

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**

**UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année 2022

N° 40

**THÈSE D'EXERCICE**

**pour le**

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

**VATAIRE Guillaume**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE VENDREDI 1ER JUILLET 2022

# La place du pharmacien d'officine dans la prise en charge des allergies

JURY

Président : Mme DENEVAULT-SABOURIN Caroline, Pharmacien, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie - TOURS

Membres :

Mme GLEVAREC Gaëlle, Pharmacien, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie - TOURS

Mme DEPIGNY Marie, Pharmacien d'officine - BOURGES

M. MICAUX Thomas, Pharmacien d'officine - TOURS



**ANNEE : 2021 - 2022**

**Directrice : Pr Véronique MAUPOIL**

**Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS**

**Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN**

### ENSEIGNANTS

#### **12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ**

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAIE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

#### **7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS**

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

#### **2 PROFESSEURS ÉMERITES**

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

#### **37 MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAIE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE



JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

## 2 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

## 2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

## 1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HILALI	Soukaïna	PHARMACOGNOSIE
--------	----------	----------------

## 1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

## 3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE





## **SERMENT DE GALIEN**

*En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

*Date : 01/07/2022*

*L'étudiant*

*M VATAIRE Guillaume*

*Le Doyen de la Faculté*

*Professeur Véronique Maupoil*



## **Remerciements**

À mon **président de jury**,

**Madame DENEVAULT-SABOURIN Caroline,**  
**Pharmacien et maître de conférences à la faculté de pharmacie de Tours.**

*Pour le plaisir et l'honneur que vous m'avez fait de présider le jury de cette thèse.  
Vous trouverez dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance.  
Sincères remerciements.*

À ma **directrice de thèse**,

**Madame GLEVAREC Gaëlle,**  
**Pharmacien et maître de conférences à la faculté de pharmacie de Tours.**

*Pour la direction de cette thèse.  
Je te remercie pour ta disponibilité, ta réactivité, tes conseils, ta bienveillance et tes encouragements tout au long de ce travail.  
Je t'en suis sincèrement reconnaissant.*

Aux **membres de mon jury**,

**Madame DEPIGNY Marie,**  
**Pharmacien d'officine à Bourges.**

*Pour accepter de juger mon travail.  
Je te remercie pour les connaissances que tu m'as transmises au cours de mes années d'études et de ces années de travail ensemble.  
Merci pour ton soutien en toutes circonstances.*

**Monsieur MICAUX Thomas,**  
**Pharmacien d'officine à Tours.**

*Pour avoir aimablement accepté de participer à ce jury.  
Merci pour ton soutien et pour ton amitié durant toutes ces années.*



Je tiens également à adresser mes remerciements,

**À mes parents, à ma soeur et plus généralement à ma famille,**

*Merci pour votre soutien et votre présence durant toutes ces années qui n'ont pas toujours été faciles. Merci de vos encouragements et d'avoir cru en moi en toutes circonstances. Je n'en serais pas là aujourd'hui sans vous.*

**À Léna,**

*Pour ton soutien indéfectible, ton amour infaillible et ta présence au quotidien, dans les bons comme les mauvais moments. Merci pour ce que tu m'apportes chaque jour.*

**À mes amis,**

*Pour votre aide, votre écoute et tous les moments partagés durant toutes ces années d'études, et parfois même avant. Merci à tous pour votre bonne humeur.*

**À l'équipe du service d'allergologie du CHU Bretonneau à Tours,**

*Pour m'avoir accueilli et transmis leurs connaissances et leurs savoirs lors de mon stage hospitalier.*

**À l'équipe de la Pharmacie du Progrès**  
et plus particulièrement à **Monsieur COSTA Alain,**

*Merci pour m'avoir laissé ma chance dès le début de mes études et pour la confiance accordée au cours de ces années. À tous, merci pour votre gentillesse ainsi que pour les moments passés ensemble. Bonne continuation à toute l'équipe dans votre nouvelle aventure. À Monsieur Alain COSTA, je vous souhaite le meilleur pour votre retraite.*

**À Monsieur NORMAND Sébastien et Madame NORMAND Alexia,**

*Merci pour la confiance aveugle que vous m'accordez quotidiennement à la pharmacie. Je vous remercie pour votre formation, votre soutien et votre patience depuis bientôt deux ans.*



# **Table des matières**

	1
	3
<b>Liste des abréviations</b>	6
<b>Liste des tableaux</b>	12
<b>Introduction</b>	14
<b><u>PARTIE 1 : Physiopathologie de l'allergie</u></b>	15
1.1. Réaction allergique	15
1.1.1. Phase de sensibilisation	16
1.1.2. Phase effectrice	16
1.2. Différences entre allergie et intolérance	18
1.3. Rôle de l'allaitement et de la diversification alimentaire	19
1.4. Rôle du microbiote intestinal	20
1.5. Hypothèses expliquant l'augmentation des allergies	21
<b><u>PARTIE 2 : Diagnostic des allergies</u></b>	23
2.1. Prick-test	23
2.1.1. Principe du prick-test	24
2.1.2. Résultats du prick-test	25
2.1.3. Facteurs influençant les résultats des tests	25
2.2. Intradermoréaction (IDR)	26
2.2.1. Principe de l'intradermoréaction	26
2.2.2. Résultats de l'intradermoréaction	26
2.2.3. Facteurs influençant les résultats des tests	27
2.3. Patch-test	27
2.3.1. Principe du patch-test	27
2.3.2. Résultats du patch-test	28
2.3.3. Facteurs influençant les résultats des tests	29
2.4. Test de provocation orale (TPO)	29
2.4.1. Principe du test de provocation orale	29
2.4.2. Résultats du test de provocation orale	30
2.4.3. Facteurs influençant les résultats des tests	30
2.4.4. Autres tests de provocation	31
2.5. Examens biologiques	32
2.5.1. Dosage des immunoglobulines E (IgE)	32
2.5.2. Test d'activation des basophiles (TAB)	33
2.5.3. Dosage de l'histamine et de la tryptase	33
2.6. Médicaments influençant les tests diagnostiques	34



<b><u>PARTIE 3 : Différents types d'allergies</u></b>	37
3.1. Allergies respiratoires	37
3.1.1. Pollens	37
3.1.2. Moisissures	46
3.1.3. Acariens	50
3.1.4. Animaux	52
3.2. Allergies cutanées	55
3.2.1. Identification des allergènes	55
3.2.2. Allergènes professionnels	58
3.2.3. Produits hypoallergéniques	59
3.3. Allergies alimentaires	60
3.3.1. Fruits à coque	63
3.3.2. Arachide	66
3.3.3. Céréales contenant du gluten	69
3.3.4 Crustacés & Mollusques	71
3.3.5. Lait de vache	73
3.3.6. Céleri	77
3.3.7. Soja	77
3.3.8 Farine de lupin	79
3.3.9. Sésame	79
3.3.10. Œuf de poule	80
3.3.11. Poisson	82
3.3.12. Moutarde	84
3.3.13. Sulfites	85
3.4. Allergies médicamenteuses	88
3.4.1. Antibiotiques	89
3.4.2. Médicaments péri-opératoires	95
3.4.3. Produits de contraste	102
3.4.4. Anti-inflammatoires non-stéroïdiens	105
3.4.5. Vaccins	110
<b><u>PARTIE 4 : Traitements des allergies</u></b>	114
4.1. Antihistaminiques	119
4.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens	121
4.2.1. Glucocorticoïdes oraux	122
4.2.1. Glucocorticoïdes injectables	123
4.2.1. Glucocorticoïdes inhalés	123
4.2.1. Glucocorticoïdes nasaux	125
4.2.2. Dermocorticoïdes	125
4.3. Bronchodilatateurs	127
4.4. Antileucotriènes	131
4.5. Adrénaline	132



4.6. Traitements complémentaires	137
4.6.1. Inhibiteurs de la dégradation mastocytaire	137
4.6.2. Anticorps thérapeutiques	138
4.6.3. Photothérapie	141
4.6.4. Phytothérapie	143
4.6.5. Aromathérapie	144
4.7. Immunothérapie allergénique, ou désensibilisation	145
4.7.1. Voie sublinguale	147
4.7.2. Voie sous-cutanée	152
4.7.3. Voie orale	153
<b><u>Conclusion</u></b>	155
<b><u>Bibliographie</u></b>	157



## Liste des abréviations

AAAAI : *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*

AAIE : Allergie alimentaire induite par l'effort

ABPA : Aspergillose bronchopulmonaire allergique

AFLD : Agence française de lutte contre le dopage

AFPRAL : Association Française pour la Prévention des Allergies

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé

APLV : Allergies aux protéines du lait de vache

APSF : Association des Pollinarius Sentinelles® de France

APSI : Allergènes préparés spécialement pour les individus

CMEI : Conseillers médicaux en environnement intérieur

COX : Cyclo-oxygénase

CPA : Cellules présentatrices de l'antigène

EAACI-DAIG : European Academy of Allergy and Clinical Immunology - Drug Allergy Interest Group

EDNA : European Network of Drug Allergy

EMA : Agence Européenne du Médicament

ESCD : *European Society Contact Dermatitis*

ETP : Éducation thérapeutique du patient

FOS : Fructo-oligosaccharides

GERAP : Groupe d'étude des réactions anaphylactiques peropératoires

GFRUP : Groupe francophone de réanimation d'urgences pédiatriques

GOS : Galacto-oligosaccharides

HAS : Haute Autorité de Santé

HEPA : *High Efficiency Particulate Air*



HPPLV : Hydrolysats poussées de protéines du lait de vache

HSI : Hypersensibilité immédiate

ICDRG : *International Contact Dermatitis Research Group*

IDR : Intradermoréaction

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

IL-5 : Interleukine 5

IgE : Immunoglobuline de type E

IgG : Immunoglobuline de type G

INCI : *International nomenclature cosmetic ingredients*

IR : Indice de réactivité

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ITO : Immunothérapie par voie orale

LPPR : Liste de produits et des prestations remboursables

LTP : Protéines de transfert lipidique

MBT : Mercaptobenzothiazole

MCI : Méthylchloroisothiazolinone

MIT : Méthylisothiazolinone

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCG : Produits de contraste gadolinés

PCI : Produits de contraste iodés

PGE2 : Prostaglandine E<sub>2</sub>

PLP : Protéines liant la pénicilline

PNSE : Plans nationaux santé environnement

PPD : Paraphénylènediamine

PTBP : Résine 4-ter-butylphénol formaldéhyde

RAV : Réseau d'allergo-vigilance

RNSA : Réseau National de Surveillance Aérobiologique

SFAR : *Score For Allergic Rhinitis*

SFA : Société française d'allergologie



SFMU : Société française de médecine d'urgence

SP2A : Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie

TAB : Test d'activation des basophiles

TPB : Test de provocation bronchique

TPC : Test de provocation conjonctivale

TPIV : Test de provocation intraveineux

TPN : Test de provocation nasale

TPO : Test de provocation orale

VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde

XOS : Xylo-oligosaccharides

5-LO : 5-lipoxygénase



## **Liste des figures**

Figure 1 : Epidémiologie de l'allergie en France

Figure 2 : Classification des réactions d'hypersensibilité

Figure 3 : Réaction allergique médiée par les IgE

Figure 4 : Différents facteurs et leurs actions sur le microbiote intestinal et le risque de survenue d'allergies

Figure 5 : Procédure prick-test

Figure 6 : Procédure intradermoréaction

Figure 7 : Patch-test posé

Figure 8 : Activation des basophiles

Figure 9 : Biosynthèse des prostaglandines et leucotriènes

Figure 10 : Système Rénine-Angiotensine

Figure 11 : *Score For Allergic Rhinitis*

Figure 12 : Risque d'allergie d'exposition à différents pollens en 2019 selon le RNSA

Figure 13 : Capteur à pollen (Capteur Hirst)

Figure 14 : Fonctionnement de l'Association des Pollinariums Sentinelles® de France

Figure 15 : Surveillance des pollens en 2019 en France

Figure 16 : Etat des connaissances sur la répartition de l'Ambroisie à feuille d'armoise (*Ambrosia artemisiifolia* L.) en France entre 2000 et 2019

Figure 17 : Surveillance des moisissures en 2019 en France

Figure 18 : Nombre de cas d'anaphylaxies alimentaires sévères entre le 1er janvier 2002 et le 31 décembre 2017 selon le RAV

Figure 19 : Âge de survenue des cas d'anaphylaxies alimentaires sévères entre le 1er janvier 2002 et le 31 décembre 2017 selon le RAV

Figure 20 : Nombre et pourcentage des cas d'anaphylaxies alimentaires sévères dus aux quatorze allergènes à déclaration obligatoire, recensés par le RAV entre le 1er janvier 2002 et le 31 décembre 2017

Figure 21 : Nombre et pourcentage des cas d'anaphylaxie alimentaires sévères dus à des allergènes dont la déclaration n'est pas obligatoire, recensés par le RAV entre le 1er janvier 2002 et le 31 décembre 2017

Figure 22 : Classification botanique des fruits à coque

Figure 23a : Noix de cajou



Figure 23b : Pistache

Figure 23c : Noisette

Figure 23d : Amande

Figure 23e : Noix

Figure 23f : Noix du Brésil

Figure 23g : Noix de Macadamia

Figure 23h : Noix de pécan

Figure 24 : Algorithme de diagnostic de l'allergie à l'arachide

Figure 25 : Composition de la farine de blé

Figures 26 : Exemple d'hydrolysats poussés de protéines du lait de vache

Figures 27 : Exemple de formules d'acides aminés

Figures 28 : Exemple d'hydrolysats de protéines de riz

Figure 29 : Cycle de vie d'*Anisakis*

Figure 30 : Dépliant de l'AFPRAL "Accueillir l'enfant allergique à l'école"

Figures 31 : Structure chimique des  $\beta$ -lactamines

Figures 32 : Questionnaire ENDA/EAACI-DAIG

Figure 33 : Mécanisme d'action des AINS

Figure 34 : Synthèse de prostaglandines et de leucotriènes à partir de l'acide arachidonique

Figure 35 : Structure moléculaire du kétoprofène.

Figure 36 : Tableau des vaccinations de l'enfant et de l'adolescent (Version 2022)

Figure 37 : Flyer "Saison pollinique : les gestes à adopter" disponible sur le Cespharm

Figure 38 : Brochure "Allergie, j'agis !" de l'association Asthme & Allergies

Figure 39 : Principales classes thérapeutiques utilisées dans la prise en charge des allergies

Figure 40 : Exemple de dispositifs d'inhalation disponibles en officine.

Figure 41 : Exemple de vidéos Zéphir réalisées par la SPLF.

Figure 42 : Le Service sophia asthme développé par la Sécurité Sociale

Figure 43 : Application de téléphone Asthm'Activ



Figure 44 : Exemple d'utilisation de la chambre d'inhalation Babyhaler® d'après le Vidal®

Figure 45 : Dépliant de l'AFPRAL portant sur l'anaphylaxie, à destination des patients

Figure 46 : Utilisation des stylos injecteurs d'adrénaline

Figure 47 : Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence

Figure 48 : Mécanisme d'action de l'omalizumab

Figure 49 : Sites d'action du dupilumab

Figure 50 : Mécanisme d'action du mepolizumab

Figure 51 : Mécanisme d'action du benralizumab

Figure 52 : Cabine de photothérapie

Figure 53 : Dispositif de photothérapie intranasale Humer® Stop Allergies

Figure 54 : Mécanisme d'action de l'immunothérapie allergénique

Figures 55 : Spécialités d'immunothérapie allergénique disponibles en pharmacie

Figure 56 : Exemple de la chaîne de production d'APSI par le laboratoire ALK, de la réception de l'ordonnance à la livraison chez le patient.

Figure 57 : Exemple d'une alternative possible d'une phase initiale des extraits STALORAL® du laboratoire STALLERGENE.

Figure 58 : Exemple d'ordonnance fourni par le laboratoire STALLERGENE.

Figure 59 : Extrait de la brochure "Bidule l'acarien" destinée à l'enfant



## **Liste des tableaux**

Tableau I : Caractéristique de l'intoxication histaminique

Tableau II : Terminologie préconisée par l'ICDRG

Tableau III : Liste des pollens étudiés par les bulletins allergo-polliniques du RNSA

Tableau IV : Batterie standard européenne concernant les patch-tests

Tableau V : Liste des allergènes des fruits à coques retrouvés dans la littérature

Tableau VI : Liste des allergènes de l'arachide retrouvés dans la littérature

Tableau VII : Allergènes de la tropomyosine de différentes espèces de crustacés

Tableau VIII : Principales protéines du lait de vache et leurs allergènes correspondant

Tableau IX : Liste des allergènes du soja retrouvés dans la littérature

Tableau X : Liste des allergènes du sésame retrouvés dans la littérature

Tableau XI : Liste des allergènes de parvalbumines des principaux poissons consommés retrouvés dans la littérature

Tableau XII : Liste des allergènes de la moutarde retrouvés dans la littérature

Tableau XIII : Dénomination des sulfites selon la réglementation européenne

Tableau XIV : Teneur de différents aliments en sulfites

Tableau XV : Comparaison du coût du traitement (hors honoraires de dispensation) d'une pneumonie communautaire de l'adulte par CLAMOXYL® et par PYOSTACINE®

Tableau XVI : Comparaison du coût du traitement (hors honoraires de dispensation) d'exacerbation de bronchite chronique de l'adulte par CLAMOXYL® et par PYOSTACINE®

Tableau XVII : Principaux curares utilisés durant les anesthésies générales

Tableau XVIII : Exemples d'anesthésiques locaux fréquemment utilisés

Tableau XIX : Concentrations maximales non réactives pour les tests cutanés

Tableau XX : Structures et exemples de produits de contraste iodés

Tableau XXI : Structures des produits de contraste gadoliné disponible en France

Tableau XXII : Tableau des constituants des vaccins pouvant être responsables d'allergies selon Vaccination InfoService

Tableau XXIII : Action de l'histamine sur les différents organes en fonction des récepteurs impliqués



Tableau XXIV : Antihistaminiques anti-H1 utilisés en allergologie

Tableau XXV : Corticoïdes utilisés par voie inhalée

Tableau XXVI : Dermocorticoïdes disponibles en France d'après le VIDAL

Tableau XXVII : Bronchodilatateurs  $\beta$ 2-mimétiques utilisés dans l'asthme allergique

Tableau XXVIII : Probabilité d'une anaphylaxie en fonction des différentes situations cliniques

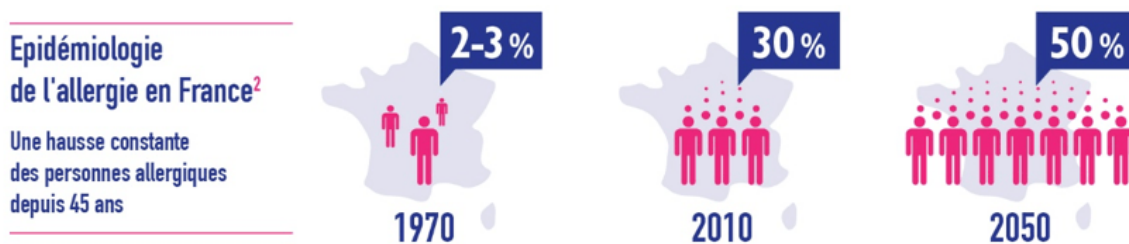
Tableau XXIX : Différents grades de la réaction anaphylactique selon Ring et Messmer selon le Dorosz Édition 2021

Tableau XXX : Spécialités à base de cromones disponibles en pharmacie



## Introduction

Les allergies constituent un véritable problème de santé publique. En France, on estime aujourd'hui qu'une personne sur trois est atteinte d'au moins une maladie allergique. Un chiffre qui peut paraître important, mais dont la tendance va à l'augmentation puisque l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime qu'une personne sur deux pourrait être atteinte d'une allergie en 2050 (**Figure 1**) (1), soit une multiplication par deux du nombre d'allergiques d'ici moins de trente ans. Il s'agit donc d'un problème majeur, au point même que l'OMS classe les maladies respiratoires chroniques au quatrième rang des maladies en termes de fréquence (derrière le cancer, les pathologies cardiovasculaires et le SIDA).



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

Si les maladies respiratoires chroniques englobent donc certaines formes d'allergies, comme l'asthme et la rhinite allergique, la diversité des manifestations des maladies allergiques complique la donne : il n'existe pas une allergie, mais des allergies. Chacune ayant ses propres caractéristiques : causes différentes, manifestations différentes, ressentis différents pour le patient... En apparence, qu'est ce qui rapproche une rhinite d'un eczéma de contact ? Une réaction aux piqûres d'abeilles d'une allergie alimentaire ? Peu de choses. Pourtant, il s'agit d'une même maladie qui présente, globalement, le même traitement.

Face à cette complexité des maladies allergiques, les patients ne sont pas toujours correctement informés. Si vous demandez à un patient diabétique de vous expliquer sa maladie, il saura vous donner des éléments de réponses (plus ou moins développés selon les patients) sur la physiopathologie, son traitement ou encore les conseils associés. Essayez de faire la même chose avec les patients allergiques et vous pourrez constater que seule une minorité d'entre eux sont correctement informés et conseillés. Tout le monde connaît l'allergie, mais personne ne sait ce qu'elle est.

Cette méconnaissance s'explique notamment par une faible démarche diagnostique. On estime que l'errance thérapeutique est d'en moyenne 7 ans avant qu'un patient ne consulte un allergologue (3). Or, plus le diagnostic est tardif, plus les formes sévères surviennent, notamment concernant la sphère respiratoire. Il est donc nécessaire que le pharmacien, professionnel de santé le plus facilement accessible pour le patient, s'implique davantage dans le parcours de soin de l'allergie.



## **PARTIE 1. Physiopathologie de l'allergie**

### **1.1. Réaction allergique**

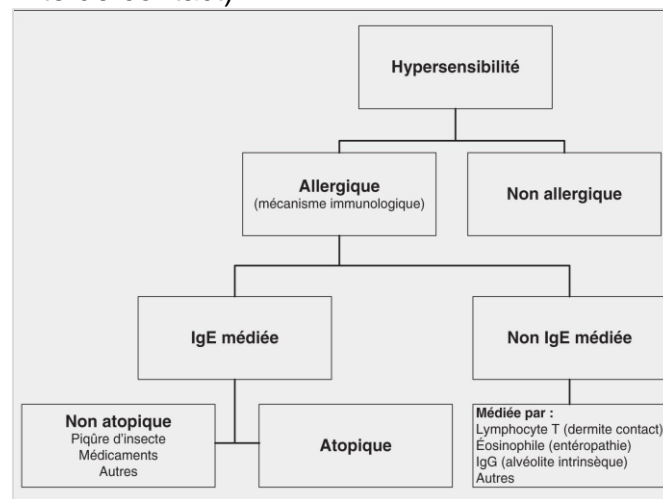
Notre système immunitaire a pour but de protéger notre organisme face aux dangers créés par des agents extérieurs (bactéries, virus, parasites). Parfois, ce système immunitaire va entraîner une réponse défavorable et inappropriée face à des antigènes communs de l'environnement : on parle alors d'hypersensibilité.

La plupart des allergies correspondent à une réaction d'hypersensibilité immédiate (HSI) (**Figure 2**) mettant en jeu la production d'immunoglobulines de type E (IgE) par le système immunitaire, en réponse à un antigène (alors appelé "allergène"). On parle ainsi de réaction IgE-dépendante ou IgE médiée (décrite par Gell et Coombs comme hypersensibilité de type I, ou anaphylaxie). Cette réaction d'hypersensibilité IgE-médiée représente les réactions allergiques immédiates classiques, se déroulant en deux phases : une phase de sensibilisation silencieuse puis une phase clinique. Ce travail portera principalement sur ces réactions IgE-médiée (ou allergie vraie).

Ces réactions d'hypersensibilité IgE-dépendantes peuvent être atopique (asthme, rhinite allergique, dermatite atopique) ou non (piqûre d'insecte, médicament). L'atopie est définie comme la capacité génétique à fabriquer des IgE, de façon excessive, en réponse à une stimulation allergénique.

Il existe également des réactions d'hypersensibilité non IgE-dépendantes. Les réactions de type II (ou hypersensibilité cytotoxique) font intervenir des mécanismes auto-immuns. Dans ce type de réactions, l'antigène est retrouvé à la surface de certaines cellules : la fixation d'un anticorps sur cet antigène conduit alors à la destruction de la cellule complète quelques heures après une médiation par les immunoglobulines de type G (IgG). Les réactions de type III sont décrites comme déclenchées par la formation de complexes immuns anticorps-antigènes se déposant dans les vaisseaux et tissus et induisant une réaction inflammatoire locale.

Les réactions d'hypersensibilité de type IV sont des réactions dites "retardées à médiation cellulaire". En effet, ce sont les seules réactions d'hypersensibilité qui ne font pas intervenir des anticorps mais qui sont médiées par les lymphocytes T. Ces réactions se manifestent ainsi plusieurs jours après le contact avec l'antigène (exemple de la dermite de contact)



**Figure 2 : Classification des réactions d'hypersensibilité (4)**



#### 1.1.1. Phase de sensibilisation

La première phase de l'hypersensibilité de type I (**Figure 3**), dite phase de sensibilisation, permet au système immunitaire de produire les IgE spécifiques d'un allergène donné lors de la première rencontre entre l'allergène et l'organisme. Lorsque cet allergène traverse l'épithélium, représentant la frontière entre l'intérieur de l'organisme et l'environnement extérieur, il va être pris en charge par une cellule présentatrice d'antigènes (macrophages, cellules dendritiques). Cette cellule présentatrice d'antigène va migrer vers un ganglion lymphoïde afin de présenter l'allergène à un lymphocyte T : ce lymphocyte T va permettre à un lymphocyte B de devenir un plasmocyte sécrétant des IgE spécifiques de l'allergène rencontré. Les IgE formées vont alors se fixer par leur fragment constant sur les mastocytes des tissus ainsi que sur les polynucléaires basophiles de la circulation sanguine.

Cette phase de sensibilisation est totalement silencieuse pour l'individu. Elle dépend de la génétique de l'individu (notion d'atopie), de l'allergène (dose, pouvoir allergisant), du site de la rencontre (terrain inflammatoire ou non) et de l'état immunitaire.

#### 1.1.2. Phase effectrice

La deuxième phase est une phase effectrice (**Figure 3**) : elle ne peut intervenir sans une phase de sensibilisation préalable, ni en l'absence de l'allergène. En effet, lors d'une nouvelle rencontre avec l'allergène, celui-ci va être reconnu par les cellules préalablement sensibilisées. Celles-ci vont alors s'activer et relâcher de nombreux médiateurs chimiques : ce phénomène, appelé "dégranulation", est responsable d'une réaction immédiate (dans les 15 minutes suivant l'exposition à l'allergène).

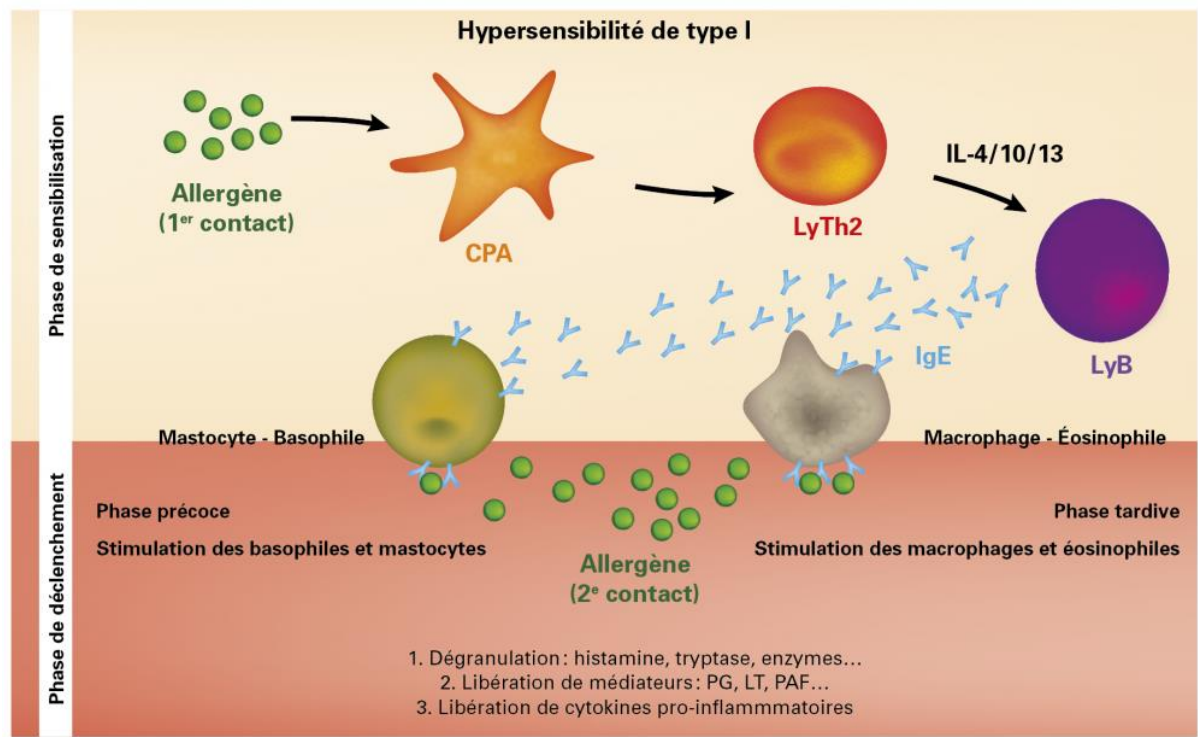
Parmi ces médiateurs, l'histamine est le principal responsable des symptômes. Ce neurotransmetteur, libéré par les mastocytes et les basophiles, induit entre autres une bronchoconstriction, une vasodilatation ainsi qu'une démangeaison, ce qui explique les principaux symptômes des allergies (éternuements, toux, dyspnée, hypotension, tachycardie, œdème, érythème). De nombreux traitements existent et sont utilisés afin de limiter la survenue des symptômes liés à l'histamine.

La tryptase sérique est un médiateur qui reflète la dégranulation des mastocytes (puisque'elle est contenue dans les granules de ceux-ci). Elle intervient notamment dans la constriction des bronches. Lors d'un choc anaphylactique, sa concentration augmente après le début des symptômes : le dosage de la tryptase sérique peut donc se révéler utile au cours du diagnostic d'une allergie. A noter que son taux peut également être augmenté lors de maladies non allergiques (comme une mastocytose par exemple). (5)



Enfin, les leucotriènes et les prostaglandines conduisent à augmenter la perméabilité des vaisseaux sanguins : ainsi, les cellules inflammatoires se regroupent au niveau du site de rencontre avec l'allergène, expliquant la formation d'un œdème. Comme l'histamine ou la tryptase, ces médiateurs entraînent également une bronchoconstriction.

La dégranulation des mastocytes et des basophiles conduit également à la libération de cytokines, ayant pour but de rassembler les cellules du système immunitaire au site de rencontre de l'allergène. L'accumulation de ces cellules entraîne une réaction dite "retardée" puisqu'elle apparaît quelques heures après l'exposition à l'allergène. Cette réaction retardée aboutit à une inflammation chronique des muqueuses, responsable de la chronicité des symptômes.



**Figure 3 : Réaction allergique méditée par les IgE (6)**



## 1.2. Différences entre allergie et intolérance

De nombreuses personnes, dont certains professionnels de santé, ne font pas la différence entre allergie et intolérance (par abus de langage ou par manque de connaissance). Comme vu précédemment, l'allergie est due à une réaction immunologique nécessitant une phase de sensibilisation préalable : les anticorps produits réagissent ensuite avec l'allergène qui leur est spécifique. A l'inverse, l'intolérance (aussi appelée "pseudo-allergie" ou hypersensibilité non-allergique) ne fait pas intervenir le système immunitaire : il n'y a donc aucune réaction immunologique comme étant à l'origine des symptômes (le plus souvent d'ordre digestif ou cutané). Par conséquent, là où l'allergie va conduire à une réaction systématique en présence de l'allergène (du fait de la sensibilisation et quelles que soit les quantités d'allergène), l'intolérance peut survenir de façon plus imprévue et aléatoire (relation dose-effet d'un individu et dose-réponse d'une population).

