, le chauffage est susceptible d'entraîner une modification de l'allergénicité de certains aliments. C'est le cas de l'arachide ou de la noix de Pécan pour laquelle des néo-antigènes ont été identifiés après chauffage. Dans les arachides cuites (grillées), les produits de la réaction de Maillard sont associés à une fixation aux IgE plus importante que celle observée avec les arachides non traitées. (214-215)

L'allergénicité peut également être modifiée par les procédés physico-chimiques de traitement des protéines : texturisation du soja, du poisson, isolats de blé... Ces traitements industriels peuvent transformer une molécule "naturelle", faiblement allergisante en molécule d'allergénicité accrue. A titre d'exemple les isolats de blé sont des néo-allergènes issus des procédés de l'industrie agroalimentaire obtenus par déamidation du gluten. Ils sont utilisés pour leurs propriétés liantes et sont retrouvés dans certains produits alimentaires complexes. L'allergie alimentaire aux isolats de blé se caractérise par l'absence d'allergie à la farine de blé naturelle. La déamidation du gluten a donc généré des néo-épitopes avec une capacité de sensibilisation accrue. Cet exemple illustre l'impact des procédés de fabrication industrielle sur l'allergénicité des aliments et l'apparition de nouveaux allergènes. (216)

Ces procédés peuvent augmenter le potentiel allergénique ou révéler des néo-épitopes masqués dans la protéine native, mais qui deviennent accessibles et/ou réactifs après dénaturation de la protéine.

L'utilisation croissante de protéines alimentaires comme additifs ou auxiliaires de fabrication augmente le risque allergique par augmentation de l'allergénicité des produits. A ce titre peuvent être cités les hydrolysats de protéines (blé, caséine...) utilisés comme arômes ; les protéines végétales de certaines graines (soja, lupin, colza...) utilisées comme liants ; l'extraction d'huile végétales d'aliments de nature allergisante (arachide, sésame...). Tous ces dérivés peuvent être source d'allergènes masqués susceptibles d'accroître progressivement l'intensité de la sensibilisation. L'exposition à des allergènes masqués par la consommation de denrées issues de l'industrie agroalimentaire (plats préparés) augmente le risque allergique. Ces additifs peuvent être eux-mêmes allergisants ou interagir avec les protéines de l'aliment et modifier son allergénicité. (217)

Les plats ou produits industriels "prêts à consommer" contiennent généralement une multitude d'ingrédients exposant de ce fait à un risque allergique plus important par rapport aux plats préparés traditionnellement. D'autre part, l'association de ces ingrédients au sein d'un même produit peut faire apparaître de nouveaux allergènes avec comme conséquence un risque allergique plus important. (218)

Ainsi, les modifications de l'allergénicité des aliments pendant leur transformation industrielle pourraient contribuer au développement de sensibilisation ou d'allergie alimentaire. Il est à noter que certains procédés tels que l'utilisation d'enzymes protéolytiques et le traitement thermique (pour certains aliments) peuvent au contraire diminuer l'allergénicité par dénaturation des protéines altérant leur conformation et détruisant les épitopes conformationnels IgE-réactifs. (215)

Le stockage de certains aliments peut également conduire à l'augmentation de leur allergénicité par formation de néo-antigènes ou l'augmentation de l'expression d'allergènes avec le temps. La maturation de certains fruits enrichit ceux-ci en allergènes. Dans la pomme par exemple, la quantité de l'allergène majeur de ce fruit augmente avec la durée de conservation. Dans la noix de Pécan de nouvelles protéines allergéniques apparaissent lors d'un stockage prolongé. (215)

Autre aspect de l'évolution du mode de vie, l'introduction dans notre régime alimentaire de "nouveaux aliments", dont la consommation était négligeable il y a quelques années, facilité en partie par la mondialisation et l'internationalisation des échanges agroalimentaires. Certains fruits exotiques n'ont été mis à dispositions des consommateurs européens à large échelle que depuis quelques décennies. De même l'introduction de nouvelles protéines dans l'alimentation humaine (farine de lupin, luzerne, noix exotiques...) est un phénomène en pleine expansion.

L'utilisation de plus en plus courante d'aliments comme le sarrasin, le lin, le millet, sésame, etc., en partie liée à leur caractère naturel et à leur richesse en vitamines, fait suite à l'engouement pour les produits diététiques et la nouvelle tendance de "retour aux sources". Ces aliments en vogue constituent une source importante d'allergènes émergents et leur consommation de plus en plus répandue favoriserait l'apparition de nouveaux cas d'allergie alimentaire. Le sésame par exemple était encore peu consommé en Europe il y a quelques décennies. Son utilisation aujourd'hui est devenue courante. (32, 34, 219)

Autre facteur évoqué dans l'augmentation de l'allergénicité de certains aliments: les systèmes de culture intensive. Certaines techniques de culture et de sélection peuvent contribuer à augmenter l'allergénicité des aliments à travers : l'emploi d'activateurs de gènes de résistance, la sélection d'espèces végétales particulièrement aptes à synthétiser des protéines de stress leur permettant de résister à des agressions fongiques ou virales, mais pouvant également être de puissants allergènes (protéines PR : *pathogenesis related proteins*). Ces protéines sont produites en grandes quantités dans des conditions de stress lors d'expositions aux produits chimiques et à certaines conditions environnementales (stress thermique, osmotique...). A titre d'exemple, l'agriculture intensive de fruits et légumes, favorise la production de profilines, protéines de stress très allergisantes. (220-222)

Le développement d'aliments transgéniques (OGM) dont le risque allergénique reste à déterminer pourrait potentiellement contribuer à l'émergence de nouveaux cas d'allergie alimentaire. Plusieurs données de la littérature font mention de plantes génétiquement modifiées qui auraient pu induire des allergies alimentaires (soja enrichi en méthionine, maïs *Starlink*...) bien que des liens directs n'aient pu être établis. Le risque allergique potentiel des aliments transgéniques pourrait provenir : de la protéine d'intérêt dont le gène a été introduit dans le génome de l'organisme hôte, de protéines de fusion résultant de la traduction du transgène avec une partie du génome hôte qui l'encadre, de protéines dont l'expression résulte



de l'activation ou de l'inactivation involontaire de gènes par la modification génique. D'autre part, une sur-expression d'allergènes présents en faible quantité dans la plante conventionnelle pourrait augmenter le risque de sensibilisation. Comme mentionné précédemment, le risque allergénique des aliments transgéniques reste à déterminer. (223-224)

La transformation des aliments bruts, les procédés de conservation des légumes et des fruits, ainsi que l'engouement pour les aliments diététiques induirait une multiplication des processus de sensibilisation. Les procédés industriels de transformation des aliments ont été développés pour améliorer la qualité des aliments (texture, saveur...) et améliorer leur conservation. L'augmentation de la consommation d'aliments issus des technologies agroalimentaires est dû à la disponibilité hors saison d'aliments sous forme transformée, le manque de temps, la variété et la commodité de ces aliments. (218) Ainsi, l'évolution des comportements alimentaires va de pair avec une évolution du risque allergique.

### **3. Régime alimentaire et allergies**

Des changements dans les habitudes alimentaires tels que la diminution de la consommation d'acides gras oméga-3, l'augmentation des apports en oméga-6, ou encore la diminution des apports en micronutriments et antioxydants, caractérisant le mode de vie occidental (*western lifestyle*), ont également été évoqués comme facteurs pouvant influencer la susceptibilité aux maladies allergiques. (225)

Pour illustration, le régime alimentaire méditerranéen riche en fruits, légumes et poissons, constituant donc une importante source de vitamines, antioxydants, acides gras insaturés, est associé à un risque moindre de sensibilisation allergique et de rhinite allergique, chez l'enfant. En revanche, un régime riche en huile végétales, margarine et aliments industriels chez la mère est associé à un risque élevé de sensibilisation allergique chez l'enfant. (226) Ces aliments sont riches en acides gras saturés et en oméga-6 (notamment pour la margarine), entre autres.

Les oméga-6, acides gras polyinsaturés à chaînes longues, ont un effet pro-inflammatoire. Ils induisent la synthèse de certains médiateurs inflammatoires et notamment des prostaglandines qui vont favoriser la synthèse d'IgE. Les oméga-6 pourraient ainsi augmenter la probabilité de sensibilisation allergique et probablement aussi de maladies allergiques. (227, 228)

A l'inverse les oméga-3 qui sont également des acides gras polyinsaturés à chaînes longues, retrouvés en quantité importante dans certains poissons et certaines huiles végétales, ont un effet anti-inflammatoire. Ils peuvent directement inhiber les réponses cellulaires TH2, et promouvoir les réponses cellulaires TH1 et Treg. L'acide docosahexaénoïque (DHA), qui est un oméga-3, inhibe directement la commutation isotypique IgE des lymphocytes B en interférant avec la signalisation du CD40 et du récepteur à l'IL-4. D'autre part, il inhibe la réponse TH2 et favorise la réponse TH1 en ciblant l'IL-13, cytokine TH2. En effet, le DHA réduit la transcription de l'IL-13 dans les cellules T humaines. De plus le DHA inhibe la libération d'IL-4 et d'IL-13 par les mastocytes. A partir de ces considérations, il est assez commun d'attribuer aux oméga-3 un effet protecteur contre les allergies. (186)

Les acides gras à chaîne moyenne sont retrouvés en quantité importante dans certaines huiles végétales telles que l'huile de palme et l'huile de coprah. Ces acides gras saturés pourraient favoriser les réactions allergiques comme cela a été montré chez des souris. Dans leur étude Li J. *et al* ont montré que les acides gras à chaîne moyenne favorisent la sensibilisation allergique en stimulant les réponses cellulaires TH2 et en affectant l'absorption et la disponibilité des antigènes (distribution des antigènes préférentiellement dans les plaques de Peyer "organe immunitaire intestinal", et faible distribution dans la circulation sanguine). A l'issue de cette étude il a été suggéré que les acides gras à chaîne moyenne pourraient constituer un facteur de risque alimentaire pour les allergies. (186, 229)

Une alimentation riche en fibres, vitamine A, vitamine E, vitamine D, antioxydants et micronutriments pourrait diminuer le risque allergique grâce aux effets de ces composés sur les cellules de l'immunité et à leurs propriétés anti-inflammatoires. Les fibres par exemple, permettent via la fermentation colique la production d'acides gras à chaînes courtes (butyrate, propionate...) ayant un effet immunomodulateur se traduisant par l'atténuation des réponses TH2 et le développement de cellules Treg. La vitamine A via son métabolite l'acide rétinoïque pourrait prévenir les manifestations allergiques en favorisant le développement de cellules Treg et en prévenant l'induction de cellules TH2 par les cellules dendritiques intestinales. En revanche, une supplémentation avec de fortes doses de vitamine A semble avoir l'effet inverse et favoriser les réponses allergiques. (186, 227, 225, 230)

L'importance du régime alimentaire sur le risque allergique est également suggérée par les données montrant un risque plus élevé d'asthme chez les personnes obèses. L'obésité, définie par un IMC  $\geq 30$ , induit un état inflammatoire au niveau du tissu adipeux. Cet état pro-

inflammatoire du tissu adipeux retrouvé chez les sujets obèses pourrait constituer un facteur de risque d'asthme. (231)

L'alimentation peut donc à travers ses différents composants moduler de façon positive ou négative les maladies allergiques en agissant sur les réponses immunes. Des apports caloriques importants ou un déficit en fibres et micronutriments pourraient augmenter la susceptibilité aux maladies allergiques, en favorisant un état inflammatoire et un déséquilibre des réponses immunitaires.

#### 4. Vitamine D

Le statut vitaminique D a été suggéré comme facteur pouvant être impliqué dans l'augmentation des maladies allergiques. Au niveau mondial plus de 50% de la population serait déficiente en vitamine D. La pollution atmosphérique, un temps passé à l'intérieur plus important, l'éviction solaire active (écrans solaires...), sont autant de facteurs pouvant conduire à un déficit en vitamine D par défaut d'exposition solaire, et par conséquent à une synthèse vitaminique D cutanée moindre. (232) Les campagnes de sensibilisation sur la prévention solaire visant à prévenir le cancer de la peau photo-induit et le vieillissement cutané, ont eu un impact bénéfique sur l'utilisation des écrans solaires. De ce fait, leur utilisation a largement augmenté. (233)

La vitamine D est une vitamine liposoluble qui résulte de la conversion de la vitamine D3 au niveau du revêtement cutané après exposition aux ultraviolets (UVB), ou de l'ingestion de vitamine D2 (ergocalciférol) ou D3 (cholécalficérol) présentes dans l'alimentation. Ces dérivés sont transformés après métabolisation par les enzymes hépatiques en produit actif : le 25-hydroxy-vitamine D ou 25(OH) D. (234)

La relation entre la concentration sérique de vitamine D et le développement d'allergies a été suggérée par les propriétés immunomodulatrices de cette vitamine. A travers ses effets sur l'immunité innée et adaptative, la vitamine D pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse des allergies. (234)

Les actions de la vitamine D sur le système immunitaire comportent, entre autres :

Au niveau de l'immunité innée :

- modulation des propriétés fonctionnelles des cellules dendritiques (diminution de l'expression des récepteurs de ces cellules, du chimiotactisme, de la présentation d'antigènes)
- augmentation de l'expression des récepteurs toll-like (TLR)
- augmentation de l'expression de divers peptides antimicrobiens

Au niveau de l'immunité adaptative :

- modulation des lymphocytes T
- diminution de la libération de cytokines pro-inflammatoires

- diminution de la prolifération des cellules T

Autres action sur la réponse immunitaire :

- diminution de la production d'IgE par les lymphocytes B
- l'augmentation de la synthèse de vitamine D au niveau cutané augmente la production d'IL-10, cytokine anti-inflammatoire, diminuant l'inflammation cutanée

Ainsi il est possible que la fluctuation des concentrations sanguines de vitamine D puisse perturber le bon fonctionnement du système immunitaire et avoir un impact sur le développement d'allergies. Les effets de la vitamine D sur l'immunité ont conduit à étudier : l'influence des concentrations sériques en vitamine D sur le développement d'allergies, l'impact du statut vitaminique D de la mère sur le risque allergique de l'enfant, et les effets de la supplémentation en vitamine D sur les symptômes d'allergie. (235)

### **Vitamine D et allergies**

Pour mettre en évidence la relation entre vitamine D et allergies, plusieurs études ont évalué le risque allergique en fonction du statut vitaminique D.

Dans l'étude NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*), Sharief et al ont étudié l'association entre le déficit en vitamine D et les sensibilisations IgE-dépendantes à 17 allergènes chez plus de 3000 enfants et adolescents, et plus de 3400 adultes. Les résultats de cette étude ont montré que chez les enfants et adolescents une sensibilisation à 11 des 17 allergènes testés était plus fréquente chez les sujets déficitaires en vitamine D. Le déficit en vitamine D était significativement associé aux sensibilisations dirigées contre l'arachide, l'ambrosie et le chêne. Les sensibilisations aux 8 autres allergènes étaient associées à un déficit en vitamine D mais avec un moindre degré de signification. En revanche cette étude n'a pas montré de lien entre déficit en 25(OH)D et sensibilisation allergénique chez l'adulte. Ainsi ces résultats montrent que les enfants déficitaires en vitamine D sont plus susceptibles d'avoir une sensibilisation allergique à divers allergènes alimentaires et environnementaux. (236)

L'influence des concentrations sériques en vitamine D sur le développement d'allergies a également été étudiée dans la dermatite atopique. Un déficit en vitamine D à la naissance est associé à un risque plus élevé de développer une DA. D'autre part, une supplémentation en vitamine D chez l'enfant, au cours de la saison froide, a montré un effet favorable sur les

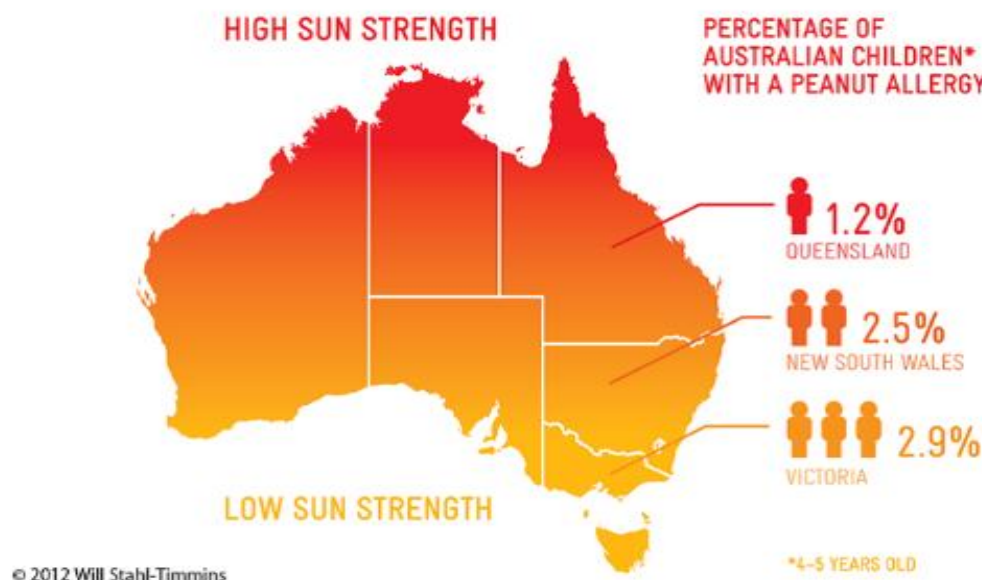
symptômes de DA. Il a été suggéré que cet effet pourrait s'expliquer par l'induction de peptides antimicrobiens au niveau de la peau par supplémentation orale de vitamine D. (237)

Le rapport entre vitamine D et allergies a également été étudié à travers l'analyse des prescriptions d'adrénaline injectable entre régions du Sud et du Nord dans différents pays. Plusieurs équipes ont observé l'existence d'un gradient Sud-Nord des prescriptions d'adrénaline auto-injectable, marqueur indirect de la prévalence d'anaphylaxie et notamment d'allergies alimentaires. Ce gradient Sud-Nord a été suggéré comme pouvant être lié à des différences dans le statut en vitamine D. Aux États-Unis, Camargo *et al* ont retrouvé un taux de prescriptions d'adrénaline auto-injectable supérieur dans les États du Nord par rapport aux États du Sud. Ces résultats suggèrent un rôle de la vitamine D, dont le déficit est plus souvent observé dans les régions du Nord peu ensoleillées, sur la prévalence d'anaphylaxie. En Australie, Mullins *et al* ont observé que les prescriptions d'adrénaline étaient plus importantes dans les régions du Sud, moins ensoleillées, que dans les régions du Nord. Les auteurs de ces études ont suggéré un lien possible entre ces résultats et de faibles taux sériques de vitamine D chez les populations les moins exposées au soleil. Le gradient Sud-Nord mis en évidence par ces études pourrait être expliqué par les différences d'exposition aux UVB entraînant des fluctuations de la synthèse de vitamine D. (235)

D'autre part, dans une étude australienne Allen *et al* ont étudié les liens entre taux sériques de vitamine D et allergie alimentaire chez des nourrissons. En mesurant les taux sériques de vitamine D chez chaque enfant ils ont observés que les nourrissons nés de parents nés en Australie, et ayant une carence en vitamine D étaient plus susceptibles d'être allergiques à l'arachide et / ou à l'œuf que ceux ayant des taux de vitamine D normaux. Ils ont également montré qu'un déficit en vitamine D augmentait la probabilité que la sensibilité alimentaire progresse en allergie et que les nourrissons à risque développent une allergie alimentaire multiple. Ces résultats n'ont pas été observés chez les enfants dont les parents ne sont pas nés en Australie. Cette étude suggère donc un effet protecteur de la vitamine D sur le développement d'allergies alimentaires à un stade précoce de la vie. (238)

Les résultats de cette étude semblent être soutenus par ceux de Osborne *et al* qui ont étudié la distribution de l'allergie à l'arachide chez les enfants à travers les différents États de l'Australie. Ils ont constaté que la proportion d'enfants présentant une allergie à l'arachide augmentait au fur et à mesure que la population s'éloignait de l'équateur, où l'exposition au soleil et la capacité subséquente à produire de la vitamine D sont réduites. En effet, l'intensité

des rayonnements UV est plus forte dans les régions à proximité de l'équateur que dans les régions plus éloignées de l'équateur où les latitudes sont plus élevées et l'intensité des UV plus faible. De ce fait, la probabilité qu'un individu soit déficient en vitamine D augmente s'il vit dans une zone éloignée de l'équateur où l'exposition au soleil est plus faible (Fig.23). (239)



**Figure 23. Distribution de l'allergie à l'arachide chez les enfants de 4-5 ans en Australie. (240)**

En outre, Vasallo *et al* et Mullins *et al* ont observé dans leurs études un excès significatif d'allergies alimentaires chez les enfants nés à la saison froide, en automne et en hiver. Ces résultats ont été interprétés comme étant le reflet d'une différence saisonnière d'exposition aux UVB suggérant des taux sériques de vitamine D plus bas chez les mères et chez les enfants nés à la saison froide. (235)

### **Statut vitaminique D chez la mère et risque allergique chez l'enfant**

Dans une étude récente, Bunyavanich *et al* ont étudié l'association entre exposition à la vitamine D en périodes prénatale, périnatale et au cours de l'enfance, et développement de rhinite allergique dans l'enfance, dans une cohorte américaine incluant plus de 1200 paires mères-enfant. Les mères ont été suivies dès le premier trimestre de grossesse et leurs enfants ont été suivis de la naissance jusqu'à l'âge de 7 ans. L'exposition à la vitamine D a été évaluée par la mesure de l'apport maternel en vitamine D pendant le premier et deuxième trimestre de grossesse, et par les taux sériques de 25(OH)D chez la mère pendant la grossesse, dans le sang de cordon à la naissance et chez l'enfant d'âge scolaire. Des tests d'association entre exposition à la vitamine D et rhinite allergique, taux d'IgE sériques totales et

sensibilisation allergique ont été réalisés chez l'enfant d'âge scolaire. Les résultats de cette étude ont montré que chaque apport de 100UI/j de vitamine D pendant le premier et deuxième trimestre de grossesse via l'alimentation, était associé à une diminution d'environ 20% du risque de rhinite allergique chez l'enfant à naître. En revanche la supplémentation en vitamine D en période prénatale n'a pas montré d'effet protecteur sur le risque de rhinite allergique dans l'enfance. Seul l'apport de vitamine D par des sources naturelles, alimentaires, s'est avéré protecteur. Il a été suggéré par ces résultats que l'inclusion d'aliments riches en vitamine D dans les régimes maternels pendant la grossesse pouvait avoir un effet protecteur sur le risque de rhinite allergique chez l'enfant. Bien qu'un apport plus important de vitamine D par l'alimentation pendant la grossesse ait été associé à une probabilité moindre de rhinite allergique à l'âge scolaire, aucune association entre les taux sériques de 25(OH)D et ce résultat n'a été retrouvé. De même, aucune association n'a été retrouvée entre exposition à la vitamine D et taux sériques d'IgE totales ou sensibilisation aux allergènes environnementaux chez l'enfant. (241)

Allant dans le même sens que les conclusions de cette étude, Erkkola *et al* ont rapporté dans une étude antérieure une relation inverse entre l'apport alimentaire de vitamine D au cours de la grossesse et le risque de rhinite allergique chez les enfants à l'âge de 5 ans. L'équipe avait conclu que l'apport via l'alimentation en vitamine D pendant la grossesse pouvait avoir un effet protecteur sur le risque de rhinite allergique dans l'enfance. (242)

Dans une étude évaluant l'association entre taux sanguin de vitamine D prénatal et périnatal (sang de cordon) et développement de certaines manifestations atopiques, Wegienka *et al* ont montré l'existence d'une corrélation entre taux de vitamine D et certains résultats liés à l'allergie. Dans les résultats de cette étude, des associations inverses ont été retrouvées d'une part entre taux prénatal de vitamine D et eczéma ; et d'autre part entre taux périnatal de vitamine D et sensibilisation aux aéroallergènes et positivité des prick tests. (243)

La relation entre les taux en 25(OH)D dans le sang du cordon et l'apparition d'allergies a également été étudiée dans une cohorte française de couples mère-enfant par l'équipe de Baiz *et al*. L'objectif de leur étude était de rechercher une éventuelle association entre taux de 25(OH)D dans le sang de cordon et développement de certaines allergies (asthme, rhinite allergique, dermatite atopique) chez la descendance suivie de la naissance à l'âge de 5 ans. Le dosage de 25(OH)D du sang de cordon a été pratiqué à la naissance, puis chaque enfant a été suivi jusqu'à l'âge de 5 ans par le biais de questionnaires. Les résultats de cette étude ont



montré une association inverse, significative, entre les taux de 25(OH)D du sang de cordon et le risque de dermatite atopique chez l'enfant jusqu'à l'âge de 5 ans. En revanche aucune association n'a été retrouvée avec l'asthme et la rhinite allergique. (244)

### **Supplémentation en vitamine D chez l'atopique**

Dans une étude évaluant l'effet de la supplémentation en vitamine D chez des patients atteints de dermatite atopique, il a été observé une amélioration des symptômes de DA chez les personnes supplémentées comparativement au groupe placebo. L'amélioration des symptômes a été observée quelle que soit la sévérité de la maladie chez le groupe supplémenté. (245)

L'ensemble de ces données suggèrent un rôle potentiellement protecteur de la vitamine D sur le développement d'allergies, ou du moins de certaines allergies. Cet effet bénéfique pourrait être en partie lié aux effets immunomodulateurs de cette vitamine. A ce jour aucune recommandation n'a été émise concernant la supplémentation en vitamine D dans un but préventif vis-à-vis des maladies allergiques.

## 5. Diversification alimentaire

La diversification alimentaire est définie par l'OMS comme étant l'introduction chez le nourrisson d'aliments autre que le lait maternel, conduisant progressivement à une alimentation familiale. La définition de l'ESPEGHAN (*European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*), contrairement à celle de l'OMS, ne considère pas les formules lactées pour nourrissons comme aliments de diversification. (246) Au cours du temps, l'âge du début de la diversification alimentaire a souvent été remis en question. Ceci est en partie lié à un manque de données scientifiques permettant de définir la période la plus propice à l'introduction des aliments chez le nourrisson, d'un point de vue nutritionnel mais également en considérant le risque allergique. Il y a peu de temps encore, plusieurs équipes d'experts et d'organisations professionnelles préconisaient de retarder la diversification et notamment l'éviction des aliments considérés comme étant particulièrement à risque d'allergie jusqu'à un âge avancé (arachide après 3 ans, œuf après 1 ans...). Ces recommandations avaient été suggérées comme un moyen susceptible de prévenir le développement d'allergies alimentaires, notamment chez les enfants les plus à risque c'est-à-dire avec antécédents d'allergies au premier degré (père, mère, fratrie). Certaines de ces recommandations incluaient également l'éviction des aliments les plus allergéniques pendant la grossesse et l'allaitement. (247-248) Ainsi il était admis qu'en diminuant ou en évitant l'exposition aux allergènes alimentaires les plus à risque cela favoriserait la prévention primaire des allergies chez l'enfant. Avec l'évolution de l'état des connaissances sur le sujet et l'accumulation d'études ayant analysé l'impact du "timing" d'introduction des aliments les plus allergéniques sur le risque allergique, le concept "d'éviction préventive" a été remis en question. Outre le fait que cette éviction supposée préventive manque d'arguments scientifiques solides et de preuves bien établies, il a été suggéré que celle-ci pouvait au contraire favoriser le développement d'allergies. (249) Certains chercheurs ont constaté que l'augmentation des allergies alimentaires, notamment dans les pays industrialisés, coïncidait avec la diminution de l'introduction précoce des aliments. Par conséquent il a été suggéré qu'une diversification tardive puisse favoriser le développement d'allergies. (250) Un exemple est l'allergie à l'arachide dont la prévalence a doublé au cours des 10 dernières années aux États-Unis et dans d'autres pays qui préconisaient son éviction pendant la grossesse, l'allaitement et la petite enfance. (251) En outre, plusieurs études ont montré que l'éviction des aliments les plus allergisants pendant les premières années de vie était associée

à un risque plus important d'allergies ; et qu'au contraire plus le contact avec les allergènes alimentaires était précoce plus l'enfant développait une bonne tolérance aux aliments.

A titre d'exemple, une étude a montré que l'introduction des céréales après 6 mois de vie, pouvait augmenter le risque de développer une allergie au blé. (252) Dans une autre étude, l'introduction tardive d'aliments solides (poisson, œuf, blé...) a été associée à un risque accru de sensibilisation allergique aux aliments et aux aéroallergènes. (253) D'autres études suggèrent qu'une exposition régulière à des aliments particulièrement allergéniques, peut être une meilleure façon de prévenir l'allergie.

Du Toit *et al* ont montré dans une population d'enfants exposés et non exposés à l'arachide durant leur première année de vie, que la prévalence d'allergie à l'arachide était 10 fois plus importante chez les enfants non exposés par rapport aux enfants exposés très précocement (consommation maternelle pendant le grossesse et l'allaitement, et dès les premiers mois de vie chez l'enfant). (254)

Les résultats de cette étude ont été confirmés par les résultats de l'étude prospective LEAP réalisée chez des nourrissons à haut risque atopique. Plus de 600 enfants âgés de 4 à 11 mois ont été randomisés pour consommer ou éviter l'arachide jusqu'à l'âge de 5 ans, afin de comparer l'incidence de l'allergie à l'arachide entre les deux groupes. A l'âge de 5 ans, 17% des enfants du groupe mis en éviction présentaient une allergie à l'arachide, contre seulement 3% chez le groupe d'enfants exposés à l'arachide (consommation 3 fois par semaine de collations contenant de l'arachide). Les résultats de cette étude ont montré que l'introduction de l'arachide tôt dans la vie réduit considérablement le risque de développer l'allergie à l'arachide à l'âge de 5 ans. Ces résultats suggèrent que la consommation régulière d'une collation contenant de l'arachide par les nourrissons à haut risque protégerait contre le développement ultérieur d'allergie à l'arachide. (255)

Dans l'étude de Koplin *et al* réalisée sur plus de 2500 nourrissons, l'introduction de l'œuf après 10 mois était associée à un risque significativement plus élevé d'allergie à l'œuf comparé à l'introduction entre 4 et 6 mois, et ce indépendamment de l'existence d'un terrain atopique. Ces résultats suggèrent que l'exposition précoce du nourrisson à l'allergène pourrait induire une tolérance et éviter l'apparition d'allergies alimentaires. (256)

L'ensemble de ces études soutiennent donc le fait que l'introduction précoce d'aliments induit, contrairement à l'éviction, une tolérance du système immunitaire vis-à-vis des

allergènes alimentaires. Cette induction de tolérance a notamment été mise en évidence dans la deuxième phase de l'étude LEAP, intitulée LEAP-ON. Cette étude a montré que l'effet préventif de l'introduction précoce de l'arachide était obtenu par induction d'une réelle tolérance et non par simple désensibilisation transitoire. En effet, chez les enfants de l'étude LEAP pour lesquels l'arachide avait été introduite au cours de la première année de vie et prolongée jusqu'à l'âge de 5 ans, une période d'éviction d'un an de l'arachide n'a pas été associée à une augmentation de la prévalence de l'allergie aux arachides. Ainsi la prévention obtenue par la consommation précoce et prolongée d'arachide jusqu'à l'âge de 5 ans persiste après une période d'éviction d'un an grâce à l'acquisition de tolérance. Le système immunitaire semble maintenir son état de tolérance (acquis au cours des 5 années d'exposition à l'arachide) même sans exposition régulière et continue aux arachides (période d'éviction d'un an). (257)

Pour expliquer l'induction de tolérance par une diversification précoce, il a été suggéré que l'exposition précoce et régulière à des allergènes alimentaires "éduquerait" le système immunitaire à tolérer ces aliments. La notion de "fenêtre de tolérance" a été introduite pour désigner la période propice à l'introduction d'aliments en vue d'induire une tolérance chez l'enfant à risque allergique. Il a été établi que cette fenêtre de tolérance se situe entre 4 et 6 mois. Ainsi ces dernières années, le concept d'éviction préventive a été remplacé par celui d'induction de tolérance active par introduction précoce d'aliments chez le nourrisson. (246)

Les résultats de ces études ont amené plusieurs groupes d'experts à modifier les recommandations concernant la diversification alimentaire, à l'image du NIAID aux États-Unis (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases*) qui a recommandé en janvier 2017 l'introduction précoce de l'arachide entre 4 et 6 mois chez les nourrissons considérés comme étant les plus à risque (présentant un eczéma sévère, allergie à l'œuf...), après enquête allergologique (tests cutané, test de provocation orale...) permettant d'exclure la présence d'allergie à l'arachide. Ces recommandations ont été émises dans le but de prévenir le développement d'allergie à l'arachide. Elles ont été motivées par les données émergentes suggérant que l'allergie à l'arachide peut être prévenue par l'introduction précoce d'aliments contenant de l'arachide. Les résultats des essais cliniques ont montré que la consommation régulière d'arachide débutée dans la petite enfance et prolongée jusqu'à l'âge de 5 ans a entraîné une réduction de 80% du développement de l'allergie aux arachides chez les nourrissons jugés à haut risque, parce qu'ils avaient déjà un eczéma sévère, une allergie à l'œuf, ou les deux (étude LEAP). (258)

Les recommandations actuelles de l'ESPGHAN, de l'Académie européenne d'allergologie, et de la Société française de pédiatrie (SFP), préconisent l'introduction de tous les aliments, y compris les "plus à risque" (œuf, poisson, fruit exotiques, arachide, fruits à coque...), entre 4 et 6 mois. Ces recommandations sont valables pour tous les enfants avec ou sans terrain atopique. (247, 259)

Il est désormais établi que l'introduction des aliments autres que le lait ne doit être ni trop précoce ni trop tardive, afin de prévenir le développement ultérieur d'allergies alimentaires. Un maximum d'aliments doit être introduit entre 4 et 6 mois de vie, correspondant à la fenêtre d'opportunité permettant de réduire le risque allergique. La diversification ne doit pas être initiée avant 4 mois en raison de la physiologie inadaptée pour la prise d'aliments solides (immaturité digestives et métabolique) avant cet âge. D'autre part, une diversification trop précoce pourrait également être un facteur de risque d'allergie. (248)

Ainsi, la prévention primaire de l'allergie alimentaire passe avant tout par l'acquisition de la tolérance à l'allergène et non par son éviction ou le retard de son introduction. Avec l'évolution des connaissances les recommandations en matière de diversification alimentaire ont profondément été modifiées. On est passé du concept d'éviction préventive à la présentation raisonnée de l'allergène à un moment opportun défini comme étant situé dans une fenêtre de tolérance située entre 4 et 6 mois. Depuis des décennies, les recommandations préconisaient l'éviction chez les nourrissons de la consommation des aliments à risque tels que l'arachide pour prévenir les allergies alimentaires. Avec l'émergence de nouvelles études, les données ont montré que le principe d'éviction préventive était incorrect et pourrait avoir contribué à l'augmentation de la prévalence des allergies alimentaires. (251)

## **6. Animaux domestiques – NAC**

Les animaux domestiques à poils tels que chats et chiens, sont de plus en plus nombreux au sein des foyers, notamment aux États-Unis (62% des ménages) et en Europe (environ 50% des ménages en France, 40% en Italie, 45% en Espagne). Parallèlement à l'augmentation des animaux domestiques au sein des foyers la prévalence des allergies aux animaux à poils a augmenté. Ces animaux domestiques sont une cause importante d'asthme et de rhinite allergique. (260-264)

Les nouveaux animaux de compagnie, désignés par l'acronyme "NAC", sont les animaux de compagnies autres que les chiens et les chats. Ces animaux incluent entre autres : rongeurs, mammifères, oiseaux, reptiles... L'engouement pour les NAC est un phénomène de société en pleine expansion. Il y a des années les principaux animaux domestiques responsables d'allergies étaient les chats et les chiens. De nos jours, un nombre croissant d'allergies aux animaux est attribuable à des rongeurs, amphibiens, oiseaux, insectes, entre autres. Ainsi, les NAC et les allergies qui y sont associées ont augmenté ces dernières années. Conjointement le nombre de publications scientifiques rapportant des cas d'allergies aux NAC a augmenté au cours des dix dernières années. (265)

La tendance pour les NAC a débuté dans les années 1970. (266) Cette mode originaire des États-Unis s'est progressivement répandue dans de nombreux pays. La population des animaux domestiques a significativement augmenté au cours du XXe siècle, et celle des NAC plus particulièrement au cours de la dernière décennie. Le contact avec ces animaux de plus en plus présent au sein des foyers expose la population à un risque allergique, entre autres, compte tenu de la source allergénique qu'ils représentent (allergènes nouveaux et inconnus). (267-268)

Le plus souvent les NAC sont responsables d'allergies respiratoires (asthme, rhinite), mais peuvent également provoquer des manifestations allergiques cutanées, par contact avec ces allergènes nouveaux. Ces allergies respiratoires et cutanées peuvent être liées aussi bien à l'animal lui-même, qu'à son environnement (habitat, parasites, alimentation...). De même, le développement d'allergies peut se faire par contact direct avec l'animal ou par contact indirect par contamination de l'air ambiant. (268)

Ainsi, l'engouement croissant de la population pour ces animaux pourrait contribuer à l'augmentation des cas d'allergies, notamment respiratoires. L'intérêt croissant pour les NAC pourrait s'expliquer par la croissance démographique en milieu urbain (espaces d'habitation restreints donc adoption d'animaux plus petits), un désir de nouveauté, d'originalité et d'exotisme... D'autre part, le trafic croissant d'espèces exotiques protégées contribuerait à l'augmentation de l'introduction de ces animaux dans les foyers. En conséquence face à l'engouement croissant pour les NAC, en nombre et en espèces, les cas d'allergies aux NAC pourraient encore progresser. (266)

## **V. Facteurs extrinsèques - Influence de l'environnement**

### **1. Pollution extérieure**

L'évolution de l'environnement au cours du temps, notamment dans les pays industrialisés caractérisés par une importante urbanisation et un important trafic routier, expose les populations à des polluants de plus en plus nombreux. Ces polluants en grande partie d'origine anthropique pourraient jouer un rôle dans la genèse des allergies, notamment respiratoires.

#### **1.1. Contaminants chimiques**

Les polluants atmosphériques comprennent des particules fines (PM : *particulate matter*) et des polluants gazeux. Ces polluants proviennent essentiellement du secteur industriel, tels que le dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>), le monoxyde de carbone (CO), le benzène ; et du trafic automobile avec émission d'oxydes d'azote (NO<sub>x</sub>), de particules fines (PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub>...), d'ozone (O<sub>3</sub>), de composés organiques volatils (COV), entre autres. (269) La pollution émanant du secteur industriel est qualifiée de pollution acido-particulaire, et la pollution relative au trafic routier de pollution photo-oxydante. Au cours du temps le profil de la pollution atmosphérique a évolué. Face à la diminution des émissions d'origine industrielle, l'accroissement du trafic routier a entraîné une augmentation de la pollution photo-oxydante. (270)

Une élévation des niveaux d'ozone atmosphérique a été observée dans la plupart des pays industrialisés. L'ozone est un polluant particulier non généré directement par les activités humaines. C'est un polluant secondaire formé dans la basse atmosphère à partir de polluants primaires sous l'action des UV. L'ozone prédomine en été en raison des conditions de chaleur et d'ensoleillement favorisant sa synthèse. (270) D'autre part, l'augmentation des véhicules diesels, notamment en Europe, a également contribué à la détérioration de la qualité de l'air, notamment à travers l'émission de polluants particulaires (PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub>). (270)

Ainsi, au cours du temps la pollution atmosphérique est devenue plus complexe, riche en hydrocarbures, en oxydes d'azotes (NO<sub>x</sub>), en composés oxydants et en très fines particules. Tout comme le profil de la pollution atmosphérique a évolué dans les pays industrialisés au cours des dernières décennies, avec une pollution photo-oxydante prépondérante, la prévalence des allergies respiratoires a également évolué sur la même période avec une tendance à la hausse. La responsabilité de l'évolution du profil de pollution atmosphérique dans la progression des allergies a donc été évoquée. (270-271)



Si le rôle de la pollution atmosphérique dans l'exacerbation des allergies respiratoires n'est plus à démontrer, son implication possible dans la genèse de ces maladies est moins évidente à établir. Alors que la plupart des études les plus anciennes n'ont pas montré de liens significatifs entre l'accroissement des concentrations de fond en polluants et une augmentation de la prévalence des allergies, des études plus récentes ont mis en évidence l'existence d'un lien entre exposition chronique à la pollution atmosphérique et développement d'allergies. Dans les études les plus récentes les facteurs de confusion ont été de mieux en mieux pris en compte par le biais d'ajustements, et l'utilisation de modèles d'études plus sophistiqués a permis de se rapprocher un peu plus des conditions réelles d'expositions (modèle de dispersion par exemple). (270)

Les polluants atmosphériques ayant été les plus étudiés sont : NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub> et particules fines (diesel).