La cause d'intolérance peut être pharmacologique (libération de façon non spécifique d'histamine, ou intoxication histaminique) (**Tableau I**), métabolique (déficit enzymatique de la lactase par exemple) ou encore toxique (mauvaise cuisson ou manque de fraîcheur d'un aliment par exemple). La difficulté réside dans l'expression des signes cliniques, souvent communs à ceux de l'allergie : ils ne permettent pas, à eux seuls, de déterminer le type de réaction. L'une comme l'autre peuvent survenir dans les minutes et jusqu'à plusieurs heures suivant la rencontre avec l'élément déclencheur, quel que soit l'âge du patient.

Dans la majorité des cas, les symptômes d'une intolérance sont dus à l'ingestion d'un aliment (intolérance alimentaire). Ainsi, l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) dresse dans sa "**Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments**" concernant l'histamine, réalisée en 2012 (7), une liste des aliments sources d'histamine pouvant conduire à une intoxication histaminique. Sont concernés, de nombreux poissons (thon, maquereau, sardine, hareng, anchois..) ainsi que les aliments fermentés tels que certains fromages à longue durée d'affinage (roquefort, parmesan, emmental..), certaines boissons alcoolisées (vins, cidres, bières..) ou encore les charcuteries (saucisson sec..). Tous ces aliments contiennent de l'histidine qui conduit, grâce à des bactéries synthétisant une décarboxylase, à de l'histamine : le respect de la chaîne de froid et des règles d'hygiène est donc primordial.

**Tableau I : Caractéristique de l'intoxication histaminique (7)**

Tableau 1. Caractéristiques de l'intoxication histaminique

Durée moyenne d'incubation	Population cible	Principaux symptômes	Durée des symptômes	Durée de la période contagieuse (excrétion)	Complications	Formes asymptomatiques
1h (de quelques minutes à quelques heures)	Toute la population  Toutes classes d'âge confondues	<u>Premiers symptômes:</u> Rougeur facio-cervicale, éruption cutanée, œdème du visage, bouffées de chaleur, sensation de brûlure dans la gorge, goût de poivre dans la bouche, démangeaisons, picotements de la peau, céphalées, palpitations cardiaques, étourdissements.  <u>Symptômes secondaires, de nature gastro-intestinale:</u> nausées, maux d'estomac, vomissements, diarrhée.	3h (exceptionnellement plusieurs jours dans les cas les plus graves)	Non applicable	Choc anaphylactique	Non



Ainsi, au comptoir d'une officine, l'observation et l'analyse des signes cliniques seuls ne permettent pas toujours de trancher entre une allergie ou une intolérance, la principale différence résultant de mécanismes physiologiques. Un avis médical est alors nécessaire : l'orientation vers un allergologue est donc primordiale, que ce soit pour poser précisément un diagnostic (en se basant sur la manifestation de la réaction mais également en effectuant des tests) mais aussi afin de limiter le risque de récurrence pouvant avoir des répercussions majeures sur la santé du patient.

### 1.3. Rôle de l'allaitement et de la diversification alimentaire

Si les bienfaits nutritifs (composition parfaitement adaptée aux nourrissons) et immunologiques (protection des infections) de l'allaitement ne sont plus à démontrer, le rôle de l'allaitement dans la prévention des allergies est encore au cœur des débats.

Jusqu'au début des années 2000, il était conseillé aux mères allaitantes (ou futures mères envisageant l'allaitement) de proscrire la consommation d'aliments allergisants afin d'éviter toute sensibilisation, certaines protéines à l'origine d'allergies pouvant être transmises par le lait maternel : c'est notamment les cas de différents antigènes Ara h retrouvés dans les arachides (8,9). Depuis, les recommandations ont changé : si la présence d'allergènes dans le lait maternel semble établie, l'ingestion de ces allergènes en petites quantités permettrait d'induire une tolérance alimentaire plutôt qu'une sensibilisation allergique. Tout régime restrictif est donc inutile lors de la grossesse, concernant les allergies.

De même concernant la diversification alimentaire : plusieurs études semblent conclure sur un bénéfice lors de l'introduction d'aliments allergisants, de façon à créer une tolérance alimentaire chez l'enfant. Parmi les allergènes les plus fréquents dans l'enfance, le lait de vache et les œufs de poule sont en bonne position. Deux études, réalisées en 2010, se sont intéressées à ces deux aliments :

La première portait sur les liens entre l'allergie alimentaire à l'œuf et l'âge d'introduction des œufs dans l'alimentation. Elle a montré une diminution de cette allergie lorsque l'introduction dans l'alimentation de l'enfant (sous forme d'œuf cuit) avait lieu entre 4 et 6 mois. A l'inverse, une introduction alimentaire tardive (après 10 mois) augmenterait le risque d'allergie alimentaire à l'œuf. (10)

La seconde s'est intéressée à l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV). Celle-ci a montré que les enfants exposés précocement au lait de vache (dès deux semaines), en complément du lait maternel, étaient moins sujets à l'APLV que ceux exposés entre 3 et 6 mois, comparativement aux enfants exclusivement allaités. (11,12). Concernant les préparations industrielles de lait pour nourrisson, il ne semble pas exister de bénéfices quant à l'utilisation d'un lait dit hypoallergénique ("Lait HA" contenant des protéines de lait de vache partiellement hydrolysées) ou d'un hydrolysats de protéines (protéines de lait de vache totalement hydrolysées) dans le cadre de la prévention d'une maladie atopique, quel que soit le degré de risque de maladie allergique du nourrisson (13).

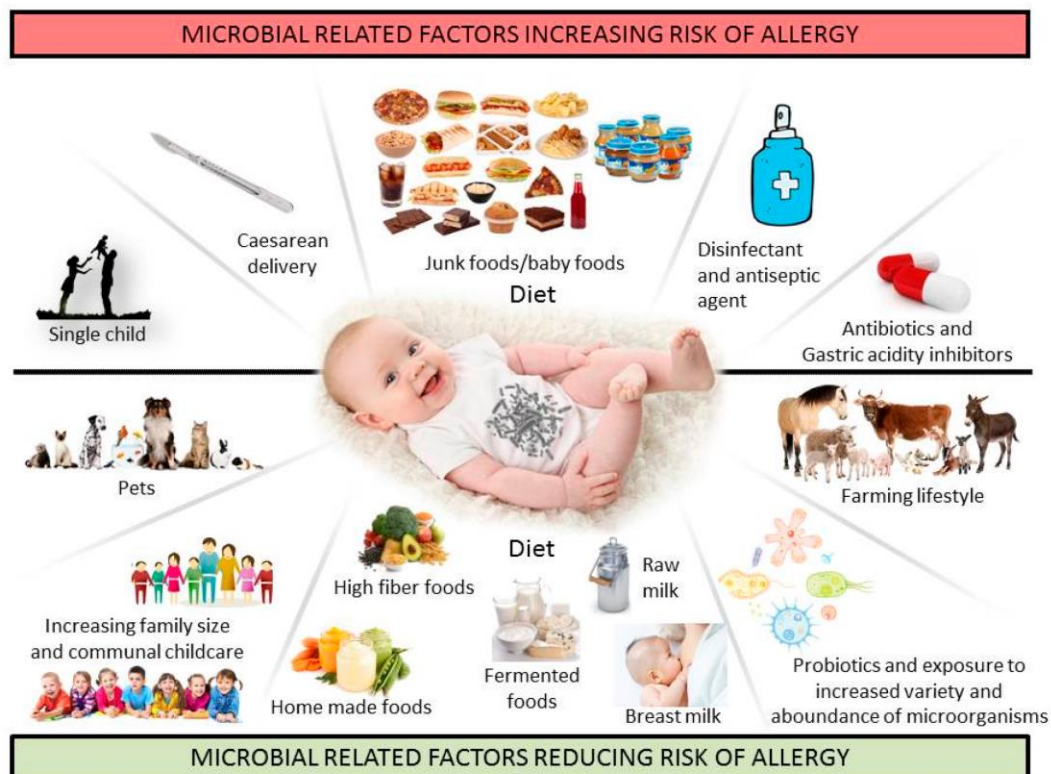


D'une façon générale, l'introduction des aliments doit être faite en 4 et 6 mois sans interdire d'aliments. L'alimentation joue donc un rôle primordial dans la prévention des allergies, et ce dès le plus jeune âge. Ainsi, si l'allaitement doit être favorisé pour ses bienfaits nutritifs et immunologiques, il semble également induire une tolérance alimentaire chez l'enfant grâce à la transmission d'allergènes. Toutefois, la quantité de ces allergènes dans le lait maternel variant d'une femme à une autre, il est difficile d'en tirer une généralité. L'éviction d'aliment à risque allergique n'est, aujourd'hui, plus d'actualité de façon à favoriser cette tolérance alimentaire.

#### 1.4. Rôle du microbiote intestinal

Il est établi que le microbiote intestinal participe à la maturation du système immunitaire : le microbiote intestinal permet, entre autres, le développement de lymphocytes T régulateurs qui évitent une réponse immunitaire face aux molécules alimentaires. (14) Ainsi, une altération du microbiote (dysbiose) peut conduire à un dysfonctionnement du système immunitaire et donc à une sensibilisation (tout comme une altération cutanée favorise le passage d'antigènes et donc une sensibilisation au niveau cutané). Il semblerait d'ailleurs que les enfants allergiques présentent une répartition et une diversité des souches bactériennes différentes des souches retrouvées chez un enfant non allergique, au niveau du tube digestif.

Le microbiote intestinal permet la production d'acides gras à courte chaîne à partir de la fermentation des fibres alimentaires : ces acides gras (acétate, propionate, butyrate) ont une action anti-inflammatoire sur les cellules immunitaires. Ainsi, de nombreux facteurs peuvent influencer dès le plus jeune âge, en bien ou en mal, le microbiote intestinal (**Figure 4**).



**Figure 4 : Différents facteurs et leurs actions sur le microbiote intestinal et le risque de survenue d'allergies (15)**



### 1.5. Hypothèses expliquant l'augmentation des allergies

Depuis des dizaines d'années, la prévalence des allergies ne cesse d'augmenter, jusqu'à être multipliée par dix, en France, entre 1970 et 2010 (de 3% à 30% de la population française) (**Figure 1**). Cette augmentation du nombre d'allergies est également constatée dans la plupart des pays développés. La **Figure 4** permet de tirer des hypothèses quant aux facteurs responsables de l'augmentation des allergies.

Une des premières hypothèses, l'hypothèse "hygiéniste", est apparue à la fin des années 1980. Selon cette hypothèse, les progrès et les avancées en matière d'hygiène ont été (et sont aujourd'hui) néfastes du point de vue des allergies. En effet, l'hygiène conduit à une aseptisation de l'environnement du jeune enfant et, par conséquent, une stimulation et un développement moindres des systèmes immunitaire et microbien. Cette hypothèse "hygiéniste" est d'ailleurs confortée par différentes études :

Le tube digestif du nouveau-né étant stérile, la première colonisation s'acquiert lors de l'accouchement (ingestion et inhalation de la flore maternelle vaginale) : un accouchement par césarienne n'a donc pas les mêmes conséquences qu'un accouchement par voies basses, en terme de microbiote et de maturation du système immunitaire (16). De même, l'utilisation d'antibiotiques dans le jeune âge (avant trois ans) semble être un facteur de développement d'allergies futures, avec un effet dose-dépendant suspecté (17).

Différents facteurs alimentaires sont également mis en cause dans les allergies. Si l'allaitement maternel ainsi que la diversification alimentaire ont déjà été abordés dans ce travail, les modifications des habitudes alimentaires ces dernières décennies semblent également avoir un rôle primordial. Le mode de vie actuel tend vers une consommation pauvre en fibres et oligosaccharides non digestibles et riche en graisses. Parmi eux, les fructo-oligosaccharides (FOS), les galacto-oligosaccharides (GOS) et les xylo-oligosaccharides (XOS) sont des oligosaccharides non digestibles dérivés de l'inuline qui ont montré des actions prébiotiques sur le microbiote intestinal ainsi que des effets modulateurs sur le système immunitaire, potentiellement utiles dans la prévention des allergies (18). A l'inverse, un régime trop important en graisses conduit à une dysbiose intestinale.

D'autres hypothèses alimentaires restent à confirmer : les modifications alimentaires ont conduit à une modification des apports en acides gras polyinsaturés  $\omega$ -6 (pro-inflammatoire) et  $\omega$ -3 (anti-inflammatoire) : l'alimentation occidentale tend à une consommation plus importante en  $\omega$ -6 qu'en  $\omega$ -3, et donc vers un état pro-inflammatoire possiblement délétère d'un point de vue allergique. Une méta-analyse datant de 2009 (19) conclut qu'il n'existe pas de preuve quant à l'utilisation d'acides gras polyinsaturés  $\omega$ -6 et  $\omega$ -3 dans la prévention primaire de la sensibilisation et le développement de maladie allergique atopique. Parmi les hypothèses restant à confirmer, une potentielle implication de la vitamine D fait débat : selon les études, une supplémentation ou une carence en vitamine D (voire la saison de naissance) favoriseraient la survenue d'allergies alimentaires (20).



La stimulation des systèmes immunitaire et microbien est aussi primordiale dans la prévention des allergies. Ainsi, il a été montré que les enfants vivant à la campagne développent moins d'allergies que ceux vivant en ville. Dans les études, deux arguments principaux sont avancés pour expliquer cette différence :

- L'environnement de la campagne comportant un nombre plus important de substances immunogènes semblant avoir une visée protectrice des allergies (21).
- La pollution urbaine, causée en partie par le trafic routier, aurait également des conséquences à différents niveaux de l'allergie (22) : les particules de diesel semblent impliquées dans la sensibilisation aux allergènes tandis que d'autres polluants (dioxyde d'azote ou de soufre, ozone) modulent l'intensité de la réponse allergique (notamment aux allergènes inhalés puisque les pics de pollutions urbaines entraînent également une aggravation de l'asthme). A noter que la pollution atmosphérique intérieure joue également un rôle prépondérant (notamment le tabagisme passif).

Ce constat est également similaire lorsque l'on compare les enfants qui vivent en communauté (crèches, écoles, familles nombreuses par exemple) avec des enfants uniques, dont les contacts microbiens sont moins importants.

Derrière une apparente simplicité (signes cliniques connus de tous, traitements généralement maîtrisés par les professionnels de santé), les pathologies allergiques relèvent d'une certaine complexité. Le pharmacien doit donc avoir un minimum de connaissances sur ces pathologies allergiques ainsi que sur leur diagnostic afin de permettre une prise en charge optimale du patient.



## PARTIE 2. Diagnostic des allergies

Lorsqu'une allergie est suspectée, par un professionnel de santé ou par le patient lui-même, un bilan allergologique minutieux est primordial. En effet, le spécialiste réalise un véritable interrogatoire du patient (et parfois même de la famille), de son mode et son cadre de vie, de ses antécédents et son histoire clinique (symptômes, circonstances, chronologie, évolution, traitement). Chaque détail a son importance : pour une allergie respiratoire, par exemple, la saisonnalité et la périodicité des symptômes orientent vers certains allergènes. Il en est de même dans le cadre d'une allergie alimentaire en fonction de la nature du plat (industriel ou "fait-maison"), de la cuisson (qui dégrade certains antigènes) ou même de la partie de l'aliment consommée (un aliment peut présenter plusieurs allergènes).

L'examen clinique du patient est également indispensable afin d'éliminer toute réaction pouvant d'emblée être d'une autre nature (telle qu'une urticaire, un eczéma ou une infection cutanée). Il n'est pas rare que le patient consulte pour la suspicion d'une allergie pour finalement se voir suspecter une autre hypothèse, parfois totalement différente.

En fonction des symptômes et du type d'allergie exploré (respiratoire, alimentaire, médicamenteux...), il existe différents tests allergologiques. Les tests cutanés "*in vivo*" (prick-test, intradermoréaction, patch-test) sont les premiers maillons de la chaîne de diagnostic de la plupart des allergies. Des tests de provocation/réintroduction (orale, nasale, conjonctivale) sont également utilisés afin de confirmer les résultats des tests cutanés, mais également pour explorer la tolérance à l'allergène administré par voie orale. D'autres examens "*in vitro*" (dosage des IgE totales ou spécifiques, dosage de l'histamine, de la tryptase) sont utilisés afin de compléter les résultats des tests effectués. En fonction de l'exploration, un délai plus ou moins important est nécessaire entre la réaction allergique initiale et les tests effectués afin d'être pleinement significatif (au maximum quelques heures après une réaction anaphylactique pour la tryptase, plusieurs semaines pour les tests "*in vivo*"). De même, d'une façon générale, les tests doivent être effectués en dehors de toute pathologie inflammatoire ou infectieuse.

### 2.1. Prick-test

Le prick-test est un test cutané consistant à évaluer une réaction allergique (IgE-dépendante) envers un allergène testé. Il s'agit du test de première intention, après l'interrogatoire, puisqu'il est facile à mettre en place, rapide, donne des résultats fiables et ne présente que peu de risques (indolore, quasi-inexistence de réaction systémique).

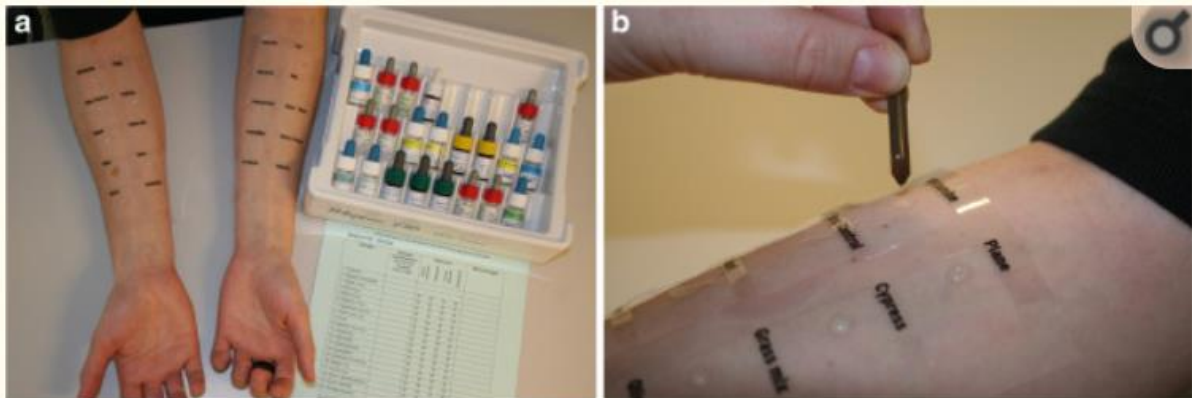
Les prick-tests ont démontré un intérêt dans le diagnostic des maladies allergiques (comme l'asthme ou la rhinite allergique par exemple), dans les allergies alimentaires ou médicamenteuses, mais également dans les allergies aux venins d'hyménoptères.



### 2.1.1. Principe du prick-test

Il consiste à effectuer une piqûre (à l'aide d'une pointe en plastique ou d'une aiguille) au niveau de la peau de l'avant-bras, à travers une goutte d'un extrait allergénique de façon à faire pénétrer une faible quantité d'allergène dans l'épiderme (**Figure 5b**). La présence d'allergène dans l'épiderme va ainsi être détectée par les mastocytes spécifiques de l'allergène testé : ces derniers portent des IgE spécifiques à leur surface et, en cas de contact avec l'allergène, vont s'activer et relâcher de nombreux médiateurs chimiques ("dégranulation") responsables d'une réaction immédiate (triade de Lewis : papule, érythème, démangeaison).

Lors d'un prick-test, plusieurs allergènes peuvent être testés simultanément (**Figure 5a**) : il faudra alors veiller à changer la lancette ou l'aiguille après chaque piqûre et espacer suffisamment les différents allergènes sur la peau pour apprécier la réaction de chacun convenablement. Les extraits allergéniques utilisés sont, pour la plupart, intégrés à une batterie standardisée (extraits glycélinés) comprenant de nombreux pneumallergènes (acariens, différents pollens, allergènes d'animaux) mais aussi des allergènes alimentaires (comme l'arachide, l'oeuf ou les noix). A noter que pour les allergènes alimentaires (appelés trophallergènes), il est possible d'utiliser des produits natifs (aliments frais, crus et/ou cuits selon l'histoire clinique) s'il n'existe pas d'extrait commercialisé.



**Figure 5 : Procédure prick-test (23)**



### 2.1.2. Résultats du prick-test

La lecture des résultats s'effectue 15 minutes après la piqûre. L'interprétation des résultats repose sur un faisceau d'éléments :

- En parallèle de l'extrait allergénique testé, un témoin positif (généralement l'histamine ou la codéine) et un témoin négatif (le diluant utilisé dans l'extrait allergénique) sont également testés. Le témoin positif permet de témoigner d'une réaction cutanée (papule) et sert ainsi de référence. Le témoin négatif permet d'éliminer une réaction au diluant de l'extrait allergénique testé. En cas de réaction trop importante au témoin négatif ou de non-réaction au témoin positif, le test ne peut pas être interprété.
- Une comparaison entre la réaction générée par l'extrait allergénique testé et celle générée par le témoin négatif est effectuée : si l'extrait allergénique testé conduit à l'apparition d'une papule d'un diamètre égal ou supérieur à 3 mm par rapport à la papule du témoin négatif, alors le prick-test est considéré comme positif (c'est-à-dire qu'il existe une sensibilisation de l'organisme à l'allergène testé) (24,25).
- Le croisement entre le résultat du test et l'histoire clinique du patient est également primordial puisqu'un test positif ne témoigne que d'une sensibilisation de l'organisme et non de son implication dans les symptômes cliniques : il est possible d'être sensibilisé face à un allergène sans que celui-ci n'entraîne de manifestation clinique. C'est le cas, par exemple, des allergies croisées : deux allergènes proches peuvent entraîner une réactivité croisée (prick-test positif aux deux allergènes) mais parfois, seul l'un des allergènes entraîne la manifestation de symptômes cliniquement évaluable.

### 2.1.3. Facteurs influençant les résultats des tests

Afin d'obtenir un résultat significatif, il est nécessaire que le prick-test soit effectué dans des conditions idéales (contrôles positif et négatif, respect de l'usage unique de la lancette, espace suffisant entre les différents allergènes testés, temps de lecture respecté). La qualité des allergènes utilisés et leurs caractéristiques (notamment le caractère irritant) doivent être vérifiées afin d'avoir une sensibilité suffisante à la réalisation du test, du fait du faible volume pénétrant dans l'épiderme (quelques nanolitres).

On veillera également à réaliser le test sur une peau saine, sans lésion ni eczéma ou dermatographisme. A noter que les prick-tests peuvent être réalisés à tout âge de la vie (effectués sur le dos chez le jeune enfant plutôt que l'avant bras), avec toutefois une réactivité diminuée de la peau aux âges extrêmes. Les traitements pris par le patient (comme les corticoïdes locaux et généraux, les antihistaminiques) mais également certaines affections (insuffisance rénale, neuropathie, réaction allergique récente...) modifient également les résultats des tests (26). En cas de grossesse, il est recommandé de repousser la réalisation des tests par mesure de précaution.



## 2.2. Intradermoréaction (IDR)

### 2.2.1. Principe de l'intradermoréaction

Comme son nom l'indique, l'intradermoréaction (IDR) correspond à une injection d'un volume plus important d'allergène que lors d'un prick-test dans le derme (**Figure 6**) : elle permet ainsi d'explorer une réaction immédiate IgE-médiée, mais également une réaction retardée non IgE-médiée (jusqu'à 24h après l'injection). L'IDR est utile dans le diagnostic des allergies aux venins ainsi qu'aux médicaments (utilisation en priorité des formes injectables lorsqu'elles existent).

A l'instar du prick-test, l'IDR fait intervenir l'injection de contrôle positif et négatif servant à l'interprétation des résultats. En revanche, contrairement au prick-test, différentes dilutions de l'allergène sont utilisées, de façon croissante, afin de caractériser un effet dose-dépendant (le choix de la dilution initiale étant influencé par le bilan allergologique). L'IDR doit être effectué en milieu hospitalier avec un traitement d'urgence à disposition, sous couvert d'un prick-test, puisque le risque est supérieur à celui d'un prick-test (mais reste relativement faible). La plupart du temps, un recours à la pharmacie hospitalière est nécessaire pour la préparation de l'échelle de dilution (de 1/10 000 à 1/10) (27).



**Figure 6 : Procédure intradermoréaction (28)**

### 2.2.2. Résultats de l'intradermoréaction

Comme pour un prick-test, la lecture des résultats s'effectue 15 minutes après la piqûre, en tenant compte des mêmes éléments : les résultats des témoins positif et négatif (sérum physiologique stérile utilisé comme diluant), la comparaison de l'extrait testé avec le témoin négatif, croisement des résultats du test avec l'histoire clinique du patient. Il est impératif d'attendre le résultat de la dilution la plus faible avant de passer à la suivante, et ainsi de suite. Une IDR est donc beaucoup plus sensible qu'un prick-test puisque les concentrations utilisées sont inférieures (29).



### 2.2.3. Facteurs influençant les résultats des tests

Les facteurs qui influencent les résultats de l'IDR sont globalement les mêmes que ceux des prick-tests : les conditions de réalisation du test doivent être respectées (contrôles positif et négatif, respect des dilutions et de la distance entre les différents allergènes, temps de lecture, etc). Certains traitements ainsi que certaines maladies peuvent également influencer les résultats des tests mais aussi l'usage de certains médicaments "d'urgence" en cas de réaction sévère. Par précaution, les tests ne sont pas effectués en cas de grossesse.

L'acte étant plus invasif qu'un prick-test (et légèrement douloureux), il est nécessaire d'expliquer au patient l'intérêt du test afin qu'il soit le plus détendu et le plus coopératif possible (on évite également ces tests chez les jeunes enfants). On insiste également sur la nécessité de noter et de reporter toute réaction retardée (se produisant dans les heures ou jours suivant la réalisation du test), si possible avec des photographies (30).

## 2.3. Patch-test

### 2.3.1. Principe du patch-test

Contrairement aux prick-tests et à l'intradermoréaction, l'utilisation de patch-test ne permet pas d'explorer une réaction allergique immédiate (IgE-médiée) mais plutôt une réaction retardée, comme ce peut être le cas des allergies de contact (réaction médiée par les lymphocytes T) ou de certaines réactions médicamenteuses (DRESS-syndrome par exemple). Le patch-test consiste à mettre un allergène en contact avec la peau (**Figure 7**), sous occlusion le plus souvent, durant plusieurs jours, de façon à reproduire une réaction allergique.



**Figure 7 : Patch-test posé (31)**



Plusieurs allergènes sont testés simultanément, en fonction de l'histoire clinique et de l'interrogatoire mené par le spécialiste : en fonction de la localisation de la réaction, différents allergènes peuvent être suspectés (cosmétique en cas de réaction au niveau du visage, produits capillaires en cas de réaction au niveau du cuir chevelu, bijoux ou produits d'entretien en cas de réaction au niveau des mains). Chaque allergène est appliqué sous une cupule collée dans le dos du patient. Une batterie standard européenne, mise à jour régulièrement, regroupe les principaux allergènes de contact et sert de point de départ dans la recherche d'une allergie cutanée (32). Pour les allergènes "personnels" n'étant pas inclus dans cette batterie (produits utilisés par le patient par exemple), il est possible d'effectuer le test en déposant une goutte du produit sous une cupule (ou dans de la vaseline en cas de solide).

### 2.3.2. Résultats du patch-test

Les patch-tests évaluent une réaction allergique retardée : il est donc nécessaire de faire la lecture au moins 48 heures après la pose des patchs (idéalement, une lecture à 48h, puis une seconde à 72 ou 96h). La présence d'un œdème avec un érythème et une démangeaison sera signe d'une réaction positive, selon la terminologie proposée par l'*International Contact Dermatitis Research Group* (ICDRG) dans le **Tableau II** (5). Comme les tests cutanés précédents, les résultats seront comparés à des témoins positif et négatif. Les résultats sont ensuite confrontés à l'histoire clinique du patient, afin de confirmer ou d'infirmer le rôle d'un allergène dans ses symptômes.

**Tableau II : Terminologie préconisée par l'ICDRG (5)**

Terminologie préconisée par l'ICDRG	
Abréviation	Signification
NT	Non testé
0	Réaction négative
? +	Réaction douteuse (érythème discret)
+	Réaction positive faible (érythème et œdème)
++	Réaction positive forte (érythème, œdème, vésicules)
+++	Réaction positive extrême (érythème, infiltration intense, bulles)
IR	Réaction irritative



### 2.3.3. Facteurs influençant les résultats des tests

De nombreux facteurs peuvent influencer les résultats d'un patch-test. Au-delà des facteurs dépendants de la réalisation du test (témoins, pose des patches, peau non irritée ni endommagée, médicaments...), il est nécessaire que les patches restent en place jusqu'à la lecture des résultats : durant donc 48h, au minimum, les patches ne doivent pas être enlevés, ni mouillés (douche et baignade interdites), ce qui n'est pas toujours simple, notamment chez les enfants. On évitera l'application de crème hydratante avant l'application des patch-tests, ainsi que les périodes de grandes chaleurs (favorisant la transpiration). Il est également important de noter que les patch-tests possèdent une sensibilité moins importante que les tests cutanés précédents : le risque de résultat faux-négatif est donc plus important.

### 2.4. Test de provocation orale (TPO)

Le test de provocation orale (TPO) est essentiellement utilisé dans le cas d'allergie alimentaire ou médicamenteuse. Il vise à la réintroduction, de façon contrôlée, d'un allergène par voie orale, de façon à confirmer ou à exclure le rôle du-dit allergène dans une réaction allergique antérieure. Il sert également à évaluer les phénomènes de tolérance par voie orale.

La voie orale présente plus de risque qu'une voie cutanée puisque les symptômes observés peuvent être d'ordre généraux : les TPO doivent donc être réalisés dans une structure hospitalière (hospitalisation de jour), sous observation de professionnels formés à cette pratique et avec un chariot d'urgence à disposition ainsi qu'une équipe de réanimation à proximité (pouvant intervenir en quelques minutes).

#### 2.4.1. Principe du test de provocation orale

Un test de provocation orale n'est réalisé, sauf cas particulier, que sous couvert de tests cutanés ayant donné un résultat négatif : on part du principe que si l'allergène conduit à une réponse par voie cutanée (prick-test, IDR ou patch-test positif), il conduira également à une réaction par voie orale.

Le TPO consiste donc à réintroduire l'allergène dans l'organisme par voie orale, de façon progressive (avec des concentrations croissantes afin de limiter la réaction potentielle). Entre chaque dose, le patient est gardé en observation de façon à vérifier l'apparition de symptôme (éruption cutanée, démangeaisons, contrôle de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et respiratoire).

Le patient est également gardé en observation au minimum une heure après l'administration de la dernière dose. Par mesure de précaution, un accès veineux peut être mis en place (en fonction de l'histoire clinique du patient) afin de pouvoir administrer rapidement un traitement au patient en cas de besoin (33). Du fait des risques potentiels encourus par le patient, il est nécessaire, pour le spécialiste, de recueillir le consentement éclairé de celui-ci avant la réalisation d'un TPO.



#### 2.4.2. Résultats du test de provocation orale

Le TPO ne donne pas d'information quant à la nature de la réaction (allergique médiée par les IgE ou autre) : il permet uniquement d'évaluer un lien de causalité afin de définir une conduite à tenir pour le patient (éviction ou réintroduction de l'allergène, alternative thérapeutique dans le cadre d'une allergie médicamenteuse, etc). Un test de provocation orale sera évalué comme positif dès l'apparition de symptômes provoqués par l'administration de l'allergène.

Ainsi, un test positif confirme donc la responsabilité de l'allergène testé dans la réaction subie par le patient (sous couvert de concordance avec l'histoire clinique). En fonction de la dose atteinte et des symptômes développés, le patient devra soit suivre des mesures d'éviction totale de l'allergène, soit des mesures d'éviction partielle (certains patients ne vont réagir qu'au-delà d'une certaine dose d'allergène).