### **Etudes épidémiologiques : quelques exemples...**

La pollution atmosphérique a été évoquée comme potentiel facteur de risque d'asthme et d'allergies dans des études menées en Allemagne à l'occasion de la réunification. Avant la réunification, les allergies étaient plus fréquentes à l'Ouest de l'Allemagne où la pollution photo-oxydante (NO<sub>x</sub>, O<sub>3</sub>) était plus importante qu'à l'Est, et la pollution acido-particulaire (SO<sub>2</sub>, particules) plus faible. Après la réunification, de 1990 à 1996, à l'Est les niveaux d'O<sub>3</sub> et de NO<sub>x</sub> ont augmenté, et les niveaux de SO<sub>2</sub> et de particules ont diminué. Parallèlement, les études épidémiologiques ont montré que la prévalence d'asthme et d'allergies avait augmenté à l'Est au cours de cette même période. Ces observations ont donc suggéré une implication possible de la pollution photo-oxydante sur la prévalence de l'asthme et des allergies. Cependant cette relation pollution photo-oxydante/allergies n'a pu être mise en évidence en raison des facteurs de confusions relatifs à l'occidentalisation du mode de vie ayant accompagné la réunification. En effet, outre le changement du profil de pollution, des changements dans le mode de vie se sont produits en Allemagne de l'Est depuis la réunification avec le développement du "western lifestyle". Ces changements du mode de vie incluant la modernisation des logements (isolation, aménagement, sources énergétique...) et la modification de certaines habitudes (plus d'animaux domestiques au sein des foyers, tabagisme passif plus important, régime alimentaire occidental...) sont eux-mêmes susceptibles d'influer sur le risque allergique. De ce fait, le rôle spécifique de la pollution photo-oxydante sur le développement d'allergies n'a pu être démontré. (272-274)

Dans l'Étude Française des Six Villes (ISAAC II), l'effet de l'exposition aux principaux polluants du milieu urbain sur le risque d'asthme et d'allergie, a été évalué chez des enfants scolarisés dans 6 villes françaises (Bordeaux, Clermont-Ferrand, Créteil, Marseille, Strasbourg et Reims) choisies pour le contraste de leur qualité de l'air. L'analyse des données a été faite au terme de 3 ans de suivis (exposition chronique). Les résultats de cette étude ont montré qu'une augmentation des concentrations de fond en SO<sub>2</sub>, PM<sub>10</sub> et O<sub>3</sub> était associée à une prévalence plus élevée de rhinite allergique. Les niveaux de fond en SO<sub>2</sub> étaient également associés à la prévalence de l'asthme, et ceux d'O<sub>3</sub> à la prévalence de la sensibilisation allergique (évaluée par la positivité des tests cutanés). De même, des concentrations élevées en PM<sub>2,5</sub>, NO<sub>2</sub> et COV, ont été associées à un risque accru d'asthme, de rhinite allergique et de sensibilisation allergique. Globalement, les résultats de cette étude ont montré que le fait de résider dans des zones avec des taux élevés en certains polluants, principalement influencés par les émissions du trafic, était associé à un risque accru d'asthme, de rhinite allergique et de sensibilisation allergique chez les enfants des 6 villes françaises étudiées. (275-276)

Dans un autre volet de cette même étude (ISAAC II), l'effet de la pollution atmosphérique sur le développement d'asthme et d'allergies a été étudié sur une population de plus de 5000 enfants. Les données de cette étude ont montré que les enfants résidant depuis huit ans dans des zones à pollution élevée, notamment en PM<sub>2,5</sub> et NO<sub>2</sub>, avaient trois fois plus d'eczéma et deux fois plus d'asthme allergique par rapport aux enfants résidant dans des zones moins polluées. Cette étude suggère donc que la pollution atmosphérique pourrait favoriser le développement d'asthme et d'allergies chez l'enfant. (277)

Dans l'étude APHEKOM, réalisée dans 25 villes européennes sur une durée de trois ans, l'impact de la pollution atmosphérique sur la santé en Europe a été étudié. Cette étude a montré que vivre à proximité des voies à forte densité de trafic automobile pourrait être responsable d'environ 15 à 30% des nouveaux cas d'asthme chez l'enfant. (278)

L'étude PIAMA (*Prevalence and Incidence of Asthma and Mite Allergy*) mobilisant une importante cohorte de naissance d'environ 4000 enfants néerlandais suivis de la naissance à l'âge de 4 ans, a mis en évidence les effets à long terme de la pollution liée au trafic routier sur le risque d'asthme et d'allergies. Les résultats de cette étude ont montré une proportion accrue d'asthme chez les enfants habitant à proximité des grands axes routiers, et donc les plus exposés aux polluants liés au trafic (NO<sub>2</sub>, particules fines, diesel). De plus, chez ces

enfants un nombre plus important de cas d'hypersensibilités à certains allergènes alimentaires a été observé, par rapport aux enfants moins exposés à la pollution du trafic routier. (279)

Actuellement les données des études les plus récentes utilisant des modèles d'analyse de plus en plus sophistiqués, et après ajustement des facteurs de confusion, tendent à confirmer un rôle plausible de la pollution atmosphérique, notamment due aux rejets automobiles, sur le développement de maladies allergiques. D'autre part, ces données issues d'études épidémiologiques sont soutenues par les données provenant d'études expérimentales.

### **Etudes expérimentales : quelques exemples...**

Diaz-Sanchez *et al* ont montré que l'exposition aux particules diesel 24 heures avant la réalisation d'un test de provocation nasale avec un nouvel antigène, l'hémocyanine de mollusque, a entraîné une production d'IgE spécifiques à cet antigène chez 9 des 15 sujets atopiques exposés. En revanche aucune production d'IgE spécifiques n'a été observée chez les sujets non exposés aux particules de diesel préalablement. Ces résultats suggèrent donc que les particules diesel pourraient faciliter le développement d'une sensibilisation allergique. (280)

D'autre part, dans une autre étude, l'exposition *in vitro* de cellules de sujets non atopiques aux particules diesel a induit l'expression de cytokines TH2 et la diminution d'INF $\gamma$ , cytokine TH1. Ces résultats montrent que l'exposition aux particules diesel pourrait favoriser le développement d'allergies par la régulation des cytokines favorisant le recrutement de cellules TH2 chez les sujets non atopiques. (281)

### **Mécanismes d'action**

Le mécanisme de l'interaction entre pollution et allergie n'est pas encore totalement élucidé. Les polluants chimiques pourraient agir d'une part directement sur l'épithélium bronchique, et d'autre part, indirectement, comme adjuvant des allergènes.

Au niveau des muqueuses respiratoires les polluants peuvent induire un stress oxydant à l'origine d'une inflammation des voies aériennes, via la production d'espèces réactives de l'oxygène. L'exposition chronique aux polluants pourrait induire une inflammation chronique susceptible certes d'aggraver les manifestations allergiques en augmentant l'inflammation secondaire aux allergènes, mais pourrait probablement aussi favoriser les mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'asthme et de la rhinite allergique. Ces effets seraient majorés chez les sujets les plus sensibles tels que les personnes présentant un déficit en

enzymes de détoxification des radicaux libres de l'oxygène (glutathion-S-transférase (GST)), les enfants... (270) En outre, l'exposition chronique à l'ozone est susceptible d'altérer les muqueuses respiratoires dont il augmente la perméabilité. (282)

L'effet adjuvant se traduit par une potentialisation de la réponse allergique par les polluants atmosphériques suite à l'exposition à un allergène inhalé. Cet effet est observé avec les particules diesel, le SO<sub>2</sub>, l'O<sub>3</sub> et le NO<sub>2</sub>. Ces polluants peuvent agir en synergie avec les allergènes inhalés et augmenter la production d'IgE spécifiques en favorisant l'orientation de la réponse immune vers la voie TH2 "pro-allergique" au niveau de l'épithélium bronchique. L'augmentation d'IgE s'accompagne également de la production de cytokines TH2, d'éosinophiles, et de l'activation de lymphocytes T. Cet effet a notamment été démontré avec les particules diesel, où l'exposition combinée à ces particules et au pollen d'ambroisie chez l'homme a induit une augmentation de la concentration d'IgE spécifiques dans le liquide nasal, contrairement à l'exposition au pollen seul. De même, chez la souris l'exposition combinée particules diesel/ovalbumine a induit une production d'IgE plus importante que l'exposition ovalbumine seule. Cette potentialisation de la réponse allergique a également été démontrée avec les autres polluants (NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>). Les polluants peuvent ainsi agir sur les muqueuses respiratoires et modifier la sensibilité aux allergènes. (283) D'autre part, en interagissant directement avec les allergènes, les polluants peuvent transporter ces derniers profondément dans le système respiratoire favorisant ainsi leur pénétration dans l'organisme et de ce fait la sensibilisation allergique. (270)

Autre mécanisme d'action possible : les modifications épigénétiques induites par les polluants. Ce phénomène a notamment été décrit pour la pollution particulaire où des modifications de l'expression de certains gènes d'intérêt ont été observées chez l'homme et chez l'animal lors d'exposition à ce type de pollution. (284)

Les effets des polluants peuvent se résumer aux principaux mécanismes suivants : stress oxydant, effets pro-inflammatoires, modification de la sensibilité immunologique aux allergènes par effet adjuvant, mécanismes épigénétiques.

Outre leurs effets directs sur l'homme, les polluants chimiques peuvent indirectement augmenter le risque allergique par modification de l'allergénicité des pollens.

## **1.2. Impact des polluants chimiques sur l'allergénicité des pollens**

Les polluants atmosphériques peuvent augmenter la sensibilité aux pollens et donc favoriser la réaction allergique:

- en modifiant la paroi des grains de pollen
- en modifiant le contenu protéique des grains de pollen

### **Modification de la paroi des grains de pollen**

Les polluants atmosphériques peuvent modifier le potentiel allergénique des pollens en modifiant leur structure biochimique extérieure et par là même leur allergénicité. En interagissant avec les grains de pollen les polluants peuvent déformer ou rompre la paroi de ces derniers. La déformation de la paroi du grain de pollen entraîne une fragilisation de celle-ci et augmente sa perméabilité, ce qui favorise la dispersion des allergènes de pollen dans l'air. En cas de rupture de la paroi les fragments de pollen résultant de cette interaction vont du fait de leur faible diamètre pouvoir pénétrer profondément dans le système respiratoire, bien plus que les grains de pollen intègres. Par conséquent, des crises d'asthme pourraient se déclencher en présence de concentrations en pollen inférieures au seuil habituel d'activation. De plus, la détérioration de la paroi va faciliter la libération d'allergènes présents en quantité importante à l'intérieur du grain de pollen, principalement dans le cytoplasme. Ainsi, la pollution atmosphérique peut jouer un rôle important dans la dispersion des allergènes de pollen par le biais d'une fragilisation ou d'une rupture de leur paroi. (285)

### **Modification du contenu protéique des grains de pollen**

Les polluants atmosphériques peuvent également agir sur la plante produisant le pollen et modifier le contenu protéique des grains mais également l'allergénicité des pollens. A titre d'exemple, les pollens de bouleau, de chêne et d'orme, sont plus riches en allergènes lorsqu'ils sont exposés, expérimentalement ou dans leur milieu naturel, à des concentrations importantes en ozone, en dioxyde d'azote, en dioxyde de soufre et en CO<sub>2</sub>. (286) De même, dans des échantillons de pollen de *Lolium perenne* prélevés en milieu urbain et en milieu rural, le contenu protéique était doublé dans les échantillons collectés en milieu urbain, plus exposés aux polluants. (287) Autre exemple avec le cyprès pour lequel l'expression de l'allergène *Cup 3* est plus importante dans les pollens exposés à une forte pollution. (288)

D'autre part, la pollution atmosphérique peut augmenter l'allergénicité des pollens. Plusieurs études ont montré que les pollens situés en milieu urbain exposés à de forts taux de polluants, présentaient un potentiel allergénique élevé par rapport aux pollens peu exposés. A titre d'exemple il a été observé que le pollen d'ambroisie présent en bordure de route à proximité d'un trafic dense, présentait une allergénicité accrue comparé au pollen d'ambroisie collecté dans des zones à faible trafic routier. (289) L'allergénicité des pollens les plus "pollués" semble donc être plus importante.

La pollution atmosphérique peut induire un stress chimique au niveau des plantes productrices de pollens qui en réponse vont produire une quantité plus importante de protéines de défense potentiellement allergisantes. (285)

Ainsi, la pollution atmosphérique est susceptible de modifier le potentiel allergisant des pollens. L'effet sera modulé en fonction de l'espèce végétale considérée, du type de polluant considéré, mais également de l'association de plusieurs polluants au sein d'une même espèce. Ceci illustre en partie comment les polluants environnementaux anthropiques et naturels peuvent indirectement influencer la santé via leurs effets sur les sources d'allergènes. (290)

### **1.3. Impact du changement climatique**

Le changement climatique est principalement dû à l'augmentation des taux de gaz à effets de serre dans l'atmosphère, en grande partie lié aux activités humaines (utilisation de combustibles fossiles notamment), se traduisant par une augmentation de la température moyenne de l'atmosphère. (291)

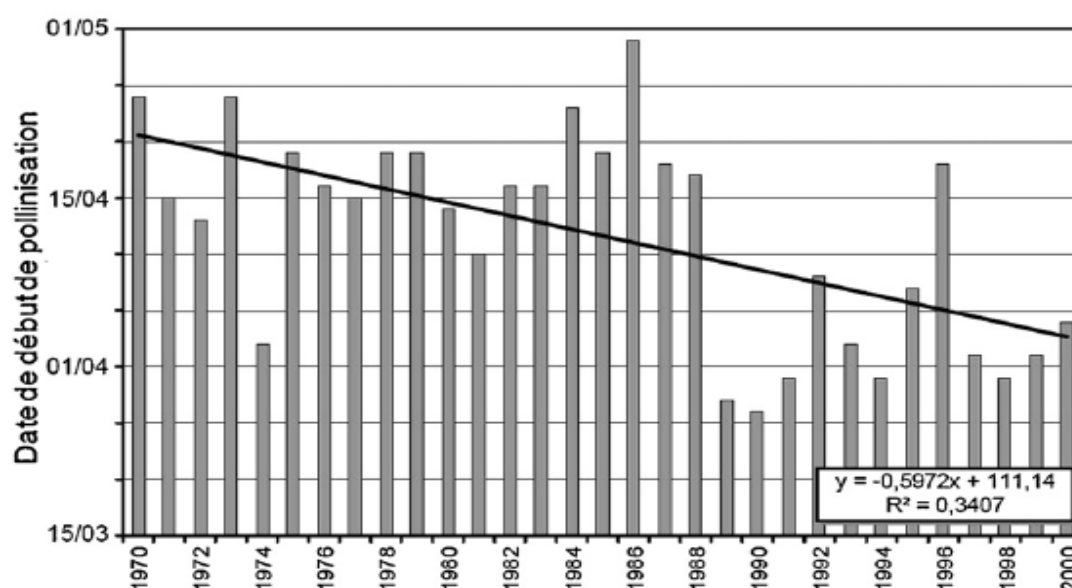
#### **Pollinisation**

Le réchauffement climatique caractérisé par une élévation du taux de CO<sub>2</sub> et de la température moyenne à la surface de la Terre, peut avoir un impact sur le développement d'allergies et notamment de pollinoses.

Le réchauffement climatique pourrait avoir un impact sur la survenue de pollinoses en raison des perturbations qu'il induit : augmentation des quantités de pollens libérés dans l'atmosphère, allongement de la durée de la saison pollinique, précocité de la pollinisation. Il

a également un impact sur la répartition géographique de certaines plantes allergisantes (translation vers le nord). (285)

Face à l'élévation des températures la date de début de pollinisation tend à devenir de plus en plus précoce, le développement des plantes étant positivement corrélé à la température. Cette précocité de pollinisation est surtout visible pour les plantes à floraison précoce (janvier à avril), correspondant généralement aux arbres. Cette précocité est également observée avec les herbacées, bien que dans une moindre mesure. Ainsi les pollens apparaissent plus précocement dans l'air en début de saison. A titre d'exemple, à Bruxelles le début de la pollinisation du bouleau qui se situait autour du 15 avril au début des années 1970 intervient aujourd'hui avec une avance d'environ 1 mois en l'espace de quelques dizaines d'années. Cette tendance à la précocité de la pollinisation du bouleau a également été observée dans la ville de Leyde aux Pays-Bas. (Fig.24) (290)



**Figure 24.** Date de début de pollinisation de *Betula* à Leyde (Pays-Bas), entre 1970-2000. (290)

Conséquence de la précocité de la pollinisation, la durée de la saison pollinique s'allonge de même que la période d'exposition aux pollens. Compte tenu d'un début de saison pollinique plus précoce et d'une fin de pollinisation généralement inchangée, voire parfois même retardée, la période exposant à des allergies polliniques est de fait allongée. Ainsi, le risque allergique a tendance à s'étendre sur une période plus longue, en raison de la présence de pollens dans l'air sur une durée plus longue. Cette association positive entre hausse des

températures et allongement de la saison pollinique ne s'applique cependant pas à toutes les espèces végétales. (290)

La hausse des températures peut également induire une augmentation des quantités de pollens émises par augmentation de la productivité pollinique. Par conséquent les concentrations de pollen dans l'air ont tendance à augmenter avec le réchauffement climatique. Un exemple très marquant est celui de l'ambroisie à feuilles d'armoise, *Ambrosia artemisiifolia*. Cette plante très allergisante et très envahissante originaire d'Amérique du Nord, colonise progressivement plusieurs régions d'Europe. Plusieurs chercheurs estiment que la concentration dans l'air du pollen d'ambroisie à feuilles d'armoise sera d'ici 2050 multipliée par 4. En cause, le réchauffement climatique qui serait responsable des deux tiers de cette augmentation, le tiers restant étant attribué à la colonisation de la plante favorisée par les activités humaines. Ainsi, l'évolution des concentrations en pollens dans l'air est non seulement liée à l'invasion des plantes mais également à l'augmentation de la production de pollen favorisée par le réchauffement climatique et notamment par l'augmentation des taux de CO<sub>2</sub>. Le réchauffement climatique permet donc à la fois une extension géographique de l'espèce mais également l'augmentation de la productivité de pollen par la plante. Par conséquent, cela peut conduire à de nouveaux cas d'allergies à l'ambroisie. (292)

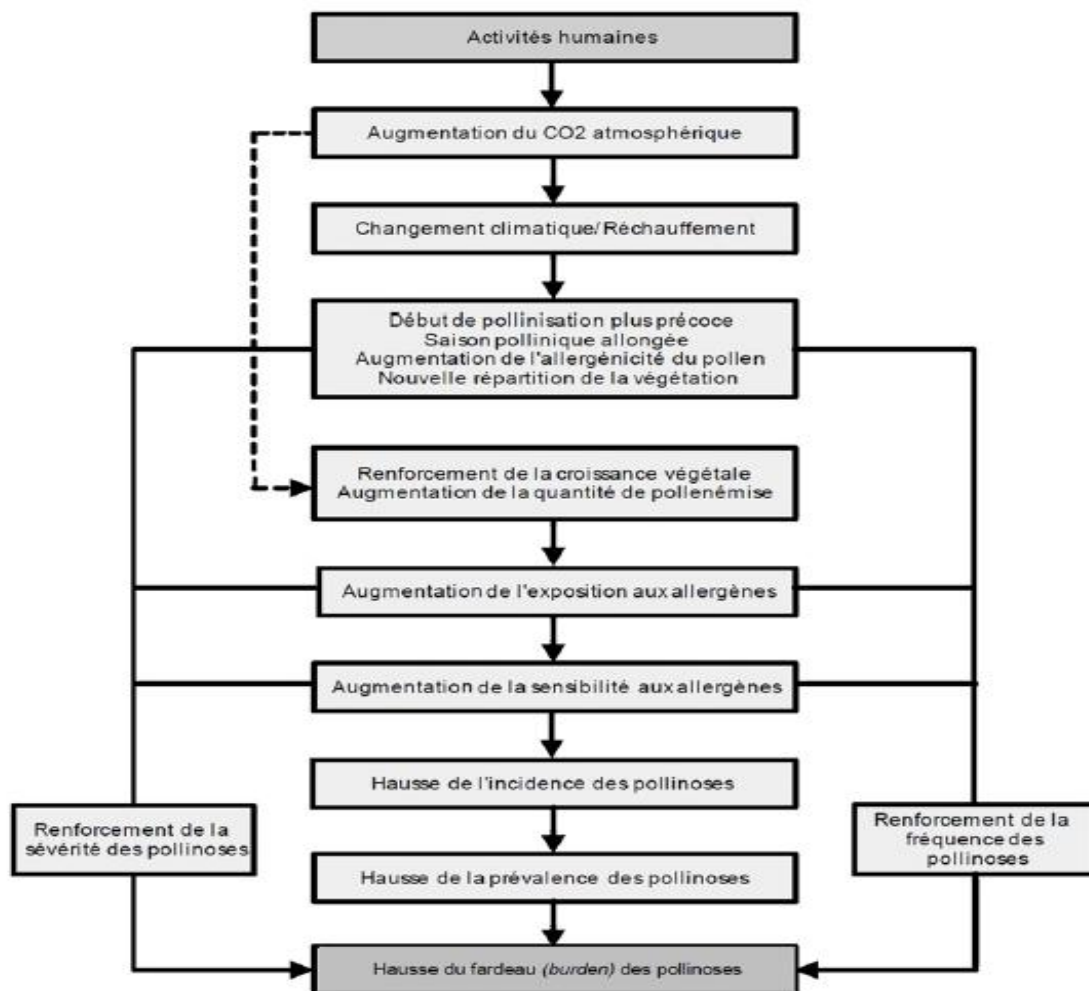
Le réchauffement climatique aurait également un impact sur l'allergénicité des pollens en augmentant leur teneur en allergènes. Cela a notamment été démontré pour le pollen de Bouleau et d'Ambroisie. (290)

L'accroissement de la production de pollen, la précocité de la pollinisation et le renforcement de l'allergénicité des pollens est également observé avec l'augmentation des concentrations atmosphériques en CO<sub>2</sub>. (290)

D'autre part, le réchauffement climatique favorise l'implantation de nouvelles espèces végétales allergisantes dans des régions où elles n'existaient pas auparavant (translation du sud vers le nord de certaines espèces). Bien que la répartition géographique des plantes soit influencée par les conditions climatiques, la contribution de l'homme dans la distribution des espèces doit être soulignée et à ce titre on parle de "migration assistée". (290)



Ainsi, l'impact du changement climatique sur le développement d'allergies aux pollens pourrait se résumer par le schéma suivant :



**Figure 25.** Relations entre changement climatique et prévalence des allergies aux pollens. (290)

### Pollution

Le réchauffement climatique a également un rôle dans l'évolution des polluants atmosphériques. Il entraîne une augmentation de la concentration en ozone et en particules fines, les deux polluants responsables de la majeure partie des dépassements des valeurs recommandées pour la qualité de l'air. (271)

La synthèse de l'ozone est favorisée par des chaleurs élevées et un fort ensoleillement. Ainsi, avec la multiplication des vagues de chaleur due au réchauffement climatique, les pics d'ozone sont plus fréquents et d'intensité plus forte. Le changement climatique peut

également entrainer une augmentation des taux atmosphériques en particules fines, les PM<sub>2.5</sub>, favorisée par la stagnation de l'air et l'élévation des températures.

De plus, le réchauffement climatique peut indirectement contribuer à la pollution de l'atmosphère par les conséquences qu'il induit : augmentation des risques de feux de forêts lié à la sécheresse entrainant une augmentation des émissions de particules fines, augmentation de la consommation d'électricité pour assurer la climatisation en raison des vagues de chaleur et donc augmentation des émissions de particules (centrales à charbon). (271)

En bref, le changement climatique entraine une aggravation de la pollution et un allongement de la saison pollinique susceptibles de favoriser la sensibilisation allergique. Le réchauffement climatique résultant des émissions de gaz à effets de serre peut donc en retour avoir un impact sur la qualité de l'air et donc sur la santé respiratoire.