A l'inverse, un test négatif exclut la responsabilité de l'allergène testé dans la réaction subie par le patient. L'allergène peut alors être réintroduit à la dose et sous la forme testée : par exemple, pour un TPO négatif à l'oeuf cuit, seule la consommation d'oeuf cuit sera autorisée (dans ce cas, on évitera l'oeuf cru en cas d'absence d'information concernant sa tolérance, ou si un TPO s'est avéré positif à l'oeuf cru). En fonction de l'allergène et de l'histoire clinique, on recommande parfois une consommation régulière de celui-ci afin d'éviter tout phénomène de récurrence (possible notamment avec l'arachide) (34). Dans le cadre d'allergie médicamenteuse, le TPO permet également d'évaluer d'éventuelles allergies croisées et de trouver des alternatives lorsqu'il s'agit de classes médicamenteuses indispensables pour le patient (pour un patient allergique à l'amoxicilline, on vérifie l'absence de réaction croisée avec certaines céphalosporines par exemple).

Malgré le fait que le patient soit gardé en observation, il devra prévenir le spécialiste de toute réaction retardée pouvant intervenir dans les heures et les jours suivant la réalisation du TPO.

#### 2.4.3. Facteurs influençant les résultats des tests

La réalisation d'un TPO nécessite donc du temps puisqu'il n'est possible de tester qu'un seul allergène par séance. Il s'agit donc d'un test de seconde intention, trouvant sa place après la réalisation de tests cutanés. Contrairement à ces derniers, dont les résultats sont facilement évaluable (signes visuels avec apparition d'un œdème, d'une rougeur et d'une démangeaison), les symptômes engendrés lors d'un TPO font davantage appel au ressenti subjectif du patient (douleurs abdominales, faiblesse, nausée, etc).

Dès lors, se pose la question de la conduite à tenir sur la suite du TPO lors de symptômes subjectifs non évaluable : un arrêt du test et le considérer comme positif, parfois à tort, ou administrer la dose suivante afin d'observer l'évolution de ces symptômes (et éventuellement obtenir des symptômes objectifs cliniquement évaluable) ? Ces décisions dépendent du professionnel en charge du patient, en fonction des informations récoltées lors de l'interrogatoire.



La provenance et la nature de l'allergène testé ont également un rôle dans le résultat du test : la cuisson d'un aliment ou parfois même le fabricant peuvent avoir un rôle. C'est notamment le cas pour les médicaments, en fonction des laboratoires génériques. Depuis le 1er janvier 2020, la mention NS-CIF (pour *Non substituable - Contre-indication formelle*) peut être indiquée sur l'ordonnance par le médecin, lorsqu'un patient présente une allergie réelle et démontrée (constatée cliniquement par un médecin) à un excipient à effet notoire contenu dans tous les médicaments génériques mais pas dans le médicament de référence. Cette mention permet au patient de bénéficier du médicament de référence, sans avancer les frais (d'une façon générale, un patient refusant la substitution par un générique ne peut bénéficier du tiers payant : la mention NS-CIF permet alors de bénéficier du tiers payant).

Enfin, la prise de certains médicaments peut interférer avec les résultats du test, et parfois même avoir des conséquences dans la prise en charge de symptômes sévères ( $\beta$ -bloquant s'opposant aux effets de l'adrénaline par exemple).

#### 2.4.4. Autres tests de provocation

D'autres tests de provocation existent, en fonction de la voie d'administration des médicaments par exemple. Concrètement, pour des médicaments injectables tels que les produits de contraste iodés, certains antibiotiques ou anesthésiques, le test de provocation s'effectuera par voie intraveineuse (test de provocation intraveineux, TPIV). Les conditions de réalisation sont globalement similaires à celles d'un TPO : en fonction de l'histoire clinique, sous couvert de tests cutanés négatifs, utilisation de concentration croissante, en structure hospitalière.

Pour des allergènes respiratoires, l'allergologue peut également utiliser des tests de provocation spécifiques d'un organe, en fonction des symptômes et de l'histoire clinique du patient. Ainsi, le test de provocation peut être nasal (TPN) en cas de rhinite, conjonctival (TPC) en cas de conjonctivite, ou bronchiques (TPB) en cas d'asthme.

- Le test de provocation nasal est utile lorsque les tests cutanés ne permettent pas d'établir un lien concret avec l'histoire du patient. Il permet, grâce à la pulvérisation d'un extrait d'allergène respiratoire au niveau de la muqueuse nasale, d'évaluer l'implication dudit allergène dans les symptômes du patient en fonction de plusieurs paramètres (notamment grâce à la rhinométrie acoustique, qui permet d'évaluer les changements des voies nasales) (35).
- De même, le test de provocation conjonctival consiste en l'instillation d'une goutte d'un extrait allergénique dans l'œil, de façon à observer la réaction (rougeur, démangeaison, œdème, larmolement). Il trouve son intérêt dans le cadre d'une désensibilisation (analyse du seuil de réactivité de la conjonctive) mais aussi pour évaluer l'efficacité de collyres anti-allergiques (36).



- Le test de provocation bronchique sert à rechercher une éventuelle hyperréactivité bronchique spécifique, notamment au cours de la recherche d'un asthme professionnel. Il consiste à faire respirer au patient des doses croissantes d'un allergène suspecté, en réalisant une spirométrie, afin de conclure sur son implication dans les symptômes du patient (Ex : asthme allergique dû à la farine fréquent chez les boulangers). La réalisation de ce test étant relativement compliquée (hospitalisation sur deux jours, professionnels habitués, etc), il est relativement peu utilisé. En dehors d'un contexte allergique, le test de provocation bronchique est utilisé pour la recherche d'une hyperréactivité bronchique non spécifique et utilise de la métacholine (diagnostic de l'asthme) (37–39).

## 2.5. Examens biologiques

### 2.5.1. Dosage des immunoglobulines E (IgE)

Par définition, pour qu'une réaction allergique se déroule, elle nécessite une phase préalable de sensibilisation, conduisant à la production d'immunoglobulines de type E (IgE) par les plasmocytes. Ces IgE vont ensuite se fixer sur les mastocytes des tissus et sur les basophiles de la circulation afin de pouvoir exercer leur rôle (à savoir la reconnaissance de l'antigène duquel elles sont spécifiques) : les IgE de la circulation sanguine n'ont donc aucun rôle dans la phase de reconnaissance de l'allergène tant qu'elles ne sont pas fixées (d'autant qu'elles possèdent une demi-vie plus courte que les IgE fixées).

Dès lors, le dosage des IgE sériques peut avoir un intérêt. Le dosage des IgE totales (indépendamment de la spécificité) n'est en réalité que peu utile : les taux des IgE totales sont très variables d'un individu à l'autre et celles-ci ne présentent pas de rôle direct dans la réaction allergique. Ainsi, une élévation du taux des IgE totales ne sert que d'orientation vers une pathologie allergique si l'histoire et les antécédents cliniques du patient s'y prêtent puisqu'une élévation des IgE totales est également retrouvée dans d'autres pathologies (les parasitoses notamment) (40).

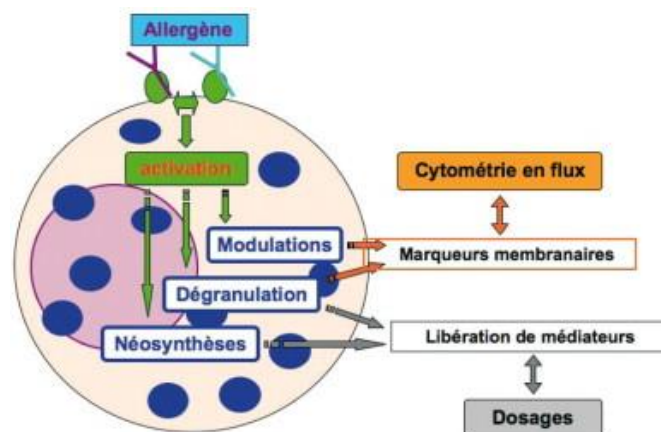
En revanche, le dosage des IgE spécifiques peut se révéler utile dans la recherche d'une sensibilisation à un allergène. Ce dosage permet alors de conforter ou non les résultats des tests cutanés lorsqu'un doute persiste. Néanmoins, un dosage d'IgE spécifique positif (0,3 kUI/L) ne signifie pas forcément que le patient est allergique à l'allergène (ou au mélange d'allergènes) mais uniquement qu'il est sensibilisé face à celui-ci : les antécédents du patient, son histoire clinique et les résultats des tests de provocation (s'ils ont lieu) permettront d'affirmer ou non l'existence d'une allergie. De même, le taux d'IgE spécifiques ne reflète pas nécessairement la gravité de l'allergie : certains allergènes (pollens ou poils d'animaux) conduisent plus facilement à la production d'IgE que d'autres (allergènes alimentaires) (41,42).



### 2.5.2. Test d'activation des basophiles (TAB)

L'implication des basophiles n'est plus à prouver dans la réaction allergique : ceux-ci passent de la circulation sanguine vers les tissus où se déroule la réaction afin d'intervenir (dégranulation) lorsqu'ils rencontrent l'allergène complémentaire aux IgE qui lui sont fixés (**Figure 8**). Le test d'action des basophiles permet de reproduire *in vitro* la réaction allergique immédiate qui se produit *in vivo*. Il peut être utile lorsque les tests précédents (tests cutanés et recherche des IgE) ne sont pas réalisables ou concluants (il peut être assimilé à un "test de provocation *in vitro*").

Le TAB consiste, à partir d'un prélèvement sanguin, à mettre en contact les basophiles avec la substance à tester (à différentes dilutions). Un témoin négatif (avec le diluant) et un témoin positif (avec une substance activatrice des basophiles) sont réalisés en parallèle. Des anticorps marqués sont ajoutés afin, d'une part, d'identifier les basophiles au sein de toutes les sanguines sanguines et, d'autre part, de repérer ceux qui ont été activés (par cytométrie de flux). On exprimera alors le résultat en pourcentage de basophiles activés : le TAB sera considéré comme positif si le taux d'activation de deux dilutions successives est supérieur de 5% au taux d'activation du témoin négatif (43).



**Figure 8 : Activation des basophiles selon (43)**

### 2.5.3. Dosage de l'histamine et de la tryptase

L'histamine est le principal médiateur responsable des symptômes d'une réaction allergique immédiate : elle est libérée dans la circulation sanguine lors de l'activation des mastocytes et des basophiles (dégranulation). Dès lors, il serait possible de doser cette histamine sanguine comme marqueur de la dégranulation. Une fois libérée, l'histamine possède une demi-vie très courte (inférieure à deux minutes), ce qui impose un dosage dans les minutes suivant la réaction et limite, en pratique, son utilisation.

La tryptase sérique est, en revanche, un bien meilleur marqueur de la dégranulation des mastocytes (elle n'est pas contenue dans les granules des basophiles). En cas de réaction anaphylactique, le dosage de la tryptase peut être effectué dans un délai plus important que l'histamine (entre trente minutes et deux heures après le début des symptômes). Elle persiste plusieurs heures dans la circulation, ce qui rend le dosage plus simple que celui de l'histamine. En revanche, son taux est variable pour chaque individu : l'interprétation nécessite donc de connaître le taux basal de tryptase sérique grâce à un dosage réalisé au moins 24h après les symptômes de l'anaphylaxie.



Une comparaison est ensuite réalisée entre le taux maximal lors du premier dosage (proche de la réaction) et le taux basal : si le taux maximal est au moins égal à 1,2 fois la concentration basale + 2µg/L, on considère l'augmentation comme représentative d'une réaction anaphylactique (44,45). A noter que la tryptase peut également être augmentée dans certaines pathologies (en cas de mastocytose notamment).

## 2.6. Médicaments influençant les tests diagnostiques

De nombreux médicaments peuvent influencer le résultat des tests allergologiques : il convient alors à l'allergologue d'évaluer l'impact des médicaments pris par le patient (contribution à un résultat négatif, précautions quant à l'utilisation de traitements d'urgence). L'arrêt temporaire des médicaments et le délai ne se font donc que sur décision du spécialiste, éventuellement en concertation avec le médecin traitant. Il est néanmoins intéressant, pour le pharmacien d'officine, d'avoir notion des médicaments qui influencent les tests afin de pouvoir orienter le patient et demander confirmation au spécialiste. Le pharmacien peut également fournir au spécialiste, la liste des médicaments pris par le patient.

Parmi les traitements influençant les résultats des tests, les antihistaminiques H1 constituent la principale classe médicamenteuse. Puisqu'ils s'opposent à l'action de l'histamine, qui est responsable des symptômes, les antihistaminiques H1 peuvent induire des résultats faussement négatifs : c'est notamment le cas pour les prick-tests, les IDR ou les tests de provocation (46). En revanche, les tests épicutanés (patch-tests) ne semblent pas impactés par la prise d'anti-histaminiques puisqu'ils évaluent une réaction allergique retardée, ne faisant pas intervenir les mêmes mécanismes. Les antihistaminiques H1 sont à arrêter en moyenne une semaine avant la réalisation des tests. Cela concerne les antihistaminiques utilisés dans la prise en charge des allergies (desloratadine, cétirizine, ébastine par exemple) mais également ceux utilisés comme sédatifs ou anxiolytiques (hydroxyzine, alimémazine, doxylamine, tricycliques comme la clomipramine par exemple).

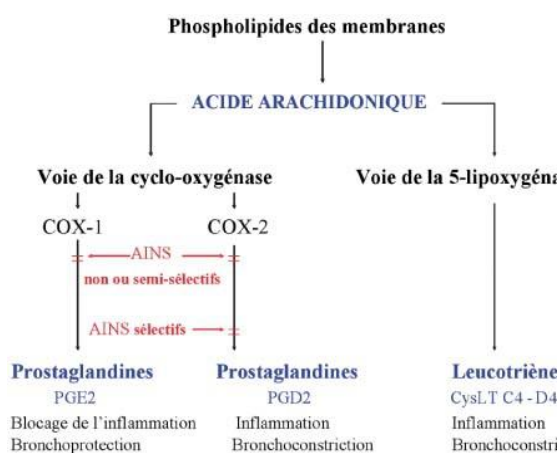
On retrouve également des antihistaminiques dans certains traitements contre la toux (oxomémazine), le rhume (chlorphénamine, diphénhydramine) ou le mal des transports (diménhydrinate). Le panel des médicaments antihistaminiques est donc très large, ce qui nécessite une attention particulière. Dans de rares cas, tels que la désensibilisation aux venins d'hyménoptères, la prise d'antihistaminique est à l'inverse recommandée (puisque l'on cherche, dans ce cas, à ce que le patient ne réagisse pas à l'administration du venin).

Les traitements corticoïdes (entendus ici comme glucocorticoïdes), du fait de leurs effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs, peuvent également influencer les tests. Par voie cutanée, ils devront être arrêtés quelques jours avant la réalisation des tests cutanés (prick-test, IDR, patch-test). Par voie orale, la décision sera prise par l'allergologue en fonction de la durée du traitement et de la dose administrée. En revanche, les corticoïdes inhalés n'influencent pas les résultats des tests cutanés et oraux, du fait de leur mode d'action localisé au niveau des bronches (peu d'effets systémiques observés par voie inhalée). Il en est de même pour les traitements bronchodilatateurs par voie inhalée (anticholinergiques, β2-stimulants).

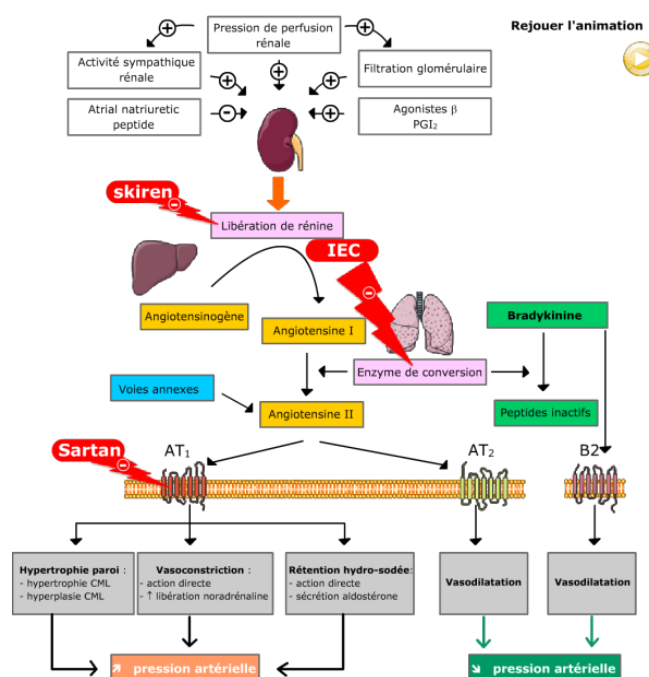


La prise d'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doit être signalée à l'allergologue avant toute réalisation d'un test allergologique. En effet, leur mécanisme d'action peut conduire à une réaction pseudo-allergique (ou intolérance), ne faisant intervenir ni anticorps, ni lymphocytes T spécifiques. L'acide arachidonique est dégradé par les cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2) afin de produire des prostaglandines, mais également par la 5-lipoxygénase (5-LO) aboutissant à la formation de leucotriènes (**Figure 9**). En inhibant la COX-1, qui permet normalement la production de la prostaglandine PGE2 inhibitrice de la 5-LO, les AINS vont entraîner une hausse de la production de leucotriènes conduisant au recrutement de cellules inflammatoires (47). La réalisation d'un test allergologique sous traitement par AINS doit donc être connue du praticien afin de pouvoir confronter les résultats de ce test avec l'histoire clinique du patient. Il semblerait ainsi que les AINS sélectifs de la COX-2 (coxibs) soient moins impliqués dans ces phénomènes de pseudo-allergies. De même, les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes (montelukast en France), n'influencent pas les résultats des tests allergologiques puisque ceux-ci recherchent un phénomène allergique immédiat (tandis que les leucotriènes interviennent dans les phénomènes retardés).

Un phénomène pseudo-allergique peut également se produire lors d'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC). En effet, l'enzyme de conversion de l'angiotensine permet la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II, mais également la dégradation de bradykinine en peptides inactifs (**Figure 10**). L'utilisation d'un traitement inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine va ainsi diminuer la dégradation de bradykinine. L'accumulation de bradykinine peut ainsi engendrer un angio-œdème pouvant être confondu avec une réaction allergique vraie (41).



**Figure 9 : Biosynthèse des prostaglandines et leucotriènes (48)**



**Figure 10 : Système Rénine-Angiotensine (49)**



D'autres traitements nécessitent parfois d'être suspendus, par mesure de précaution plus que par interactions avec les tests. C'est notamment le cas des  $\beta$ -bloquants : ils n'influencent pas directement les résultats des tests allergologiques mais leur mode d'action peut être contraignant en cas de réaction sévère nécessitant l'administration d'adrénaline (puisque les  $\beta$ -bloquants sont, par définition, des antagonistes des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques). Ainsi, en cas d'antécédent de réaction anaphylatique, la prise de  $\beta$ -bloquants peut être suspendue, quel que soit le type de test réalisé : l'arrêt se fait généralement depuis la veille au soir par rapport à la date de réalisation du test (notamment en cas d'un test de provocation). Par mesure de précaution, la prise d'un traitement antibiotique nécessite de reporter la réalisation des tests allergiques.

La prise d'un traitement ayant des propriétés immunosuppressives peut contre-indiquer la réalisation des tests. Le spécialiste évalue la faisabilité du test en fonction du traitement et de la pathologie sous-jacente du patient, mais aussi en fonction de l'urgence de la réalisation du test. Par exemple, les tests pourront être effectués chez un patient immunodéprimé suite à une greffe en cas de nécessité absolue. A l'inverse, un traitement corticoïde temporaire à des doses importantes durant plus d'une semaine conduit au report de la réalisation des tests.

Cette liste de médicaments pouvant influencer les résultats des tests allergologiques ne se veut pas exhaustive : d'autres traitements (comme la PUVAthérapie par exemple) peuvent être concernés. Seul le spécialiste peut évaluer la nécessité d'un arrêt médicamenteux temporaire ou non.



## **PARTIE 3. Différents types d'allergies**

### **3.1. Allergies respiratoires**

D'après le dernier rapport d'expertise collective de l'ANSES<sup>1</sup>, en janvier 2014 (50), près de 25% de français souffriraient d'allergie respiratoire. Les allergènes responsables de ces allergies respiratoires sont appelés pneumallergènes (ou aéro-allergènes). Ils peuvent être de différentes origines et sont, pour la plupart, retrouvés dans l'environnement proche des patients : au sein du domicile, mais également sur le lieu de travail ou même à l'extérieur. Parmi les pneumallergènes les plus courants, les pollens, les acariens, les moisissures ou encore les phanères d'animaux sont les plus étudiés. Évoquée précédemment comme hypothèse expliquant l'augmentation des allergies, la pollution urbaine peut conduire à augmenter le potentiel allergène de ces substances et donc à augmenter les manifestations respiratoires chez le patient (22).

#### **3.1.1. Pollens**

De nombreuses manifestations allergiques respiratoires ont un pollen pour origine. Toujours selon l'ANSES, d'après des enquêtes épidémiologiques, ces allergies (appelées pollinose) seraient retrouvées chez plus de 30% des adultes français mais également chez près de 20% des enfants âgés entre 9 et 14 ans (5,50,51). Ces chiffres seraient toutefois surestimés, du fait que ces enquêtes ne reposent pas sur des tests allergologiques mais sur des questionnaires patients (des cas de rhinites non-allergiques ont ainsi été certainement comptabilisés). La prévalence des pollinoses diffère également en fonction des régions puisque la flore et les conditions météorologiques (influençant la pollinisation) sont inégales. Paradoxalement, les allergies aux pollens sont plus fréquentes en ville qu'à la campagne (21).

Les symptômes des patients sont facilement reconnaissables par tout professionnel de santé et regroupé sous l'acronyme "PARÉO" : **P**rurit (nez, gorge et/ou yeux), **A**nosmie (perte de l'odorat), **R**hinorrhée (parfois associée à un larmoiement), **É**ternuements en salve et **O**bstruction nasale. La concomitance de plusieurs de ces symptômes évoque fortement une allergie respiratoire.

La présence de ces symptômes, associés au caractère saisonnier et/ou diurne des manifestations suffisent bien souvent au médecin généraliste pour conclure à une allergie aux pollens (appelée également "rhinite allergique" ou "rhume des foin"). Dans certains cas, les symptômes sont plus importants, avec une sensation d'oppression thoracique, une respiration sifflante ou un essoufflement ou une toux sèche : ces manifestations sont caractéristiques d'un asthme allergique, parfois responsable d'hospitalisations et donc de surcoût pour le système de santé (consultation, diagnostic, médicaments). Ce surcoût est d'autant plus important que les symptômes d'une pollinose (que ce soit une rhinite ou un asthme allergique) peuvent dans certains cas influencer négativement le sommeil et perturber les activités scolaires ou professionnelles du patient (coût indirect via l'absentéisme ou la perte de productivité).

---

<sup>1</sup> Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation, environnement, travail



Afin d'aider au diagnostic de la rhinite allergique, des experts ont créé un score quantitatif (sur 16 points) pour la rhinite allergique (*Score For Allergic Rhinitis*, SFAR). Ce questionnaire (**Figure 11**) permet de différencier l'étiologie de la rhinite, en fonction de la nature et de la saisonnalité des symptômes, de la suspicion d'un facteur déclenchant ainsi que des antécédents diagnostiques et familiaux : un score supérieur ou égal à 7 points oriente vers une étiologie allergique (52).

**QUESTIONNAIRE MEDICAL**  
**Cocher la case correspondant à votre choix**

Nom du sujet (facultatif).....  
Adresse (facultative).....

1. **Durant les 12 derniers mois**, alors que vous n'aviez pas (votre enfant n'avait pas) d'infection respiratoire (ni rhume, ni rhino-pharyngite, ni grippe...) avez-vous eu (votre enfant a-t-il eu) :

- des éternuements	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
- le nez qui coule	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
- le nez bouché	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
- aucun de ces symptômes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Si vous n'avez pas de problèmes de nez passez à la question 6, autrement répondez aux questions qui suivent**

2. **Durant les 12 derniers mois**, ces problèmes de nez étaient-ils accompagnés de larmoiements (pleurs) ou de démangeaisons (envie de se gratter) les yeux ?

Oui ☐ Non ☐

3. Pendant lequel ou lesquels de ces 12 derniers mois, avez-vous eu (votre enfant a-t-il eu) ces problèmes de nez (*plusieurs réponses possibles*) ? **Si aucun problème de nez, passez à la 6**

Janv. <input type="checkbox"/>	Fév. <input type="checkbox"/>	Mars <input type="checkbox"/>	Avril <input type="checkbox"/>	Mai <input type="checkbox"/>	Juin <input type="checkbox"/>
Juillet <input type="checkbox"/>	Août <input type="checkbox"/>	Sept. <input type="checkbox"/>	Oct. <input type="checkbox"/>	Nov. <input type="checkbox"/>	Déc. <input type="checkbox"/>

4. **Durant les 12 derniers mois**, ces problèmes de nez ont-ils gêné vos activités quotidiennes (les activités quotidiennes de votre enfant) ?

- Pas du tout <input type="checkbox"/>	- Modérément <input type="checkbox"/>
- Un peu <input type="checkbox"/>	- Beaucoup <input type="checkbox"/>

5. Quels facteurs déclenchent ou augmentent habituellement ces problèmes de nez ?

- Acariens ou poussière de maison <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Pollens <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Animaux <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Autre ( <i>préciser</i> )..... <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Aucun..... <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Pensez-vous être allergique (que votre enfant soit allergique) ?

Oui ☐ Non ☐

7. Un bilan médical a-t-il déjà été fait pour savoir si vous étiez (si votre enfant était) allergique (tests cutanés, dosage des IgE...) ?

Oui ☐ Non ☐

**Si vous avez répondu OUI, quels tests ont été faits**

- Tests cutanés Faits ☐ Non Faits ☐
- IgE spécifiques (RAST) Faits ☐ Non faits ☐

Cochez le(s) allergène(s), pour lesquels les uns ou les autres sont positifs :

Acariens <input type="checkbox"/>	Chats <input type="checkbox"/>
Pollens <input type="checkbox"/>	Moisissures <input type="checkbox"/>
Autre ( <i>spécifier</i> )..... <input type="checkbox"/>	

- Phadiatop Positif ☐ Négatif ☐ Non Fait ☐
- Autre (*spécifier*)..... ☐

8. Est-ce qu'un docteur vous a déjà dit que vous êtes ou étiez (votre enfant est ou était) allergique (**même en l'absence de tests cutanés, dosage d'IgE ou autre...**) ?

Oui ☐ Non ☐

9. Souffrez-vous ou avez-vous déjà souffert (votre enfant souffre-t-il ou a-t-il déjà souffert) d'asthme ?

Oui ☐ Non ☐

10. Est-ce qu'un ou plusieurs membres de votre famille souffrent d'asthme, eczéma ou rhinite allergique

Oui ☐ Non ☐

**SI OUI, remplissez le tableau suivant (en mettant une croix)**

	Asthme	Eczéma	Rhinite allergique
Père du sujet interviewé			
Mère			
Frères			
Sœurs			

Votre âge (l'âge de votre enfant) .....ans

Votre sexe (le sexe de votre enfant) M ☐ F ☐

Votre profession (pour les enfants étudiants préciser la classe) .....

Votre commune de résidence (indiquez le code postal si possible) .....

Pays .....

**MERCI D'AVOIR BIEN VOULU REpondre A CE QUESTIONNAIRE**

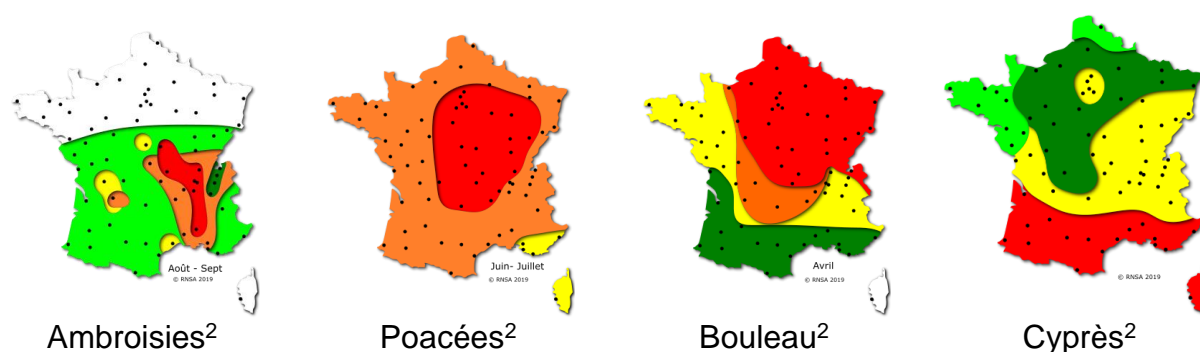
**Figure 11 : Score For Allergic Rhinitis d'après (52)**



Interprétation du SFAR : La présence de symptômes (question 1) compte pour un point chacun et deux points seront ajoutés en cas de symptômes oculaires (question 2). L'identification des mois de présence des symptômes rapporte un point pour la saison des pollens (rhinite saisonnière), ainsi qu'un point supplémentaire en cas d'une durée supérieure à 6 mois (rhinite perannuelle). Les facteurs déclenchants rapportent plus ou moins de points en fonction de l'origine (deux points maximum) : deux points pour les acariens, les poussières et/ou les pollens, un seul point pour les animaux et les moisissures. La perception de l'individu (question 6) comme étant allergique compte pour deux points : deux points de plus sont accordés en cas de diagnostic allergique (question 7) ou d'antécédents familiaux (question 10) tandis que la suspicion d'une allergie par un médecin (question 8) rapporte un point supplémentaire. Un score supérieur ou égal à 7 points oriente vers une étiologie allergique. Du fait de sa simplicité et de sa rapidité, ce test peut également être utile à l'équipe officinale lors d'une suspicion de rhinite allergique.

Pour qu'un pollen engendre des manifestations cliniques, il est nécessaire qu'il entre en contact avec la muqueuse respiratoire ou oculaire. Le rôle premier du pollen est la reproduction des plantes, puisqu'il constitue le gamétophyte mâle (portant les gamètes mâles) de la plante : il doit alors être disséminé par les insectes (plantes entomophiles) ou par le vent (plantes anémophiles). En plus d'être allergènes, certains pollens contiennent dans leur cytoplasme des substances pro-inflammatoires aggravant la réaction clinique (50).

Ce sont principalement les pollens des plantes anémophiles qui sont responsables des pollinoses puisqu'ils sont présents en grande quantité dans l'environnement, notamment en cas de jours chauds et ensoleillés (l'air étant moins chargé en pollens lors des jours pluvieux). Parmi les plantes les plus impliquées dans les manifestations allergiques (**Figure 12**), on retrouve l'ambroisie (notamment dans la vallée du Rhône), les Poacées (de façon homogène) (anciennement Graminées), le bouleau (dans le Centre, le Nord et l'Est de la France), les cyprès (Sud-Est de la France), etc (5,30,53).



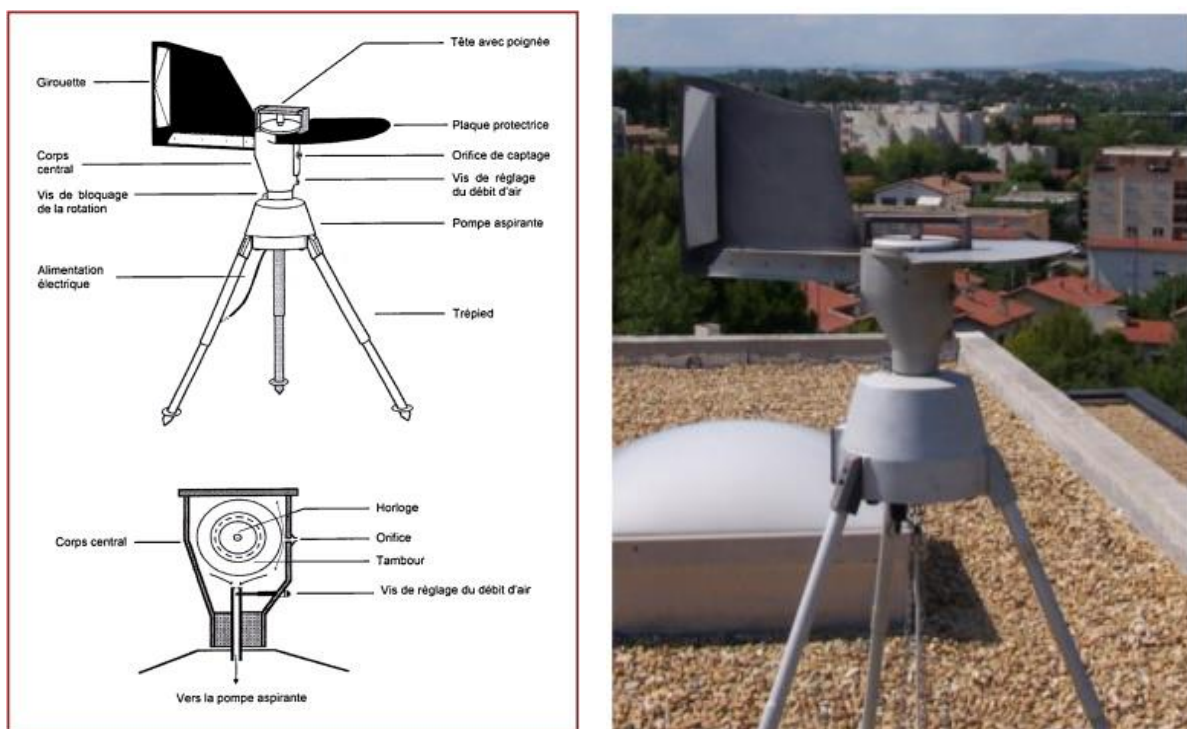
**Figure 12 : Risque d'allergie d'exposition à différents pollens en 2019 selon le RNSA<sup>3</sup>**

<sup>2</sup>Les mois correspondent au pic de pollinisation et les couleurs au risque d'exposition aux pollens Vert clair : Risque d'exposition très faible, Vert foncé : Risque faible, Jaune : Risque moyen, Orange : Risque élevé, Rouge : Risque très élevé.

<sup>3</sup>Réseau National de Surveillance Aérobiologique



Le RNSA a pour but principal d'étudier le contenu de l'air en pollens et en moisissures afin d'évaluer une incidence du risque allergique en fonction des régions. Afin d'étudier la charge de l'air en pollens, le RNSA utilise des capteurs à pollens (capteur Hirst, le plus utilisé en Europe) positionnés dans toute la France et servant à l'élaboration de bulletins allergo-polliniques publiés chaque semaine. Le capteur est composé d'une girouette avec une buse permettant l'aspiration d'un volume d'air équivalent à dix litres par minute (afin de mimer la respiration humaine). A l'intérieur de la girouette, un cylindre couplé à un minuteur permet de recueillir les particules aspirées sur une bande adhésive (**Figure 13**). La vitesse du minuteur permet une rotation de la bande adhésive fixée sur le cylindre à raison de deux millimètres par heure durant une semaine (53). Le cylindre doit donc être remplacé chaque semaine, à heure fixe, afin de mettre en place une nouvelle bande adhésive et analyser celle recueillie. Au cours de mon stage hospitalier dans le service d'Allergologie du CHU Bretonneau à Tours, j'ai ainsi pu effectuer ce protocole sur le capteur situé à une trentaine de mètres du sol, sur les toits de l'hôpital : mise en place du capteur à horaire fixe, recueil et envoi du capteur précédent à destination du RNSA pour être analysé.



**Figure 13 : Capteur à pollen (Capteur Hirst) (54)**



Grâce aux bandes adhésives contenues dans le cylindre, il est possible d'effectuer un comptage et une identification des pollens frais sous microscope optique (après coloration à la fuschine), dans des laboratoires qualifiés. L'observation des pollens permet alors l'identification du genre, voire l'espèce, de la plante originale puisque chaque pollen possède une structure et des ornements différents selon le genre (et parfois l'espèce). Si les conditions d'installation du capteur à pollens sont respectées (en ville, sur terrasse dégagée où l'air circule librement), les pollens recueillis sont représentatifs d'une zone de plusieurs dizaines de kilomètres de rayon, ce qui permet une représentation au plus proche du réel quant à la diversité des pollens retrouvés dans l'air (50,55,56). Cette méthode d'analyse, bien que représentative, possède néanmoins un défaut majeur : la logistique (changement et envoi hebdomadaire du cylindre) ainsi que l'identification (manuelle par du personnel formé) ne permettent de publier les bulletins allergeo-polliniques que la semaine suivant le recueil.

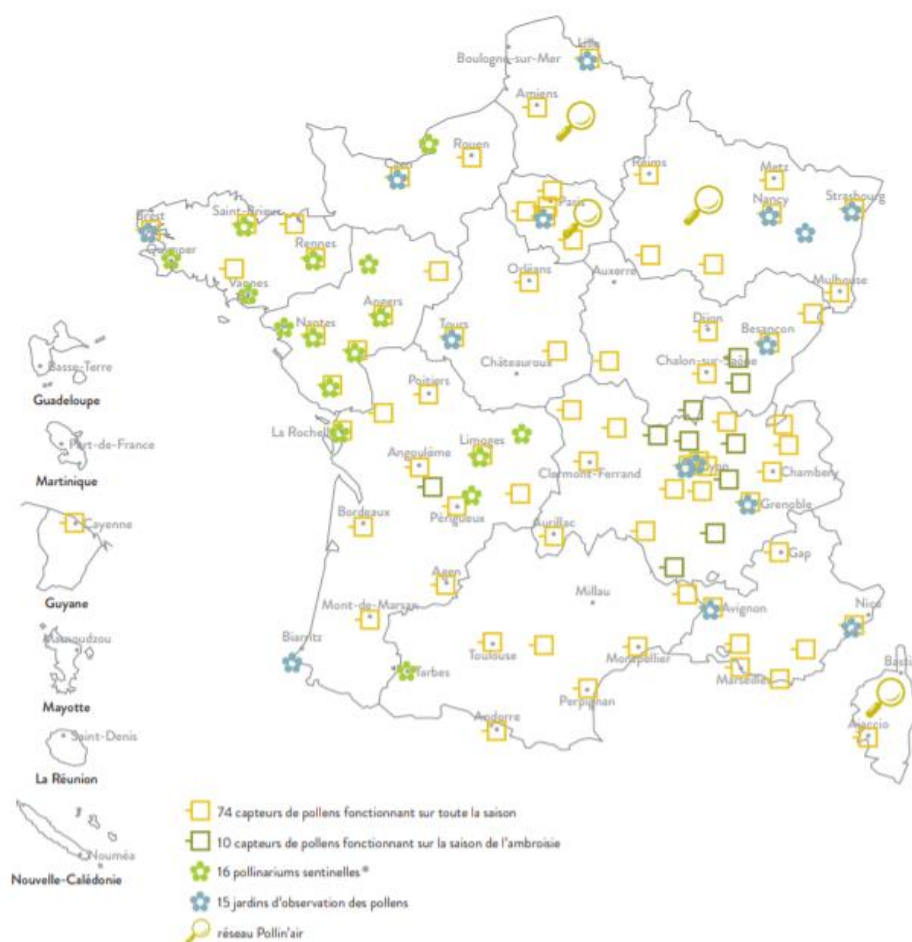
Ces bulletins correspondent ainsi à la situation de la semaine précédant leur publication et non pas à une situation en temps réel. Ils indiquent les prévisions du risque allergique d'une vingtaine de pollens d'arbres, d'herbacées et de Poacées (Graminées), ayant un potentiel allergisant fort ou modéré (propre à chaque pollen). Ces études permettent également d'élaborer chaque année des calendriers polliniques : on constate ainsi, depuis quelques années, que la pollinisation de certaines espèces intervient de plus en plus précocement (et de façon plus prolongée) du fait du réchauffement climatique, mais également que la distribution des espèces végétales se voit modifiée avec les conditions climatiques (des espèces méditerranéennes sont désormais retrouvées dans le bassin rhodanien et le Massif Central). L'allongement de ces périodes de pollinisation entraîne par conséquent un allongement de la durée des symptômes ressentis par le patient, de l'ordre d'une vingtaine de jours supplémentaires par rapport au début des années 2000 (57–59).

En complément de ces relevés polliniques grâce aux capteurs à pollens disséminés dans toute la France (**Figures 14 et 15**), des jardins entretenus par des spécialistes (appelé Pollinarium Sentinelles®) regroupent les principales espèces allergisantes afin de pouvoir observer précisément, et en temps réel (contrairement aux capteurs à pollens), la période exacte de pollinisation de ces espèces. Il permet ainsi aux patients, via un système de newsletter, d'optimiser le traitement anti-allergique en fonction des périodes d'émission des pollens (**Tableau III**) (60,61).





**Figure 14 : Fonctionnement de l'Association des Pollinarius Sentinelles® de France (APSF)<sup>4</sup> (60)**



**Capteurs de mesure de pollens :** 47 sont gérés par le RNSA, 19 sites sont sous gestion des AASQA et 18 capteurs sont gérés par des structures partenaires.

**Pollinarius sentinelles® :** la diffusion des données des pollinarius gérés par l'APSF est assurée par les AASQA des régions concernées.



**Figure 15 : Surveillance des pollens en 2019 en France selon (52)**

<sup>4</sup> APSF : Association des Pollinarius Sentinelles de France



**Tableau III : Liste des pollens\* étudiés par les bulletins allerge-polliniques du RNSA (62)**

Aulne	Ambroisie	Armoise	Bouleau	Charme
Châtaignier	Chêne	Cyprès	Frêne	Graminées
Noisetier	Olivier	Oseille	Pariétaire	Peuplier
Plantain	Platane	Saule	Tilleul	Orties

\*En rouge, les pollens à potentiel allergisant élevé. En orange, ceux à potentiel allergisant modéré. En vert, ceux à potentiel allergisant faible.

Parmi les espèces les plus incriminées, la famille botanique des Poacées (Graminées) tient une place prépondérante avec quelque 10 000 espèces différentes, cultivées (alimentaires ou ornementales) ou sauvages, réparties dans le monde entier (d'où le fait qu'on les regroupe sous le terme "graminées"). La pollinisation s'intensifie généralement à partir d'avril jusqu'en août, avec un pic entre mi-mai et mi-juillet : on estime que plus de la moitié des allergiques réagissent aux pollens de graminées. Des allergies croisées entre graminées sont fréquentes, les allergènes de certaines espèces étant proches. Le dactyle aggloméré (*Dactylis glomerata*), la flouve odorante (*Anthoxanthum odoratum*), l'ivraie vivace (*Lolium perenne*), le pâturin des prés (*Poa pratensis*) et la fléole des prés (*Phleum pratense*) font partie des espèces les plus connues (5,62,63). Une désensibilisation aux pollens de graminées peut être envisagée lorsque les pollens responsables sont identifiés : la spécialité Oralair® notamment contient des extraits allergéniques des cinq espèces précitées tandis que Grazax® ne contient qu'un extrait de fléole des prés (64,65).

Dans la région Centre Val-de-Loire, ainsi que dans le nord de la France, le bouleau (*Betula sp*) est l'un des arbres les plus responsables d'allergies respiratoires. Les chatons de bouleau libèrent de grandes quantités de pollens à potentiel allergisant élevé notamment leur de la période de pollinisation (mars-avril). La petite taille des grains de pollens (20 microns) leur permet d'être disséminés très facilement, mais également d'atteindre les voies respiratoires plus profondes et donc d'occasionner des symptômes plus importants (comme une toux ou un asthme). L'allergie aux pollens de bouleau peut être confondue avec celle aux pollens de frêne (*Fraxinus excelsior*) qui possède la même période de pollinisation. A noter qu'il existe des allergies croisées entre le pollen de bouleau et d'autres pollens de la même famille (les Bétulacées), dont font partie l'aulne, le noisetier ou le charme, mais également avec certains fruits présentant des allergènes proches (fruits à coque, pommes, poires, pêche, etc) (62,66,67).



A l'inverse, le sud de la France est majoritairement concerné par les allergies aux pollens de Cyprès (*Cupressus sp*) et d'Oliviers (*Olea sp*). Ces arbres, très appréciés des particuliers et des collectivités, libèrent des pollens à pouvoir allergisant élevé et en grande quantité (pouvant parfois recouvrir les véhicules d'une fine couche de pollens orangés), notamment grâce aux vents méditerranéens. Leurs périodes de pollinisation sont néanmoins différentes : début d'année pour les Cyprès (de février à avril), au printemps pour les Oliviers (aux alentours de mai-juin, se superposant à celle des Poacées). Dans la mesure du possible, il est conseillé de diversifier les espèces de Cyprès lorsqu'ils sont utilisés comme haie, afin de limiter les concentrations en pollens et donc de réduire l'exposition. Il semblerait également que les pollens d'Oliviers présentent un allergène impliqué dans des réactions allergiques au kiwi (62,68,69).

Parmi les herbacées, les différents Plantains (Plantain majeur ou *Plantago major* et Plantain lancéolé ou *Plantago lanceolata*) sont retrouvés sur l'ensemble du territoire métropolitain et possèdent une période de floraison allongée dans le temps (d'avril à septembre dans le sud de la France) ce qui peut conduire à une concentration importante de leurs pollens dans l'air : on estime qu'un français inhale jusqu'à deux milligrammes de pollens de Plantains par an dans la région méditerranéenne. Ces pollens possèdent un potentiel allergisant modéré et l'allergie semble provenir de réactions croisées avec les pollens de Poacées et/ou d'Oliviers (70). Paradoxalement, le plantain lancéolé est utilisé en phytothérapie pour le traitement des allergies (propriétés anti-inflammatoire et anti-histaminique de ses feuilles).

Dans les plantes à pouvoir allergisant élevé, l'ambrosie à feuille d'armoïse (*Ambrosia artemisiifolia*) est certainement la plus redoutable : quelques grains de pollens par mètre cube d'air suffisent à provoquer des symptômes. Retrouvée principalement dans les champs et les jardins proches des bords du Rhône (et par conséquent dans la région Auvergne-Rhône-Alpes) (**Figure 16**), l'ambrosie est une plante envahissante qui libère de fortes quantités de pollens à la fin de l'été (de fin juillet à fin septembre minimum). Cette plante constitue un véritable fléau à tel point que le Ministère de la Santé a intégré la lutte contre l'ambrosie dans différents plans nationaux santé environnement (PNSE 2009-2013) et a également rédigé en 2019 un guide de gestion de l'ambrosie (71). Selon les instances de santé de la région Auvergne-Rhône-Alpes<sup>5</sup>, on estime à plus de 20% la prévalence de l'allergie aux pollens d'ambrosie dans les zones les plus exposées avec un coût de plus de 40 millions d'euros pour le système de santé, en 2017, pour cette région (soit 62€ en moyenne par personne) (72).

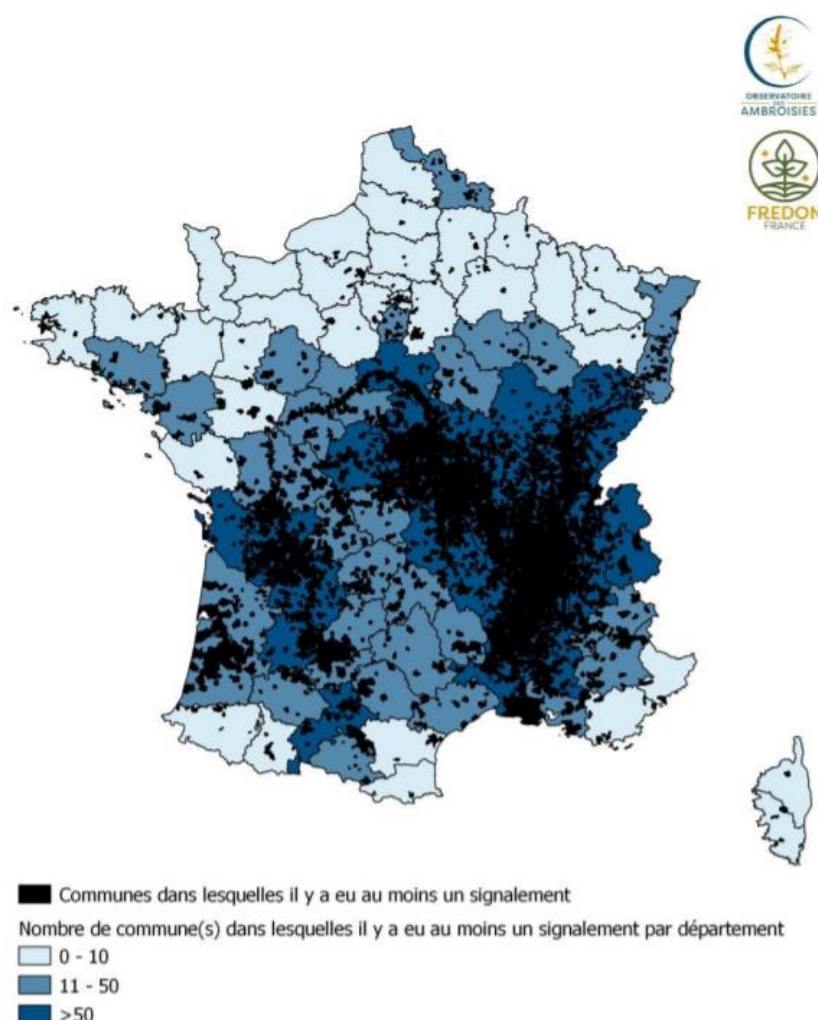
On comprend ainsi facilement l'importance de signaler la présence d'ambrosie aux autorités afin de pouvoir conduire à la destruction de celle-ci : cette signalisation peut se faire sur internet ([signalement-ambrosie.fr/index.html](http://signalement-ambrosie.fr/index.html)), mais également par téléphone (**0 972 376 888**). A noter que l'élimination doit se faire avant la floraison (afin d'éviter la dissémination des pollens) mais aussi qu'il est nécessaire de diversifier ces méthodes d'élimination, notamment de désherbage de l'ambrosie : en Amérique (d'où elle provient), l'ambrosie est devenue résistante à de nombreux herbicides (dont le glyphosate).

---

<sup>5</sup> Agence Régionale de Santé et Observatoire Régionale de la Santé de la région Auvergne-Rhône-Alpes.



Le guide du Ministère de la Santé indique également les différentes méthodes d'élimination en fonction de l'environnement dans lequel se situe la plante (bords des cours d'eau, milieux agricoles, etc) puisque la lutte contre les ambrosies est inscrite dans le Code de la Santé Publique depuis 2016 (73). La lutte contre la prolifération de l'ambrosie est, et restera, un combat de santé publique majeur en France et en Europe : on estime que la prévalence de l'allergie au pollen d'ambrosie a doublé entre 2004 et 2014 en France mais également qu'elle pourrait quadrupler d'ici à 2050, jusqu'à affecter 50% de la population française comme cela est déjà le cas dans différents pays de l'est de l'Europe (comme la Hongrie ou la Pologne) (59,74,75).



**Figure 16 : Etat des connaissances sur la répartition de l'Ambrosie à feuille d'armoise (*Ambrosia artemisiifolia* L.) en France entre 2000 et 2019 (71)**

Ainsi, ces quelques exemples détaillés d'allergies aux pollens (parmi tant d'autres possibles) font comprendre que la lutte contre ce type d'allergie est bien plus complexe qu'il n'y paraît. Si la France peut compter sur de nombreux acteurs qui étudient le sujet, il reste néanmoins énormément à faire, notamment au niveau des collectivités mais aussi des particuliers. Le RNSA admet, dans son Guide de la végétation en ville (62), que les premières actions à mener doivent porter sur la gestion des plantes allergisantes. Cela passe donc par la diversification des espèces végétales (en tenant compte du potentiel allergisant de chacune) afin de diminuer les concentrations de pollens d'une même espèce, mais aussi sur l'entretien de cette végétation afin de



contrôler leur dispersion (tonte régulière de la pelouse avant la floraison des Poacées ou taille des haies en dehors de période de pollinisation). Il détaille par ailleurs, pour chaque espèce allergisante, la période de pollinisation, des conseils d'entretien et des suggestions d'espèces permettant cette diversification. Des mesures que chacun peut appliquer chez soi, mais qui, pour les collectivités, représentent un coût supplémentaire. Le tout étant de trouver un compromis entre l'économie, l'écologie, l'esthétique des jardins et la lutte contre les allergies.

### 3.1.2. Moisissures

Malgré la prédominance des allergies respiratoires dues aux pollens, d'autres facteurs peuvent néanmoins être responsables d'allergies respiratoires : c'est notamment le cas des moisissures. En réalité, les allergènes responsables correspondent aux spores issues de la reproduction de ces moisissures ainsi que certains éléments de leur mycélium pouvant être inhalés. On estime que les moisissures sont responsables de gêne respiratoire des allergiques dans 10% des cas, contre 50% pour les pollens (la part restante ayant des animaux, les acariens ou les poussières pour causes) (61). Contrairement aux pollens, les allergies aux moisissures (appartenant au domaine fongique) sont principalement retrouvées en intérieur (hormis pour quelques espèces). Dans les pays industrialisés, où la population vit la plupart de son temps à l'intérieur, on estime jusqu'à une habitation sur deux comme étant humide (facteur de développement des moisissures) et jusqu'à une sur trois comme présentant des traces de moisissures intérieures (5,76). Les moisissures sont cosmopolites et peuvent donc être retrouvées dans d'autres environnements humides (comme les plantes ou les aliments), notamment lorsque les températures sont modérées (entre 15° et 30°) afin de permettre le développement des moisissures (variations possibles en fonction des espèces).

Comme la plupart des aéro-allergènes, il est difficile (voire impossible) d'éliminer en totalité la présence de moisissures dans l'environnement intérieur. Si certains paramètres peuvent être facilement contrôlés (traces et/ou odeur de moisissures évidentes sur les murs, régulation de la température, aération des pièces, défaut de ventilation), d'autres sont liés directement à l'environnement (milieu humide lié à un plan d'eau ou à un bois par exemple). Pour le patient, il n'est pas rare que les symptômes cliniques (sensiblement identiques à une allergie pollinique) surviennent dans des conditions précises de lieu ou de temps (pièce particulière ou uniquement sur le lieu de travail par exemple).

Le diagnostic des allergies aux moisissures est plus compliqué que pour les allergies aux pollens du fait de la qualité moindre des extraits allergéniques utilisés pour les tests cutanés (du fait de l'existence de centaines de milliers de souches différentes, chacune ayant ses conditions de conservation et de culture). Le dosage est IgE spécifique, beaucoup moins sensible, mais est néanmoins possible. La contamination des logements par une moisissure ne peut suffire à suspecter un lien de cause à effet puisque, nous l'avons vu, de très nombreux logements sont touchés. Toutefois, des conseillers médicaux en environnement intérieur (CMEI) peuvent, sur prescription médicale, réaliser un diagnostic des risques liés à l'environnement de l'habitation : l'intervention, dirigée par l'Agence Régionale de Santé, est gratuite pour le patient (77,78).



Par ailleurs, il n'est pas rare que les symptômes aient une origine non-allergique : en se développant, les moisissures peuvent libérer des composés organiques volatils (responsables entre autres de l'odeur caractéristique), soit du fait de leur développement, soit du fait de la dégradation de l'habitat. Parmi ces substances, les glucanes (composants majeurs des parois fongiques) peuvent induire une inflammation des voies aériennes supérieures responsables de symptômes respiratoires similaires à ceux retrouvés dans les allergies. Les composés organiques volatils, eux, semblent pouvoir induire une irritation locale. Les mycotoxines, métabolites spécialisés peu volatils, peuvent conduire à différents effets en fonction de leur nature et les conditions d'exposition (certaines peuvent par exemple conduire à l'apoptose des macrophages et par conséquent à une sensibilité accrue aux infections virales ou bactériennes). A noter que la présence de moisissures peut également s'accompagner d'une colonisation bactérienne pouvant également avoir des effets néfastes (79).

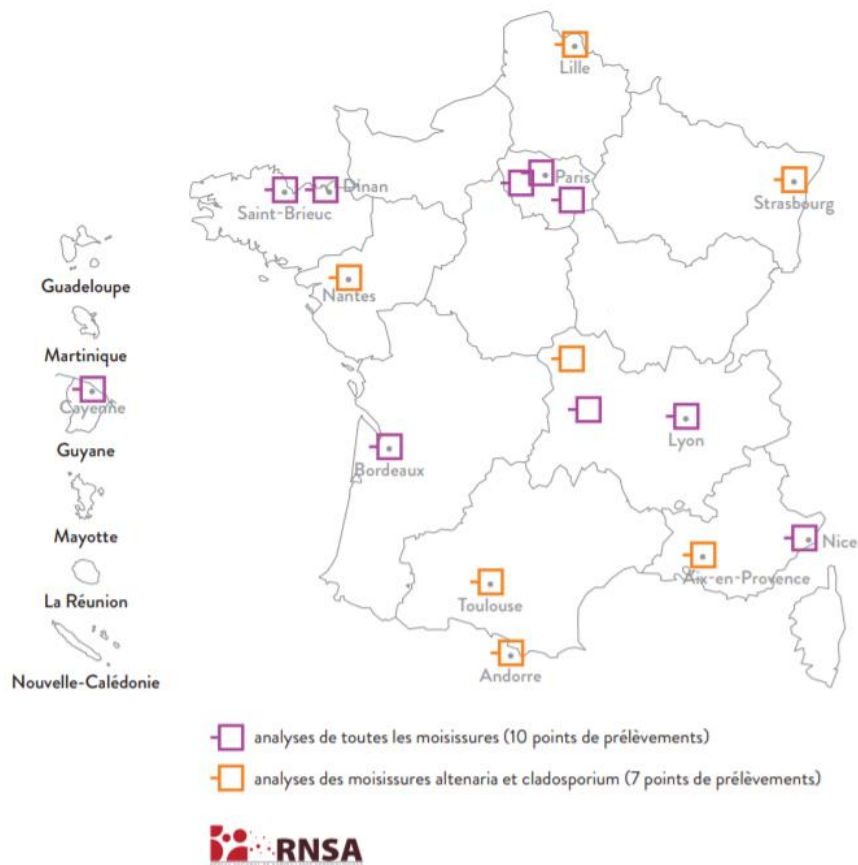
Parmi les moisissures les plus retrouvées en allergologie, les genres *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium* et *Aspergillus* sont les plus fréquents.

- *Alternaria alternata* est l'une des moisissures les plus importantes en allergologie. Fréquemment retrouvée dans les logements, elle fait également partie des allergènes fongiques pouvant être retrouvés en extérieur, notamment lors des périodes estivales (cette moisissure se développant lors de températures positives, jusqu'à une trentaine de degrés). L'inhalation des spores conduit à des symptômes ORL, notamment à la fin de l'été, pouvant aller d'une rhino-conjonctivite à un asthme plus ou moins sévère. Il s'agit également d'une des rares moisissures à pouvoir conduire à une allergie cutanée. Elle est également retrouvée sur certains végétaux et certaines semences, laissant apparaître des taches noirâtres sur leurs feuilles (tomate, pomme de terre, betterave...) (61,76,80,81). Les moisissures du genre *Alternaria* sont presque uniquement celles pour lesquelles il existe des extraits allergéniques pouvant être utilisés à des fins diagnostiques.
- Le genre *Cladosporium* fait également partie des moisissures les plus impliquées dans le domaine de l'allergie. Il s'agit de la moisissure la plus présente dans les logements humides (parfois dans plus de 80% des logements selon certaines études). Elle est également retrouvée sur les matières organiques en décomposition. Les températures de développement sont très variables en fonction des espèces : si la température optimale est comprise entre 18 et 28°C, certaines espèces peuvent se développer à des températures inférieures (voire même négatives) (61,76,82,83).

Pour ces deux genres, une surveillance des spores dans l'air extérieur est effectuée grâce aux capteurs Hirst, sur le même principe que pour la surveillance des taux de pollens. Contrairement aux capteurs à pollens, qui sont nombreux et disséminés dans toute la France, les capteurs aux spores des moisissures sont beaucoup moins nombreux (seulement 17 capteurs, contre 84 pour les pollens). Sur ces 17 capteurs, sept sont destinés à l'analyse exclusive des genres *Alternaria* et *Cladosporium* (**Figure 17**). Les bilans hebdomadaires sont publiés chaque semaine par le RNSA.



## Les capteurs de spores de moisissures en 2019



**Figure 17 : Surveillance des moisissures en 2019 en France selon (52)**

- L'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA), causée principalement par *Aspergillus fumigatus*, peut résulter de l'inhalation de spores de cette moisissure par un sujet le plus souvent asthmatique. Cette moisissure est notamment retrouvée dans les débris organiques et déchets végétaux (par conséquent, elle est fréquente dans la terre, le compost ou les pots de fleurs). Chez ces patients présentant une hypersensibilité, l'inhalation de spores d'*Aspergillus fumigatus* induit une exacerbation avec, notamment, majoration de la dyspnée et des expectorations. D'un point de vue physiopathologique, l'ABPA est complexe puisqu'elle mêle différents mécanismes allergiques et inflammatoires (d'autant que cette moisissure déprime le système immunitaire). De même, le diagnostic est tout autant complexe puisqu'il repose sur un dosage des IgE spécifiques et totales, sur un test cutané et des anticorps positifs à *A. fumigatus*, sur la présence d'une hyperéosinophilie. Une imagerie thoracique par tomodensitométrie et une exploration de la fonction respiratoire sont le plus souvent nécessaires. On estime la prévalence de l'ABPA jusqu'à 2% chez les sujets asthmatiques. Parmi les autres espèces, *Aspergillus versicolor* (contaminant les murs et tapisseries) est également régulièrement responsable d'allergies (84–86).



Les mesures de prévention sont ainsi indispensables afin de limiter le développement de moisissures : il est nécessaire de lutter contre l'humidité ou la condensation liées à une mauvaise isolation ou ventilation, notamment dans les pièces les plus exposées (comme la salle de bain ou la cuisine). En cas d'apparition de moisissures, la cause doit être traitée le plus rapidement possible. Il est possible de nettoyer les surfaces avec un détergent, avant de désinfecter avec de l'eau de Javel diluée à 10%, en prenant les précautions nécessaires (port de gants, lunettes, masque, etc). Le recours à des déshumidificateurs ou même à des entreprises spécialisées dans l'éradication des moisissures peut s'avérer nécessaire dans les cas les plus graves.

L'allergie à une moisissure peut devenir handicapante, parfois même jusque dans l'activité professionnelle d'un patient. En effet, certaines de ces allergies sont directement en lien avec le travail du patient. Ce peut être le cas pour les agriculteurs qui peuvent développer une pneumopathie d'hypersensibilité lors de la manipulation des récoltes contaminées par des moisissures (*Aspergillus fumigatus*, *Penicillium sp* par exemple) ou certaines bactéries (notamment les actinomycètes thermophiles) dans ce qu'on appelle la maladie du poumon de fermier. Cette pathologie fait intervenir une réaction allergique complexe (mécanismes IgE dépendants mais également immunité cellulaire) pouvant conduire à une fibrose pulmonaire dans les cas les plus graves.

Il existe de très nombreuses autres pneumopathies d'hypersensibilité, liées ou non à l'inhalation de moisissures (87–90). Parmi ces pneumopathies d'hypersensibilité, il existe, par exemple, la maladie des fromagers qui est provoquée par les moisissures des fromages comme *Penicillium casei* pour l'emmental, le Saint-nectaire ou le vacherin ou *Penicillium glaucum* pour le bleu d'Auvergne, la fourme d'Ambert ou le cantal. La maladie des écorceurs d'érable est, elle, causée par une moisissure présente dans la sciure (*Cryptostroma corticale*). La suberose est due à l'inhalation de *Penicillium frequentans* lors de la manipulation de liège contaminé. Parmi les pneumopathies d'hypersensibilité non liées à une moisissure, la maladie des éleveurs d'oiseaux est la principale : elle est causée par les contacts répétés avec les plumes et les déjections d'oiseaux. Enfin, l'asthme du boulanger est provoqué par la sensibilisation de l'organisme aux différentes protéines des céréales retrouvées dans la farine, mais également parfois par d'autres allergènes comme des acariens ou des parasites des farines ("vers de farine" comme *Tribolium confusum* ou *Tenebrio molitor*). En France, près de 15% des asthmes de l'adulte seraient en lien avec l'environnement professionnel du patient (91–93).