## **2. Pollution intérieure**

L'environnement intérieur est également source de polluants. À la différence de la pollution de l'air extérieur qui fait l'objet de préoccupations depuis de nombreuses années, la pollution de l'air intérieur est restée relativement méconnue et peu étudiée jusqu'au début des années 2000, bien que les enjeux sanitaires soient également importants. En effet, nous passons la majeure partie de notre temps, en moyenne 85% du temps, dans des environnements clos (habitations, écoles, locaux de travail, moyens de transport...), ceci étant encore plus vrai pour les personnes âgées et les enfants en bas âge. Il est donc important de considérer l'exposition chronique aux polluants du milieu intérieur en termes d'incidence sur la santé, notamment d'un point de vue risque allergique (allergies respiratoires en particulier). (293)

Les principaux polluants de l'air intérieur comprennent des polluants chimiques (composés organiques volatils (COV), NO<sub>x</sub>, CO, hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), phtalates...) et des bio-contaminants (moisissures, allergènes du milieu domestiques : squames d'animaux, acariens...).

Ces polluants, essentiellement des substances volatiles, sont issus de différentes sources d'émission : du bâtiment lui-même (matériaux de construction), du mobilier, des produits de décorations (revêtements muraux, du sol...), des produits d'entretien, des appareils de

combustion (chaudière...). Une partie provient également du transfert de la pollution extérieure et de l'activité des occupants, du mode de vie : tabagisme, présence d'animaux domestiques... (293)

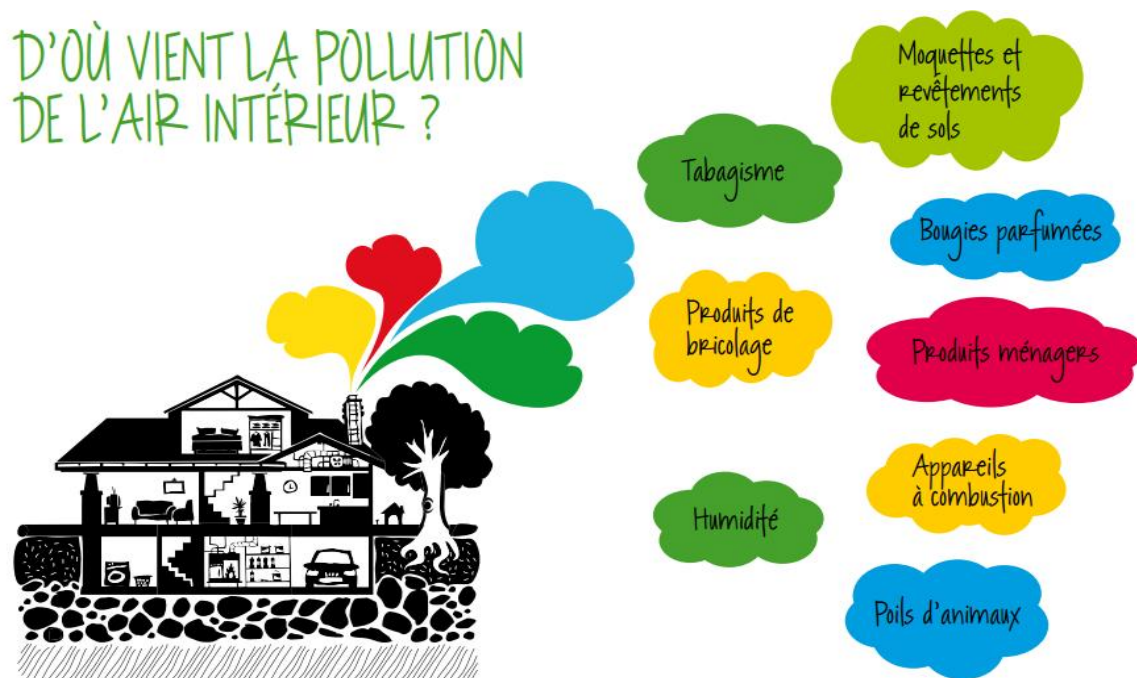


Figure 26. Sources de pollution intérieure (Source: Inpes) (294)

## 2.1. Contaminants chimiques

### Produits ménagers

L'utilisation quotidienne de produits ménagers, mais également de produits émetteurs de polluants tels que bougies parfumées, encens, parfums d'intérieur, produits d'hygiène, de bricolages, entres autres, expose l'individu à de nombreux composés potentiellement néfastes pouvant présenter un risque pour la santé. (295) Ces produits représentent une importante source de COV (formaldéhyde, acétaldéhyde, toluène, dichlorobenzène, ...) qu'ils émettent dans le milieu intérieur. (296)

### Habitat et mobilier

L'habitat à travers les matériaux de construction, les peintures, les revêtements du sol, etc., dégage un nombre important de polluants chimiques dont les concentrations dans l'air intérieur sont d'autant plus importantes que le logement est récent. De même, les taux de polluants émis dans l'air sont particulièrement élevés dans les premiers jours et les premières

semaines suivant l'installation de mobilier neuf. L'exposition aux polluants est également plus importante après la réalisation de certains travaux d'aménagement (peinture, vernis, colles...). Ces produits dégagent des substances qui restent dans l'air intérieur longtemps après la fin des travaux, pouvant avoir un impact négatif sur la santé respiratoire. Ces risques sont particulièrement importants chez les nouveau-nés, population très sensible qui peut dès la naissance être exposée à un environnement très riche en polluants, en raison notamment des travaux d'aménagement et de l'acquisition de mobiliers neufs qui précèdent souvent la naissance de l'enfant. Les enfants sont plus sensibles aux polluants du fait du développement de leur appareil respiratoire au cours des premières années de vie. (295, 297)

Les polluants émis par le bâtiment et ses équipements incluent : COV (formaldéhyde, acétaldéhyde, toluène, xylène, benzène, dichlorométhane, ...), particules, métaux lourds. Les effets de ces polluants sur la santé respiratoire sont en partie dépendants du niveau, de la durée et de la fréquence d'exposition. (296)

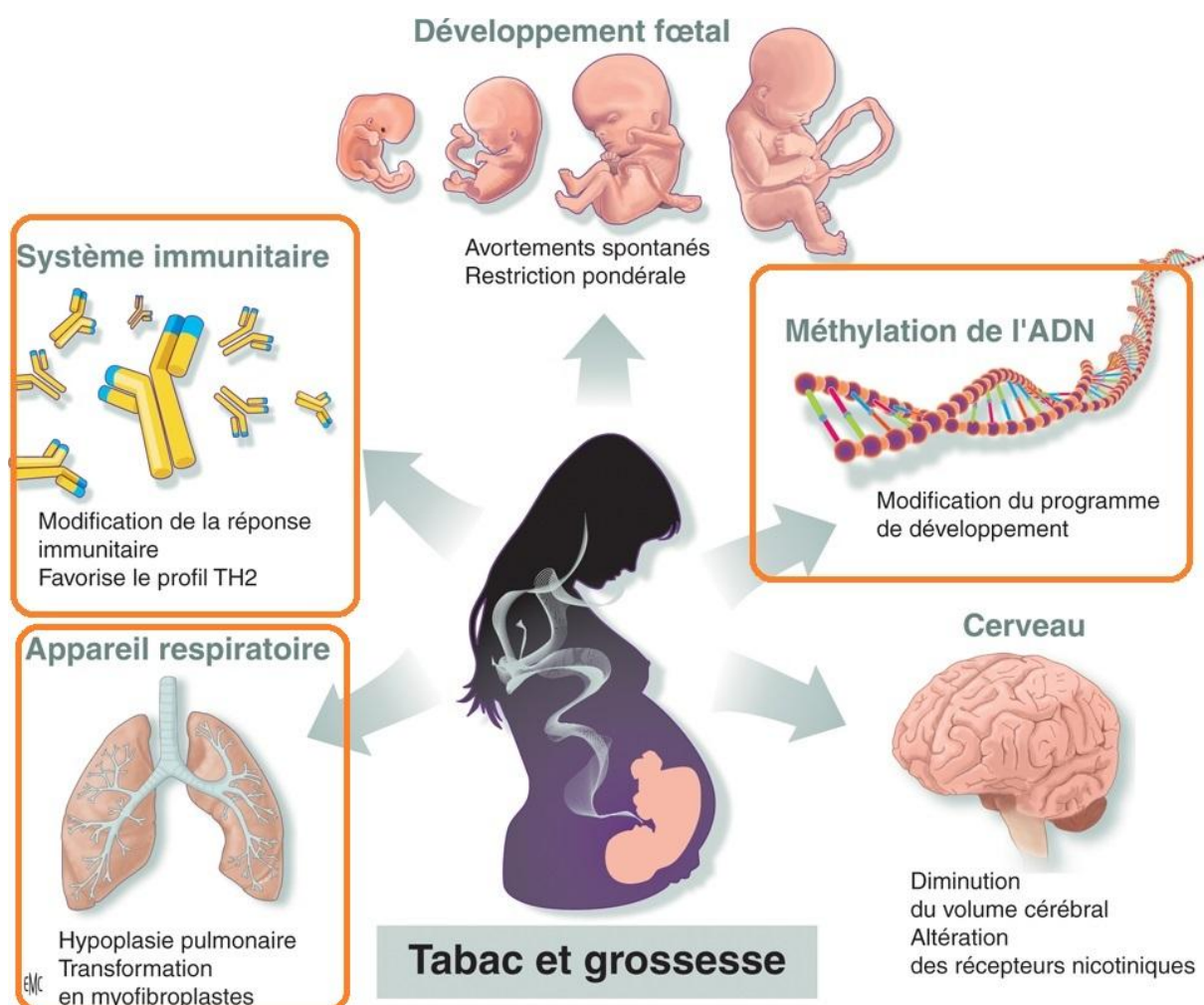
Dans une étude chinoise, des chercheurs ont retrouvé une association positive significative entre l'augmentation de la prévalence de rhinite allergique autodéclarée en Chine chez la population adulte et l'augmentation des acquisitions de logements neufs. Il a été suggéré dans cette étude que l'exposition aux COV émis par les matériaux et autres équipements des habitations neuves pourrait, en partie, être associée aux taux élevés de rhinite allergique autodéclarée. (298)

### **Tabagisme**

La pollution de l'air intérieur passe également par le tabac, premier polluant présent dans les logements, dont la fumée émise est chargée en composants toxiques auxquels sont exposés les habitants, fumeurs et non-fumeurs (tabagisme passif).

Lors de sa combustion la cigarette produit une fumée contenant environ 4000 substances toxiques (COV, métaux lourds, goudrons...). De ce fait, le tabac est une importante source de polluants chimiques nocifs dont les effets sur la santé comportent, entre autres, pour les sujets exposés fumeurs et non-fumeurs, un risque pour la santé respiratoire. Malgré l'aération du milieu intérieur, les composés de la fumée absorbés par certains tissus (rideaux...) continuent d'être émis dans l'air. L'aération du milieu constitue donc un bon moyen pour améliorer la qualité de l'air intérieur mais insuffisant pour éliminer totalement les polluants de la fumée de tabac. (299)

Le tabac est un facteur de risque majeur d'asthme en particulier chez les enfants en bas âge exposés à la fumée de tabac. De même l'exposition *in utero* au tabac au cours de la grossesse est associée à un risque accru d'asthme dans l'enfance. (300) L'exposition prénatale à la fumée de tabac peut induire une dérégulation de l'expression de certains gènes impliqués notamment dans l'immunité et le stress oxydatif. Il s'agit donc là de mécanismes épigénétiques. D'autre part, le tabagisme passif pourrait modifier la réponse immunitaire "normale", en favorisant une polarisation TH2 et l'augmentation de la synthèse d'IgE. (301)



**Figure 27.** Impact du tabac durant la grossesse sur le système immunitaire, le système respiratoire et sur l'expression de gènes, entre autres, d'après (301).

Cela a notamment été démontré dans un sous-groupe de la cohorte de naissance LINA (*Lifestyle and environmental factors and their Influence on Newborns Allergy risk*), où l'exposition prénatale et au cours de la première année de vie au tabagisme passif était

positivement corrélée à la présence de précurseurs d'éosinophiles et de basophiles dans le sang périphérique des enfants à l'âge d'un an, suggérant un possible effet promoteur d'allergies du tabac. Il est admis que des taux élevés de cellules progénitrices éosinophiles / basophiles sont associés à une inflammation allergique et à un risque atopique. (302)

Le tabagisme passif est actuellement reconnu comme facteur pouvant être impliqué dans le développement de maladies allergiques respiratoires. (303) Le risque serait d'autant plus important que l'exposition est précoce au cours de la vie et qu'il y a présence d'antécédents familiaux d'allergies. (301) La fumée de tabac a un effet délétère sur l'épithélium respiratoire facilitant la pénétration d'allergènes, leur capture par les cellules dendritiques et une sensibilisation accrue. (300) De même, le tabagisme maternel favorise chez l'enfant une sensibilisation aux allergènes plus précoce, en synergie avec les prédispositions génétiques et le terrain atopique maternel. (304)

Ainsi, la pollution chimique de l'air intérieur dépend des caractéristiques du milieu et de la présence de sources de polluants. L'impact en termes d'incidence sur la santé de l'exposition aux polluants chimiques de l'air intérieur est modulé par divers facteurs tels que la durée d'exposition (aiguë/chronique), les niveaux d'exposition, le polluant considéré. Il dépendra également des spécificités de chaque individu (âge, terrain, antécédents médicaux...). D'un point de vue risque allergique, dans certaines études il a été suggéré que l'exposition chronique à certains types de polluants chimiques de l'air intérieur pourrait favoriser la survenue d'allergies respiratoires. Parmi ces études, l'étude transversale ISAAC réalisée en France incluant plus de 6500 enfants scolarisés dans six villes françaises, a évalué l'impact de la qualité de l'air à l'intérieur des classes sur la prévalence d'asthme et de rhinite. Les résultats de cette étude ont montré que des niveaux élevés de polluants majeurs se sont révélés être liés à une plus forte prévalence d'asthme et d'allergies chez les enfants exposés. Une prévalence élevée d'asthme a été observée chez les enfants dont les salles de classe présentaient des taux importants de NO<sub>2</sub> et PM<sub>2.5</sub>. La relation a été observée principalement avec l'asthme allergique défini par la positivité au skin prick test (SPT). De même, une prévalence élevée de rhinoconjonctivite a été observée chez les enfants exposés à des taux élevés de formaldéhyde. Ces résultats suggèrent donc que la pollution de l'air peut être un facteur favorisant d'asthme et d'allergies. (305)

L'inflammation chronique des voies aériennes induite par l'exposition chronique aux polluants chimiques pourrait favoriser les manifestations respiratoires allergiques d'une part

en induisant une sensibilisation primaire aux allergènes inhalés, et d'autre part en ayant un effet adjuvant dans le déclenchement de la réponse allergique aux allergènes. (271)

## **2.2. Contaminants biologiques**

### **Espèces végétales**

Les espèces végétales présentes à l'intérieur des environnements clos, et notamment dans les habitations et les bureaux, peuvent indirectement être source d'allergènes à travers leurs substrats et l'humidité qu'elles produisent favorables au développement de moisissures. Ces moisissures présentes dans la terre des plantes en pot vont émettre des particules potentiellement allergisantes. D'autre part, les plantes peuvent elles-mêmes être directement allergisantes et provoquer asthme, rhinoconjonctivite, eczéma, dermatite... Les espèces végétales les plus souvent responsables d'allergies sont les ficus (*Ficus sp.*), le cactus de Noël (*Schlumbergera sp.*), le poinsettia (*Euphorbia pulcherrima*), certaines variétés de cyclamens, entre autres. (306)

Outre l'élément de décoration qu'elles représentent, les plantes d'intérieur sont souvent utilisées dans un but d'épuration de l'air à l'intérieur des habitations. Bien que les propriétés épuratrices des plantes aient pu être démontrées expérimentalement en laboratoire, aucune efficacité n'a pu être démontrée pour éliminer les polluants de l'air en conditions réelles, à l'échelle d'une pièce (chambre, bureau...). De plus, les plantes pourraient même avoir l'effet inverse, c'est-à-dire contribuer à la pollution du milieu intérieur en tant qu'émetteur de polluants : COV, terpénoïdes, ... (306)

### **Moisissures/Acariens**

Les moisissures sont généralement rencontrées dans les habitations avec une importante humidité, *condition sine qua non* à leur développement. L'humidité est favorisée notamment par un défaut d'aération, l'infiltration d'eau dans les cloisons, murs, plancher (fuite, isolation défectueuse, eau de pluie...), une ventilation insuffisante des pièces humides (salle de bain, cuisine...), les ponts thermiques, les activités de l'homme (séchage du linge à l'intérieur). Les moisissures se développent essentiellement sur les murs, plafonds, et libèrent dans l'air du milieu intérieur des substances volatiles potentiellement nocives, les mycotoxines. Celles-ci peuvent être responsables du développement d'asthme et de rhinite allergique chez les enfants

et les adultes exposés, en raison de leur risque allergène et toxique. Certaines populations sont plus à risque de développer une allergie lorsqu'elles sont exposées aux moisissures, il s'agit notamment des enfants exposés dès leur naissance, des personnes immunodéprimées, entre autres. Le risque est également plus important pour les populations précaires, souvent surexposées en raison de leurs conditions socio-économiques défavorables (précarité énergétique). (293, 295)

L'accroissement des allergies respiratoires aux acariens et aux moisissures observé depuis plusieurs décennies, a été expliqué par certains auteurs comme étant en partie lié aux mesures d'économie d'énergie entreprises suite au premier choc pétrolier qui a marqué le début des années 1970. Pour réaliser des économies d'énergie les habitations ont été de mieux en mieux isolées ce qui a permis à la fois de diminuer les pertes d'énergie et de réduire la consommation d'énergie (chauffage). Cependant, ces mesures de confinement ont apporté les conditions favorables à la prolifération des moisissures et des acariens : humidité et faible renouvellement de l'air. Ainsi, dans cet environnement intérieur de plus en plus confiné, les concentrations en allergènes ont augmenté tout comme le risque de sensibilisation, ce dernier étant fonction de la concentration en allergènes dans l'air. Contrairement aux bâtisses anciennes où l'air se renouvelle régulièrement, dans les bâtiments récents, bien isolés, l'air se renouvelle moins fréquemment et est donc plus riche en polluants. L'accumulation de polluants est d'autant plus importante que le logement est peu aéré ou mal ventilé. La crise pétrolière a donc pu être une cause indirecte de pollution du milieu intérieur par l'intermédiaire des mesures d'économie d'énergie, et par conséquent du confinement qu'elle a induit, augmentant l'exposition aux allergènes. (307)

### **Espèces animales**

Les chats, les chiens et autres animaux domestiques, ainsi que les blattes retrouvés dans certaines habitations, sont source de pneumallergènes pouvant être responsable de maladies allergiques respiratoires. Après le départ de l'animal le risque allergique persiste quelque temps en raison des particules allergisantes présentes dans l'environnement intérieur. Les allergènes d'animaux domestiques sont responsables d'asthme, de rhinite et conjonctivite allergique. Les blattes sont généralement retrouvées dans les milieux de vie défavorables. Elles se développent préférentiellement dans un environnement humide, chaud, sombre et pourvu de nourriture. (303)



Ainsi, l'environnement intérieur à travers les matériaux, mobilier, produits ménagers, activités humaines, bio-contaminants, les transferts du milieu extérieur... conduit à une multi-exposition à de multiples polluants potentiellement nocifs. (308-309)

La pollution chimique du milieu extérieur et intérieur peut être considérée comme un facteur susceptible de favoriser le développement d'allergies. En interagissant avec l'organisme les polluants sont capables d'induire un certain nombre d'altérations fonctionnelles et organiques (diminution du seuil de sensibilisation, augmentation de la perméabilité des muqueuses, inflammation, modifications épigénétiques...), rendant ainsi l'organisme plus sensible aux allergènes. Ces effets sont principalement observés à long terme lorsque l'exposition est chronique. En bref, la pollution chimique ne semble pas être une cause directe d'allergies, mais représente un facteur non négligeable pouvant affecter le développement d'allergies à travers ses divers effets sur l'organisme ainsi que sur les allergènes.

Contrairement à la pollution chimique, la pollution biologique (végétale, animale, microorganismes) est une cause directe d'allergies respiratoires par exposition chronique à des concentrations significatives d'allergènes.

Enfin, polluants chimiques et biologiques peuvent interagir ensemble et augmenter le risque allergique par potentialisation des effets des allergènes par les polluants chimiques (augmentation des taux d'allergènes, de l'agressivité des allergènes...).

## **PARTIE IV : Rôle du pharmacien dans l'accompagnement du patient allergique**

Les maladies allergiques sont des maladies souvent sous-diagnostiquées et un nombre important de patients ont tendance à s'automédiquer pour soulager leurs symptômes. Cette "banalisation" vis-à-vis des symptômes d'allergie conduit à une errance thérapeutique aux conséquences parfois importantes: aggravation de la maladie (évolution d'une simple rhinite vers un asthme par exemple), altération de la qualité de vie, impact socioprofessionnel ... Il est donc essentiel que le pharmacien d'officine qui se trouve fréquemment en première ligne pour délivrer un traitement permettant de soulager les symptômes d'allergies, sache identifier ces personnes et les orienter vers leur médecin afin de bénéficier d'un diagnostic médical et d'une prise en charge adaptée. L'identification des patients à risque de maladies allergiques par le pharmacien s'inscrit dans une stratégie de prévention qui vise à limiter les complications associées à ces maladies. Cette démarche permet d'améliorer la qualité de vie des patients en favorisant le diagnostic précoce et une prise en charge appropriée, et de prévenir les exacerbations ou les réactions potentiellement létales en raison d'un asthme sévère ou d'une anaphylaxie sévère par exemple. (1, 2)

### **I. Education thérapeutique du patient allergique**

Il est important que les patients reçoivent des informations correctes et suffisantes pour qu'ils puissent activement prendre en charge leur maladie. Pour ce faire, l'éducation thérapeutique du patient est essentielle, elle contribue à l'amélioration de la prise en charge en termes de satisfaction, d'efficacité du traitement et de qualité de vie.