### 3.1.3. Acariens

Deuxième cause d'allergies respiratoires après les pollens, les acariens peuvent devenir le pire ennemi d'un patient allergique. Ces minuscules arthropodes invisibles à l'oeil nu (quelques dixièmes de millimètres) se nourrissent de phanères humains et animaux, ce qui explique leur localisation au niveau des différents textiles domestiques (literie, tapis, rideaux, peluches, moquettes, vêtements, meubles rembourrés). A noter que la desquamation journalière d'un individu suffit à nourrir plusieurs milliers d'acariens durant trois mois (durée de vie maximale). Lorsque les conditions de température et d'hygrométrie sont remplies (20 à 30°C avec 65 à 80% d'humidité), leur multiplication peut être impressionnante avec une ponte par la femelle pouvant atteindre plusieurs dizaines voire centaines d'œufs en quelques semaines. On estime d'ailleurs qu'un matelas peut contenir plus de deux millions d'acariens (5,94).

Contrairement à l'allergie aux pollens, généralement périodique et limitée à la période de pollinisation, l'allergie aux acariens conduit à des symptômes permanents (allergie dite perannuelle), avec néanmoins des pics au cours des périodes de reproduction (au cours des intersaisons été-automne et hiver-printemps). Les symptômes peuvent également diminuer au cours de l'été, du fait d'un mode de vie du patient qui sera moins souvent en intérieur, mais également lors de séjour à la montagne au-delà de 1500m d'altitude (l'atmosphère étant plus sèche et plus froide en altitude). Les symptômes sont les mêmes que ceux retrouvés dans les allergies polliniques, à savoir une rhinite (dans plus de 80% des cas), un asthme (plus de 60% des cas) et une conjonctivite (plus de 40% des cas). Il semblerait toutefois que l'asthme est plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte (5,95).

Parmi les acariens domestiques, deux espèces sont fréquemment mises en cause : *Dermatophagoïdes pteronyssinus* et *Dermatophagoïdes farinae* (ce sont par ailleurs ces deux espèces qui sont retrouvées lors d'un traitement de désensibilisation aux acariens par Acarizax®). Les principaux allergènes responsables des allergies correspondent à leurs particules fécales, leurs sécrétions salivaires mais également des débris cellulaires (ce qui explique que les allergènes persistent même après la mort de l'acarien). La présence de ces acariens peut être évaluée à l'aide de tests, utilisables par le grand public ou même par les conseillers médicaux en environnement intérieur (CMEI) (96) :

- Acarex-test® est un test de recherche de la guanine. En effet, le métabolisme des acariens conduit à l'excrétion de guanine dans les fèces (contrairement aux autres arthropodes ou insectes pouvant être retrouvés dans les poussières). Il se présente sous la forme d'une bandelette réactive basée sur une méthode colorimétrique.
- Acaritest® est un test de recherche des protéines Der p1 et Der f1, principaux allergènes respectifs (présents dans les particules fécales) de *D. pteronyssinus* et de *D. farinae*. Il se présente sous la forme d'une bandelette réactive basée sur une méthode immuno-chromatographique.



Ces tests permettent ainsi de mettre en évidence, de façon indirecte, la contamination d'une habitation (ou tout du moins d'un environnement précis). Ils ne suffisent toutefois pas, seuls, au diagnostic d'une allergie aux acariens. Celui-ci passe par un interrogatoire rigoureux et est complété par des tests cutanés (ne nécessitant pas, le plus souvent, un dosage des IgE spécifiques).

Une personne allergique aux acariens devra donc tout faire afin de diminuer leur présence. Si le maintien d'une température intérieure proche de 19°C est indispensable, l'aération de l'habitation ainsi que des textiles est également primordiale : les chambres, notamment, doivent être aérées au minimum une demi-heure par jour (notamment par temps froid et sec). La literie doit également être aérée et lavée régulièrement, au minimum à 60°C : on préférera l'utilisation de coussins et de matelas en matière synthétique (pour le lavage à haute température) ainsi que d'un sommier à lattes. Les draps sont lavés chaque semaine, tandis que les oreillers, couettes et peluches doivent l'être au moins une fois par mois. A noter que tout ce qui ne peut pas être lavé à 60°C doit être placé au congélateur quelques heures avant un lavage à température adéquate. Des housses anti-acariens peuvent être installées, en privilégiant toutefois des housses médicales (recommandées par l'AFPRAL<sup>6</sup>) aux housses pouvant être trouvées en grandes surfaces.

Le ménage doit être facilité, en évitant les moquettes, les tapis ou les rideaux trop encombrants, et en préférant le rangement minutieux des vêtements. Enfin, la poussière doit être éliminée à l'aide d'un linge humide pour éviter sa dispersion. De même, un filtre HEPA (High Efficiency Particulate Air) peut être utilisé dans l'aspirateur afin de purifier l'air rejeté par celui-ci lors de son utilisation (un filtre HEPA 13 permettant la filtration de 99,95% des particules de plus de 0,3 micron) (97,98).

Enfin, il n'est pas rare qu'une allergie aux acariens conduise à des réactions croisées avec d'autres allergènes. Ce peut notamment être le cas lors d'allergies croisées entre les acariens et les blattes, insectes qui sont retrouvés dans les mêmes localisations que les acariens (dans la poussière, dans les meubles ou matelas, notamment dans les habitations vétustes). Les symptômes allergiques sont similaires et l'éradication de ces insectes suit les mêmes règles que pour les acariens (5,99).

Il semblerait également exister des réactions croisées entre les allergies aux acariens et les allergies aux crustacés. Cette relation serait due à une protéine, la tropomyosine, considérée comme allergisante chez de nombreux invertébrés (tels que les acariens, les crustacés et coquillages ou les insectes) du fait d'une analogie structurale de la protéine entre les différentes espèces. Chez les acariens, les principaux allergènes mis en cause sont Der p10 et Der f10, retrouvés respectivement chez *D. pteronyssinus* et *D. farinae*. Cette tropomyosine est considérée comme un trophallergène majeur chez de nombreux crustacés, comme la crevette, le crabe, l'écrevisse, le homard mais également les huîtres, le calamar ou même les escargots. De fait, il n'est pas rare de retrouver des patients poly-sensibilisés à plusieurs de ces allergènes (100–102).

---

<sup>6</sup> Association Française pour la Prévention des Allergies.



### 3.1.4. Animaux

En France, près d'un foyer sur deux abrite un animal de compagnie. Si les chats et les chiens restent les favoris des français, d'autres animaux se font leur place année après année : oiseaux, rongeurs ou mêmes reptiles, ces nouveaux animaux de compagnies (NAC) pointent le bout de leur nez dans nos foyers. Quels qu'ils soient, les animaux adoptés révèlent parfois des surprises d'un point de vue allergologique : rhinite, éternuement, conjonctivite, asthme ou même urticaire et eczéma, les manifestations cliniques sont nombreuses et peuvent rapidement devenir handicapantes. En cause, les phanères de ces animaux qui se disséminent partout dans et en dehors de l'habitation (poils, salive, urine, peaux mortes, sécrétions).

Le chat est certainement l'animal domestique le plus sensibilisant. Avec quinze millions de félins sous nos toits, les réactions allergiques sont fréquentes et parfois même violentes. Il n'est d'ailleurs pas rare que le patient identifie lui-même le chat comme responsable de ses allergies, l'apparition et l'intensité des symptômes étant le plus souvent corrélées à l'importance du contact avec l'animal. Parmi les allergènes les plus importants, la glycoprotéine Fel d1 (pour *Felis domesticus*) semble impliquée chez 80% des allergiques. Cette protéine est sécrétée par les glandes salivaires, anales et sébacées avant de se retrouver sur les poils et les squames du félin lors de sa toilette. Il semblerait que la sécrétion de cette protéine soit sous influence hormonale puisque la production de cette protéine serait plus importante chez le chat mâle que chez un chat femelle ou castré. Il s'agit d'un allergène très résistant et très volatil : il peut être retrouvé dans l'habitat jusqu'à plusieurs mois après le passage de l'animal et même à des taux pouvant provoquer des symptômes dans des lieux qui, au premier abord, ne sont pas concernés par le passage de l'animal (salles de classe dont des enfants possèdent des chats par exemple). Une autre protéine, Fel d4, est également régulièrement impliquée : il s'agit d'une lipocaline (protéine impliquée dans les processus inflammatoires) retrouvée dans la salive des chats. A noter que la majorité des allergènes provenant de mammifères appartiennent à la famille des lipocalines. Enfin, il existe d'autres allergènes félins dont l'importance est moins importante (l'albumine du chat, Fel d2, semble plutôt conduire à des symptômes cutanés et pourrait être responsable de réactions croisées avec d'autres mammifères).

Deuxième animal retrouvé chez les français, le chien peut également être responsable d'allergies. Parmi les allergènes fréquemment retrouvés, les protéines Can f1 et Can f2 (pour *Canis lupus familiaris*) sont des lipocalines sécrétées dans la salive de l'animal. Retrouvées au niveau du pelage de l'animal suite au léchage, elles ne sont néanmoins pas retrouvées dans les déjections canines. Tout comme pour le chat, ces protéines sont ensuite retrouvées dans l'environnement plus ou moins proche du patient. Une autre lipocaline allergénique, Can f4, est produite directement par la peau de l'animal. D'autres allergènes ont également été identifiés (Can f3 correspondant à l'albumine du chien par exemple), mais avec une implication dans les allergies moins sévères (103–105).



Enfin, parmi les autres allergènes canins, la kallikréine d'origine prostatique Can f5 (aussi connue sous le terme PSA pour *prostatic specific antigen*), retrouvée principalement dans les urines des chiens mâles, a également été impliquée dans certaines réactions allergiques plus atypiques. En effet, cette protéine prostatique comporte une homologie de séquence de plus de 50% avec les kallikréines prostatiques d'autres animaux, dont celle de l'homme. Une réaction allergique croisée entre Can f5 et la PSA humaine a déjà été observée chez des femmes après des rapports intimes, dans le cadre d'allergie au liquide séminal humain (se manifestant le plus souvent par une réaction gynécologique locale avec un prurit et des brûlures vaginales mais avec des symptômes généraux possibles). Ces réactions croisées sont toutefois rares mais doivent conduire, dans le cas présent, au port du préservatif (106,107).

Ces dernières années, une nouvelle tendance apparaît : les chats et chiens dits "hypoallergéniques". Sous prétexte qu'un animal (ou une race) produirait moins de protéines Fel d1, certains éleveurs promettent la diminution ou même la disparition des symptômes allergiques chez des personnes sensibilisées. Pour cela, ils recommandent l'adoption de certaines races en justifiant du pelage de l'animal (race perdant peu ses poils ou à poils frisés ou chats nus) pour proposer des prix beaucoup plus élevés. Si la sécrétion des protéines Fel d1, Can f1 et Can f2 est effectivement différente en fonction des espèces, il s'avère néanmoins que toutes les races de chats ou de chiens produisent les protéines correspondantes. Quand bien même la sécrétion est diminuée, elle n'est pas totalement bloquée : les concentrations de protéines sécrétées peuvent ainsi suffire à déclencher des symptômes ou des crises allergiques.

Il en est de même pour les produits d'alimentation animale qui, selon un acteur industriel de ce domaine, inactiveraient la protéine Fel d1 dans la salive de l'animal afin d'en réduire la teneur dans l'environnement de 47%. Ici encore, si la sécrétion est diminuée, la protéine Fel d1 n'est restée pas moins présente et peut toujours induire des symptômes. Il convient également de rappeler que, même si le rôle physiologique de la protéine Fel d1 n'est pas totalement élucidé chez le chat, celle-ci n'est pas uniquement sécrétée dans la salive. A l'heure actuelle, aucune étude ne semble montrer un réel avantage pour les allergiques concernant cette diminution de la sécrétion de l'allergène concerné. Plus récemment, des études sont en cours concernant un vaccin à destination du chat : ce vaccin permettrait à l'animal de produire des anticorps neutralisant la protéine Fel d1 (108).

D'autres animaux sont également fréquemment responsables d'allergies, notamment en milieu professionnel : il n'est par exemple pas rare de trouver des personnes allergiques au cheval. Aussi bien considéré comme animal domestique que comme animal de loisir, le cheval peut conduire à des allergies y compris, semblerait-il, à des réactions croisées chez des patients sensibilisés au chien ou au chat. Ici encore, différentes lipocalines présentes dans les phanères (Equ c1 et Equ c2, pour *Equus caballus*), mais aussi l'albumine équine (Equ c3), font parties des allergènes les plus fréquemment retrouvés (y compris lors d'un contact indirect avec l'animal, via les vêtements portés lors d'un loisir par exemple) (109,110).



Les allergies aux rongeurs sont également fréquentes, d'autant plus chez les vétérinaires ainsi que les personnels de laboratoires, dont les contacts peuvent être fréquents et prolongés (à tel point qu'on estime parfois qu'au moins un tiers des personnes en contact développeront des symptômes allergiques). La sensibilisation se fait principalement par l'inhalation des allergènes contenus dans les poils, les squames ou même les liquides biologiques de ces animaux<sup>7</sup> (salives et urines notamment), comme ce peut être le cas pour ceux des rats (Rat n1 présent dans les urines), des souris (Mus m1 dans les urines, Mus m2 dans la salive), des cobayes (Cav p1 et Cav p2 dans les urines et les poils) ou des lapins (Ory c1 dans la salive et les poils). Il semblerait que des réactions croisées soient possibles entre les différents rongeurs mais également avec d'autres mammifères. Ainsi, d'un point de vue domestique, un patient qui présente une allergie à un ou plusieurs animaux pouvant être qualifiés de "traditionnels" (chiens et chats), il ne sera pas toujours bon d'adopter un NAC dans le but de ne plus être incommodé par les allergies (111–114).

L'allergie aux animaux peut donc se révéler très handicapante au quotidien, que ce soit au domicile mais aussi dans certains milieux professionnels. Quelque soit l'animal mis en cause, des mesures existent pour limiter au maximum les symptômes en fonction des conditions de déclenchement de l'allergie (contact direct ou indirect, au domicile ou au travail). A la maison, on fera en sorte de limiter la propagation des allergènes en limitant aux animaux l'accès aux chambres (ou au canapé), en aérant quotidiennement le domicile ou en assurant un entretien régulier du domicile (ménage rigoureux, aspirateur avec filtres, nettoyage des literies) mais aussi de l'animal, de préférence par une personne non allergique (brossage régulier si possible en milieu extérieur, nettoyage de la litière et de la cage avec un masque et des gants si besoin). En fonction de l'animal, les contacts physiques peuvent se faire par l'intermédiaire d'une couverture (pour éviter le contact direct avec la peau), pendant des durées raisonnables (éviter de faire dormir l'animal sur soi par exemple) et toujours en se lavant les mains après un contact avec l'animal. En fonction de la sévérité des symptômes (et de leur amélioration ou non après ces premières mesures), des traitements anti-allergiques peuvent être prescrits par le médecin en fonction des manifestations cliniques (traitement *per os*, traitements locaux au niveau oculaire, nasal ou pulmonaire). Malheureusement, dans les cas les plus extrêmes, les symptômes sont parfois tellement importants que les patients doivent envisager, en dernier recours, de devoir se séparer de l'animal : il convient néanmoins de rappeler à un patient qui se découvre allergique à son animal les mesures de prévention précitées ainsi que les traitements existants. Ce cas de figure radical ne doit être envisagé qu'en dernier recours, une fois toutes les autres mesures mises en place. A noter que les désensibilisations sont peu utilisées dans le cas d'allergies aux animaux du fait d'un nombre d'études faibles ne permettant pas d'évaluer les résultats mais également à cause d'une faible standardisation des allergènes de nature animale.

---

<sup>7</sup> *Rattus norvegicus* pour le rat, *Mus musculus* pour la souris, *Cavia porcellus* pour le cobaye, *Oryctolagus cuniculus* pour le lapin.



### 3.2. Allergies cutanées

#### 3.2.1. Identification des allergènes

L'eczéma de contact est la principale manifestation clinique de l'allergie cutanée. Fréquemment retrouvée chez des sujets jeunes (du nourrisson au jeune adulte) et très prurigineuse, les lésions cutanées sont dues (le plus souvent) à une réaction d'hypersensibilité retardée avec l'intervention des lymphocytes T mémoires (après une sensibilisation préalable) et sont accentuées en cas de sécheresse cutanée (appelée xérose) : il peut ainsi se passer plusieurs heures, voire plusieurs jours, entre le contact cutané avec l'allergène et l'apparition de manifestations cliniques. En fonction du contact avec l'allergène (temps de contact plus ou moins long, fréquent ou répété), les symptômes peuvent devenir chroniques et provoquer des lésions eczémateuses rouges et suintantes, le plus souvent au niveau du point de contact avec l'allergène mais parfois bien au-delà. Il convient également de noter que, chez le très jeune enfant, des symptômes cutanés peuvent apparaître suite à une allergie alimentaire ou médicamenteuse (suite à l'ingestion de l'allergène) et causer une dermatite atopique.

L'identification de l'allergène responsable de l'eczéma de contact n'est pas toujours simple puisque le contact avec l'allergène peut remonter à plusieurs heures avant l'apparition des symptômes. Il convient d'identifier le cadre dans lequel le contact a pu avoir lieu : travail, activités ménagères, manipulation d'un produit peu habituel (lors de bricolage ou de jardinage), application de cosmétiques, parfums ou topiques médicamenteux, etc.

Dans la démarche allergologique, on prend également soin de vérifier la cause comme allergique et non comme résultant des propriétés physico-chimiques d'un produit (contact cutané avec une substance irritante ou caustique ayant causée l'apparition de symptômes cliniques proches n'étant pas provoqués par des mécanismes allergologiques). A noter que certains produits ne conduisent pas seuls à une réaction allergique mais nécessitent une exposition solaire (en réalité aux ultraviolets) pour conduire à l'apparition d'un eczéma de contact (réactions photo-allergiques aux topiques anti-inflammatoires par exemple).

La temporalité peut également permettre d'identifier ou d'éliminer de potentiels allergènes : si les symptômes disparaissent le week-end, l'exposition peut se produire sur le lieu de travail, ou inversement. Enfin, la localisation des lésions peut donner des indications concernant l'allergène :

- Des lésions au niveau du visage et/ou du cou peuvent faire suspecter un produit cosmétique par exemple.
- Des lésions au niveau des poignets et/ou des oreilles peuvent faire suspecter des métaux utilisés dans les bijoux.
- Des lésions au niveau des membres et du tronc peuvent faire suspecter les colorants des vêtements ou les parfums contenus dans la lessive.
- Des lésions au niveau des mains peuvent faire suspecter des produits d'entretiens ménagers (ou le port de gants de protection).
- Des lésions au niveau des pieds peuvent faire suspecter des composants des chaussures (cuir, caoutchouc).



Quel que soit l'allergène responsable, l'identification de celui-ci ne sera possible qu'après la réalisation de patch-tests (appelés également tests épicutanés) par un professionnel. Ces tests permettent de tester la réactivité à différents allergènes dont il existe une batterie standard européenne éditée par l'ESCD (*European Society Contact Dermatitis*) et régulièrement mise à jour (**Tableau IV**). Parmi les allergènes les plus fréquemment retrouvés, les principaux sont les métaux et leurs dérivés, les parfums et fragrances, certains conservateurs et biocides, mais également des dérivés du caoutchouc ou du latex.

**Tableau IV : Batterie standard européenne concernant les patch-tests (115–117,5)**

Catégories	Allergènes	Sources d'expositions	Exposition professionnelle possible
Métaux	Bichromate de potassium	Tannage du cuir, Colorations textiles, Ciment	Aéronautique et automobile, BTP, Industrie textile (colorants, cuir), Dentistes
	Chlorure de cobalt	Peinture, Métaux	
	Sulfate de nickel	Métaux, Boucles d'oreilles, Montres, Bagues et bijoux, Pièces de monnaie	Bijouterie, BTP et métallurgie, Industrie textile
Caoutchouc et colorants	Paraphénylènediamine (PPD)	Caoutchouc et plastique, Teinture de coiffure	Professionnels nécessitant des équipements de protection individuelle en caoutchouc, Coiffeurs
	N-Isopropyl-N-phényl-4-phénylènediamine	Caoutchouc	
	Thiuram mix	Additifs du caoutchouc, latex et nitrile (gants, élastiques, câbles)	
	Mercapto mix		
	Mercaptobenzothiazole (MBT)	Additifs du caoutchouc, latex et nitrile (gants, chaussures, vêtements, préservatifs, appareils médicaux de dialyse rénale, pneus)	
	Textile Dye mix	Colorants vestimentaires	Industrie textile
Médicaments appliqués sur la peau	Néomycine sulfate	Antibiotique	Personnels de santé, Industrie pharmaceutique, Vétérinaires
	Caine mix (Benzocaine, Cinchocaine, Tétracaine)	Anesthésiques locaux (crèmes et suppositoires hémorroïdaires, gels et spray gingivaux, topiques après-piqûres)	
	Budésonide	Corticoïdes	
	Tixocortol pivalate	Corticoïdes	



Parfums	Fragrance mix I (Cinnamyl alcohol, Cinnamal, Hydroxycitronellal, $\alpha$ -Amyl cinnamal, Geraniol, Eugenol, Isoeugenol, oakmoss absolute	Parfums	Coiffeurs et esthéticiennes, Personnels de santé (masseurs, kinésithérapeutes), Industrie cosmétique
	Fragrance mix II (citronellol, citral, coumarine, linal, farnesol et $\alpha$ - hexylcinnamic aldehyde)	Parfums	
	Hydroxyisohexyl-3- cyclohexène carboxaldéhyde	Parfums	
Plantes	Sesquiterpène lactone mix (Alantolactone, Déhydrocostus lactone, Costunolide)	Extrait de <i>Saussurea lappa</i> (Astéracées)	Fleuristes, Horticulteurs
Excipients, conservateurs et biocides	Lanoline	Cosmétiques	Industrie cosmétique, Cuir
	Baume du Pérou	Cosmétiques, Savons	Personnels de santé, Coiffeurs et esthéticiennes, Personnels de nettoyage
	Formaldéhyde	Cosmétiques, Colorants, Produit ménagers	Personnels de santé, Coiffeurs et esthéticiennes, Personnels de nettoyage, Industries textile et plastiques
	Quaternium 15	Conservateur présent dans les cosmétiques	Coiffeurs et esthéticiennes, Industrie cosmétique
	Méthylisothiazolinone & Méthylchlorisothiazolinone	Savons et bains moussants, cosmétiques	Industrie cosmétique
	Paraben mix	Conservateurs utilisés dans les cosmétiques et l'industrie pharmaceutique	
	Méthyldibromoglutaronitrile	Cosmétiques, Peintures	BTP
	Propolis	Cosmétiques biologiques	Industrie cosmétique
Plastiques et colles	Colophonium (résine issue de la distillation de la térébenthine)	Colles et cires, Adhésifs, Cosmétiques (rouge à lèvres, mascara), Empreintes dentaires	Dentistes, Industrie textile (chaussures), BTP
	Résine époxy, Bisphénol A	Résines, Adhésifs, Gants vinyle	BTP, Aéronautique et automobile
	Résine 4-tert-butylphénol formaldéhyde (PTBP)	Colles des chaussures et montres en cuir	Industrie du cuir
	2-Hydroxyéthylméthacrylate	Adhésifs, Matériaux dentaires, Ongles artificiels	Dentiste, Esthéticiennes, BTP



### 3.2.2. Allergènes professionnels

Il n'est donc pas rare que certaines professions soient jugées comme plus à risque de développer des allergies cutanées, du fait des contacts répétés avec l'allergène au sein du lieu de travail. L'allergie au latex, par exemple, a connu une forte augmentation au sein des années 1980 au sein des professions de santé, du fait de l'utilisation plus fréquente et plus massive de gants en latex notamment à cause des virus des hépatites et du VIH. Ces gants étaient alors composés de latex naturel et de nombreux additifs pouvant conduire à la dégradation des protéines du latex (conduisant à une pénétration facilitée dans l'organisme ainsi qu'à une plus forte réactivité du système immunitaire).

Aujourd'hui, l'allergie au latex a diminué (du fait d'une baisse de l'utilisation de latex naturel et ainsi que des additifs utilisés au profit des caoutchoucs synthétiques) mais reste considérée comme une allergie professionnelle notamment pour les personnels travaillant dans les blocs opératoires. La prévalence de l'allergie aux protéines de latex peut s'élever à plus de 10% chez les soignants et les personnels de nettoyage (les détergents utilisés pouvant favoriser la pénétration des allergènes), contre moins de 2% dans la population générale : la sensibilisation aux protéines de latex est donc relativement courante. Si les soignants sont plus fréquemment touchés, des réactions péri-opératoires sont également possibles pour un patient puisque des nombreux matériels médicaux contiennent du latex (gants mais aussi masques, sondes et seringues, alèses ou bandages élastiques) : il s'agit d'ailleurs d'un point recherché lors de la consultation avec l'anesthésiste réalisée en amont d'une opération (118,119). Parmi les allergies fréquemment retrouvées dans le milieu de la santé, on retrouve également les allergies aux antiseptiques (notamment iodés) ou à certains médicaments manipulés, tels que les antibiotiques ou les anti-inflammatoires.

Il existe également d'autres professions ayant des risques de développer des allergies cutanées comme les coiffeurs et esthéticiennes, du fait des contacts répétés avec des solvants, des teintures, colorants ou agents de décoloration, et d'autres produits contenant des parfums et des conservateurs mais aussi comme les professions du bâtiment ou de l'industrie, en contact avec de nombreux solvants, biocides, résines, plastiques et additifs du caoutchouc.

Dans la population générale, en dehors des allergènes "professionnels", les réactions allergiques sont principalement dûes aux métaux tels que le chrome et le nickel, rentrant dans la composition de bijoux de fantaisie, de boucles de ceintures ou de boutons, de fermetures éclair de vêtements, de montres ou de montures de lunettes. Les parfums et fragrances sont régulièrement impliqués, notamment lors de l'utilisation de produits cosmétiques, qui contiennent également de nombreux conservateurs. Là encore, l'utilisation de produits "bio", naturels ou encore "hypoallergéniques" n'est pas toujours une bonne idée.



### 3.2.3. Produits hypoallergéniques

Comme évoqué précédemment, les allergies aux cosmétiques sont fréquentes. Parmi leurs composants, les conservateurs sont régulièrement impliqués. Ces conservateurs ont pour but d'empêcher la prolifération de bactéries, de façon à préserver le produit. La réglementation européenne (120) autorise et liste cinquante-sept conservateurs pouvant être utilisés dans la composition de produits cosmétiques. Nombre de conservateurs sont, ou ont été, décriés pour leurs effets potentiellement nocifs. C'est le cas de la méthylisothiazolinone (MIT) et de la méthylchloroisothiazolinone (MCI) qui étaient utilisés en mélange il y a quelques années, jusqu'à ce que la réglementation européenne limite les concentrations autorisées dans les produits cosmétiques suite à de nombreuses sensibilisations (certains estiment que jusqu'à 10% de la population européenne serait allergique au MIT). Ces produits<sup>8</sup>, qui étaient appréciés des industriels car peu chers, ont alors été remplacés par les parabens, aux propriétés beaucoup moins allergisantes, jusqu'à la controverse de ceux-ci concernant leur potentielle toxicité (perturbateurs endocriniens et effets cancérigènes) (121).

Face à un public toujours plus exigeant, les industriels ont dû se réinventer et de nombreuses mentions sont alors apparues : "sans conservateur", "hypoallergénique", "testé sous contrôle dermatologique", "naturel et bio". Ces mentions sont censées rassurer le consommateur, mais ce ne devrait pas être systématiquement le cas. Si l'attrait des produits naturels et bio est réel, ils permettent seulement de garantir l'origine des ingrédients et non pas de justifier d'une absence d'effets secondaires potentiellement néfastes. Bien souvent, ces produits intègrent des huiles essentielles ou des extraits de plantes aux propriétés conservatrices (antimicrobiennes, antifongiques), mais sans que la réglementation européenne ne les considère comme conservateurs : ces produits peuvent alors mettre en avant une mention "sans conservateur" (sous entendu "sans ingrédient classifié comme conservateur par la réglementation en vigueur"). Pourtant, ces huiles essentielles ou ces extraits de plantes sont parfois d'avantages sensibilisants que les conservateurs "traditionnels" : il convient ainsi d'être prudent face à ces mentions "sans conservateur" et/ou "sans parabens". De même, la mention "testé sous contrôle dermatologique" donne uniquement une indication sur la tolérance du produit. Enfin, la mention "hypoallergénique" n'a aucune valeur puisqu'elle n'est pas encadrée strictement : le risque d'allergie n'est donc pas forcément diminué par rapport à un autre produit.

Ainsi, il peut être difficile pour un patient allergique de s'y retrouver et de choisir le bon produit. Bien que l'allergologue, à la suite d'un patch-test, fournisse au patient une liste des substances pour lesquelles le test s'est révélé positif, il est difficile pour le patient d'analyser la composition des produits avec leurs étiquettes : les noms d'usage de la substance sont parfois différents du nom INCI<sup>9</sup> imposé sur l'emballage du produit (par exemple, le code INCI du beurre de karité est *Butyrospermum parkii*, celui du baume du Pérou, très allergisant, est *Myroxylon pereirae*).

---

<sup>8</sup> Le mélange MIT/MCI est dorénavant interdit dans les produits sans rinçage. De même, les parabens sont interdits dans les produits indiqués pour le siège des bébés, par mesure de précaution.

<sup>9</sup> *International nomenclature cosmetic ingredients*

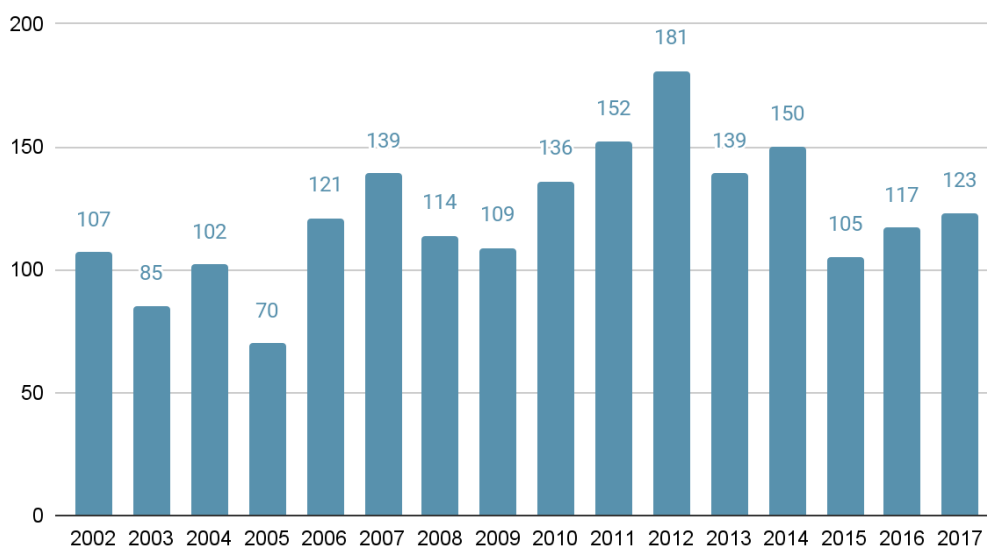


### 3.3. Allergies alimentaires

Les allergies alimentaires peuvent être diverses et complexes. En effet, les aliments (ou plus généralement les trophallergènes) à l'origine de réactions allergiques dépendent notamment de variables culturelles et sociales de chaque pays, mais également de facteurs technologiques liés à l'industrie agroalimentaire. En France, on estime qu'environ 3% de la population totale est sujette à au moins une allergie alimentaire, avec des disparités fortes en fonction des âges (près d'un jeune enfant sur dix aurait une allergie alimentaire) (5).

Il existe, au niveau européen, une réglementation concernant l'étiquetage des denrées alimentaires (transformées et pré-emballées) commercialisées (règlement INCO) comportant une liste de quatorze ingrédients à déclaration obligatoire car considérés comme allergènes majeurs (122,123). Bien que perfectible (les règles d'étiquetage ne s'appliquent, par exemple, qu'aux ingrédients volontairement utilisés par le fabricant et donc pas aux contaminations fortuites possibles), cette liste va nous servir de base dans le cadre de cette thèse.

Ces allergènes seront abordés par ordre d'importance en fonction du nombre de cas d'anaphylaxie alimentaire sévère rapporté par le Réseau d'allergo-vigilance (RAV) entre janvier 2002 et décembre 2017, comme détaillé sur la **Figure 18** (à noter que ces cas sont remontés sur la base du volontariat par des médecins allergologues et ne sont donc pas exhaustifs) (124). On peut ainsi constater une relative stabilité quant à la fréquence du nombre de cas d'anaphylaxie alimentaire sur cette période.

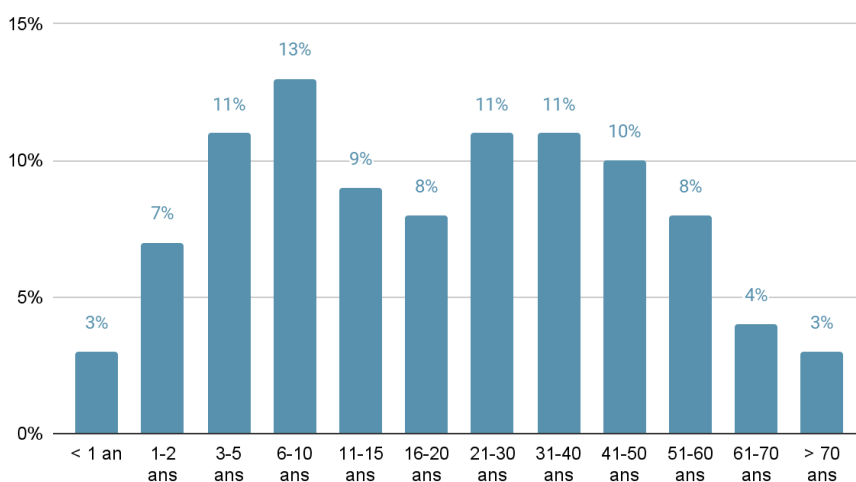


**Figure 18 : Nombre de cas d'anaphylaxies alimentaires sévères entre le 1er janvier 2002 et le 31 décembre 2017 selon le RAV<sup>10</sup>**

<sup>10</sup> Réseau d'Allergo-vigilance



Les recueils du Réseau d'allergo-vigilance permettent également de justifier de la disparité des allergies alimentaires en fonction de l'âge (**Figure 19**). En effet, on constate que même si toutes les tranches d'âge peuvent être sujettes à la survenue d'une anaphylaxie alimentaire sévère, les enfants (et notamment les très jeunes) représentent les âges les plus fréquemment affectés : 34% des cas concernaient des enfants de moins de 10 ans, 17% des cas des adolescents entre 11 et 20 ans.

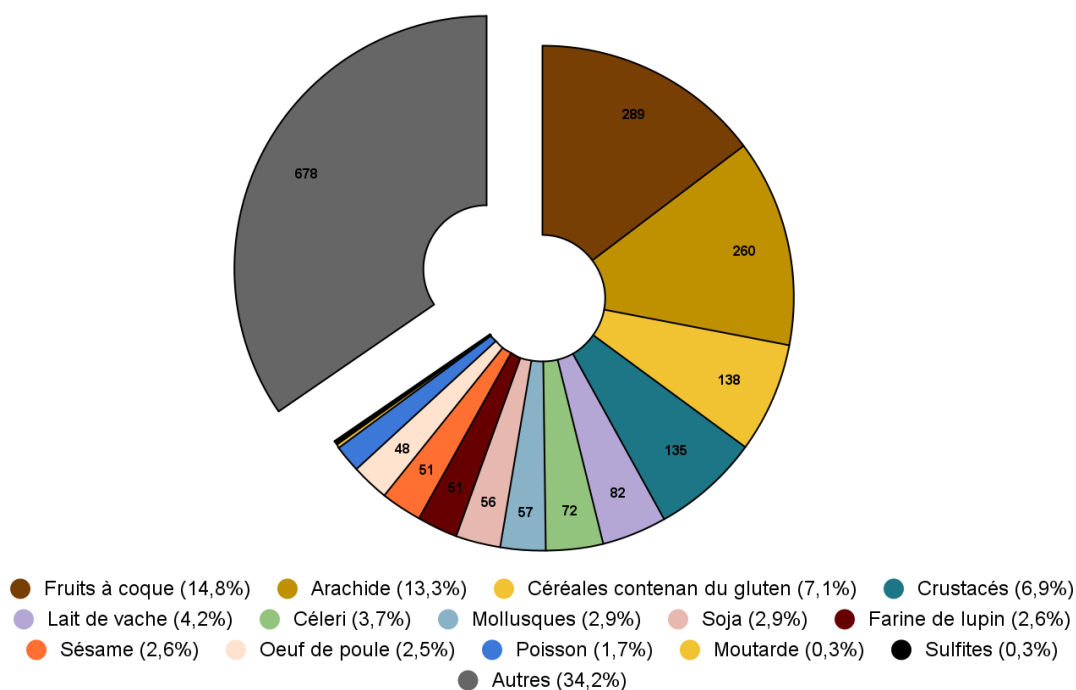


**Figure 19 : Âge de survenue des cas d'anaphylaxies alimentaires sévères entre le 1er janvier 2002 et le 31 décembre 2017 selon le RAV**

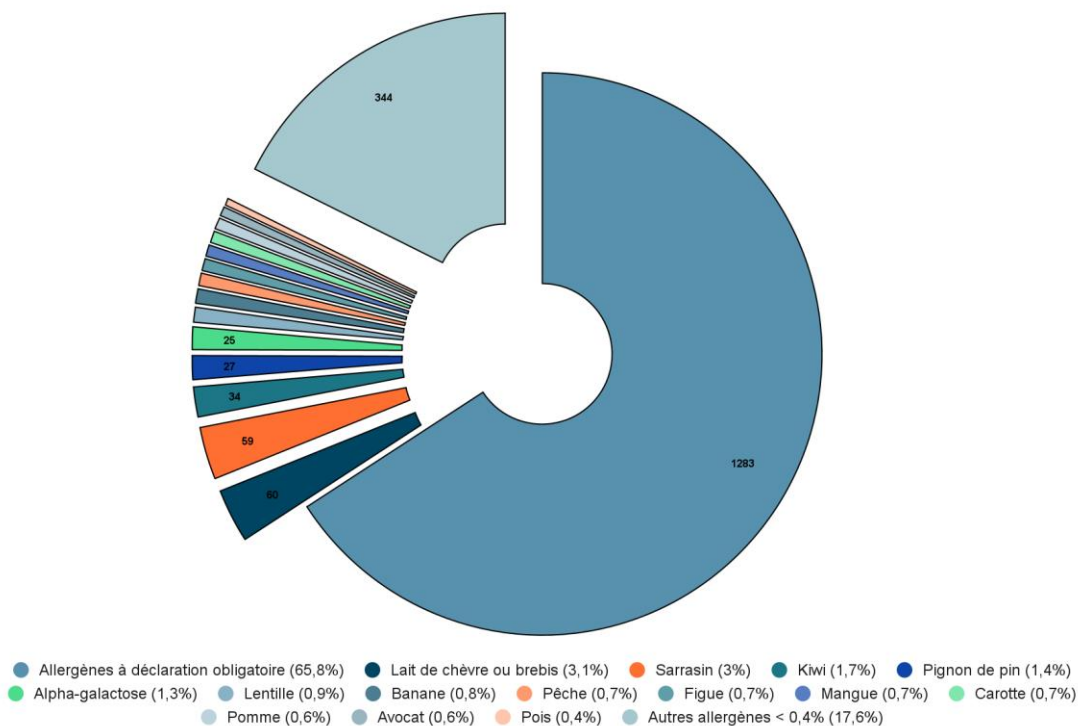
Les manifestations des allergies alimentaires peuvent être extrêmement variées. Dans les premières heures après l'ingestion, un œdème peut survenir au niveau des lèvres, des paupières ou du larynx (œdème de Quincke), associé ou non à une urticaire et/ou des symptômes digestifs (crampes abdominales, nausées, vomissements, diarrhées). L'aggravation d'un asthme ou d'une rhinite est également possible, tout comme, dans les cas les plus graves, une réaction anaphylactique pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient. Des réactions retardées peuvent apparaître, avec la persistance d'un eczéma et/ou l'apparition de troubles digestifs et intestinaux (reflux, syndrome de malabsorption, trouble du transit). Ainsi, on comprend aisément que, selon les manifestations cliniques, le diagnostic peut être difficile de premier abord, notamment chez les enfants.

Le Réseau d'allergo-vigilance a recensé 164 allergènes alimentaires différents sur les 1951 cas d'anaphylaxie alimentaire remontés entre 2002 et 2017. Parmi la totalité de ces cas, près des deux-tiers (65,4%) avaient pour origine l'un des quatorze allergènes concernés par le règlement INCO. Il en ressort que, tout âge confondu, les fruits à coque (14,7%), l'arachide (13,3%), les céréales contenant du gluten (7,1%), les crustacés (6,9%) et le lait de vache (4,2%) sont les allergènes à déclaration obligatoire les plus responsables d'anaphylaxie sévère (**Figure 20**). Parmi les allergènes n'étant pas concernés par la réglementation INCO (**Figure 21**), il convient de remarquer que le sarrasin (3%), le lait de chèvre ou de brebis (3,1%) et le kiwi (1,7%) ont été responsables de plus de cas d'anaphylaxie sévère que le poisson (1,7%), la moutarde (0,3%) et les sulfites (0,3%), qui sont tous les trois concernés par la réglementation INCO.





**Figure 20 : Nombre et pourcentage des cas d'anaphylaxies alimentaires sévères dus aux quatorze allergènes à déclaration obligatoire, recensés par le RAV entre le 1er janvier 2002 et le 31 décembre 2017**

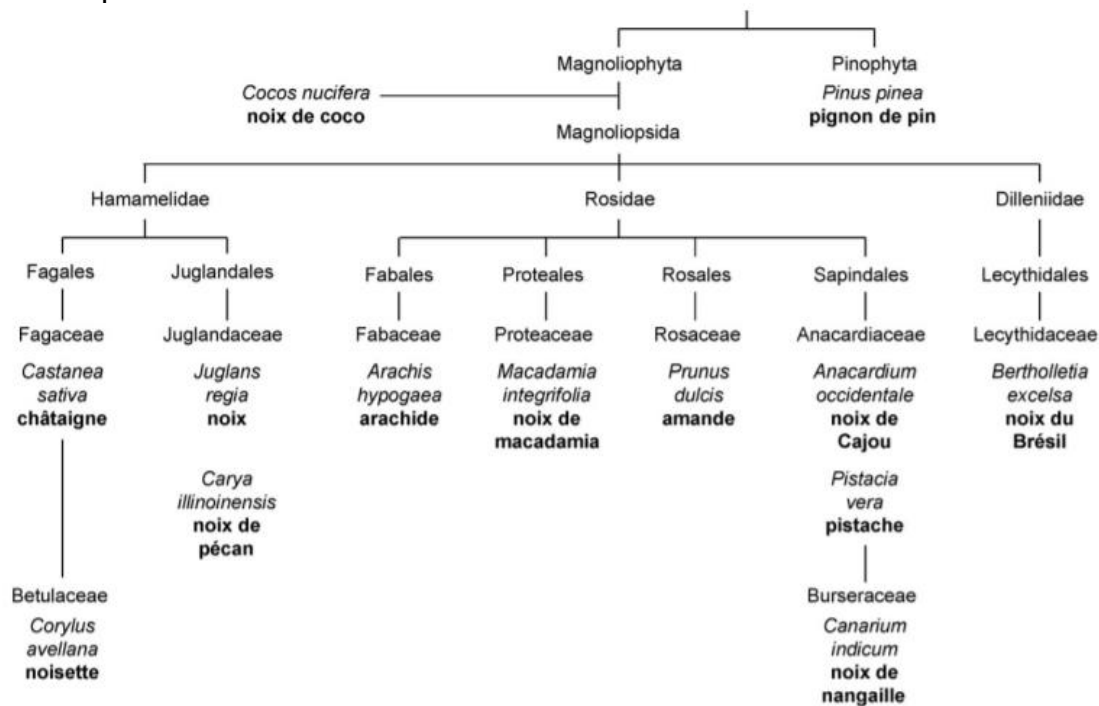


**Figure 21 : Nombre et pourcentage des cas d'anaphylaxie alimentaire sévères dus à des allergènes dont la déclaration n'est pas obligatoire, recensés par le RAV entre le 1er janvier 2002 et le 31 décembre 2017**



### 3.3.1. Fruits à coque

D'après le Réseau d'allergo-vigilance, les fruits à coque sont les principaux aliments impliqués dans les allergies alimentaires (près de 15% des réactions anaphylactiques rapportées). Le groupe des fruits à coque est composé principalement de différents types de noix : la noix (*Juglans regia*), la noisette (*Corylus avellana*), la pistache (*Pistacia vera*), l'amande (*Prunus dulcis*), la noix de cajou (*Anacardium occidentale*), la noix de Macadamia (*Macadamia integrifolia*), la noix de pécan (*Carya illinoensis*) ou encore la noix du Brésil (*Bertholletia excelsa*). Tous ces fruits à coque appartiennent à des familles botaniques relativement proches (**Figure 22**) : il est donc fréquent de retrouver des allergies croisées au sein de la même famille botanique (entre la pistache et la noix de cajou par exemple), mais également parfois au sein de familles proches.



**Figure 22 : Classification botanique des fruits à coque (125)**

Les allergènes des fruits à coque correspondent à différentes protéines dont les rôles sont variés (protéines de défense contre les pathogènes, protéines de réserve dites de stockage, protéines homologues à des protéines polliniques). En fonction de leur structure, ces protéines sont classées en différentes catégories (**Tableau V**) (125–127) :

La première catégorie est composée de protéines de bas poids moléculaire dont la structure est riche en proline et en glutamine, donnant le nom de cette première catégorie (les prolamines), ainsi qu'en cystéine : l'agencement spatial de ces acides aminés permet une structure tridimensionnelle robuste et compacte, ce qui conduit naturellement à une résistance à la digestion ainsi qu'à la chaleur. Ces allergènes peuvent donc conduire à une réaction, que le fruit à coque en question soit cru ou cuit : les réactions sont alors, le plus souvent, sévères. Au sein de ces prolamines, on distingue des protéines de stockage (appelées albumines 2S) et des protéines de défense (protéines LTP de transfert lipidique).



La seconde catégorie regroupe des protéines de stockage, les globulines (ou cupines), qui sont également résistantes à la digestion et à la chaleur. Il s'agit de polymères de différents poids moléculaires en fonction du nombre d'unités dont ils sont composés : les globulines 11S ont une structure hexamérique, tandis que les globulines 7S sont trimériques. Il semblerait qu'il existe une relative homologie entre ces deux catégories de globulines, ce qui peut conduire à des sensibilisations croisées.

La dernière catégorie concerne des allergènes homologues aux allergènes polliniques de bouleau notamment. Deux allergènes de Bouleau (Bet v1 et Bet v2) servent notamment de référence pour la classification de ces protéines (*pathogenesis-related 10* ou PR-10 pour le premier, profilines pour le second). A noter que, contrairement aux autres, ces allergènes homologues à ceux du bouleau sont beaucoup plus sensibles à la chaleur et la digestion. Ainsi, il se peut qu'un patient qui présente une rhinite allergique aux pollens de bouleau ait une réaction lors de l'ingestion de fruits à coque crus (ex : noisette fraîche) mais pas lorsqu'ils sont cuits ou grillés (ex : pâte à tartiner à base de noisettes).

Ainsi, les réactions allergiques dues aux prolamines et aux globulines conduisent généralement à des réactions plus sévères (urticaire, asthme, œdème de Quincke ou réactions anaphylactique) tandis que les réactions aux homologues polliniques sont moins importantes (syndrome oral avec démangeaisons et œdème de la bouche ou des lèvres) (126).

**Tableau V : Liste des allergènes des fruits à coques retrouvés dans la littérature**

Aliment	Prolamines		Globulines (ou cupines)		Homologues d'allergènes polliniques	
	<u>Albumines 2S</u>	<u>LTP</u>	<u>Globulines 7S</u>	<u>Globulines 11S</u>	<u>PR-10</u>	<u>Profilines</u>
Amande	Pru du 2S	Pru du 3	Pru du gamma conglutinine	<b>Pru du 6</b>	Pru du 1	Pru du 4
Noisette	Cor a14	Cor a8	Cor a11	Cor a9	<b>Cor a1</b>	Cor a2
Noix	<b>Jug r1</b>	<b>Jug r3</b>	<b>Jug r2</b>	<b>Jug r4</b>		
Noix du Brésil	<b>Ber e1</b>			Ber e2		
Noix de cajou	<b>Ana o3</b>		<b>Ana o1</b>	<b>Ana o2</b>		
Noix de Pécan	Car i1					
Pistache	Pis v1		Pis v3	Pis v2, Pis v5		

Malgré le fait que la présence de fruits à coque soit à déclaration obligatoire dans le domaine de l'alimentaire, il n'est pas toujours simple pour le patient d'y prêter attention. En effet, il a été montré d'une part que les fruits à coque sont retrouvés sous forme cachée au patient (de nombreux aliments contiennent des fruits à coque, parfois avec de simples traces pouvant suffire à développer une réaction), d'autre part que les patients (et notamment les enfants) ne sont pas toujours capables de reconnaître visuellement les différents fruits à coque (**Figures 23**).



Le diagnostic passe donc par l'utilisation des tests allergologiques cutanés (prick-test notamment) avec l'utilisation préférentielle de fruits naturels (certaines protéines pouvant être dégradées dans les extraits). Lorsqu'il est nécessaire un test de provocation par voie orale peut être réalisé, d'une part pour affirmer une allergie à un fruit à coque et, d'autre part, pour établir un seuil de réactivité (qui permet d'évaluer la quantité d'aliment pouvant être ingérée sans conduire à une réaction, mais également utile dans le cadre d'une éventuelle désensibilisation). Une fois le diagnostic établi, un régime d'éviction strict est le plus souvent mis en place. L'éducation du patient joue un rôle majeur quant à l'identification des aliments contenant (ou pouvant contenir) des fruits à coque.

D'après le Réseau d'allergo-vigilance, la noix de cajou est le fruit à coque le plus fréquemment impliqué dans les réactions anaphylactiques entre janvier 2002 et décembre 2017 avec 42,9% des réactions ayant un fruit à coque pour déclencheur (6,4% des cas totaux d'anaphylaxie alimentaire sévère). La noix de cajou peut être retrouvée, par exemple, dans la sauce au pesto. Des réactions croisées entre la noix de cajou et la pistache (à l'origine de 6,9% des réactions dues à un fruit à coque et 1% des réactions totales) sont très fréquentes. A noter que cette dernière est consommée cuite comme crue (dans les glaces ou les charcuteries).



**Figure 23a : Noix de cajou (128)**



**Figure 23b : Pistache (129)**

Avec une part de 22,49% des allergies à fruits à coque, la noisette est la deuxième responsable de réaction anaphylactique (3,3% des réactions totales). Consommée fraîche, l'allergie à la noisette est fréquemment croisée avec l'allergie au bouleau. A l'inverse, lorsqu'elle est cuite ou torréfiée (dans les pâtes à tartiner par exemple), la réactivité est moindre. Il faudra également prêter attention aux préparations pralinées (aussi valable pour l'amande).



**Figure 23c : Noisette (130)**



**Figure 23d : Amande (131)**



En troisième position des fruits à coque les plus impliqués, la noix est responsable d'un peu plus de 11% des réactions anaphylactiques (1,7% des réactions anaphylactiques totales). Malgré sa consommation le plus souvent crue, elle peut être retrouvée cuite dans les pâtisseries.



**Figure 23e : Noix (132)**

A l'inverse, les allergies à la noix du Brésil (0,8% des réactions anaphylactiques totales), à la noix de Macadamia (0,2%) ou à la noix de pécan (0,1%) sont plutôt rares mais souvent sévères.



**Figure 23f : Noix du Brésil (133)**



**Figure 23g : Noix de Macadamia (134)**



**Figure 23h : Noix de pécan (135)**

### 3.3.2. Arachide

Si la famille des fruits à coque représente la majorité de réactions d'anaphylaxie sévères dans le cas des allergies alimentaires, c'est en fait l'arachide qui est le premier allergène incriminé (les fruits à coque étant composé de plusieurs allergènes) avec 13,3% des cas totaux d'après le RAV entre 2002 et 2017. L'allergie à l'arachide impacte tous les âges puisqu'elle semble apparaître dans la jeune enfance (troisième aliment à l'origine d'allergies alimentaires avant l'âge de 1 an) puis persister à l'adolescence et à l'âge adulte (premier aliment responsable au-delà de 1 an).

L'arachide (*Arachis hypogaea*), ou cacahuète, appartient à la famille des Fabacées (ou légumineuses), contrairement à la pensée commune qui l'identifie comme un fruit à coque (bien que des réactions croisées existent fréquemment). En revanche, les protéines responsables des allergies à l'arachide appartiennent aux mêmes familles que celles des fruits à coque (**Tableau VI**) (125).



Les allergènes appartenant à la classe des protéines de stockage (Ara h1, Ara h2 et son homologue Ara h6, Ara h3 et son isoforme Ara h4) résistent à la cuisson et à la digestion. Elles conduisent généralement à des réactions importantes : il s'agit des allergènes majeurs de l'arachide. Autre allergène résistant à la cuisson, une protéine de défense (Ara h9, une LTP) est également responsable de réactions sévères. Enfin, il existe deux allergènes thermolabiles homologues au bouleau (une PR-10, Ara h8, et une profiline, Ara h5) qui conduisent le plus généralement, comme pour les fruits à coque, à un syndrome oral. D'autres allergènes (numérotés de 10 à 13) ont été identifiés mais restent peu étudiés.

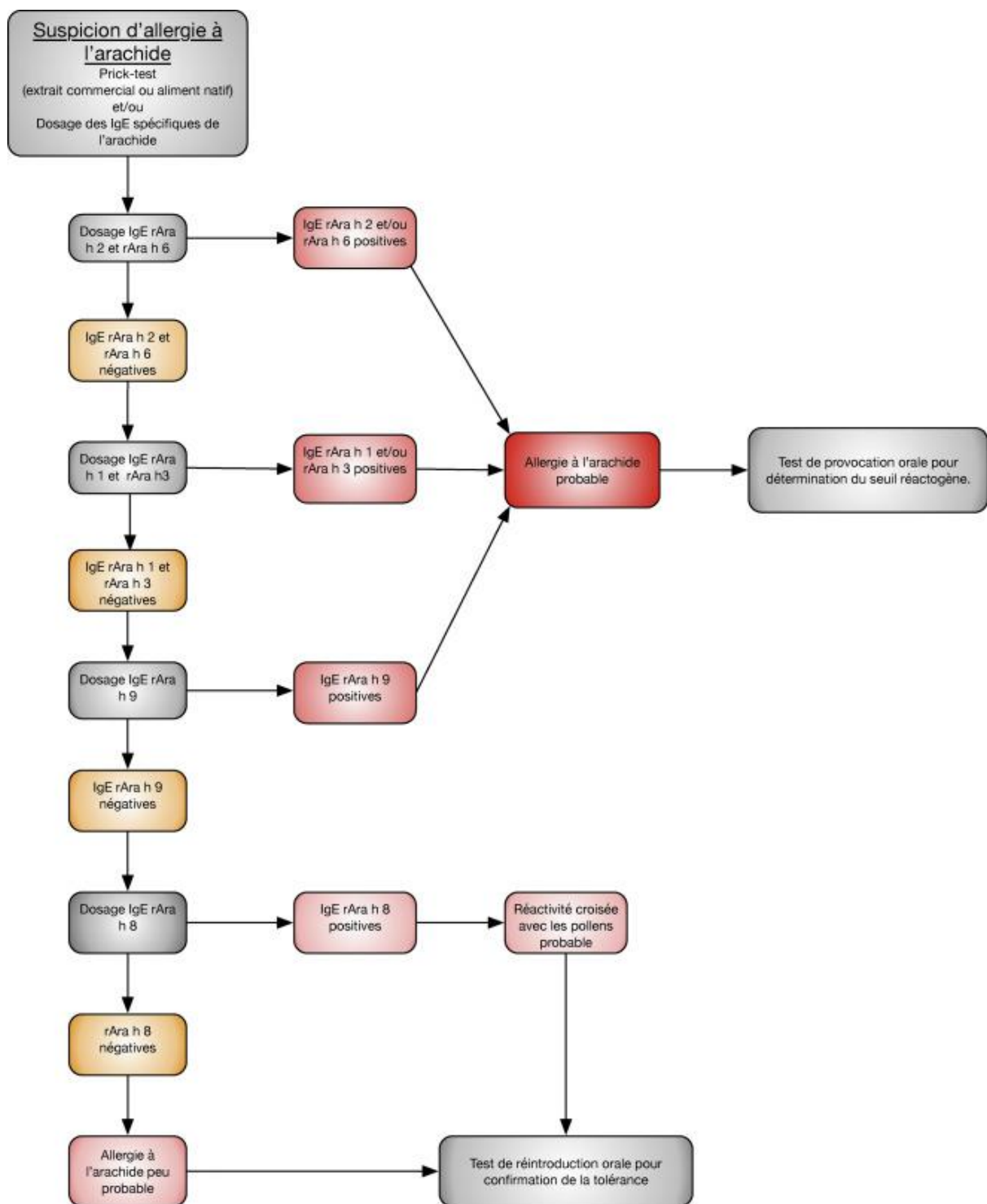
**Tableau VI : Liste des allergènes de l'arachide retrouvés dans la littérature**

Aliment	Prolamines		Globulines (ou cupines)		Homologues d'allergènes polliniques	
	<u>Albumines 2S</u>	<u>LTP</u>	<u>Globulines 7S</u>	<u>Globulines 11S</u>	<u>PR-10</u>	<u>Profilines</u>
Arachide	Ara h2, Ara h6	Ara h9	Ara h1	Ara h3, Ara h4	Ara h8	Ara h5

A noter que le diagnostic de l'allergie à l'arachide (**Figure 24**) peut s'appuyer, en plus des tests allergologiques cutanés, sur le dosage des IgE spécifiques de l'un de ces allergènes grâce à la disponibilité d'allergènes moléculaires recombinants (136). Le test de provocation peut également permettre d'établir un seuil réactogène qui correspond à la dose minimale provoquant une réaction de l'organisme et ainsi définir le régime d'éviction de l'arachide propre au patient.

Cet algorithme utilise en première intention (après les tests cutanés) le dosage des IgE spécifiques aux allergènes recombinants rAra h2 et rAra h6 dont la sensibilisation semble corrélée aux réactions allergiques. On estime qu'un dosage positif à l'un et/ou l'autre de ces allergènes permet d'affirmer une allergie à l'arachide avec une sensibilité de 98% et une spécificité de 85% (120).





**Figure 24 : Algorithme de diagnostic de l'allergie à l'arachide d'après (120).**



Si le diagnostic d'une allergie à l'arachide est posé, il est donc nécessaire d'instaurer un régime d'éviction (totale ou partielle, en fonction des résultats du TPO). Ainsi, les conditions de l'éviction peuvent énormément varier en fonction de chaque patient : certains vont tolérer des aliments ou des préparations qui contiennent des traces d'arachide tandis que d'autres non. En attendant le diagnostic du spécialiste, l'arachide doit donc être bannie, sous toutes ses formes (graines, plats préparés, beurre de cacahuète, poudres utilisées en pâtisserie, nombreux produits sucrés). Seule exception, les huiles d'arachide industrielles provenant de la Communauté européenne car elles ne contiennent que d'infimes quantités des allergènes (qui sont des allergènes protéiques et non lipidiques). Méfiance toutefois sur les huiles d'arachide non raffinées qui peuvent contenir des allergènes protéiques, du fait de leur mode de fabrication.

### 3.3.3. Céréales contenant du gluten

De nombreuses confusions existent concernant le gluten et les maladies auxquelles il peut conduire. Il convient d'abord de rappeler que le gluten correspond à la fraction protéique insoluble de la graine de plusieurs céréales : cette fraction protéique est principalement composée de deux types de protéines, les prolamines et les glutélines. Le gluten est à l'origine de différentes pathologies, dont certaines sont souvent confondues, chacune ayant sa spécificité physiopathologique :

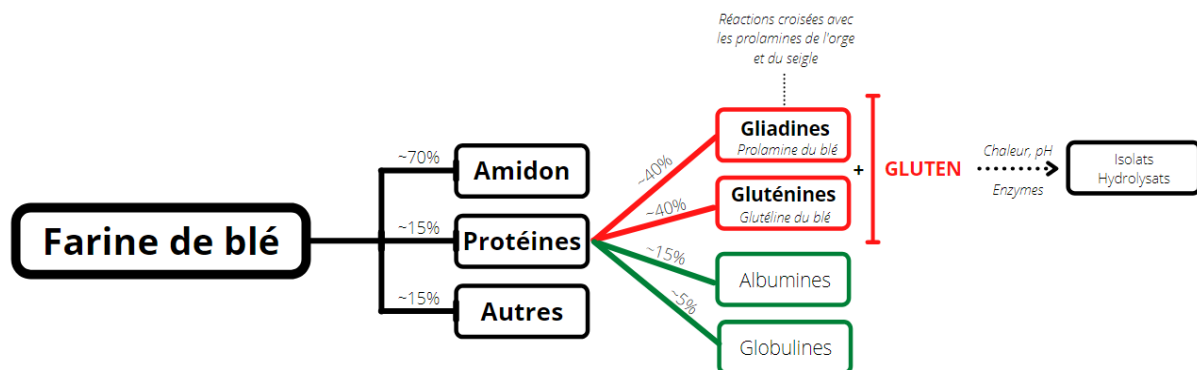
- La maladie coeliaque, ou intolérance au gluten, est due à la présence d'anticorps auto-immuns. Elle conduit à une atrophie des villosités intestinales de façon chronique, conduisant à un défaut d'absorption de vitamines et minéraux au niveau intestinal et peut donc conduire à des carences plus ou moins sévères. Les symptômes sont le plus souvent digestifs (constipation ou diarrhée, ballonnements, gaz) mais peuvent être plus importants notamment chez l'enfant (perte de poids, anémie, troubles de la croissance dans les cas les plus importants). Le traitement repose sur une éviction stricte du gluten (régime sans gluten à vie).
- L'allergie au gluten est due à une réaction immunologique d'hypersensibilité (IgE médiée ou non). Elle est parfois confondue par abus de langage avec l'allergie au blé puisque le gluten contient différents allergènes protéiques du blé.
- L'hypersensibilité au gluten (ou sensibilité au gluten non coeliaque) est plus complexe : elle est définie comme une *“entité clinique au cours de laquelle l'ingestion de gluten entraîne des symptômes digestifs et/ou extra digestifs et qui régressent sous régime sans gluten, après élimination d'une allergie au blé et d'une maladie coeliaque”* (137). Les mécanismes à l'origine de la réaction ne sont donc ni allergiques, ni auto-immuns.



Le gluten est donc retrouvé dans différentes céréales telles que les différentes espèces de blé (*Triticum sp.*), l'orge (*Hordeum vulgare*), le seigle (*Secale cereale*) ou l'avoine (*Avena sativa*). À l'inverse, le riz (*Oryza sp.*), le maïs (*Zea mays*) ou le sorgho (*Sorghum bicolor*) n'en contiennent pas, tout comme le quinoa (*Chenopodium quinoa*) ou le sarrasin (*Fagopyrum esculentum*) qui sont des pseudo-céréales (car n'appartiennent pas à la famille des Poacées).