#### **Connaissance de la maladie**

Une explication simple et adaptée à chaque cas de ce qu'est la maladie allergique permet au patient d'être dans une démarche active dans la prise en charge de sa maladie. Mieux connaître sa maladie permet de mieux la gérer. Comprendre sa maladie, les causes, les complications et les facteurs aggravants, mais également savoir l'expliquer à son entourage est indispensable à l'autogestion de sa maladie. De même, savoir faire l'éviction de l'allergène et adapter son environnement permet de mieux vivre au quotidien avec son allergie.

Le patient doit être informé de la relation entre allergène et symptômes : facteurs déclenchants, manifestations cliniques, critères de gravité. Il est important que le patient sache reconnaître les signes cliniques de l'allergie et leur gravité (signes d'exacerbations). (6, 310)

Il est également important que le patient ait connaissance des risques de sa maladie et de sa possible évolution. Le risque étant plus important si le traitement est mal suivi ou non pris, pouvant être lié notamment à la tendance à banaliser les allergies. On peut donc être face à des patients qui négligent leur maladie considérant que ce n'est qu'une simple gêne, et qui par conséquent ne se traitent pas de façon convenable. (2)

Connaître sa maladie c'est un moyen de prévenir les complications et l'aggravation de la maladie car on a connaissance des facteurs déclenchants (allergènes), des facteurs aggravants (tabac, pollution...), on est donc conscient des complications possibles en absence de prise en charge.

Il est important que le patient connaisse sa maladie pour comprendre l'utilité des différents traitements prescrits. Cela permet de comprendre l'objectif du traitement dans sa globalité et donc contribue à une meilleure adhésion thérapeutique. La réaction allergique peut survenir dans toutes les situations de la vie (domicile, école, travail...), de ce fait la personne allergique et son entourage doivent apprendre à gérer les symptômes en utilisant les traitements adaptés selon la situation. (2, 310)

### **Connaissance et bon usage du traitement**

Il est fondamental que le patient soit informé que le but du traitement est à la fois de réduire les symptômes, mais également de prévenir le développement de complications. Une mauvaise adhésion thérapeutique peut être liée à l'incompréhension de la nécessité d'un traitement préventif à long terme, notamment lorsque celui-ci ne permet pas un soulagement immédiat des symptômes (ex. immunothérapie allergénique). Il est donc indispensable que le patient distingue bien quel est le but du traitement à court terme (traitement de crise, d'urgence) et à long terme (traitement de fond). Le pharmacien participe à l'apprentissage du patient à l'autogestion de son traitement : différencier l'action et l'intérêt du traitement de fond et du traitement de crise, appréciation des symptômes, comment et quand utiliser les différents médicaments prescrits... Le patient doit être informé sur les mécanismes d'action de ses traitements de manière très simplifiée, ainsi que des modalités de prise, d'arrêt et de reprise, le cas échéant. La connaissance du traitement c'est également la connaissance de ses

principaux effets secondaires et des moyens de les prévenir, de ses bénéfices, des délais d'action et du maniement des différents médicaments. (2, 6, 310, 311)

Une explication simple et adaptée à chaque cas permet également de prévenir l'échec thérapeutique lié à une méconnaissance des traitements et de leur usage (exemple de la corticophobie avec les dermocorticoïdes). Les informations apportées permettent de diminuer les craintes qu'a le patient vis-à-vis de certains médicaments (liées à son vécu, à ses croyances, à ce qui se dit dans l'entourage du patient, dans les médias, sur internet...).

L'une des façons d'expliquer au patient son traitement est de partir de ses connaissances à lui, de les rectifier si nécessaire, puis de les compléter. Cela permet d'impliquer le patient dans la démarche d'apprentissage et d'éviter la transmission unilatérale des savoirs. L'assimilation des informations est ainsi plus efficace.

Apprendre au patient à utiliser correctement les médicaments nécessitant une technique d'administration particulière est une étape importante de la prise en charge pharmaceutique (aérosols-doseurs, administration des biothérapies par voie sous-cutanée, adrénaline auto-injectable, instillation d'un collyre...). Une démonstration suivie d'un essai par le patient sera privilégiée à un long discours, et permettra un apprentissage efficace des bons gestes d'utilisation. Le pharmacien pourra régulièrement vérifier que le patient a bien acquis la technique d'utilisation.

L'autogestion inclut également que le patient sache adapter son traitement en tenant compte du plan écrit personnalisé défini avec le médecin notamment dans le cas de l'asthme. Ce plan précise au patient la conduite à tenir en cas d'aggravation ou d'exacerbation des symptômes (adaptation du traitement, contact du médecin, recours au service d'urgence...). Le pharmacien doit vérifier que ce plan a bien été compris par le patient, et ne pas hésiter à le réexpliquer. (310)

Pour les patients à risque d'anaphylaxie, notamment dans le cadre des allergies alimentaires, l'élaboration d'un plan d'action d'urgence par le médecin est indispensable pour permettre aux patients de reconnaître les signes précurseurs et pour définir les mesures à prendre. Le pharmacien doit aider le patient à s'approprier ce plan d'action et vérifier qu'il a bien compris l'intégralité de ses éléments. À cet égard, l'association française *Asthme & Allergies* a récemment mis à disposition des patients une carte d'allergique alimentaire (annexe 1). Cette carte comporte un certain nombre d'informations utiles concernant le patient, son allergie et

son traitement : allergènes en cause, composition du traitement d'urgence et mode d'emploi des différents dispositifs d'adrénaline auto-injectable actuellement sur le marché, protocole d'urgence rempli par le médecin, personne à prévenir, comorbidités... Dans le cadre de l'accompagnement du patient, le pharmacien peut mettre à disposition des patients un tel outil en vue de l'amélioration de la prise en charge. Il devra également être rappelé au patient la nécessité d'une prise en charge médicale en urgence après toute crise même si elle a efficacement été traitée. Le pharmacien doit s'assurer que ces patients sont en possession de stylos auto-injectables d'adrénaline, qu'ils ont acquis la technique d'administration ainsi que leur entourage proche. Il est également important de sensibiliser le patient à vérifier régulièrement les dates de péremption de ces dispositifs. (1, 2)

Il est également important de s'adresser à l'entourage proche du patient qui en étant informé de la maladie, des facteurs de risque et du traitement pourra contribuer à l'optimisation de la prise en charge. L'entourage informé saura comment réagir face à l'urgence, quels sont les facteurs de risque et donc contribuera à l'amélioration de l'environnement de vie du patient.

Le pharmacien doit rappeler aux patients la nécessité d'un suivi médical régulier pour si besoin réadapter le traitement, en cas de traitement excessif ou insuffisant, pour s'assurer du bon contrôle de la maladie, pour suivre l'évolution de la maladie, mais également dans le but de prévenir les complications. (311)

## **II. Optimisation de l'observance**

L'observance est un problème qui se pose pour toutes les maladies chroniques, maladies allergiques incluses. Les traitements sont souvent pris pendant des mois voire des années. Il n'est donc pas évident pour le patient de poursuivre la prise du traitement sur des durées aussi longues, d'autant plus que le patient est souvent asymptomatique. Ceci est notamment observé pour les traitements de fond dont l'efficacité n'est pas immédiatement perçue (immunothérapie allergénique, traitement de fond de l'asthme...). Certaines mesures peuvent permettre d'améliorer l'observance ou l'adhésion au traitement : la simplification des schémas thérapeutiques, l'élaboration d'un plan thérapeutique personnalisé, la prise de décision médicale partagée entre le patient et son médecin (volonté et capacité du patient d'adhérer au traitement proposé) ou encore la délivrance d'informations appropriées au patient par le corps médical. Certains médicaments peuvent constituer un frein à l'observance du fait de la

complexité pour le patient de se les approprier : difficulté d'utilisation (aérosols), appréhension pour l'administration (biothérapie par voie sous-cutané), peur des effets indésirables (corticophobie, immunothérapie allergénique et risque d'anaphylaxie...). Il est donc important de rechercher ces situations afin d'améliorer l'observance. Dans le cas de l'immunothérapie allergénique (ITA), la motivation du patient est essentielle car le traitement est mis en place pour une durée minimum de 3 ans, et pouvant être poursuivi jusqu'à 5 ans. Il est important d'expliquer au patient que la durée du traitement permet de consolider durablement les bénéfices obtenus de l'ITA. Pour relativiser sur la durée du traitement de l'ITA, il peut être utile d'expliquer aux patients ayant débuté une ITA et présentant une certaine lassitude, que les traitements symptomatiques sont également longs car ils se prennent sur toute la vie le plus souvent. (1, 311)

### **III. Lutte contre la corticophobie**

La corticophobie des patients, et parfois même des professionnels de santé, est la crainte d'utiliser les corticoïdes et notamment les dermocorticoïdes. Cette crainte souvent injustifiée peut conduire à une mauvaise adhésion thérapeutique. Très souvent l'amalgame entre dermocorticoïdes et corticoïdes par voie orale est à l'origine de la peur manifestée par les patients, et les parents des enfants, qui considèrent que la forme topique possède les mêmes effets secondaires que la forme orale.

La corticophobie des patients est fréquente, en particulier dans le contexte de dermatite atopique, et doit être anticipée par les professionnels de santé. Il est important de rechercher systématiquement chez les patients traités par dermocorticoïdes la présence d'une corticophobie, afin d'améliorer l'observance et d'éviter l'échec thérapeutique. La corticophobie est responsable d'une sous-utilisation du traitement et par conséquent d'une persistance de la maladie.

Au cours de la prise en charge pharmaceutique un interrogatoire ciblé peut aider à détecter les patients méfiants vis-à-vis des corticoïdes afin d'adopter une conduite adéquate susceptible de réduire la corticophobie et d'améliorer l'observance. Un interrogatoire basé sur des questions ouvertes permettra un dialogue fructueux entre le patient et le pharmacien. A titre d'exemple, les questions suivantes pourront être posées : « Que pensez-vous des dermocorticoïdes ?

Avez-vous des réticences à les utiliser ? Si oui, pourquoi ? », comme l'ont proposé Barbarot *et al*, ou encore « Les patients ont souvent des craintes à utiliser les corticoïdes : qu'en pensez-vous ? ». Le rapport bénéfice/risque du traitement et ses modalités d'utilisation doivent être clairement évoqués avec le patient. De même qu'une attitude empathique et un discours médical commun partagé entre médecins et pharmaciens permettraient de lutter efficacement contre la corticophobie. Le pharmacien doit rassurer les patients et les parents des enfants atteints de dermatite atopique ou autres allergies cutanées, sur le fait que les dermocorticoïdes utilisés conformément à la prescription médicale n'ont que très rarement d'effets secondaires. (87, 312, 313)

#### **IV. Conseils et prévention**

Il est important d'expliquer au patient que ses symptômes peuvent diminuer, en fréquence et en intensité, s'il évite ou diminue la fréquence des contacts avec l'allergène. Pour cela on peut rechercher avec lui comment éviter ou réduire l'exposition aux allergènes, en modifiant son environnement et en limitant les situations à risques. Cela dépendra bien sûr du type d'allergène en cause. La prévention passe par le contrôle de l'environnement.

Dans le cadre de l'allergie aux pollens des gestes simples permettent de limiter l'exposition aux pollens. Il sera conseillé d'éviter certaines activités augmentant le contact avec les pollens telles que la tonte de la pelouse, la taille des arbres. De plus, le patient devra penser à fermer les fenêtres lors de ces activités. Le linge ne devra pas être séché à l'extérieur lorsque les taux de pollens dans l'air sont importants. Les pollens se déposant sur les cheveux il sera conseillé de les laver le soir avant de se coucher. De même, le port de lunettes de soleil peut s'avérer utile pour diminuer le contact des pollens avec la conjonctive. Le patient devra être informé sur l'existence de cartes des prévisions polliniques, et avoir le réflexe de se renseigner sur le risque allergique dans sa région. Une application mobile d'alertes polliniques, développée en partenariat avec le RNSA (Réseau national de surveillance aérobiologique), permet aux personnes allergiques au pollen de connaître le niveau d'alertes de différents pollens, département par département. Les activités sportives à l'extérieur lors des pics de pollutions devront être évitées du fait des effets irritants des polluants pouvant exacerber les symptômes allergiques. De même, les sorties dans les espaces verts ou à la campagne pendant la période pollinique, et en particulier lors des pics polliniques, seront à éviter. En voiture rouler les

fenêtres fermées permettra de limiter la pollution du milieu intérieur. Il est également utile d'informer le patient sur les conditions météorologiques où le risque pollinique est faible (temps pluvieux, absence de vent), ou important (temps chaud, sec, présence de vent). (2, 107 314)

Pour l'allergie aux acariens les conseils vont viser à réduire les taux en acariens dans l'environnement domestique : utilisation de housses anti-acariens, aération régulière de l'habitation, limiter au maximum les "nids à acariens" (tapis, moquettes, peluches, oreillers en plumes...), laver à haute température les éléments de la literie (60°) une fois par semaine, utilisation de filtre HEPA (*Haute Efficacité sur les Particules Aériennes*) permettant de filtrer l'air sortant de l'aspirateur et de retenir les différentes particules et allergènes s'y trouvant (moisissures, acariens, squames de chat/chien...), l'air est ainsi filtré et débarrassé en grande partie de ses allergènes. (311, 314)

Pour les moisissures, dans le but de prévenir leur développement un déshumidificateur peut être utilisé. Il sera également conseillé de limiter le nombre de plantes d'intérieur favorisant le développement d'humidité et donc de moisissures. Les bouches d'aération et de ventilation (VMC) doivent être laissées libres et être régulièrement entretenues. (314)

Pour les personnes allergiques aux allergènes de chat, de chien ou autre animal, l'idéal reste bien-sûr l'éviction de l'animal. Dans le cas où cette option n'est pas envisageable, certaines mesures simples permettent de limiter l'exposition aux allergènes : lavage et soin de l'animal à l'extérieur de l'habitat, interdire l'accès de l'animal aux chambres à coucher, aération de l'habitat, nettoyer régulièrement l'environnement domestique pour éviter l'accumulation de poussières riches en allergènes (squames, poils...), lavage des mains après avoir caressé l'animal. (2, 314)

Ces mesures préventives visent à limiter l'exposition aux allergènes permettant ainsi de diminuer le risque de manifestations allergiques et par là même l'aggravation de la maladie.

Dans le cadre d'allergies aux allergènes du milieu intérieur (acariens, moisissures...) le pharmacien pourra informer le patient de la possibilité de faire appel à un conseiller médical en environnement intérieur (CMEI). L'intervention du CMEI chez le patient se fera à la demande du médecin sur prescription. Les CMEI vont se rendre chez le patient afin de réaliser un diagnostic de l'habitat, d'effectuer des mesures et d'identifier les allergènes et les



polluants présents. Ce diagnostic permettra de mettre en œuvre des mesures pour l'éviction des polluants domestiques et d'adapter l'habitat. (2)

Pour ce qui est de l'allergie alimentaire, une lecture attentive des étiquettes pour rechercher l'éventuelle présence de l'allergène est indispensable. Il sera rappelé au patient de veiller à toujours avoir à portée de main la trousse d'urgence contenant l'adrénaline auto-injectable. Pour les enfants scolarisés ou en collectivité, un plan d'accueil individualisé indiquant la procédure à suivre en cas de réaction allergique est généralement remis au personnel scolaire. (2)

Pour la dermatite atopique des gestes quotidiens simples et quelques mesures préventives peuvent s'avérer très bénéfiques pour le contrôle de la maladie et l'amélioration de la qualité de vie. Pour ne pas aggraver le dessèchement de la peau une douche de courte durée avec une eau pas trop chaude sera privilégiée au bain. L'utilisation de savons asséchants, produits d'hygiène irritants (à base de parabènes, parfum, conservateurs, huiles essentielles...) susceptibles d'aggraver l'irritation cutanée est à proscrire. Le nettoyage de la peau doit se faire délicatement sans frotter, de même que le séchage qui doit être réalisé par tamponnement de la peau. Le frottement de la peau et son dessèchement réactive le prurit. L'utilisation d'émollients appliqués quotidiennement après la douche sur une peau légèrement humide, permet d'hydrater la peau mais également de réduire et d'espacer les poussées. En restaurant la fonction barrière de la peau les émollients contribuent à réduire la sensation de grattage et d'irritation. Un des messages clés à transmettre au patient atteint de dermatite atopique est l'importance de continuer l'application de l'émollient même lorsque l'état cutané est satisfaisant. Il est également important d'expliquer aux patients que plus ils vont se gratter plus ils auront envie de se gratter et donc un cercle vicieux se met en place : démangeaisons → grattage → surinfection → inflammation → démangeaisons → grattage... Autres conseils pratiques : se couper les ongles régulièrement pour éviter les excoriations lors du grattage, privilégier le port de vêtements en coton moins irritants pour la peau atopique très sensible. (315)

## **V. Connaissance des facteurs aggravants**

Il est important de rappeler les méfaits du tabac sur les symptômes et l'évolution de la maladie allergique, mais également comme facteur de risque de nombreuses autres maladies

(cardiovasculaires, pulmonaires...). Le tabac représente un important facteur aggravant de l'allergie. La fumée de cigarette est un irritant qui accroît l'inflammation bronchique et l'obstruction des voies aériennes. L'arrêt du tabac doit être discuté régulièrement avec le patient et un programme d'arrêt peut être proposé en collaboration avec le médecin. Conjointement il est important d'associer des mesures visant à minimiser l'exposition tabagique passive et à limiter la pollution du milieu intérieur (ne pas fumer à l'intérieur des habitations même avec les fenêtres ouvertes, éviter de fumer à proximité des enfants, aérer le logement tous les jours, éviter les produits aérosols contenant des gaz irritants...). Pour ce qui est de la pollution atmosphérique le patient doit être informé de la possible aggravation des symptômes lors des pics de pollution et des pics polliniques. Par conséquent, les activités quotidiennes et de loisirs devront être adaptées en fonction des niveaux de pollution atmosphérique. L'éviction des grands axes routiers qui sont des zones très polluées est importante pour diminuer le risque d'exacerbation d'asthme notamment. (2, 310, 314)

## **VI. Thermalisme et allergies**

Dans le cadre des allergies respiratoires et de la dermatite atopique, des cures thermales peuvent être proposées aux patients dans un but d'amélioration des symptômes. La crénothérapie s'intègre dans une stratégie thérapeutique en complément des traitements allopathiques. Les effets bénéfiques du thermalisme sur l'amélioration des symptômes sont en grande partie liés à la composition chimique des eaux thermales et aux soins associés. Outre l'amélioration des symptômes, le thermalisme permet dans certains cas une diminution de la consommation médicamenteuse ainsi que l'amélioration de la qualité de vie et de l'hygiène de vie par la prévention, l'accompagnement du malade, la sensibilisation aux facteurs déclenchants, et l'éducation thérapeutique souvent associés à la prise en charge en milieu thermal. (316-318)

### **Asthme et rhinite allergique**

#### **Profil des eaux :**

Eaux sulfurées (sodiques, calciques), eaux bicarbonatées arsénicales, eaux fortement minéralisées. (316, 319) Dans le cadre des pathologies ORL ou bronchique allergiques, les

eaux les plus importantes sont les eaux bicarbonatées calciques mixtes (chlorurées et/ou sodiques) arsénicales. (320)

#### Soins :

L'eau thermique par son action directe mécanique, libère les fosses nasales par nettoyage des sécrétions et de l'excès de mucus. Cette action facilite également le contact direct des principes actifs de l'eau avec la muqueuse respiratoire. D'autre part, l'application quotidienne d'eau thermique au niveau de la muqueuse respiratoire a un effet stimulant sur la circulation sanguine locale et une action stimulante sur les différentes fonctions de la muqueuse (reconstitution d'un mucus normal, potentialisation des effets métaboliques des divers principes actifs des eaux thermales...). (320)

Les eaux peuvent être utilisées en bain nasal, en irrigation nasale, sous forme d'aérosols, d'humages, en pulvérisations, en inhalations ou encore en vaporarium, entre autres. Les eaux sont également utilisées en cure de boisson. (321)

Les soins associés, notamment dans le cadre de l'asthme, comportent entre autres, la kinésithérapie qui permet de libérer les bronches des sécrétions et donc d'optimiser l'efficacité des eaux thermales au niveau de la muqueuse bronchique. (321)

#### Effets thérapeutiques :

Les effets anti-allergiques des eaux thermales bicarbonatées arsénicales sont principalement liés à l'action de l'arsenic. L'arsenic agit directement sur la muqueuse respiratoire en augmentant le nombre de plasmocytes sous-muqueux sécréteurs d'IgA au niveau des voies respiratoires. Localement, les IgA neutralisent et éliminent de l'organisme les antigènes étrangers. Par ailleurs, la cure thermique à base d'eaux arsénicales permet d'augmenter le temps nécessaire à la regranulation des mastocytes, nécessaire pour reconstituer le stock après dégranulation, et retarde ainsi la possibilité d'apparition de nouvelles manifestations allergiques. D'autre part, l'arsenic permet une meilleure oxygénation tissulaire par action sur le transport de l'oxygène sanguin. (320)

Le soufre retrouvé dans les eaux sulfurées et sulfatées a également un rôle important au niveau des voies respiratoires. Il a des propriétés antiseptiques, mucorégulatrices, il diminue le spasme bronchique et a un effet décongestionnant. Il a également un pouvoir réducteur. Les

eaux sulfurées et sulfatées sont principalement indiquées si une pathologie infectieuse ORL ou bronchique est associée. (322)

Les effets des eaux thermales, et notamment des eaux bicarbonatées arsénicales, se traduisent par une action décongestionnante, anti-catarrhale et anti-allergique. (323)

Ces eaux contribuent à l'amélioration de la qualité des muqueuses et à l'amélioration de la capacité respiratoire. Elles entraînent également la diminution de l'intensité et un espacement des crises d'asthme. De plus, on observe souvent après une cure thermique une diminution de la consommation médicamenteuse (sous contrôle médical), de même qu'une diminution du nombre d'hospitalisations et du recours aux consultations en urgence. (321, 322)

Stations thermales (quelques exemples) : (324, 325)

Les stations thermales à orientation « voies respiratoires », sont souvent situées en moyenne montagne, avec un environnement climatique très peu pollué et pauvre en acariens (du fait de l'altitude) favorable à l'amélioration des symptômes. (321)

- Eaux sulfurées
  - Luchon
  - Cauterets
  - Cambo-les-Bains
  - Molitg-les-Bains
  - Aix-les-Bains
  - Saint-Honoré
  - Challes-les-Eaux
  - Bagnols-les-Bains
  - Les Fumades
  - Préchacq-les-Bains
- Eaux bicarbonatées arsénicales
  - La Bourboule
  - Le Mont-Dore
- Eaux fortement minéralisées
  - Bourbonne-les-Bains
  - Saint-Gervais
  - Jonzac

## **Dermatite atopique**

### **Profil des eaux :**

Eaux sulfurés, eaux bicarbonatées, eaux chlorosulfatées, eaux silicatées.

### **Soins :**

L'hydrothérapie vise à l'application directe de l'eau sur la peau et notamment au niveau des lésions cutanées. Les soins comportent des bains chauds ou tièdes, des pulvérisations localisées ou générales, des douches filiformes, des cures de boisson, entre autres. (317, 326)

### **Effets thérapeutiques :**

Action anti-inflammatoire, adoucissante (silice), accélération de la cicatrisation des lésions, antioxydant, atténuation des irritations, propriétés antiprurigineuses et apaisantes, amélioration des qualités de surface de la peau (assouplissement de l'épiderme). Dans la dermatite atopique, la cure thermique permet une amélioration durable du SCORAD, score évaluant la sévérité de la maladie (étude clinique menée à Avène (327)). (316, 317)

### **Stations thermales (quelques exemples) :** (324)

- La Roche-Posay
- Avène-les-Bains
- Saint-Gervais
- Molitg-les-Bains
- Rochefort-sur-Mer
- Neyrac-les-Bains
- Uriage-les-Bains
- Les Fumades
- La Bourboule

Au-delà des soins, le thermalisme permet une prise en charge globale du patient allergique en intégrant une approche éducative, préventive et médicale, notamment grâce à son cadre de vie et son environnement propice à l'éducation thérapeutique du patient.

L'ensemble des stations thermales ayant une orientation « dermatologique » ou « voies respiratoires » en France sont représentées en annexe 2.

## VEILLE SCIENTIFIQUE

Le pharmacien, comme tout autre professionnel de santé, est tenu de mettre à jour régulièrement ses connaissances et de s'informer des actualités en matière de santé. L'enjeu de cette actualisation et acquisition de connaissances est double : nécessaire pour le pharmacien lui-même afin d'entretenir et de d'enrichir ses connaissances, mais également nécessaire pour ses patients qui seront de ce fait mieux informés. Pour ce faire, dans le domaine de l'allergologie une sélection, non exhaustive, de références sont citées ci-dessous.

### **Sites internet :**

- Association Asthme et Allergies [www.asthme-allergies.org](http://www.asthme-allergies.org)
- Société Française d'Allergologie (SFA) [www.lesallergies.fr](http://www.lesallergies.fr)
- Allergique.org [www.allergique.org](http://www.allergique.org)
- Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) [www.anses.fr](http://www.anses.fr)
- Inpes (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé) <http://inpes.santepubliquefrance.fr>
- OQAI (Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur) [www.oqai.fr](http://www.oqai.fr)
- EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) [www.eaaci.org](http://www.eaaci.org)
- GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network) [www.ga2len.net](http://www.ga2len.net)
- ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) [www.whiar.org](http://www.whiar.org)
- GINA (Global Initiative for Asthma) [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
- AAAAI (American Academy of Allergy Asthma and Immunology) [www.aaaai.org](http://www.aaaai.org)
- ACAAI (American College of Allergy Asthma and Immunology) [www.acaai.org](http://www.acaai.org)
- WAO (World Allergy Organization) [www.worldallergy.org](http://www.worldallergy.org)
- FARE (Food Allergy Research and Education) [www.foodallergy.org](http://www.foodallergy.org)

### **Revues scientifiques et autres supports :**

- *Revue Française d'Allergologie*
- *Revue des Maladies Respiratoires*
- *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (JACI)
- *Allergy* (European Journal of Allergy and Clinical Immunology)
- *Global Atlas of Allergy* (EAACI)

## CONCLUSION

Les maladies allergiques sont des maladies hétérogènes résultant d'interactions complexes entre facteurs génétiques, environnementaux et comportementaux. Les mécanismes par lesquels ces facteurs influent sur le développement et l'expression de l'allergie sont complexes. Les facteurs environnementaux peuvent contribuer à augmenter ou à réduire le risque allergique. Chaque facteur pris séparément ne suffit sans doute pas à expliquer l'augmentation de la prévalence des maladies allergiques. En revanche l'intrication possible de différents facteurs environnementaux et du terrain génétique pourrait apporter un élément de réponse à cette augmentation. D'autre part, la période périnatale (pré et post natale) a été identifiée comme une fenêtre d'exposition au cours de laquelle les réponses immunitaires peuvent être modulées. Cela a notamment été démontré avec la diversification alimentaire et l'exposition microbienne.

Outre l'augmentation de la prévalence des maladies allergiques, on observe depuis quelques années une augmentation de la prévalence des maladies auto-immunes prises dans leur ensemble (diabète type I, polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaque...). Maladies allergiques et maladies auto-immunes ont certains points communs : elles sont toutes les deux dues à une réponse inappropriée du système immunitaire, ce sont des maladies multifactorielles résultant d'interactions entre facteurs génétiques et environnementaux, et leur prévalence est importante dans les pays industrialisés. Leur principale différence réside dans le fait que dans le cas des maladies allergiques la réponse immune est dirigée contre des antigènes environnementaux inoffensifs, en revanche dans le cas des maladies auto-immunes la réponse est dirigée contre des antigènes du soi (auto-antigènes). Quoiqu'il en soit dans les deux cas on assiste à un dysfonctionnement du système immunitaire à l'origine d'une rupture de tolérance. Comme cela a été suggéré pour les maladies allergiques, l'augmentation de la prévalence des maladies auto-immunes pourrait être expliquée par certains facteurs relatifs au mode de vie occidental et à l'environnement. Parmi ces facteurs, la théorie hygiéniste pourrait être un facteur commun à ces deux entités dont la prévalence est plus importante dans les pays industrialisés, à haut niveau d'hygiène. L'augmentation des maladies allergiques et des maladies auto-immunes coïnciderait avec la diminution des maladies infectieuses. Cela laisse à penser que la médecine moderne en ayant contribué à la maîtrise et à la diminution des maladies infectieuses ait également favorisé, malgré elle, le développement des maladies allergiques et auto-immunes. La relation de causalité n'est toutefois pas aussi simple à établir

compte tenu des multiples facteurs environnementaux susceptibles d'interférer et de la place importante qu'occupe le terrain génétique...



## BIBLIOGRAPHIE

1. *Global atlas of allergy* (2014). Published by the EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Editors: Cezmi A. Akdis, Ioana Agache [en ligne]. Disponible sur <http://www.eaaci.org/resources/scientific-output/guidelines/3008-global-atlas-of-allergy.html>, consulté 10/01/17.
2. Asthme et allergies. Allergies, j'agis. 11<sup>ème</sup> journée française de l'allergie Mars 2017 (Dossier de presse) [en ligne]. Disponible sur <http://asthme-allergies.org/medias-presse/>, consulté le 01/04/17.
3. *White book on allergy update 2013*. WAO (World allergy organization) [en ligne]. Disponible sur <http://www.worldallergy.org>.
4. EFA (European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients Association) [en ligne]. Disponible sur <http://www.efanet.org/get-advice/allergy>, consulté le 04/04/17.
5. GA2LEN [en ligne]. Disponible sur <http://www.ga2len.net/>, consulté le 05/04/17.
6. GA2LEN. La rhinite mène-t-elle à l'asthme ? (version française) [en ligne]. Disponible sur [http://www.allergique.org/IMG/pdf/BrochureGP\\_RhinitisAsthma\\_FR.pdf](http://www.allergique.org/IMG/pdf/BrochureGP_RhinitisAsthma_FR.pdf), consulté 01/04/17.
7. EAACI, Déclaration publique relative aux allergies alimentaires et à l'anaphylaxie [en ligne]. Disponible sur <http://www.eaaci.org/attachments/131119%20EAACI%20Allergens%20Brochure%20FRANCES.pdf>, consulté le 08/04/17.
8. EFA (European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients Association). Annual report 2015 [en ligne]. Disponible sur [http://www.efanet.org/images/documents/EFA\\_Annual\\_Report\\_2015\\_layout.pdf](http://www.efanet.org/images/documents/EFA_Annual_Report_2015_layout.pdf), consulté le 08/04/17.
9. Nwaru BI. et al, on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014; 69: 62–75.
10. ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) 2010 Revision [en ligne]. Disponible sur <http://www.whiar.org/Documents&Resources.php>, consulté 05/04/17.
11. WAO (World Allergy Organization). In-Depth Review of Allergic Rhinitis [en ligne]. Disponible sur [http://www.worldallergy.org/professional/allergic\\_diseases\\_center/rhinitis/rhinitis\\_indepth.php](http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/rhinitis/rhinitis_indepth.php), consulté le 05/04/17.
12. ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) 2008 Update [en ligne]. Disponible sur <http://www.whiar.org/Documents&Resources.php>, consulté le 05/04/17.
13. EPAR (Epidemiology of Allergical Respiratory Diseases) [en ligne]. Disponible sur [http://epar.ipleps.upmc.fr/site\\_epar/index.php/2014-05-16-13-41-18/etude-isaac](http://epar.ipleps.upmc.fr/site_epar/index.php/2014-05-16-13-41-18/etude-isaac), consulté le 04/04/17.
14. ISAAC (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood) [en ligne]. Disponible sur <http://isaac.auckland.ac.nz/index.html>, consulté le 06/04/17.
15. Mallol J et al; ISAAC Phase Three Study Group. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41:73-85.
16. Nhung Tran Khai C, Bonfils P. Rhinite chronique allergique. *EMC – Oto-rhino-laryngologie* 2015 ;10 (2) :1-13 [Article 20-350-A-10].
17. Inserm. Rhinite allergique [en ligne]. Disponible sur <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/rhinite-allergique>, consulté le 07/04/17.
18. Klossek JM. et al. Un tiers des adultes ont une rhinite allergique en France (enquête INSTANT). *Presse Med* vol38, issue9 (2009) 1220-1229.
19. WAO (World Allergy Organization). Ocular allergy [en ligne]. Disponible sur [http://www.worldallergy.org/professional/allergic\\_diseases\\_center/conjunctivitis/conjunctivitisynopsis.php](http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/conjunctivitis/conjunctivitisynopsis.php), consulté le 05/04/17.
20. Pocket guide for asthma management and prevention GINA (2017) [en ligne]. Disponible sur <http://ginasthma.org/2017-pocket-guide-for-asthma-management-and-prevention/>, consulté le 04/04/17.
21. WHO (World Health Organization). Asthma [en ligne]. Disponible sur <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/>, consulté le 04/04/17.
22. Global strategy for asthma management and prevention, GINA (2017) [en ligne]. Disponible sur <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>, consulté le 04/04/17.
23. EFA (European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients Association) [en ligne]. Disponible sur <http://www.efanet.org/get-advice/asthma>, consulté le 04/04/17.
24. WAO (World Allergy Organization). Allergic asthma: symptoms and treatment [en ligne]. Disponible sur [http://www.worldallergy.org/professional/allergic\\_diseases\\_center/allergic\\_asthma/](http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/allergic_asthma/), consulté le 04/04/17.

25. Global strategy for asthma management and prevention, online appendix, GINA (2017) [en ligne]. Disponible sur <http://ginasthma.org/2017-online-appendix-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>, consulté le 04/04/17.
26. European lung white book [en ligne]. Disponible sur <http://www.erswhitebook.org/>, consulté le 08/04/17.
27. Inserm. Asthme [en ligne]. Disponible sur <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/asthme>, consulté le 05/04/17.
28. Delmas MC et al. Évolution de la prévalence de l'asthme chez l'enfant en France : enquêtes nationales de santé en milieu scolaire 2003-2008. *Bull Epidemiol Hebd.* 2014;(20):360-5 [en ligne]. Disponible sur [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2014/20/2014\\_20\\_3.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2014/20/2014_20_3.html).
29. Afrite A. et al. L'asthme en France en 2006 : prévalence et contrôle des symptômes. Questions d'économie de la santé Irdes n° 138. 2008 [en ligne]. Disponible sur : <http://www.irdes.fr/>.
30. WAO (World Allergy Organization). Food allergy [en ligne]. Disponible sur <http://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/food-allergy>, consulté le 04/04/17.
31. EFA (European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients Association), [en ligne]. Disponible sur <http://www.efanet.org/food-labelling>, consulté le 04/04/17.
32. Jarlot S et al. Allergie alimentaire. *EMC- Traité de médecine Akos* 2013;8(4):1-6 [Article 2-0040].
33. Dutau G. Allergies alimentaires: symptômes, éléments du diagnostic et prise en charge. *EMC-Endocrinologie-Nutrition* 2013 ;10(4) :1-13 [Article 10-386-A-10].
34. Dutau G. Allergies alimentaires chez l'enfant. *EMC – Traité de médecine Akos* 2015 ;10(4) :1-10 [Article 8-0319].
35. WAO (World Allergy Organization). Eczema (E), Atopic Eczema (AE) and Atopic Dermatitis (AD) [en ligne]. Disponible sur [http://www.worldallergy.org/professional/allergic\\_diseases\\_center/atopiceczema/](http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/atopiceczema/), consulté le 05/04/17.
36. American Academy of Dermatology (AAD), Atopic dermatitis [en ligne]. Disponible sur <https://www.aad.org/public/diseases/eczema/atopic-dermatitis#causes>, consulté le 08/04/17.
37. Inserm. Dermatite atopique [en ligne]. Disponible sur <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/dermatite-atopique>, consulté le 07/04/17.
38. [en ligne] Disponible sur <http://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/leczema-atopique/definition-de-leczema-atopique>, consulté le 07/04/17.
39. [en ligne] Disponible sur [http://dermato-info.fr/article/La\\_dermatite\\_atopique](http://dermato-info.fr/article/La_dermatite_atopique), consulté le 07/04/17.
40. Stephen J.Galli et al. The development of allergic inflammation. *Nature* 2008 Jul 24; 454(7203): 445–454.
41. *Le cours de Janis Kuby*. Judy A.Owen, Jenni Punt, Sharon A.Stranford. Immunologie 7<sup>ème</sup> édition (2014). Edition Dunod.
42. WAO (World Allergy Organisation) [en ligne]. Disponible sur [http://www.worldallergy.org/professional/allergic\\_diseases\\_center/nomenclature/english.php](http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/nomenclature/english.php), consulté le 12/02/17.
43. Johansson SG. et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-24.
44. Dutau G., rédigé par C. Closse. Focus sur les allergies. *La revue Sage-Femme* (2015), Supplément au N°4, 452-456.
45. Rancé F. et al. Allergies et hypersensibilités chez l'enfant et chez l'adulte : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002 ;42 :378-401.
46. Johansson SG. et al. Révision de la nomenclature de l'allergie (version longue). Prise de position de l'EAACI par le groupe de l'EAACI chargé de la nomenclature. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 44 (2004) 218-230.
47. Vitte J., Bienvenu F. Allergènes moléculaires. *EMC- Biologie médicale* 2012 ;7(3) :1-8[Article 90-30-0001-A].
48. Allergen nomenclature [en ligne]. Disponible sur [www.allergen.org](http://www.allergen.org), consulté le 11/01/17.
49. Radauer C. et al. Update of the WHO/IUIS Allergen Nomenclature Database based on analysis of allergen sequences. *Allergy* 2014; 69: 413–419.
50. Allerdata [en ligne]. Disponible sur <http://www.allerdata.com/spip.php?article27#note1>, consulté le 11/01/17.
51. Chiriac Anca Mirela, Demoly P. Allergies respiratoires. *Presse Med* 2013 ;42 : 395-404.
52. Barnig C., Casset A. Facteurs déclenchants : allergènes respiratoires (usuels et professionnels). *Rev Mal Respir* (2012) 29, 810-819.
53. Dutau G. Allergie aux acariens domestiques : du diagnostic à la prise en charge. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 54 (2014)544-553.
54. Reboux G. et al. Transport des allergènes par les acariens. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 56 (2016) 393-394.
55. Reboux G. et al. Pollution atmosphérique « Moisissures et habitat : risques pour la santé et espèces impliquées ». *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 50 (2010) 611-620.
56. Recco P. et al. Allergènes fongiques. *Rev Fr Lab*, Janvier 1996, N°281.

57. Drouet M. et al. Allergie et environnement. *Rev Fr Lab*, mars 2004, N°361, p33-37.
58. Armand PONS, « **POLLEN** ». In Universalis éducation [en ligne]. *Encyclopædia Universalis*, consulté le 13/01/17. Disponible sur <http://www.universalis-edu.com/encyclopedia/pollen/>.
59. Réseau national de surveillance aérobiologique (RNSA) [en ligne]. Disponible sur <http://www.pollens.fr/le-reseau/les-pollens.php>, consulté le 14/01/17.
60. Les pollens et le risque allergique. Atmo Auvergne-Rhône-Alpes [en ligne]. Disponible sur <http://www.atmoauvergne.asso.fr/fr/pollens/risque-allergique>, consulté le 13 janvier 2017.
61. Demoly P., Bousquet J. Allergies alimentaires : de l'allergène à l'allergique. *Cah. Nutr. Diét.*, 36,4, 2001.
62. Dubuisson C. et al. Allergies alimentaires : Etat des lieux et propositions d'orientations. AFSSA, Janvier 2002 [en ligne]. Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-AllergiesAlimentaires.pdf>, consulté le 14/01/17.
63. Morisset M. et al. Les facteurs de risque d'allergie alimentaire chez l'adulte. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 54 (2014) 513-518.
64. Allergies professionnelles : Objectif prévention. INRS [en ligne]. Disponible sur <http://www.inrs.fr/actualites/allergies-professionnelles-objectif-prevention.html>, consulté le 15/01/17.
65. Les allergies professionnelles, conférence INRS 2013 sur la recherche en santé au travail [en ligne]. Disponible sur <http://www.inrs.fr/dms/inrs/PDF/conference-allergie-professionnelle-2013-recueil-resumes.pdf>, consulté le 15/01/17.
66. Atlas de dermatologie professionnelle [en ligne]. Disponible sur <http://www.atlasdedermatologieprofessionnelle.com/index.php/Accueil>, consulté le 15/01/17.
67. Birnbaum J. Allergie aux venins d'hyménoptères : Qui, comment et combien de temps désensibiliser ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 47 (2007) S25-S31.
68. Ponvert C., Scheinmann P. Quoi de neuf dans l'allergie aux venins d'hyménoptères ? Une revue critique de la littérature récente (fin 2000-début 2001), *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001 ; 41 :691-5.
69. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, Khan DA, Lang DM, Park H-S, Pichler W, Sanchez-Borges M, Shiohara T, Thong BY-H. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69: 420–437.
70. Demoly P. et al. Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses. *Médecine/Sciences* 2003 ;19 :327-36.
71. Inführ D. et al. Molecular and cellular targets of anti-IgE antibodies. *Allergy* 2005; 60: 977–985.
72. Nicholas A. Pullen et al. Novel Mechanism for FcRI-mediated Signal Transducer and Activator of Transcription 5 (STAT5) Tyrosine Phosphorylation and the Selective Influence of STAT5B over Mast Cell Cytokine Production. *J. Biol. Chem.* 2012, 287:2045-2054.
73. Hawrylowicz C. M., O'Garra A. Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma, *Nat Rev Immunol.* 2005 Apr;5(4):271-83.
74. Klossek J.-M., Serrano E., Dufour X. Rhinites allergiques, rhinites inflammatoires. *EMC - Oto-rhino-laryngologie*, 20-350-A-10,2007.
75. Percodani J, Didier A et Serrano E. Syndrome d'hyperréactivité nasale. *Encycl Méd Chir* (Editions scientifiques et médicales Elsevier), Oto-rhino-laryngologie, 20-350-A-10, 2001, 8p.
76. Devillier P. Histamine, récepteurs de l'histamine et anti-histaminiques : données récentes. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 44 (2004) 45-50.
77. Vitte J. Controverse 2016 : faut-il doser la tryptase chez tout les patients allergiques ? Pour ! *Rev Fr Allergol Immunol Clin* (2016).
78. Creuzo-Garcher C. Les différentes formes cliniques de l'allergie conjonctivale. *J Fr. Ophtalmol.*, 2007 ;30, 3, 288-291.
79. Leonardi A. et al. Allergie oculaire : reconnaître et diagnostiquer les réactions d'hypersensibilité de la surface oculaire. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 54 (2014) 377-388.
80. *Global atlas of asthma* (2013). Published by the EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Editors: Cezmi A.Akdis, Ioana Agache [en ligne]. Disponible sur <http://www.eaaci.org/resources/scientific-output/guidelines/2200-global-atlas-of-asthma.html>, consulté le 17/01/17.
81. Létuvé S, Taillé C. Physiopathologie de la réponse inflammatoire dans l'asthme de l'adulte. *EMC-Pneumologie* 2013 ;10(2) :1-8 [Article 6-039-A-45].
82. Tillie-Leblond I. et al. Physiopathologie de la réaction inflammatoire dans l'asthme. *Archives de pédiatrie* 11 (2004) 58s-64s.
83. Bourdin A, Chanez P. Asthme : physiopathologie, diagnostic et suivi d'une maladie chronique des voies aériennes. *EMC-Pneumologie* 2013 ;10(4) :1-16 [Article 6-039-A-20].
84. Wong Yu et al. Food allergy: immune mechanism, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 16,751–765 (2016).
85. Nancey S. et al. L'allergie alimentaire et digestive chez l'adulte. *Gastroenterol Clin Biol* 2005 ;29 :255-265.