Concernant le blé, quatre groupes de protéines allergéniques ont été identifiés (**Figure 25**), en fonction des solvants utilisés pour leur extraction (138) :

- Les gliadines (prolamines du blé) correspondent à 40% de l'ensemble des protéines du blé et sont solubles dans l'éthanol. Elles sont composées de différentes fractions ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\omega$ ).
- Les gluténines (gluténines pour le blé), solubles dans l'acide acétique, représentent également 40% des protéines du blé. À noter que ce sont ces deux premiers groupes de protéines, représentant 80% des protéines totales, qui entrent dans la composition du gluten.
- Les albumines (15% de l'ensemble des protéines) sont solubles dans l'eau.
- Les globulines, qui représentent 5% des protéines, sont solubles dans les solutions salines.



**Figure 25 : Composition de la farine de blé**

Si les manifestations cliniques de l'allergie au blé sont relativement identiques à celles des autres maladies alimentaires (asthme, urticaire, troubles digestifs, œdème, choc anaphylactique), on retrouve également des symptômes parfois plus spécifiques tels que l'allergie alimentaire induite par l'effort (AAIE). Cette dernière survient lorsque l'ingestion de l'allergène est suivie d'un effort généralement intense ou prolongé (une ingestion qui n'est pas suivie d'efforts ne conduisant pas à une réaction) : les signes cliniques regroupent le plus souvent un urticaire associé à des symptômes respiratoires (asthme et/ou angio-œdème) ou digestifs. Une réaction anaphylactique est possible dans le pire des cas. Si le mécanisme de cette réaction n'est pas totalement établi (bien qu'il s'agisse d'une réaction IgE-médiée), il semblerait que l'activité physique active une enzyme, la transglutaminase, qui conduit à la formation de complexes avec la fraction  $\omega$ 5-gliadine, cette fraction ayant une forte affinité avec les IgE spécifiques conduisant à la réaction (139).



Autre allergie alimentaire possible : l'allergie aux isolats de blé. Ces isolats de blé sont obtenus par traitement du gluten, soit par chauffage à pH acide soit par un traitement enzymatique, de façon à en modifier ses propriétés pour les rendre plus intéressantes pour l'industrie alimentaire : ces isolats (ou hydrolysats) de blé sont alors utilisés comme épaississants, gélifiants, stabilisants ou émulsifiants dans les plats cuisinés ou les viandes reconstituées (cordon bleu, charcuteries industrielles par exemple). À noter également que des hydrolysats de blé peuvent être contenus dans des produits cosmétiques (notamment ceux contenant de la phytokératine obtenue à partir de ces hydrolysats de blé et dont la composition est similaire à la kératine des phanères humains) et conduire à des réactions allergiques cutanées (139,140).

Lorsque l'allergie alimentaire est prouvée, il est nécessaire pour l'allergologue de former le patient et de l'accompagner dans un régime d'éviction. Bien que le blé soit un allergène à déclaration obligatoire, il n'en reste pas moins présent dans de très nombreux produits : les céréales contenant du gluten et leur dérivés (amidon, farine) sont à éviter, tout comme les pâtes, les pains et chapelures, les pâtisseries commerciales, les préparations à base de lait gélifié (pouvant contenir de la farine de blé) ou de nombreuses charcuteries et préparations industrielles.

Bien qu'il ne s'agisse pas d'une allergie alimentaire, il convient de rappeler que la farine de blé peut également conduire à un asthme allergique, notamment chez les boulangers (jusqu'à 10% des professionnels), suite à une réaction aux protéines hydrosolubles du blé (albumines, protéines LTP et inhibiteurs de la trypsine et de l'alpha-amylase). Cet asthme allergique peut également être dû à des parasites ou acariens contenus dans la farine.

Toutes ces réactions sont également possibles avec les autres céréales contenant du gluten puisque celles-ci contiennent également des glutélines et des prolamines (hordéine pour l'orge, sécaline pour le seigle, avénine pour l'avoine) permettant la constitution du gluten. À noter que les allergies croisées entre ces différentes céréales sont courantes (on retrouve moins de réactions croisées entre le blé et l'avoine du fait d'une réactivité croisée faible de leurs prolamines respectives).

#### 3.3.4 Crustacés & Mollusques

Les crustacés sont des arthropodes aquatiques pouvant être retrouvés aussi bien dans la mer (ex : crabe, crevette) qu'en eau douce (ex : écrevisse). Les crustacés sont la quatrième cause d'anaphylaxie sévère, d'après le RAV, en ce qui concerne les allergènes à déclaration obligatoire. Retrouvées principalement à l'âge adulte, les réactions allergiques aux crustacés sont généralement rapides et sévères (troubles respiratoires, gonflement et démangeaisons de la bouche et de la langue, troubles digestifs, œdème de Quincke). Crevettes, crabes, écrevisses, langoustes, langoustines ou homards sont le plus souvent les responsables.



Les mollusques sont des animaux invertébrés à corps mou (d'où le nom "mollusque") généralement recouvert d'une coquille calcaire. Cet embranchement se compose de différentes classes tels les gastéropodes (ex : escargots, bigorneau), les bivalves (ex : moules, huîtres, coquille Saint-Jacques, palourdes) ou les céphalopodes (ex : poulpes, calamars). Du fait des habitudes alimentaires, l'allergie aux crustacés ou aux mollusques est plus fréquemment retrouvée dans les populations asiatiques.

La grande majorité des allergènes identifiés chez les crustacés et mollusques ont la particularité d'être qualifiés de panallergènes, c'est-à-dire qu'ils sont retrouvés de façon ubiquitaire dans des organismes ayant des groupes taxonomiques différents et parfois très éloignés. Cela s'explique par le fait que les allergènes de mollusques et de crustacés correspondent, le plus souvent, à des protéines impliquées dans la contraction des muscles de l'animal (étant donné que la consommation de crustacés passe par l'ingestion de leurs chairs), ces protéines ayant la même structure quel que soit l'organisme. Ainsi, certaines de ces protéines allergisantes sont retrouvées chez les crustacés et mollusques, mais également chez les acariens ou les insectes, appartenant eux aussi à l'embranchement des arthropodes : il n'est donc pas rare d'observer des réactions allergiques croisées entre ces différentes classes d'arthropodes (141).

Le principal allergène retrouvé chez ces organismes est la tropomyosine. Il s'agit d'une protéine couplée à la troponine de façon à réguler la contraction musculaire en inhibant l'interaction entre l'actine et la myosine (cette interaction étant à l'origine de la contraction musculaire). La fixation d'ions calcium  $Ca^{2+}$  sur la troponine va modifier la conformation du complexe troponine-tropomyosine, ce qui conduit cette dernière à libérer les sites de fixation de la myosine pour l'actine et ainsi permettre la contraction musculaire. Ainsi, la tropomyosine est donc un allergène majeur des crustacés (**Tableau VII**), d'autant plus qu'il s'agit d'une protéine résistante à la chaleur et à la digestion (141,142).

**Tableau VII : Allergènes de la tropomyosine de différentes espèces de crustacés**

<u>Espèce</u>	<u>Allergène</u>	<u>Espèce</u>	<u>Allergène</u>	<u>Espèce</u>	<u>Allergène</u>	<u>Espèce</u>	<u>Allergène</u>
<b>Crabe crucifix</b> <i>Charybdis feriata</i>	Cha f1	<b>Homard américain</b> <i>Homarus americanus</i>	Hom a1	<b>Crevette grise</b> <i>Crangon crangon</i>	Cra c1	<b>Crevette ligubam du Nord</b> <i>Litopenaeus setiferus</i>	Lit v1
<b>Crabe batailleur</b> <i>Portunus pelagicus</i>	Por p1	<b>Langouste</b> <i>Panulirus stimpsoni</i>	Pan s1	<b>Crevette géante tigrée</b> <i>Penaeus monodon</i>	Pen m1	<b>Crevette blanche des Indes</b> <i>Penaeus indicus</i>	Pen i1

Chez les crustacés, d'autres protéines musculaires peuvent être responsables d'allergie, telle que la troponine C (une sous-unité de la troponine), également considérée comme panallergène puisqu'elle est retrouvée chez la crevette grise (Cra c6), chez la crevette géante tigrée (Pen m6) et chez le homard américain (Hom a6) en plus d'autres arthropodes. D'autres allergènes, enzymatiques cette fois (arginine kinase par exemple), sont moins fréquents mais semblent également conduire à des allergies croisées avec des acariens ou des insectes (142,143).



Le bilan allergologique ainsi que les tests (cutanés et oraux le cas échéant) peuvent ainsi permettre d'identifier les allergènes responsables mais aussi les aliments pouvant être consommés ou non. Ils permettent également d'éliminer l'hypothèse d'une intoxication, fréquemment retrouvée lorsque les règles de conditions de stockage et de préparation ne sont pas suffisamment respectées. Une vigilance devra donc être apportée concernant les aliments préparés ainsi que dans les restaurants.

Nous avons expliqué que l'allergie aux crustacés et aux mollusques est due à des allergènes protéiques. En sachant cela, il convient alors de remarquer que celle-ci n'est pas due à l'iode, contrairement aux idées reçues : un patient identifié comme allergique aux crustacés (ou ayant eu une réaction lors de l'ingestion de crustacés) peut donc tout à fait réaliser des examens nécessitant l'injection de produits de contraste iodés ou utiliser des désinfectants à base d'iode (telle que la Bétadine®) puisque les allergènes ne sont pas similaires.

### 3.3.5. Lait de vache

L'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) est l'allergie la plus précoce : elle survient généralement chez l'enfant dans les premières semaines de vie, d'autant plus que le lait est le premier aliment qui va être donné au nourrisson. Le diagnostic de l'APLV peut alors, du fait de l'âge du patient, s'avérer compliqué, d'autant que les symptômes qu'elle engendre sont généraux : troubles gastro-intestinaux (diarrhées chroniques, vomissements, crampes abdominales) et/ou cutanées (rougeur, urticaire, œdème), plus rarement manifestations respiratoires ou anaphylactiques. Néanmoins, il est nécessaire d'affirmer ou non le diagnostic (à l'aide des tests cutanés, de dosages biologiques et éventuellement de tests de provocation) afin de proposer le plus précocement possible une prise en charge adaptée.

Le lait de vache est composé d'environ 30 à 35 g de protéines par litre (**Tableau VIII**). La grande majorité de ces protéines (80%) sont des caséines : ce sont elles qui forment, après coagulation, le lait caillé (ou coagulum). Quatre types de caséines principales ont été identifiés :  $\alpha$ S1,  $\alpha$ S2,  $\beta$  et  $\kappa$ . Les protéines qui ne coagulent pas (20%) sont alors retrouvées dans le lactosérum (ou petit-lait) : celui-ci est composé principalement de la  $\beta$ -lactoglobuline, de l' $\alpha$ -lactalbumine et de la sérumalbumine. Toutes ces protéines sont thermostables et résistantes à la digestion. D'autres composants tels que des immunoglobulines, la lactoferrine, des vitamines ou des anticorps sont également retrouvés dans le lait, en plus faible quantité (144).

**Tableau VIII : Principales protéines du lait de vache et leurs allergènes<sup>11</sup>**  
**correspondant selon (144)**

Protéines du lait caillé (ou coagulum) 80% des protéines du lait				Protéines du lactosérum (ou petit-lait) 20% des protéines du lait		
$\alpha$ S1-caséine 40% des protéines du lait	$\alpha$ S2-caséine 4% des protéines du lait	$\beta$ -caséine 24% des protéines du lait	$\kappa$ -caséine 12% des protéines du lait	$\beta$ -lactoglobuline 9% des protéines du lait	$\alpha$ -lactalbumine 4% des protéines du lait	sérumalbumine 1% des protéines du lait
Bos d9	Bos d10	Bos d11	Bos d12	Bos d5	Bos d4	Bos d6

<sup>11</sup> Les allergènes sont nommés Bos d pour *Bos domesticus* (Vache).



Même s'il n'est pas toujours facile à poser, le diagnostic d'une allergie aux protéines du lait de vache constitue la pierre angulaire de la prise en charge qui en découle : plus vite le diagnostic est posé, plus l'installation et la sévérité des symptômes seront moindres. L'interrogatoire joue un rôle important, puisque la prévalence de l'APLV est plus importante lorsque les parents présentent un terrain atopique. On améliore ainsi, d'une part, le confort et la qualité de vie du patient et, d'autre part, on élimine une potentielle intolérance au lactose, qui conduit à des symptômes similaires : cette dernière est causée par un déficit partiel ou total de la lactase, enzyme permettant la digestion du lactose. Il est par ailleurs possible que les deux pathologies (APLV et intolérance au lactose) coexistent chez un même patient. Il est également admis par la Haute Autorité de Santé (HAS) que la tolérance aux protéines de lait de vache est estimée à environ 50% à l'âge d'un an et 90% à trois ans : il s'agit donc le plus souvent d'une allergie qui régresse relativement rapidement (145).

La prise en charge de l'APLV repose sur un régime d'éviction. Pour les nouveau-nés et les nourrissons, il conviendra donc d'utiliser un lait de substitution adapté. Contrairement à leur nom, les laits dits "hypoallergéniques" n'ont pas leur place dans la prise en charge de l'APLV. En effet, ce type de lait comporte des protéines du lait de vache partiellement hydrolysées de façon à ne plus avoir de protéines de gros poids moléculaire : les peptides ainsi obtenus peuvent néanmoins toujours présenter des sites allergéniques réactogènes et conduire à une réaction allergique. Ces laits hypoallergéniques ne permettent donc pas de contrôler la survenue de manifestations allergiques mais ils trouvent leur utilité dans la prévention de la maladie lorsqu'il existe des antécédents familiaux : ils doivent donc être utilisés dans le but d'éviter une sensibilisation aux protéines du lait de vache chez des patients à risque de développer une allergie.

Les laits utilisés en première intention sont donc les hydrolysats poussés de protéines du lait de vache (HPPLV) : ces laits contiennent ainsi des petits fragments de protéines (de taille inférieure à celle des laits hypoallergéniques) qui possèdent un pouvoir allergisant moindre. Deux types d'hydrolysats existent (hydrolysats poussés de caséine et hydrolysats poussés de protéine du lactosérum), tous deux ayant une efficacité similaire mais conduisant à un goût amer de la préparation, parfois mal supporté par les nourrissons. Ces HPPLV (**Figures 26**) sont retrouvés uniquement en pharmacie, à des prix plus élevés que les préparations pour nourrissons classiques. Ils sont néanmoins remboursés en partie, sur prescription médicale, puisqu'ils sont inscrits sur la liste des produits et des prestations remboursables (LPPR). A noter que ces laits conviennent à une grande majorité des enfants allergiques mais qu'une petite proportion (environ 10%) conserve tout de même une réactivité allergique aux HPPLV (146).





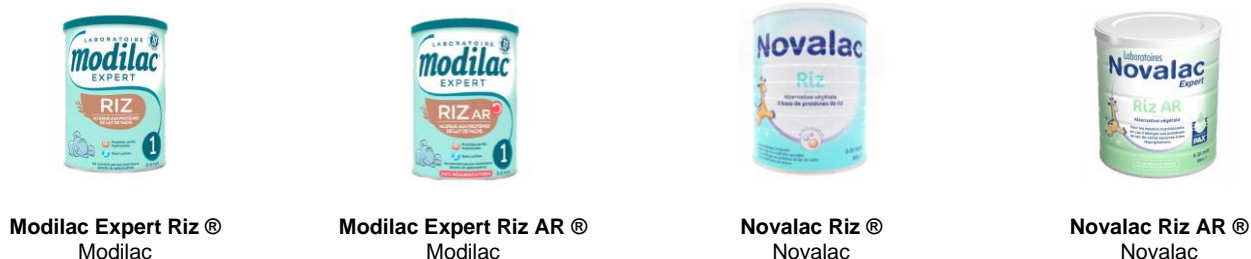
**Figures 26 : Exemple d'hydrolysats poussés de protéines du lait de vache (147)**

Lorsque les enfants allergiques réagissent tout de même aux hydrolysats poussés de protéines du lait de vache, il convient alors de les orienter vers des préparations à base d'acides aminés (**Figures 27**). Comme leur nom l'indique, ces préparations ne comportent ainsi pas de protéines mais un mélange d'acides aminés, ce qui leur confère une absence totale de tout pouvoir allergisant. Leur coût est également plus important, mais une prise en charge est également possible sur présentation d'une prescription médicale.



**Figures 27 : Exemple de formules d'acides aminés (147)**

Une autre alternative aux hydrolysats poussés de protéines du lait de vache est possible : l'utilisation d'hydrolysats de protéines de riz (**Figures 28**). En effet, ces préparations présentent l'avantage de ne pas conduire à des réactions croisées entre les protéines de riz et les protéines du lait de vache (contrairement aux protéines du soja pour lesquelles les réactions croisées sont fréquentes). Ces préparations sont relativement bien tolérées et mieux acceptées que les HPPLV du fait de leur goût moins désagréable que ces dernières. Ces alternatives ne sont pas remboursées.



**Figures 28 : Exemple d'hydrolysats de protéines de riz (147)**



Ainsi, le rôle du pharmacien d'officine peut s'avérer primordial dans la suspicion puis dans la prise en charge d'une allergie aux protéines du lait de vache. Si cette allergie est principalement retrouvée chez le très jeune enfant, il n'en reste pas moins utile de participer, au comptoir, à l'éducation des parents (ou du patient lorsque l'allergie persiste à des âges plus élevés) quant à l'éviction des protéines de lait. En fonction du diagnostic et des investigations réalisés par le spécialiste, cette éviction pourra être plus ou moins stricte : il est alors nécessaire pour le patient et/ou son entourage de savoir reconnaître les produits contenant des protéines de lait, dont les dénominations d'étiquetage sont nombreuses (protéines de lactosérum, caséine de lait, lactose de lait ou encore lactalbumine) et à l'origine d'ingestions accidentelles. Il convient également de porter une vigilance sur les produits dérivés du lait de vache : desserts lactés, crème glacée, fromages mais également beurre. Certaines préparations contenant du lait et qui sont plus ou moins cuites (certains gâteaux par exemple), sont parfois tolérées par le patient.

Si la substitution du lait de vache par du lait provenant d'autres mammifères (chèvre ou brebis notamment) était auparavant conseillée, on sait aujourd'hui que l'homologie structurelle entre les protéines du lait de vache et celles du lait d'autres mammifères est très importante (jusqu'à 95% pour la chèvre ou la brebis) et peut conduire à des réactivités croisées. A noter qu'il est également possible pour un patient allergique à la sérumbalbumine d'être allergique à la viande de bœuf et de veau, notamment crue : la consommation ou l'éviction de celle-ci est alors dépendante des résultats de tests allergologiques réalisés (148). Il convient également de rappeler que le lait maternel est l'aliment le plus adapté aux besoins nutritionnels du nourrisson : si les préparations pour nourrisson tendent le plus possible vers ces besoins nutritionnels, les laits d'origine animale ou végétale ne sont pas adaptés à l'alimentation du jeune enfant.

Enfin, dans le cas d'une intolérance au lactose, l'éviction est moins stricte que pour une allergie aux protéines du lait de vache : la plupart des patients tolèrent une ingestion jusqu'à quinze grammes de lactose sans symptôme. A titre informatif, une portion de lait de 100 mL, un yaourt de 125 mL ou une portion de fromage frais (100 mL) contiennent entre quatre et six grammes de lactose. De nombreux médicaments contiennent du lactose en faible quantité comme diluant inerte dans les procédés de fabrication : les doses de lactose ingérées ne dépassent alors que très rarement l'équivalent d'un gramme (et sont généralement de l'ordre de quelques dizaines de milligrammes). Il est donc hautement improbable que la prise d'un médicament contenant du lactose comme excipient puisse conduire à des manifestations cliniques (149).



### 3.3.6. Céleri

L'allergie au céleri (*Apium graveolens*) se manifeste le plus souvent chez l'adulte avec un syndrome oral mais également parfois avec des réactions parfois sévères pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique, d'autant qu'une faible dose peut suffire à déclencher des symptômes. A noter que les deux parties de la plante peuvent être consommées : céleri-branche pour la partie aérienne, céleri-rave pour la partie souterraine.

La particularité de l'allergie au céleri s'explique par une sensibilité croisée avec différents allergènes : il s'agit presque systématiquement d'une réactivité croisée avec les allergènes polliniques de bouleau et/ou d'armoise . Des allergies croisées avec d'autres comestibles de la même famille botanique (Apiacées) sont également possibles, tels que la carotte (*Daucus carota*), le persil (*Petroselinum crispum*), la coriandre (*Coriandrum sativum*), le fenouil (*Foeniculum vulgare*) ou l'anis (*Pimpinella anisum*). Ces réactions croisées sont regroupées sous le "syndrome armoise/céleri/carotte/épices" (150–152).

Ces allergies croisées s'expliquent une nouvelle fois par des similitudes entre les allergènes protéiques impliqués. Ainsi l'allergène protéique Api g1 retrouvé dans le céleri (mais aussi Dau C1 dans la carotte) est une protéine PR-10 homologue à l'allergène pollinique Bet v1 du bouleau. Cette protéine serait plus sensible à la chaleur et à la digestion, ce qui pourrait conduire à une réaction croisée lors de la consommation de céleri cru.

La réactivité avec les pollens d'armoise (*Artemisia vulgaris*) est due à la similitude entre les profilines Api g4 du céleri, Art v4 de l'armoise et Bet v2 du bouleau, moins sensibles à la chaleur et à la digestion. A noter que cette profiline Api g4 possède également une forte similitude avec celle du soja (Gly m3). Parmi les autres allergènes du céleri, on retrouve également deux protéines LTP de transfert lipidique (Api g2 et Api g6) (153,154).

### 3.3.7. Soja

Le soja (*Glycine max*) est une légumineuse (famille des Fabacées, comme l'arachide) fréquemment utilisée dans le domaine agroalimentaire et notamment de façon croissante dans l'alimentation humaine. Aliment phare de l'alimentation asiatique, le soja est consommé sous différentes formes par les Hommes, notamment pour ses apports protéiques (la graine de soja contenant près de 40% de protéines). Les industriels utilisent ainsi le soja tant pour ses propriétés nutritionnelles que pour ses propriétés fonctionnelles (gélification ou liant), sous forme de farine (graines de soja grillées puis moulues, avec une teneur en protéine de l'ordre de 50%) ou de concentré protéique (avec une teneur en protéine supérieure à 90%). Le soja est également utilisé en alimentation sous forme de "jus de soja" (appelé aussi "lait de soja" par abus de langage) tel quel ou en l'utilisant pour faire du fromage (le tofu). Il peut également être utilisé après fermentation par un champignon, *Aspergillus oryzae*, sous forme de sauce soja, de nattō (graines de soja fermentées) ou de miso (pâte fermentée utilisée comme condiment) (155).



De la même façon que pour les fruits à coque, les allergènes du soja sont des protéines issues de différentes familles. Comme pour ces premiers, des protéines de stockage (globulines) constituent les allergènes majeurs du soja (**Tableau IX**) : la  $\beta$ -conglycinine (Gly m5) et la glycinine (Gly m6) sont respectivement des globulines 7S et 11S. A noter que ces allergènes sont résistants à la chaleur et à la digestion. On constate également une analogie structurale entre Gly m5 et Ara h1 ainsi qu'entre Gly m6 et Ara h3 de l'arachide (127,155).

Des allergènes homologues aux protéines polliniques sont également retrouvés dans le soja : Gly m4 est une protéine PR-10 ayant près de 70% d'homologie avec Bet v1 du bouleau et Ara h8 de l'arachide. Bien que sensible à la chaleur et à la digestion, il semblerait qu'il faille quatre heures de cuisson pour rendre nul le pouvoir allergique de Gly m4.

D'autres allergènes mineurs ont été identifiés : une profiline (Gly m3) sensible à la chaleur, à la digestion ainsi qu'à la fermentation ; une albumine 2S (Gly m8, protéine de stockage) ou encore certaines protéines hydrophobes de la coque du soja (Gly m1 et Gly m2) qui sont, elles, impliquées dans des asthmes allergiques (et reconnues comme allergènes professionnels).

**Tableau IX : Liste des allergènes du soja retrouvés dans la littérature**

Aliment	Prolamines		Globulines (ou cupines)		Homologues d'allergènes polliniques	
	<u>Albumine 2S</u>	<u>LTP</u>	<u>Globulines 7S</u>	<u>Globulines 11S</u>	<u>PR-10</u>	<u>Profilines</u>
Amande	Gly m8	-	$\beta$ -conglycinine ou Gly m5	Glycinine ou Gly m6	Gly m4	Gly m3

Compte tenu des homologies de structure de certaines protéines du soja avec celles de l'arachide ou du bouleau (protéines polliniques), des réactivités croisées sont possibles. Il convient également de rester prudent avec certains médicaments contenant de l'huile de soja comme excipient (peuvent être notamment cités, les spécialités Curacné® à base d'isotrétinoïne ou les capsules molles Charbon de Belloc®) et de demander l'avis d'un spécialiste si besoin (156,157).



### 3.3.8 Farine de lupin

Ajouté à la liste des allergènes à déclaration obligatoire en 2007, le lupin est utilisé par les industries agroalimentaires du fait de son faible coût ainsi que pour remplacer l'arachide. Pour l'alimentation humaine, quatre espèces de cette légumineuse sont principalement cultivées : le lupin blanc (*Lupinus albus*), le lupin bleu (*Lupinus angustifolius*), le lupin jaune (*Lupinus luteus*) et le lupin changeant (*Lupinus mutabilis*). La farine de lupin est principalement utilisée dans le domaine de la boulangerie-pâtisserie : elle peut être retrouvée dans les pâtisseries, les tartes, les gaufres, les crêpes, les pâtes ou encore les pizzas. Ses qualités nutritionnelles font que le lupin est également utilisé comme substitut de viandes dans les produits végétariens (158).

L'allergie alimentaire au lupin peut être qualifiée de récente, le premier diagnostic ayant été fait il y a une vingtaine d'années et peu d'allergènes ayant été identifiés depuis : une globuline 7S ( $\beta$ -conglutine ou Lup an1), une globuline 11S ( $\alpha$ -conglutine) et une protéine de transfert lipidique (Lup an3) chez le lupin bleu ainsi qu'une profiline (Lup a5) chez le lupin blanc (159–161).

L'allergie au lupin semble se manifester principalement par des symptômes respiratoires (asthme sévère, rhinite) couplés à des symptômes cutanés (urticaire, angio-œdème) mais des réactions plus sévères pourraient être observées, notamment en cas d'allergies croisées avec l'arachide, les fruits à coque ou le soja (162).

### 3.3.9. Sésame

Comme pour le lupin, l'allergie au sésame (*Sesamum indicum*) est considérée comme émergente en Europe ces dernières années. Si le RAV estime que 2,6% des cas totaux d'anaphylaxie sévère dus aux quatorze allergènes à déclaration obligatoire ont le sésame pour cause en France (ce qui le classe en 10<sup>ème</sup> position), dans les pays où la culture du sésame est plus répandue (notamment en Afrique et en Asie), ce pourcentage peut s'élever beaucoup plus haut : 43% des réactions sévères en Israël (2<sup>ème</sup> position), 14,7% en Arabie Saoudite (3<sup>ème</sup> position) (163).

Aussi bien utilisé dans l'alimentation pour ses graines ou son huile que l'on peut retrouver en boulangerie (sur les pains par exemple) ou dans les pâtisseries et plats orientaux traditionnels, le sésame est également utilisé dans les industries cosmétiques et pharmaceutiques pour son huile végétale (considérée comme excipient à effet notoire et présente dans les capsules de Un-Alfa® par exemple). A noter que cette dernière est différente de l'huile de sésame à usage alimentaire qui est obtenue par pressage à froid et qui comporte donc plus d'allergènes (alors que les procédés d'obtention de l'huile pour les cosmétiques ou les médicaments rendraient celle-ci moins allergisante).

A ce jour, huit allergènes ont été identifiés chez le sésame (**Tableau X**). L'allergène majeur, Ses i1, est responsable chez quasiment tous les patients allergiques au sésame : il s'agit d'une albumine 2S (protéine de stockage) qui résiste à la chaleur et à la digestion. Une autre albumine 2S, Ses i2, est considérée comme un allergène mineur.



D'autres protéines de stockage appartenant à la famille des globulines ont été identifiées, toutes considérées comme allergènes mineurs : une globuline 7S (Ses i3) ainsi que deux globulines 11S (Ses i6 et Ses i7). Une profiline homologue aux allergènes polliniques de bouleau (Ses i8) a également été identifiée. Enfin, deux protéines de stockage des lipides (oléosines Ses i4 et Ses i5) ont été identifiées (164,165).

**Tableau X : Liste des allergènes du sésame retrouvés dans la littérature**

Aliment	Prolamines		Globulines (ou cupines)		Homologues d'allergènes polliniques	
	<u>Albumine 2S</u>	<u>LTP</u>	<u>Globulines 7S</u>	<u>Globulines 11S</u>	<u>PR-10</u>	<u>Profilines</u>
Amande	Ses i1, Ses i2	-	Ses i3	Ses i6, Ses i7	-	Ses i8

Bien que le sésame n'appartienne pas à la même famille que les fruits à coque ou l'arachide (il s'agit d'une Pédaliacée), il semble néanmoins possible que des allergies croisées puissent exister du fait d'une homologie structurale entre leurs différents allergènes (Ses i1 homologue à 44% de Ara h2, Ses i3 à 80% de Ara h1).

Enfin, une fois que le diagnostic est posé (réalisation de tests cutanés et de TPO si nécessaire), il convient d'effectuer une éviction stricte du sésame. Cette éviction peut s'avérer fastidieuse puisque de nombreux restaurants font usage du sésame (restaurants asiatiques ou orientaux, pains des fast-foods, huile de sésame dans les sauces de certains restaurants par exemple). Certains aliments peuvent également comporter des traces de sésame de façon involontaire (contamination de pains ou baguettes par des graines utilisées pour d'autres préparations par exemple).

### 3.3.10. Œuf de poule

L'allergie à l'œuf de poule est, avec les allergies à l'arachide et au lait de vache, l'une des trois allergies les plus fréquentes chez l'enfant (elle semble diminuer voire même disparaître avec l'âge). Pour autant, l'allergie à l'œuf de poule ne représente que 2,5% des cas totaux d'anaphylaxie sévère en ce qui concerne les allergènes alimentaires à déclaration obligatoire (166).

La particularité de l'allergie à l'œuf de poule réside dans le fait que la cuisson de l'aliment ait un rôle majeur : en effet, certains patients ne vont réagir que lors de l'ingestion d'œufs crus (et ainsi tolérer l'œuf cuit), tandis que d'autres vont réagir quelle que soit la cuisson de l'œuf. Cette différence de sensibilité s'explique par la nature et les caractéristiques des différents allergènes de l'œuf. En effet, l'œuf de poule se compose de trois éléments : la coquille, calcaire et non allergisante ; l'albumen ou "blanc d'œuf", composé à 90% d'eau et à 10% de protéines ; et le vitellus ou "jaune d'œuf", composé en grande partie de lipides. Du fait de sa teneur en protéines, le blanc d'œuf est donc le principal responsable des réactions allergiques. A noter que les allergènes de l'œuf de poule sont nommés à partir du nom latin de l'animal (*Gallus gallus domesticus*).



Ainsi, les principales protéines du blanc d'œuf responsables d'allergies sont l'ovomucoïde (Gal d1), l'ovalbumine (Gal d2), l'ovotransferrine (Gal d3) et le lysozyme (Gal d4). Hormis l'ovomucoïde (Gal d1), ces allergènes ne résistent ni à la chaleur ni à la digestion : un patient sensibilisé à l'un ou plusieurs de ces trois derniers allergènes ne réagira par conséquent qu'au blanc d'œuf cru et tolérera l'œuf cuit. A l'inverse, un patient sensibilisé à l'ovomucoïde (Gal d1), thermostable et résistant à la digestion, pourra réagir aussi bien en présence de blanc d'œuf cru que cuit (167).