86. Société Française de Dermatologie. Conférence de consensus. Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant. *Ann Dermatol Venerol* 2005 ; 132 :1S19-33.
87. Barbot S et al. Dermatite atopique. *EMC - Dermatologie* 2016;11(3):1-20 [Article 98-150-A-10].
88. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. Saurat, Grosshans, Laugier, Lachapelle, 5<sup>e</sup> édition, Masson, 2008.
89. Spergel J., Paller A. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:S118-27.
90. Belgrave MC. et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med* 2014;11(10):e1001748.
91. Magnan A. et al. Rhinite allergique, une symptomatologie handicapante malgré les traitements actuellement disponibles. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 56 (2016) 420-425.
92. Leonardi A et al. Ocular allergy : recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy*. 2012 Nov;67(11):1327-37.
93. Humbert M. Asthme allergique et non allergique : similitudes et différences. *Rev. Pneumol. Clin.*, 2003, 59, 2-84-88.
94. Global Initiative for Asthma (GINA). Guide de poche pour le traitement et la prévention de l'asthme (destiné aux professionnels de santé), révisé en 2016 [en ligne]. Disponible sur <http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/09/WMS-French-Pocket-Guide-GINA-2016.pdf>, consulté le 02/02/17.
95. Inserm Allergies [en ligne]. Disponible sur <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/allergies>, consulté le 28/01/17.
96. Franzese CB. AAOA allergy primer : history and physical examination. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4: S28-S31.
97. *Immunopathologie*. Les référentiels des collèges. Collège des enseignants d'immunologie. Elsevier-Masson. (2016).
98. Raffard M., Partouche H. Allergologie en pratique. *EMC - Traité de Médecine Akos*, 2-0093, 2008.
99. Bourrain J.-L.. Méthodologie des tests à lecture immédiate. *Ann dermatol venerol* (2009) 136, 661—667.
100. Gaussorgues R., Kerdranvat H. Contribution de la biologie dans l'aide au diagnostic en allergologie. Mise au point 2010. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 50 (2010) S55-S63.
101. Rouzaire P, Evrard B. Tryptase et histamine. *EMC – Biologie médicale* 2016 ;11 (3) :1-8 [Article 90-30-0004-A].
102. HAS. Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques, mai 2005 [en ligne]. Disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr), consulté le 12/02/17.
103. Bousquet P.-J. et al. Les conditions de sécurité pour la réalisation des tests de provocation en allergologie. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 47 (2007) 323–332.
104. Rouzaire P, Bienvenu J. Basophiles : tests d'activation. *EMC – Biologie médicale* 2013 ;8(3) :1-7 [Article 90-30-0003-A].
105. Taillé C., Bourdin A., Garcia G. Les biomarqueurs dans l'asthme. *Press Med*. 2016 ;45 : 1019-1029.
106. Galera C., Demoly P. Stratégies thérapeutiques dans l'allergie aux acariens. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 53(2013) S59-S64.
107. Berthélémy S. Les allergies : mécanismes, symptomatologie et prise en charge. *Actualités pharmaceutiques* n°507, juin 2011.
108. Guez S. L'allergie : une affection chronique qu'il est dangereux de négliger [en ligne]. Disponible sur <http://www.allergique.org/article2216.html> , consulté le 02/02/2017.
109. Mortemousque B. Conjonctivites allergiques. *EMC – Ophtalmologie* 2013 ;10(4) :1-11 [Article 21-130-E-10].
110. Dammak A., Guillet G. Dermatite atopique de l'enfant. *EMC - Journal de pédiatrie et de puériculture* (2011) 24, 84-102.
111. Justet A., Taillé C. Asthme (en dehors de l'asthme aigu). *EMC- Traité de médecine Akos* 2016 ;11(4) :1-9 [Article 6-0905].
112. Pradère P. et al. Omalizumab : qu'avons-nous appris après 10 ans d'utilisation ? *Rev Mal Respir* (2016) 33, 117-127.
113. Holgate S., Polosa R. Treatment strategies for allergy and asthma. *Nat Rev Immunol* 8, 218-230 (March 2008).
114. Pouessel G. et al. A qui prescrire un dispositif auto-injectable d'adrénaline ? Position des groupes de travail « Anaphylaxie », « Allergie alimentaire », « Insectes piqueurs » sous l'égide de la Société française d'allergologie. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 56 (2016) 477-486.
115. Shamji, M.H. and Durham, S.R. (2011) Mechanisms of immunotherapy to aeroallergens. *Clin. Exp. Allergy* 41, 1235–1246.
116. Larsen J. et al. Allergy immunotherapy: the future of allergy treatment. *Drug discovery today*. Vol 21, n°1; January 2016.
117. Robinson D.S. et al. Tregs and allergic disease. *J. Clin. Invest* (2004) 114, 1389–1397.
118. Burks A.W. et al. Update on allergy immunotherapy : American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013, 131(5), pp. 1288-1296.
119. Réfabert L. Immunothérapies spécifiques : quelles voies d'administration pour quelles pathologies ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 55(2015) 202-203.
120. Morisset M. Immunothérapie orale et allergie alimentaires. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 51 (2011) 295-300.

121. Thijs J. et al. New developments in biomarkers for atopic dermatitis. *J Clin Med* 2015 Mar; 4(3): 479-487.
122. Magnan A., Blanc F.-X. Médecine personnalisée dans l'asthme : c'est maintenant. *Rev Mal Respir* (2013) 30, 601-604.
123. Casale TB., Stokes JR. Immunotherapy: what lies beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(3):612-9.
124. Jones SM. et al. State of the art on food allergen immunotherapy: oral, sublingual, and epicutaneous. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):318-23.
125. Hylander T. et al. Intralymphatic allergen-specific immunotherapy: an effective and safe alternative treatment route for pollen-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:412-420
126. Lair D. et al. Utilisation des peptides dans l'immunothérapie spécifique : actualités et perspectives. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 53 (2013) 591-597.
127. Palussière C. Les vaccins issus de la biologie moléculaire : état des lieux. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 53 (2013) 10-14.
128. Hotze M. et al. Increased efficacy of omalizumab in atopic dermatitis patients with wild-type filaggrin status and higher serum levels of phosphatidylcholines. *Allergy*, 2014; 69:132-135.
129. Chu D. K. et al. IL-33, but not thymic stromal lymphopoietin or IL-25, is central to mite and peanut allergic sensitization. *J. Allergy Clin. Immunol.* **131**, 187–200 (2013).
130. Simpson EL. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2016; 375:2335-2348
131. Wenzel S. et al. Dupilumab in Persistent Asthma with Elevated Eosinophil Levels. *N Engl J Med* 2013; 368:2455-2466.
132. Takashi N. Advances in atopic dermatitis in 2015. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1548-55.
133. Aryan Z. et al. A New Era of Targeting the Ancient Gatekeepers of the Immune System: Toll Like Agonists in the Treatment of Allergic Rhinitis and Asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;164:46–63
134. Gonem et al. Fevipiprant, a prostaglandin D<sub>2</sub> receptor 2 antagonist, in patients with persistent eosinophilic asthma: a single-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *The Lancet Resp Med*. Volume 4, Issue 9, September 2016, Pages 699–707.
135. Atopie asthme et hérédité [en ligne]. Disponible sur <http://e-allergo.com/immunologie-et-g%C3%A9n%C3%A9tique/g%C3%A9n%C3%A9tique-et-pharmacog%C3%A9n%C3%A9tique-de-l-asthme-et-des-allergies/atopie/atopie-et>, consulté 12/02/17.
136. Demoly P. et al. Une synthèse sur l'épidémiologie de l'asthme. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2005 ;45 :464-75.
137. Begin P., Nadeau KC. Epigenetic regulation of asthma and allergic disease. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2014 10 :27.
138. Demoly P. Gènes de l'allergie respiratoire. *Rev Pneumol Clin* 2003, 59, 2-67-75.
139. Siroux V. L'épigénétique aux sources de l'allergie. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 56 (2016) 131-132.
140. Robert J. L'allergologie une jeune centenaire. *Archives de pédiatrie* 2013 ;20 :459-463.
141. Yang I. et al. Epigenetic Mechanisms and the Development of Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 December ; 130(6): 1243–1255.
142. Brand S. et al. Epigenetic regulation in murine offspring as a novel mechanism for transmaternal asthma protection induced by microbes. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:618-25.e7.
143. Schaub et al. Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:774-82.e5.
144. Hollingsworth et al. In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice. *J Clin Invest* 2008; 118:3462-9.
145. Kohli A et al. Secondhand smoke in combination with ambient air pollution exposure is associated with increased CpG methylation and decreased expression of IFN- $\gamma$  in T effector cells and Foxp3 in T regulatory cells in children. *Clin Epigenetics* 2012;4:17.
146. Talens RP. et al. Epigenetic variation during the adult lifespan: cross-sectional and longitudinal data on monozygotic twin pairs. *Aging Cell* 2012;11(4):694-703.
147. Martino D, Prescott SL. Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease. *Allergy* 2010; 65:7-15.
148. Morgan HD et al. Epigenetic inheritance at the agouti locus in the mouse. *Nat Genet* 1999, 23 (3): 314-318.
149. Cropley JE. et al. The penetrance of an epigenetic trait in mice is progressively yet reversibly increased by selection and environment. *Proceedings Biological sciences/The Royal Society*. 2012, 279 (1737): 2347-2353.
150. Inserm. Epigénétique [en ligne]. Disponible sur <http://www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/dossiers-d-information/epigenetique>, consulté le 11/02/2017.
151. Doré J. et al. Microbiote intestinal : qu'en attendre au plan physiologique et thérapeutique ? *Thérapie* 2017 Feb;72(1):1-19.

152. Hazebrouck S. et al. Le microbiome et la régulation des réponses allergiques : dans l'intestin. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 55 (2015) 104-105.
153. Panzer AR., Lynch SV. Influence and effect of the human microbiome in allergy and asthma. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27(4):373-80.
154. Herbst T. et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *Am J Resp Crit Care Med* 2011;184(2):198–205.
155. Atarashi K. et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature* 2013;500:232-6.
156. Furusawa Y. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013;504:446-50.
157. Nicolas S. Impact du microbiote intestinal sur le développement des allergies. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 56 (2016) 133–134.
158. Trompette A et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 2014;20(2):159–66.
159. Ohnmacht et al. The microbiota regulates type 2 immunity through ROR $\gamma$ <sup>+</sup> T cells. *Science* **349** (6251), 989-993, July 2015.
160. Sefik E. et al. Individual intestinal symbionts induce a distinct population of ROR $\gamma$ <sup>+</sup> regulatory T cells. *Science* **349** (6251), 993-997, July 2015.
161. Hacard et al. Plus il y a de bactéries différentes, moins il y a d'inflammation : la révolution microbienne. *Ann dermatol venerol* (2014) 142, S13-S17.
162. Hanski I. et al. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:8334-9.
163. Gueniche A. et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol* 2008;159:1357-63.
164. Volz T. et al. Nonpathogenic bacteria alleviating atopic dermatitis inflammation induce IL-10-producing dendritic cells and regulatory Tr1 cells. *J Invest Dermatol* 2014;134:96-104.
165. Nakatsuji T. et al. Dermatological therapy by topical application of non-pathogenic bacteria. *J Invest Dermatol* 2014;134:11-4.
166. Dominguez-Bello M.G et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; 107 : 11971-11975
167. Arumugam M. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011 ; 473 : 174-516.
168. Papathoma et al. Cesarean section delivery and development of food allergy and atopic dermatitis in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:419-424.
169. Bager P. et al. Mode of delivery and risk of allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003 Jan;111(1):51-6.
170. Xu B. et al. Caesarean section and risk of asthma and allergy in adulthood. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:732-3.
171. McKeever TM. et al. Mode of delivery and risk of developing allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:800-2
172. Montgomery SM. et al. The initial care of newborn infants and subsequent hay fever. *Allergy* 2000;55:916-22.
173. Brandão et al. Increased risk of allergic rhinitis among children delivered by cesarean section: a cross-sectional study nested in a birth cohort. *BMC Pediatrics* 2016 16:57.
174. Pistiner M. et al. Birth by caesarean section, allergic rhinitis, and allergic sensitization among children with a parental history of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:274–9.
175. Salam MT, Margolis HG, McConnell R. Mode of delivery is associated with asthma and allergy occurrences in children. *Ann Epidemiol* 2006;16:341–6.
176. Tollanes et al. Cesarean Section and Risk of Severe Childhood Asthma: A Population-Based Cohort Study. *J Pediatr* 2008 Jul;153(1):112-6.
177. Bisgaard H. et al. Risk of Asthma from Cesarean Delivery Depends on Membrane Rupture. *J Pediatr* 2016;171:38-42.
178. Kristensen K. et al. Cesarean section and disease associated with immune function. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:587-90.
179. Huang L. et al. Is elective cesarean section associated with a higher risk of asthma? A meta-analysis. *J Asthma*. 2015 Feb;52(1):16-25.
180. Maitra A. et al. Mode of delivery is not associated with asthma or atopy in childhood. *Clin Exp Allergy*. 2004 Sep;34(9):1349-55.
181. Ly et al. Mode of delivery and cord blood cytokines: a birth cohort study. *Clin Mol Allergy*. 2006 Sep 26;4:13.
182. Dominguez-Bello MG. et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med* 2016 Mar; 22(3): 250–253.

183. Jost T. et al. Vertical mother-neonate transfer of maternal gut bacteria via breastfeeding. *Environ Microbiol.* 2014 Sep;16(9):2891-904.
184. Fernández L. et al. The human milk microbiota: Origin and potential roles in health and disease. *Pharmacological Research* 69 (2013) 1–10.
185. Hinde K., Lewis Z.T. Mother's littlest helpers. *Science* 2015 ; 348 : 1427-28.
186. Julia V. et al. The impact of diet on asthma and allergic diseases. *Nat Rev Immunol* **15**, 308–322 (2015).
187. Macchiaverni P. et al. L'allaitement maternel peut-il prévenir les maladies allergiques par l'induction de tolérance orale ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 52 (2012) 489-495.
188. Verhasselt V. Neonatal tolerance under breastfeeding influence. *Curr. Opin. Immunol.* 22, 623–630 (2010).
189. Verhasselt, V. et al. Breast milk-mediated transfer of an antigen induces tolerance and protection from allergic asthma. *Nature Med.* **14**, 170–175 (2008).
190. MARTEL, OJCIUS, CHANG, KO, LAI, YOUNG, « **MICROBIOME ET SANTÉ** », *Encyclopædia Universalis* [en ligne], consulté le 26/02/2017.
191. Marsland B.J. et al. Lung microbiota promotes tolerance to allergens in neonates via PD-L1. *Nat Med* **20**, 642–647 (2014).
192. Marsland B, Salami O. Microbiome influences on allergy in mice and humans. *Curr Opin Immunol* 2015, 36:94–100.
193. Strachan DP. Household size. *Br Med J* 1989;299:1259-60.
194. Mutius E. et al. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 2010 Dec;10(12):861-8.
195. Riedler et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001 Oct 6;358(9288):1129-33.
196. Alfvén et al. Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle-the PARSIFAL study. *Allergy*. 2006 Apr;61(4):414-21.
197. Waser et al. Inverse association of farm milk consumption with asthma and allergy in rural and suburban populations across Europe. *Clin Exp Allergy* 2007 May;37(5):661-70.
198. Ege M.J. et al. Not all farming environments protect against the development of asthma and wheeze in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* **119**, 1140–1147 (2007).
199. Riedler J. et al. Early life exposure to farming environment is essential for protection against the development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* **358**, 1129–1133 (2001).
200. Pfefferle P. I. et al. Cord blood cytokines are modulated by maternal farming activities and consumption of farm dairy products during pregnancy: the PASTURE Study. *J. Allergy Clin. Immunol.* **125**, 108–115 e1–3 (2010).
201. Perkin M.R., Strachan D.P. Which aspects of the farming lifestyle explain the inverse association with childhood allergy? *J. Allergy Clin. Immunol.* **117**, 1374–1381 (2006)
202. Lluís et al. Increased regulatory T-cell numbers are associated with farm milk exposure and lower atopic sensitization and asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Feb;133(2):551-9.
203. Flostrup et al. Allergic diseases and sensitization in Steiner school children. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Jan; 117(1):59-66.
204. Vuitton D.-A., Dalphin J.-C. Hygiène et allergie : les micro-organismes des fermes sont-ils protecteurs ? *Journal de Mycologie Médicale* 16 (2006) 220-238.
205. von Mutius E et al. Skin test reactivity and number of siblings. *Br Med J* 1994;308:692-5.
206. Strachan DP et al. Family structure, neonatal infection and hay fever in adolescence. *Arch Dis Child* 1996;74:422-6.
207. Matricardi PM. et al. Sibship size, birth order and atopy in 11,371 Italian young men. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:439-44.
208. Jarvis D. et al. The association of family size with atopy and atopic diseases. *Clin Exp Allergy* 1997;27:240-5.
209. Svanes C. et al. Childhood environment and adult atopy : results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:415-20.
210. Svanes C. et al. Early exposure to children in family and day care as related to adult asthma and hay fever: results from the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax* 2002; 57:945-50.
211. Alm B. et al. Antibiotics in the first week of life is a risk factor for allergic rhinitis at school age. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 468–472.
212. Cohet C. et al. Infections, medication use, and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema in childhood. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58: 852-7.
213. Mullooly JP. et al. Vaccines, antibiotics and atopy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007 Mar;16(3):275-88.
214. Clare E.N. Mills et al. Impact of food processing on the structural and allergenic properties of food allergens. *Mol. Nutr. Food Res.* 2009, 53, 963 – 969.



215. Paschke A. Aspects of food processing and its effect on allergen structure. *Mol. Nutr. Food Res.* 2009, 53, 959 – 962.
216. Codreanu-Morel F. Les allergènes transformés: exemples des isolats de blé. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 52 (2012) 138-140.
217. AFSSA. Allergies alimentaires : état des lieux et propositions d'orientations 2002 [en ligne]. Disponible sur <http://www.mangerbouger.fr/pro/IMG/pdf/AfssaAllergies.pdf>, consulté le 03/03/17.
218. Sathe S.K., Sharma G.M. Effects of food processing on food allergens. *Mol. Nutr. Food Res.* 2009, 53, 970 – 978.
219. Dutau G. Le risque allergique des produits diététiques et médicinaux. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 44 (2004) 634-645.
220. Malandain H., Lavaud F. Allergénicité des protéines de défense végétales. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 44 (2004) 469-475.
221. Armantia A. et al. Enhancement of tomato allergenicity after treatment with plant hormones. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003;31(1):44-6.
222. Sinha M. et al. Current Overview of Allergens of Plant Pathogenesis Related Protein Families. *The Scientific World Journal* Vol 2014, Article ID 543195, 19p.
223. Moneret-Vautrin A. Les plantes transgéniques (OGM végétaux) : connaissances et inconnues sur les risques d'allergénicité. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 46 (2006) 85-91.
224. AFSSA. Allergies alimentaires: les plantes génétiquement modifiées ont-elles un impact ? Juin 2006 [en ligne]. Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/system/files/PASER-QR-OGMAA.pdf>, consulté le 03/03/17.
225. Chatzi L. et al. Protective effect of fruits, vegetables and the Mediterranean diet on asthma and allergies among children in Crete. *Thorax* 2007 Aug;62(8):677-83.
226. Netting M.J. et al. Does maternal diet during pregnancy and lactation affect outcomes in offspring? A systematic review of food-based approaches. *Nutrition* 30, 1225–1241 (2014).
227. Impact de l'alimentation sur les maladies pulmonaires. *Journal de pédiatrie et de puériculture* (2008) 21, 110-112.
228. Black P.N., Sharpe S. Dietary fat and asthma: is there a connection? *Eur Respir J* 1997; 10: 6-12.
229. Li J. et al. Dietary medium-chain triglycerides promote oral allergic sensitization and orally induced anaphylaxis to peanut protein in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 131, 442–450 (2013).
230. Nurmatov U., Devereux G., Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 127, 724–733.e30 (2011).
231. Beuther D. A., Sutherland E. R. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 175, 661–666 (2007).
232. Jones AP. et al. Vitamin D and Allergic Disease: Sunlight at the End of the Tunnel? *Nutrients* 2012, 4, 13-28.
233. Avenel-Audran M. Sunscreen products: finding the allergen... *Eur J Dermatol* 2010; 20 (2): 161-6.)
234. Tonnel AB. Lumière, vitamine D et allergie. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 56(2016)196-198.
235. Dutau G, Lavaud F. Vitamine D, immunité, asthme et symptômes d'atopie. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 52(2012) S10-S18.
236. Sharief et al. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:1195-202.
237. Sidbury R. et al. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *The British journal of dermatology.* 2008; 159:245–7.
238. Allen et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Apr;131(4):1109-16.
239. Osborne et al. Prevalence of eczema and food allergy is associated with latitude in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2012 Mar;129(3):865-7.
240. Vitamine D and food allergy. Australian Allergy Center [en ligne]. Disponible sur <http://www.australianallergycentre.com.au/the-new-link-between-vitamin-d-and-food-allergy/>, consulté le 10/03/2017.
241. Bunyavanich S. et al. Prenatal, perinatal, and childhood vitamin D exposure and their association with childhood allergic rhinitis and allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1063-70.
242. Erkkola et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy* 2009 Jun;39(6):875-82.
243. Wegienka et al. Association between vitamin D levels and allergy-related outcomes vary by race and other factors. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1309-14.
244. Baïz et al. Cord serum 25-hydroxyvitamin D and risk of early childhood transient wheezing and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 147-53.
245. Amestegani M. et al. Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study. *J Drugs Dermatol* 2012;11:327-30.



246. Juchet A. et al. Diversification alimentaire chez l'enfant : quoi de neuf ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 54 (2014) 462-468.
247. Turck D et al. Diversification alimentaire : évolution des concepts et recommandations. *Archives de Pédiatrie* 2015 ; 22 :457-460.
248. Lemale J. Diversification alimentaire. *EMC – Traité de médecine Akos* 2015 ;10(2) :1-8 [Article 8-0308].
249. [en ligne] Disponible sur <http://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/espace-patients-parents-famille/actualites/la-diversification-alimentaire-du-bebe-par-le-dr-j-robert>, consulté le 12/03/2017.
250. EAT study [en ligne] Disponible sur <http://www.eatstudy.co.uk/>, consulté le 12/03/2017.
251. LEAP study [en ligne] Disponible sur <http://www.leapstudy.com/leap-study-results#>, consulté le 12/03/2017.
252. Jill A. Poole et al. Timing of Initial Exposure to Cereal Grains and the Risk of Wheat Allergy. *Pediatrics* 2006 ; 117 : 2175-2182.
253. Bright I. Nwaru et al. Age at the Introduction of Solid Foods During the First Year and Allergic Sensitization at Age 5 Years. *Pediatrics* 2010;125;50.
254. Du Toit et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:984-91.
255. Du Toit et al. Randomized Trial of Peanut Consumption in Infants at Risk for Peanut Allergy. *N Engl J Med* 2015; 372:803-813.
256. Koplin JJ et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:807-13.
257. Du Toit et al. Effect of Avoidance on Peanut Allergy after Early Peanut Consumption. *N Engl J Med* 2016; 374:1435-1443
258. Togias A. et al. Addendum guidelines for the prevention of peanut allergy in the United States: Report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:29-44.
259. Fewtrell et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *JPGN* 2017;64: 119–132.
260. Konradsen JR. et al. Severe childhood asthma and allergy to furry animals: Refined assessment using molecular-based allergy diagnostics. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 187–192.
261. Jon R. Konradsen et al. Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:616-25.
262. Pet allergy [en ligne]. Disponible sur <http://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/allergies/pet-allergy>, consulté le 15/03/2017.
263. Enquête FACCO/TNS Sofres 2014 [en ligne]. Disponible sur [http://www.facco.fr/IMG/pdf/PAFF2014\\_-\\_communiqu%C3%A9\\_de\\_presse.pdf](http://www.facco.fr/IMG/pdf/PAFF2014_-_communiqu%C3%A9_de_presse.pdf), consulté le 15/03/2017.
264. FEDIAF Facts & Figures 2014 [en ligne]. Disponible sur <http://www.fediaf.org/facts-figures/>, consulté le 15/03/2017.
265. Díaz-Perales A, González-de-Olano D, Pérez-Gordo M and Pastor-Vargas C (2013) Allergy to uncommon pets: new allergies but the same allergens. *Front. Immunol.* 4:492.
266. Pecquet C. New pets and allergies. *Eur J Dermatol* 2012; 22(1): 14-22.
267. Ranaivojoana M. Qu'est-ce qu'un nouvel animal de compagnie ou NAC ? *Actualités pharmaceutiques* n°520, novembre 2012.
268. Brajon D. et al. Nouveaux animaux de compagnie, allergènes et dermatoses allergiques. *Ann dermatol venerol* (2014) 141, 581—587.
269. Just J. Pollution et genèse de l'asthme, expérience des cohortes néonatales. *Rev Mal Respir Actual* 2010 ;2 :412-415.
270. Pénard-Morand C. et al. Maladies allergiques respiratoires et pollution atmosphérique extérieure. *Rev Mal Respir* 2008 ;25 :1013-26.
271. Charpin D. et al. La pollution atmosphérique et ses effets sur la santé respiratoire. Document d'experts du groupe pathologies pulmonaires professionnelles environnementales et iatrogéniques (PAPPEI) de la Société de pneumologie de langue française (SPLF). *Rev Mal Respir* 2016 ;33 :484-508.
272. von Mutius E. et al. Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany: a descriptive comparison. *BMJ* 1992;305:1395-9.
273. von Mutius E. et al. Prevalence on asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:358-64.
274. von Mutius E. et al. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998;351:862-6.
275. Pénard-Morand C. et al. Long-term exposure to background air pollution related to respiratory and allergic health in schoolchildren. *Clin Exp Allergy* 2005 Oct;35(10):1279-87.
276. Pénard-Morand C. Long-term exposure to close-proximity air pollution and asthma and allergies in urban children. *Eur Respir J* 2010; 36: 33–40

277. Annesi-Maesano I et al. Residential proximity fine particles related to allergic sensitisation and asthma in primary school children. *Respir Med.* 2007 Aug;101(8):1721-9. Epub 2007 Apr 17.)
278. Pascal M. et al. Assessing the public health impacts of urban air pollution in 25 European cities: results of the Aphekom project. *Sci Total Environ.* 2013 Apr 1;449:390-400.
279. M. Brauer et al. Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. *Eur Respir J* 2007; 29: 879–888.
280. Diaz-Sanchez D. et al. Nasal challenge with diesel exhaust particles can induce sensitization to a neoallergen in the human mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1183-8.
281. Chang Y. et al. Diesel exhaust exposure favors TH2 cell recruitment in nonatopic subjects by differentially regulating chemokine production. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 354-60.
282. De Blay et al. Asthme, allergie et polluants de l'habitat (à l'exception du tabac). *Rev Fr Allergol Immunol Clin* (2000) **40**(2), 193-215.
283. Guilleminault L. et al. La saisonnalité dans l'asthme : causes et approches thérapeutiques. *Presse Med.* 2016 ;45 :1005-1018.
284. Plé C. et al. Pollution environnementale et allergie : mécanismes immunologiques. *Rev Pneumol Clin* 2013 ;69 : 18-25.
285. ANSES. État des connaissances sur l'impact sanitaire lié à l'exposition de la population générale aux pollens présents dans l'air ambiant, Janvier 2014 [en ligne]. Disponible sur [www.anses.fr](http://www.anses.fr), consulté le 20/03/17.
286. Masuch et al. Ozone increases group 5 allergens content of *Lolium perenne*. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1997, **52**(8), 874-875.
287. Armentia A. et al. Is *Lolium* pollen from an urban environment more allergenic than rural pollen? *Allergologia et Immunopathologia* 2002;**30**(4), 218-224.
288. Suárez-Cervera M. et al. Effects of air pollution on Cup 3 allergen in *Cupressus arizonica* pollen grains. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* **101**(1), 57-66.
289. Ghiani A. et al. Ragweed pollen collected along high-traffic roads shows a higher allergenicity than pollen sampled in vegetated areas. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012, **67**(7), 887-894.
290. Besancenot J. P., Thibaudon M. Changement climatique et pollinisation. *Rev Mal Respir* (2012) 29, 1238-1253.
291. Pollution de l'air et changement climatique [en ligne]. Disponible sur <http://www.meteofrance.fr/actualites/43586302-pollution-de-l-air-et-changement-climatique>, consulté le 21/03/17.
292. Hamaoui-Laguel L. et al. Effects of climate change and seed dispersal on airborne ragweed pollen loads in Europe. *Nature Climate Change* **5**, 766–771 (2015).
293. Anses. Qualité de l'air intérieur [en ligne]. Disponible sur [www.anses.fr/fr/content/qualité-de-l-air-intérieur](http://www.anses.fr/fr/content/qualité-de-l-air-intérieur), consulté sur 19/03/17.
294. Inpes [en ligne]. Disponible sur [http://www.prevention-maison.fr/pollution/pdf/guide\\_pollution.pdf](http://www.prevention-maison.fr/pollution/pdf/guide_pollution.pdf), consulté le 22/03/17.
295. Santé publique France [en ligne]. Disponible sur <http://www.prevention-maison.fr/pollution/#/home>, consulté le 19/03/17.
296. Dassonville C. et al. Pollutions à l'intérieur des espaces clos : sources, niveaux et impact sanitaire. Volet 2 : polluants chimiques. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 2014 ;75 :594-606.
297. Grimaldi F. et al. Polluants de l'air intérieur. *Revue Francophone des Laboratoires*, mars 2006, n°380.
298. Wang XD. et al. An increased prevalence of self-reported allergic rhinitis in major Chinese cities from 2005 to 2011. *Allergy* 2016; 71: 1170–1180.
299. Inpes - Santé publique France [en ligne]. Disponible sur <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/tabac/tabac-composition.asp>, consulté le 24/03/17.
300. Tscopoulos A. Tabac et sensibilisation allergique : les mécanismes impliqués. Anses, bulletin de veille scientifique, novembre 2010 [en ligne]. Disponible sur <http://bvs.mag.anses.fr/sites/default/files/BVS-mg-011-TSICOPOULOS.pdf>, consulté le 24/03/17.
301. Labbé A., Labbé J. P. Tabagisme passif chez l'enfant. *EMC-Pédiatrie* 2014 ;9(1) :1-9[Article 4-069-C-50].
302. Weisse K. et al. The LINA Cohort: Indoor Chemical Exposure, Circulating Eosinophil/Basophil (Eo/B) Progenitors and Early Life Skin Manifestations. *Clin Exp Allergy* 42 (9), 1337-1346.
303. Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI) [en ligne]. Disponible sur [www.oqai.fr](http://www.oqai.fr), consulté le 25/03/17.
304. Charpentier C. Asthme et tabac. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 56 (2016) 165-168.
305. Annesi-Maesano I. et al. Poor air quality in classrooms related to asthma and rhinitis in primary schoolchildren of the French 6 Cities Study. *Thorax* 2012;67:682-688.
306. Pollution de l'air intérieur : quel potentiel d'épuration par les plantes ? Bulletin de l'OQAI n°2, Juin 2010 [en ligne]. Disponible sur [www.oqai.fr](http://www.oqai.fr), consulté le 23/03/17.

307. Reboux G. et al. Moisissures et habitat : risques pour la santé et espèces impliquées. *Rev Mal Respir.* 2011 ; 27/2-169-179.
308. Mitha N. et al. Pollution de l'air intérieur et asthme chez l'adulte. *Rev Mal Respir* (2013) 30, 374-413.
309. Dassonville C. et al. Pollutions à l'intérieur des espaces clos : sources, niveaux et impact sanitaire. Volet 1 : contaminants biologiques. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 2014 ; 75 :433-441.
310. HAS. Education thérapeutique du patient asthmatique (adulte et adolescent) –Recommandations, Juin 2001 [en ligne]. Disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr), consulté le 30/03/17.
311. Galera C., Demoly P. Stratégies thérapeutiques dans l'allergie aux acariens. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 53 (2013) S59-S64.
312. Aubert H., Barbarot S. Non-adhésion et corticothérapie. *Ann dermatol venerol* (2012) 139, S7-S12.
313. [en ligne]. Disponible sur <http://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/traitements-et-conseils/lutilisation-des-dermocorticoïdes>, consulté le 31/03/17.
314. [en ligne]. Disponible sur <http://allergiesrespiratoiresagir.org/conseils/generalites/>, consulté le 31/03/03.
315. [en ligne]. Disponible sur <http://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/traitements-et-conseils/les-conseils-au-quotidien/lhygiene-et-lhydratation>, consulté le 31/03/17.
316. [en ligne]. Disponible sur <http://www.avenecenter.com>, consulté le 25/04/17.
317. Guide du curiste 2017 Station thermale Avène [en ligne]. Disponible sur [http://www.avenecenter.com/sites/default/files/guide\\_du\\_curiste-2017-web.pdf](http://www.avenecenter.com/sites/default/files/guide_du_curiste-2017-web.pdf), consulté le 25/04/17.
318. Thermalisme et santé publique : vers de nouvelles convergences (Livre blanc). Edité par le Conseil National des Exploitants thermaux (février 2008) [en ligne]. Disponible sur <http://www.afreth.org/LBlanc.pdf>, consulté le 25/04/17.
319. Guide des bonnes pratiques thermales. Syndicat national des médecins des stations thermales, marines et climatiques de France. *Press therm climat* 2004;141:101-143.
320. Traissac L. et al. Crénothérapie en oto-rhino-laryngologie. *Encycl Méd Chir, Oto-rhino-laryngologie*, 20-900-A-10, 2002, 11p.
321. L'asthme général et infantile [en ligne]. Disponible sur <http://www.medicinethermale.fr/espace-medecins/les-pathologies/l-asthme-general-et-infantile>, consulté le 25/04/17.
322. Courty G., Fourot-Bauzon M. Voies respiratoires - bronches. *Press therm climat* 2000; 137: 25-30.
323. Eap R. Voies respiratoires - ORL. *Press therm clima* 2000; 137: 31-39.
324. Les stations thermales françaises [en ligne]. Disponible sur <http://www.medicinethermale.fr/>, consulté le 25/04/17.
325. [en ligne]. Disponible sur <http://www.aquamania.net/thermalisme-classification.htm>, consulté le 25/04/17.
326. L'eczéma de l'enfant [en ligne]. Disponible sur <http://www.medicinethermale.fr/espace-medecins/les-pathologies/l-eczema-de-l-enfant>, consulté le 25/04/17.
327. Clinical efficacy of Avène hydrotherapy measured in a large cohort of more than 10,000 atopic or psoriatic patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011 Feb; 25 Suppl 1:30-4.

## ANNEXE 1

Photo

CARTE D'ALLERGIQUE ALIMENTAIRE

Nom : .....

Prénom : .....

Date de naissance : .....

Adresse : .....

Tél. : .....

Personne à prévenir en cas d'hospitalisation

Mon Médecin traitant

Numéro d'Urgence : 15 ou 112 du portable

MES ALLERGÈNES

- ☐ Céréales contenant du gluten (blé, seigle, orge, avoine, épeautre, kamuts et produits à base de céréales)
- ☐ Crustacés et produits à base de crustacés
- ☐ Œufs et produits à base d'œuf
- ☐ Poissons et produits à base de poisson
- ☐ Arachide et produits à base d'arachide
- ☐ Soja et produits à base de soja
- ☐ Lait (vache, chèvre, brebis) et produits laitiers (y compris lactose)
- ☐ Fruits à coques (amandes, noisettes, noix, noix de cajou, noix de pécan, noix du Brésil, noix de macadamia, noix du Queensland, pistaches)
- ☐ Céleri et produits à base de céleri
- ☐ Moutarde et produits à base de moutarde
- ☐ Dioxyde de soufre et sulfites en concentration de plus de 10 mg/kg ou 10 mg/l (exprimés en SO<sub>2</sub>)
- ☐ Lupin et produits à base de lupin
- ☐ Mollusques et produits à base de mollusques
- ☐ Graines de sésame et produits à base de sésame
- ☐ .....

MALADIES ASSOCIÉES

- ☐ Asthme
- ☐ Autres : .....

MA TROUSSE D'URGENCE (à porter sur moi)

•

•

•

•

MON PROTOCOLE D'URGENCE (à remplir avec mon médecin)

•

•

•

•

ANAPEN Mode d'emploi






1. Enlevez le bouchon noir protecteur de l'aiguille. Ce bouchon est fixé à une gaine grise protégeant l'aiguille et son retrait peut nécessiter une force raisonnable.

2. Enlevez le bouchon noir de sécurité recouvrant le bouton rouge déclencheur d'injection.

3. Appuyez l'extrémité ouverte (contenant l'aiguille) sur la face externe de la cuisse. L'injection peut être effectuée à travers un vêtement léger.

4. Appuyez sur le bouton rouge déclencheur de façon à entendre un « clic ». Maintenez en position pendant 10 secondes. Retirez lentement et massez légèrement le site d'injection.

EPIPEN Mode d'emploi




1. Tenez l'auto-injecteur fermement, le bout orange pointant vers le bas. Enlevez le bouchon de sécurité bleu en le tirant tout droit. Ne pas le plier ni le tordre.

2. Orientez la pointe orange vers la face extérieure de la cuisse (à environ 10 cm). En position perpendiculaire à la cuisse, enfoncez fermement la pointe orange dans la cuisse jusqu'à ce que vous entendiez un « clic ». Il n'y a pas besoin d'appuyer sur un bouton pour administrer le produit. L'administration peut être effectuée à travers un vêtement.

3. Maintenez l'auto-injecteur sur la cuisse pendant 10 secondes. Retirez l'auto-injecteur, puis massez l'endroit de l'injection. L'injection est terminée : la fenêtre d'observation située sur le corps de l'auto-injecteur apparaît foncée.

JEXT Mode d'emploi




1. Prenez le stylo JEXT dans votre main dominante (celle que vous utilisez pour écrire) avec votre pouce le plus près possible du bouchon jaune.

2. Retirez le bouchon jaune avec l'autre main.




3. Placez l'extrémité noire du stylo injecteur contre la face extérieure de votre cuisse, tenir l'injecteur à angle droit de la cuisse (environ 90°).

4. Pressez fermement l'extrémité noire contre l'extérieur de votre cuisse jusqu'à ce que vous entendiez le clic confirmant le début de l'injection, maintenez-le en position. Tenez fermement l'injecteur en place contre la cuisse pendant 10 secondes (compter lentement), puis retirez.



5. Massez la zone d'injection pendant 10 secondes. Recherchez immédiatement une aide médicale.

Après toute injection d'adrénaline, une prise en charge médicale immédiate est nécessaire.



Pour plus d'informations

N° Vert 0 800 19 20 21

APPEL GRATUIT DEPUIS UN POSTE FIXE

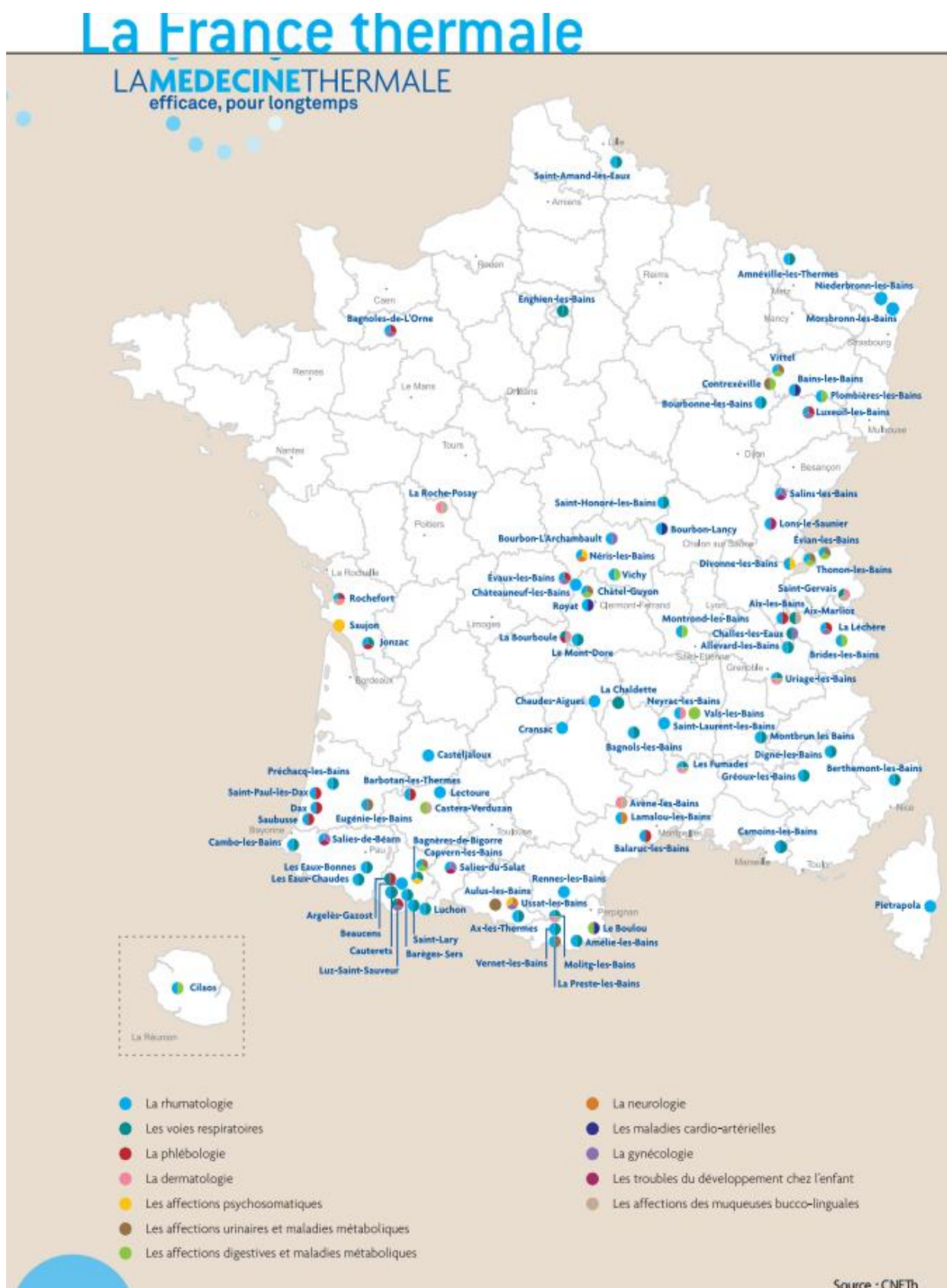
[www.asthme-allergies.org](http://www.asthme-allergies.org)

Réalisé grâce au soutien de la Fondation Stallergenes



### Carte d'allergique alimentaire (Asthme et Allergies). (2)

## ANNEXE 2



**Stations thermales en France. (324)**