Il convient également d'indiquer que l' $\alpha$ -livétine, une protéine contenue dans le jaune d'œuf, est également allergisante. Son implication a été démontrée dans une allergie particulière : le syndrome œuf-oiseau. Ce syndrome peut apparaître chez certains propriétaires d'oiseaux (perroquets, perruches ou canaris) pour lesquels la sensibilisation à l' $\alpha$ -livétine se fait par voie respiratoire à cause de la présence de cette protéine dans les déjections et les poussières des plumes de ces oiseaux. Ces patients sont alors susceptibles, dans un second temps, de réagir lors de l'ingestion de jaune d'œuf (168).

Si l'éviction de l'œuf quelle que soit sa forme doit être de rigueur en cas de diagnostic confirmé d'allergie, il est nécessaire d'apporter une éducation thérapeutique rigoureuse pour le patient ainsi que sa famille (étant donné qu'il s'agit souvent de jeunes enfants). L'éviction tient compte de la réactivité en fonction de la cuisson de l'œuf : si l'œuf cuit est toléré, il est nécessaire que la cuisson soit importante (dix minutes à 100°C). Tous les plats ou préparations contenant du blanc d'œuf cru devront être proscrits (mayonnaise et dérivés, mousse au chocolat, préparations panées, pâtes aux œufs, nombreuses pâtisseries et viennoiseries, etc). Le recours à une diététicienne peut parfois s'avérer indispensable pour adapter l'alimentation sans risquer une réaction allergique. Dans certains cas, une immunothérapie par voie orale (ITO) peut être envisagée afin d'induire une tolérance progressive, totale ou partielle, face à l'ingestion d'œufs.

Un point particulier fait parfois débat chez les patients allergiques à l'œuf ainsi que chez certains professionnels de santé : la vaccination. En effet, certains vaccins contiennent des protéines d'œufs car ils sont produits sur des cellules aviaires : c'est notamment le cas des vaccins rougeole-oreillon-rubéole (Priorix®, M-M-RVAXPRO®), des vaccins anti-grippaux (InfluvacTetra®, VaxigripTetra®, Efluelda®), du vaccin contre la fièvre jaune (Stamaril®) ou encore des vaccins contre l'encéphalite à tiques (Ticovac®, Encepur®). Il semble désormais admis que les vaccins contre la grippe et contre le ROR ne nécessitent pas de mesure particulière lors de l'injection chez des patients allergiques à l'œuf (les concentrations en ovalbumine contenues dans ces vaccins étant bien en-deçà des seuils de réactivité). En revanche, pour le vaccin antiamaril ou contre l'encéphalite à tiques, une injection en dose fractionnée et sous surveillance peut être envisagée en fonction de chaque patient (167,169).



### 3.3.11. Poisson

L'allergie aux poissons est causée par des protéines, les parvalbumines, retrouvées principalement dans les muscles à contraction rapide des poissons. Ces parvalbumines permettent la fixation d'ions calcium  $\text{Ca}^{2+}$  et jouent donc un rôle dans la contraction de ces muscles. Deux types de parvalbumines existent : les  $\alpha$ -parvalbumines, retrouvées dans les poissons cartilagineux (classe animale des chondrichthyes, comportant entre autres la raie ou le requin) et les  $\beta$ -parvalbumines retrouvés dans les poissons osseux (les osteichthyes). Ces protéines résistent à la chaleur ainsi qu'à la digestion, ce qui explique les réactions allergiques souvent sévères qu'elles engendrent (œdème de Quincke, anaphylaxie par voie orale mais également crise d'asthme possible par inhalation lors de la cuisson des poissons) (142,143).

Les parvalbumines sont donc les allergènes majeurs retrouvés chez le poisson, les  $\beta$ -parvalbumines ayant toutefois un pouvoir allergisant nettement supérieur aux  $\alpha$ -parvalbumines. De structure relativement similaire entre les différentes espèces, il n'est ainsi pas rare de constater des réactions allergiques croisées entre des espèces appartenant à la même classe animale : il semblerait qu'un patient allergique aux  $\beta$ -parvalbumines puissent consommer des poissons cartilagineux dont la chair comporte des  $\alpha$ -parvalbumines (170).

La présence de parvalbumines dans la chair des poissons n'est pas homogène, que ce soit entre différentes espèces mais également au sein d'une même espèce : la répartition de ces protéines augmente de la queue à la tête des poissons, ainsi que du dos vers le ventre. Le **Tableau XI** récapitule les principaux poissons consommés pouvant conduire à une réaction, par ordre de concentration croissante en parvalbumine par milligramme de muscle cru (171,172).

**Tableau XI : Liste des allergènes de parvalbumines des principaux poissons consommés retrouvés dans la littérature**

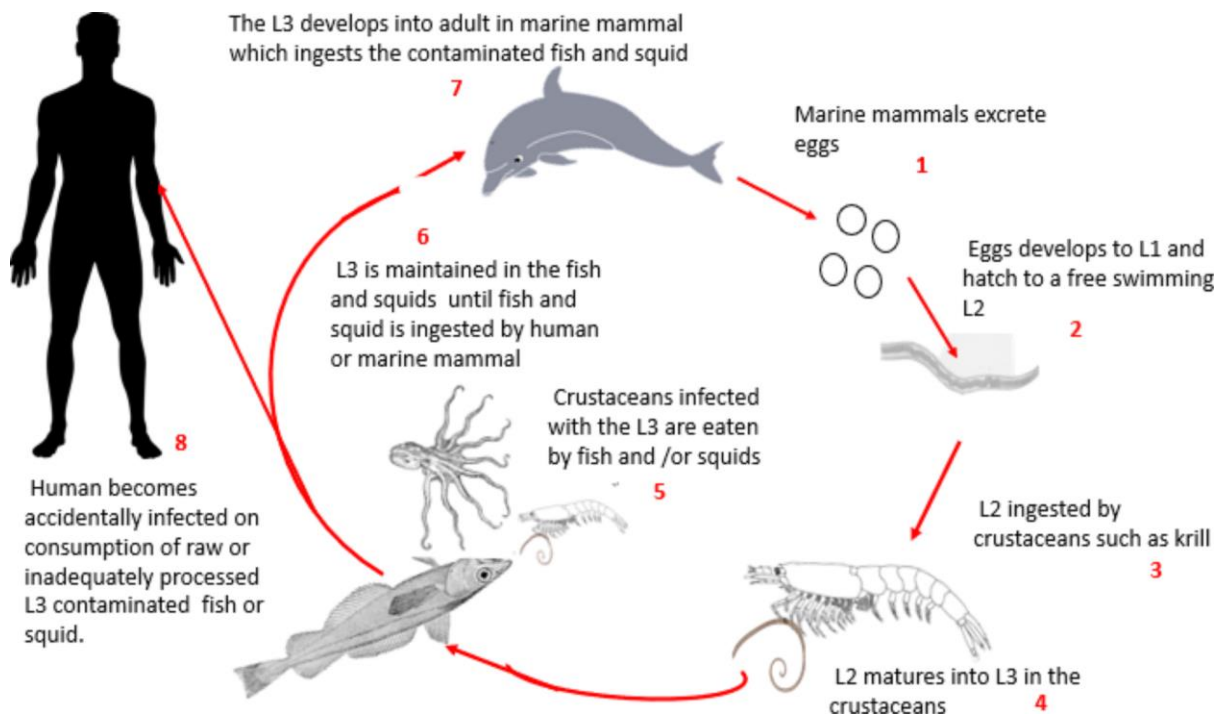
Poissons	Allergènes de parvalbumine	Concentration en parvalbumine (en mg/g de muscle de poisson cru)
Thon jaune ( <i>Thunnus albacares</i> )	Thu a1	< 0,05
Maquereau ( <i>Scomber scombrus</i> )	Sco s1	0,3 à 0,7
Saumon d'Atlantique ( <i>Salmo salar</i> )	Sal s1	1 à 2,5
Truite arc-en-ciel ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> )	Onc m1	
Morue de l'Atlantique ( <i>Gadus morhua</i> ) Morue balte ( <i>Gadus callarias</i> )	Gad m1 Gad c1	
Carpe ( <i>Cyprinus carpio</i> )	Cyp c1	> 2,5
Hareng d'Atlantique ( <i>Clupea harengus</i> )	Clu h1	
Sébaste orangé ( <i>Sebastes marinus</i> )	Sed m1	



Si les parvalbumines sont considérées comme les allergènes majeurs, d'autres allergènes sont néanmoins retrouvés, avec un rôle mineur. Deux enzymes intervenant dans la glycolyse, l'énolase et l'aldolase, ont également été identifiées comme allergisantes chez le thon (respectivement Thu a2 et Thu a3), chez le saumon (Sal s2 et Sal s3) ainsi que chez la morue de l'Atlantique (Gad m2 et Gad m3). La vitellogénine, une protéine retrouvée dans les œufs de poisson, a également été identifiée chez le saumon du Pacifique (Onc k5 pour *Oncorhynchus keta*). Enfin, la gélatine de poisson, produite par hydrolyse du collagène, semble également avoir des propriétés allergisantes (172).

Le diagnostic d'une allergie est d'autant plus important en cas de réaction suspecte lors de l'ingestion de poisson. En effet, il n'est pas rare que de fausses allergies alimentaires surviennent : elles sont, pour la plupart, dues à la présence d'histamine dans la chair du poisson consommé, ce qui induit une intoxication histaminique (se manifestant le plus souvent par une crise d'urticaire, des brûlures au niveau de la bouche, des bouffées de chaleur avec céphalées). Une intoxication est également possible lors d'une rupture de la chaîne du froid, qui conduit à une décomposition bactérienne de l'histidine en histamine, notamment chez le thon ou le maquereau : on parle alors de scombroidose (du nom de la famille de ces poissons, les Scombridés). Dans ce cas, les symptômes sont identiques à l'intoxication histaminique mais ils toucheront de façon collective tous les consommateurs du poisson incriminé (5).

Enfin, une fausse allergie alimentaire peut survenir suite à l'ingestion de poissons crus (mais également de mollusques ou crustacées insuffisamment cuits) : celui-ci peut avoir été parasité par un nématode, le plus souvent *Anisakis simplex*, en tant qu'hôte intermédiaire (l'hôte définitif étant un mammifère marin tels que les dauphins ou les phoques). Lors de la consommation de poisson infesté par ce parasite, l'Homme devient alors un hôte accidentel (**Figure 29**).



**Figure 29 : Cycle de vie d'*Anisakis* d'après (173)**



L'ingestion involontaire de ce parasite (stade larvaire L3) peut conduire à des symptômes d'ordre digestif chez l'homme (nausées, vomissements, douleurs abdominales parfois violentes). A noter que les larves ingérées sont alors en impasse parasitaire et vont mourir en quelques jours (le traitement est donc symptomatique dans la plupart des cas). Une réaction allergique aux allergènes d'*Anisakis simplex* est également possible, avec des symptômes plus sévères (urticaire, œdème de Quincke, troubles respiratoires, choc anaphylactique). Il convient d'ailleurs de notifier que certains allergènes de ce parasite peuvent conserver leur pouvoir allergisant malgré des températures de cuisson suffisante. On comprend alors l'importance du diagnostic allergique afin d'identifier la cause réelle d'une réaction suspecte (dans le cas d'*Anisakis simplex*, les tests allergiques aux poissons donneront des résultats négatifs, mais le dosage des IgE anti-*Anisakis* sera positif). Une fois le diagnostic établi, le professionnel pourra alors décider de la conduite à tenir, avec l'éviction ou non du (ou des) aliment(s) concerné(s).

### 3.3.12. Moutarde

La moutarde est une plante de la famille des Brassicacées dont les graines sont utilisées dans la fabrication du condiment du même nom. Dans l'industrie agroalimentaire, deux espèces de moutardes sont principalement utilisées : la moutarde blanche (*Sinapis alba*), utilisée principalement en Europe, et la moutarde brune (*Brassica juncea*), principalement en Asie. Relativement peu fréquente et rarement impliqué dans les réactions sévères (0,3% d'après le RAV entre 2002 et 2017 concernant les allergènes à étiquetage obligatoire), l'allergie à la moutarde est toutefois la deuxième allergie aux épices, après le sésame, du fait de son utilisation dans différentes sauces ou marinades.

Peu d'allergènes ont été identifiés chez la moutarde (**Tableau XII**). Les allergènes majeurs sont des protéines de stockage appartenant à la classe des albumines 2S (Sin a1 pour la moutarde blanche, Bra j1 pour la moutarde brune). D'autres allergènes mineurs sont retrouvés chez la moutarde blanche : une protéine LTP (Sin a3), une globuline 11S (Sin a2) ainsi qu'une profiline (Sin a4). Ainsi, des réactions croisées peuvent exister entre l'armoise et la moutarde notamment (se manifestant par un syndrome oral), mais également avec des fruits à coque, l'arachide ou les légumineuses (les allergènes présentant des similitudes) (127,165).

**Tableau XII : Liste des allergènes de la moutarde retrouvés dans la littérature**

Aliment	Prolamines		Globulines (ou cupines)		Homologues d'allergènes polliniques	
	<u>Albumine 2S</u>	<u>LTP</u>	<u>Globulines 7S</u>	<u>Globulines 11S</u>	<u>PR-10</u>	<u>Profilines</u>
Moutarde blanche	Sin a1	Sin a3	-	Sin a2	-	Sin a4
Moutarde brune	Bra j1	-	-	-	-	-



### 3.3.13. Sulfites

Les sulfites sont des composés soufrés utilisés dans l'industrie agroalimentaire comme additifs, dans le but de prolonger la conservation des aliments grâce à leurs propriétés anti-oxydantes et anti-bactériennes. Principalement retrouvés dans les vins, cidres ou bières, les sulfites sont également présents dans de nombreux produits surgelés : ils font partie des allergènes à déclaration obligatoire dès lors que leur présence est supérieure à dix milligrammes par litre ou par kilogramme d'aliments concernés, sous la dénomination européenne E220 à E228 (on estime la consommation moyenne par jour à environ 20 mg) (**Tableau XIII**). A noter que certains produits pharmaceutiques peuvent également contenir des sulfites (174).

**Tableau XIII : Dénomination des sulfites selon la réglementation européenne**

<b>E220</b> Anhydride sulfureux	<b>E221</b> Sulfite de sodium	<b>E223</b> Bisulfite de sodium	<b>E224</b> Métabisulfite de sodium
<b>E225</b> Sulfite de potassium	<b>E226</b> Sulfite de calcium	<b>E227</b> Bisulfite de calcium	<b>E228</b> Sulfite acide de potassium

Un débat existe aujourd'hui sur la nature de la réaction causée par les sulfites : en fonction des différentes études qui ont été réalisées, les conclusions diffèrent entre mécanisme allergique ou intolérance, qui serait due à différents phénomènes (libération d'oxyde de soufre à partir de ces sulfites, déficit en sulfite oxydase, action agoniste des récepteurs B2 à la bradykinine). Quelle que soit la nature réelle du mécanisme à l'origine des symptômes, ceux-ci interviennent généralement chez des sujets asthmatiques sévères du fait d'un bronchospasme et/ou d'une bronchoconstriction entraînant l'apparition de symptômes : on estime que 5% des asthmatiques sévères présenteront une difficulté à respirer (toux, essoufflement, congestion nasale, exacerbation d'asthme) après la consommation d'aliments riches en sulfites (**Tableau XIV**).

Des manifestations cutanées (urticaire, eczéma de contact) ou un angio-œdème sont possibles mais peu courants (175,176). La limitation de la consommation d'aliments riches en sulfites suffit le plus souvent à contrôler les symptômes sans traitement.

**Tableau XIV : Teneur de différents aliments en sulfites (5)**

Teneur de 10 à 50 mg/kg ou mg/L	Teneur de 50 à 100 mg/kg ou mg/L	Teneur supérieure à 100 mg/kg ou mg/L
Pommes de terre surgelées, Légumes secs blancs (haricot blanc, pois chiches), Légumes conservés dans du vinaigre, Légumes blanc en conserve (comme les asperges ou les endives)	Fruits confits ou au sirop, Vinaigre de vin	Fruits séchés (raisins secs, abricots secs, pruneaux, etc), Vins (blancs, rosés, rouges, champagnes), Jus de citron non frais

Même s'ils ne sont pas inscrits sur la liste des allergènes à déclaration obligatoire, d'autres additifs peuvent également être impliqués dans des manifestations allergiques plus ou moins sévères. C'est notamment le cas de certains colorants (tartrazine (E102) ou carmin de cochenille (E120) par exemple) mais aussi d'autres conservateurs (benzoates ou nitrites notamment). Le décodage et l'analyse des étiquettes est, encore une fois, une étape primordiale pour le patient afin d'éviter toute ingestion accidentelle pouvant conduire à une réaction symptomatique.



Ainsi, il est indispensable qu'un patient sujet à des allergies alimentaires soit, d'une part, pris en charge par un professionnel afin de confirmer le diagnostic allergique face à un aliment et, d'autre part, qu'il soit formé à la conduite à tenir et aux règles de prévention. Sur cet aspect, le pharmacien d'officine trouve toute sa place : il doit être en mesure d'orienter le patient vers un professionnel en allergologie lorsqu'il le juge nécessaire, mais également de conseiller le patient afin d'éviter toute ingestion malencontreuse d'un aliment réactogène, notamment lors des repas hors du foyer familial. Dans ce but, l'Association Française pour la Prévention des Allergies (AFPRAL) a créé des brochures à destination des patients (pouvant être utilisées ou distribuées par les pharmaciens par exemple) afin de les aider dans leur prise en charge (**Figures 30**).

Si nous nous sommes ici intéressés aux quatorze allergènes à déclaration obligatoire, il convient toutefois de ne pas oublier que d'autres allergènes alimentaires existent et sont parfois plus fréquents. Ainsi, si l'on se réfère au rapport de l'ANSES sur le nombre de cas d'anaphylaxie alimentaire sévère rapporté par le Réseau d'allergo-vigilance (RAV) entre janvier 2002 et décembre 2017, de nombreux fruits peuvent conduire à une réaction allergique sévère. Deux groupes de fruits sont alors distingués : le groupe des Rosacées (pêche, pomme, mais également abricot, cerise, prune, fraise ou framboise) dont les allergies sont régulièrement croisées avec les pollens de Bétulacées (bouleau, aulne, charme, noisetier), et le groupe "latex" (kiwi, banane, avocat, mais aussi la châtaigne) dont on retrouve un syndrome croisé latex-fruits. Parmi les autres allergènes retrouvés dans ce rapport, le sarrasin, le lait de chèvre et de brebis ou le pignon de pin font également partie des allergènes relativement fréquents.

Enfin, il est intéressant de pouvoir orienter le patient (et sa famille lorsqu'il s'agit d'un enfant) vers des programmes d'éducation thérapeutique. Ces programmes proposés par différents centres hospitaliers (CHU de Nantes, Angers, Nancy ou Lyon par exemple) permettent aux enfants et à leurs parents de comprendre et de connaître leur(s) allergie(s) alimentaire(s) mais aussi de former à l'utilisation de la trousse d'urgence (notamment les stylos injecteurs d'adrénaline), de préparer des repas en tenant compte des évictions nécessaires et d'établir un projet d'accueil individualisé (PAI) pour l'établissement scolaire s'il y a lieu. Désormais, il existe de nombreuses applications de téléphone (Allergobox, Eats Possible ou AllergiK par exemple) permettant de vérifier la compatibilité d'un aliment avec le profil allergologique du patient ou de proposer des suggestions de repas sans risque pour le patient.



charge. Ils vous diront (avec leurs mots) s'ils ne vont pas bien. De plus, ne forcez jamais un enfant allergique à manger un aliment dont il se méfie.

### Les allergies et le rendement scolaire

Sujet souvent oublié, les enfants sont plus nerveux, plus agités. En effet, comment se concentrer quand on n'a qu'une envie : se gratter lors d'une poussée d'eczéma ? Ou quand on n'arrive pas à bien respirer depuis une semaine, en cas de rhinite allergique ? Signalez aux parents tout changement dans le comportement de l'enfant.

### Comment un enfant décrit une réaction allergique ?

Les enfants ont une façon bien à eux de décrire leurs expériences et leurs perceptions. Cela s'applique aussi pour les réactions allergiques graves qu'on appelle le choc anaphylactique. Il y a alors risque de mort.

Les énoncés suivants sont des exemples de phrases qu'un enfant pourrait dire pour décrire une réaction allergique.

La nourriture est trop épicée.  
Ma langue chauffe (ou brûle).

On dirait que quelque chose pique ma langue.

Ma langue (ou ma bouche) chatouille (ou brûle).

C'est comme s'il y avait des cheveux sur ma langue.

C'est bizarre dans ma bouche.

J'ai un chat dans la gorge.

Il y a quelque chose de pris dans ma gorge.

Je sens que ma langue est épaisse (ou lourde).

Mes lèvres sont serrées ou étirées.

C'est épais (ou gros). (En parlant de la gorge)

Je sens une bosse en arrière de ma langue (gorge).

De plus, notez que les enfants, surtout les plus jeunes, peuvent mettre leur main dans leur bouche, tirer ou gratter leur langue lorsqu'ils ont une réaction.

Très souvent la voix change et devient enrouée, grave ou aiguë.

Traduction d'un article de Food Allergy News (vol. 13, no 2)  
© 2003 The Food Allergy & Anaphylaxis Network.

### Pour en savoir plus :

« Guide ABC pour un accueil bienveillant à l'école », ou comment expliquer aux enseignants et encadrants ou comment accueillir un enfant allergique en toute sécurité.

« Guide de restauration collective pour accueillir les enfants allergiques » pour le personnel des cantines et les parents !



En vente sur notre site

### Nos actions vous sont utiles ? Rejoignez-nous !

[www.afpral.fr](http://www.afpral.fr)

[secretariat@afpral.fr](mailto:secretariat@afpral.fr)

AFPRAL

4, place Louis Armand - La tour d'horloge 75012 PARIS

Tél. : 01 70 23 28 14

Ce dépliant peut être photocopié/reproduit autant de fois que nécessaire, sous réserve de mentionner obligatoirement l'AFPRAL comme source.

## Association Française pour la Prévention des Allergies

Association de patients agréée par le ministère de la santé  
J.G. du 19 mars 2009



## Accueillir l'enfant allergique à l'école

ALLERGIES ALIMENTAIRES



### Avant-propos

Vous vous apprêtez à accueillir un enfant allergique dans votre classe ! Pas de panique. L'allergie, même si elle n'est pas toujours maîtrisable, est tout à fait contrôlable.

Il suffit de faire une éviction de l'allergène en question. A noter qu'il n'existe pas de vaccin ou de traitement pour les allergies alimentaires. Le seul traitement est l'éviction de l'allergène.

### Qu'est-ce que l'allergie ?

L'allergie est une réaction exagérée du système immunitaire à un élément de l'environnement habituellement inoffensif.

Soyons catégoriques : les allergies ne sont pas dans la tête, mais dans le système immunitaire ! Ce diagnostic est posé par un médecin allergologue qui explique les conditions d'admission en collectivité et le protocole d'urgence s'il y a lieu.

### Bien préparer une rentrée réussie

- Les parents rencontreront l'équipe enseignante lors de la rentrée scolaire, mais cela a souvent lieu vers octobre. Il vaudra mieux anticiper en juin de l'année précédente pour les premières fois. Il est utile de faire un point annuel ou lors de modifications de l'allergie de l'enfant. L'enfant continue à être sous la responsabilité des parents même pendant le temps scolaire, et c'est de leur responsabilité de s'assurer que tout est mis en œuvre pour assurer la sécurité de leur enfant.

### Le PAI

- Le projet d'accueil individualisé (PAI) est demandé par les parents. Un rendez-vous pour bien le comprendre le PAI et le contenu de la trousse d'urgence est organisé.
- Réviser le plan d'urgence ensemble, faites une simulation de l'utilisation du stylo autodéclenchant\* d'adrénaline (avec un stylo « trainer », ou bien un stylo périmé sur une orange, par exemple).
- Indiquez-leur où se trouvera la trousse d'urgence (elle devra être accessible au personnel, mais hors de

\* Anapen ou Emerade ou EpiPen ou Jext

portée des enfants), dans un endroit non fermé à clef, et isolée du reste du matériel, nourriture et autres.

Endroits le plus souvent utilisés : tiroir non fermé du bureau de la maîtresse ; bureau de la directrice ; armoire à pharmacie de l'école ; étagère en hauteur.

Le tout dans un sac facilement transportable, aux nom, prénom et classe de l'enfant.

- Parcourez avec les parents le déroulement d'une journée classique, afin de déceler d'éventuelles situations à risque (ex : un enfant allergique aux crevettes ou cacahuètes ne devrait pas toucher la nourriture pour les poissons ou les oiseaux, si celle-ci est une activité de la classe, présence des collations, gestion des anniversaires, utilisation de la pâte à modeler, lavage des mains APRES toute activité à risque allergique, etc.)

- Demandez aux parents quelles sont, pour eux, les situations qu'ils voient à risque (prenez bien note, surtout si vous avez plusieurs enfants allergiques dans votre classe).

- Convenez d'informer les parents dans les meilleurs délais sur les situations à risque afin qu'ils puissent s'organiser.

- Discutez avec les parents de la nécessité de prendre des mesures complémentaires (prévenir les parents des autres enfants, exclure l'allergène sous toutes ses formes, etc.). Si nécessaire, informer les parents des autres élèves. Nous conseillons fortement que cette communication s'effectue via le corps enseignant, plutôt que par une lettre des parents concernés.

- Proposez aux parents d'avoir une boîte au nom de l'enfant pour stocker de la nourriture non périssable, voire quelques friandises (en cas d'événement spécial).
- Armez-vous de patience, surtout dans les petites classes. Les diagnostics ne sont pas confirmés et les allergies évoluent.

Nous avons évoqué ici principalement des situations liées aux allergies alimentaires. Des allergies respiratoires (acariens, chien, chat, lapin, ...) peuvent aussi apparaître à l'école. (Voir guide AFPRAL : **Accueillir l'enfant allergique à l'école : Allergies respiratoires**)

### GÉRER LES SITUATIONS À RISQUES :

#### Lors des sorties :

Prévoyez avec les parents de l'enfant :

- Le transport et la protection de la trousse d'urgence ;
- ne pas laisser à la portée des enfants ;
- ne pas mélanger la trousse avec des aliments ;
- en cas de températures extrêmes (négatives en hiver, caniculaires en été), prévoyez le transport dans un sac isotherme.

Organisez qui portera la trousse d'urgence, qui surveillera l'enfant. Un parent peut accompagner l'enfant.

#### Lors des fêtes de l'école :

Essayez (dans la mesure du possible) de limiter l'accès à l'allergène. Parfois c'est plus facile de demander de ne pas inclure de fruits à coque dans les gâteaux plutôt que devoir surveiller les deux enfants allergiques pendant toute la fête... A chaque école de gérer la limitation des risques.

#### Lors des ateliers cuisine :

Informez les parents en amont des ateliers, afin de pouvoir adapter ou trouver une solution de substitution pour l'enfant. Faire une soupe ou une compote et souvent sans risque.

#### Au cours de l'année :

- Dans le cas d'allergies graves, expliquez et apprenez aux autres enfants à ne pas partager la nourriture avec leur petit copain allergique.

On peut partager les jeux, les jouets, mais pas la nourriture !

- L'information est essentielle pour la sécurité de l'enfant allergique. Tout le corps enseignant doit connaître les enfants allergiques, savoir où se trouvent les trousseaux d'urgence et savoir les utiliser.

- Le PAI, avec photo, doit pouvoir être consulté à tout moment par les adultes. En cas de problème le remplaçant sera informé tout de suite.

- Soyez à l'écoute de l'enfant ! En effet, les enfants allergiques apprennent assez vite à se prendre en

**Figure 30 : Dépliant de l'AFPRAL "Accueillir l'enfant allergique à l'école"**



### 3.4. Allergies médicamenteuses

Les médicaments peuvent conduire à des effets secondaires impliquant parfois des réactions d'hypersensibilité. La survenue d'une réaction suspecte devrait systématiquement faire l'objet de recherches complémentaires permettant d'évaluer ou non la caractéristique allergique véritable afin de confirmer ou non l'origine immunologique de la réaction (sauf dans le cas où la molécule n'est pas indispensable à la prise en charge du patient). Dans la réalité, une réaction suspecte conduit le plus souvent le médecin traitant à proscrire le principe actif en question, sans confirmation ou non du diagnostic, ce qui conduit à l'utilisation d'alternatives thérapeutiques pouvant avoir des effets néfastes : pour exemple, en 2016, une étude du CHU de Caen a montré que plus d'une "allergie" médicamenteuse rapportée par le patient sur deux (83 réactions sur 157 déclarations) n'était pas compatible avec une réaction allergique vraie (177).

Paradoxalement, les allergies médicamenteuses surviennent plus souvent en milieu hospitalier qu'en médecine de ville. En effet, on estime qu'un tiers des effets secondaires survenant chez les malades hospitalisés correspond à une réaction allergique vraie. Cela s'explique, d'une part, par le fait que les classes médicamenteuses les plus fréquemment impliquées dans les réactions allergiques soient utilisées d'une façon plus importante en milieu hospitalier qu'en ville (antibiotiques, anesthésiques ou, produits de contraste par exemple) mais également, d'autre part, que la déclaration d'effets indésirables graves est plus importante en milieu hospitalier par rapport aux effets indésirables bénins (dont la déclaration n'est pas systématique) (178).

Une allergie médicamenteuse peut se manifester de plusieurs manières. Les symptômes immédiats sont relativement classiques (urticaire, œdème cutanéomuqueux, bronchospasme voire choc anaphylactique), ils sont le plus souvent le signe d'une hypersensibilité médiée par les IgE. Des réactions retardées plus spécifiques aux allergies médicamenteuses (dûes aux lymphocytes T) peuvent survenir, notamment sous la forme de toxidermie : les manifestations cliniques sont alors impressionnantes et peuvent conduire à une atteinte pluri-viscérale parfois gravissime (dermatoses bulleuses, nécrolyses épidermiques telle que les syndromes de Stevens-Johnson ou de Lyell, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS<sup>12</sup>).

---

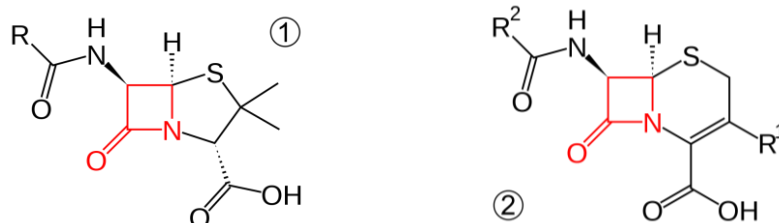
<sup>12</sup> *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Syndroms*



### 3.4.1. Antibiotiques

Les antibiotiques, et notamment les  $\beta$ -lactamines, sont les médicaments les plus impliqués dans la survenue d'une réaction allergique médicamenteuse : on estime par exemple qu'environ 10% de la population est présumée allergique (mais que seulement 10% de ceux-ci le sont véritablement). Fréquemment utilisée, cette famille de médicament regroupant les pénicillines et les céphalosporines possède une structure chimique proche conduisant à la survenue fréquente d'hypersensibilités croisées entre les différentes molécules.

Cette structure (**Figures 31**) se compose d'un cycle  $\beta$ -lactame associé à un cycle thiazolidine pour les pénicillines (formant ainsi le noyau pénème) ou dihydrothiazine pour les céphalosporines (formant le noyau céphème). D'autres sous-familles dérivent également du cycle  $\beta$ -lactame : les clavames, les carbapénèmes, les monobactames. A noter que l'activité antibiotique des  $\beta$ -lactamines est due au cycle  $\beta$ -lactame : celui-ci se lie aux protéines liant la pénicilline (PLP) de la paroi bactérienne ce qui inhibe la synthèse de peptidoglycane composant cette paroi.



**Figures 31 : Structure chimique des  $\beta$ -lactamines, dont le noyau  $\beta$ -lactame est coloré en rouge. Noyau pénème à gauche (1). Noyau céphème à droite (2).**

Dès lors qu'il existe une suspicion d'allergie à un antibiotique, il devrait être important de réaliser un bilan allergologique, dans l'idéal dans un délai de 4 à 6 semaines après la réaction suspecte : la réalisation de tests à visée diagnostique en dehors de l'intervalle peut conduire à un risque accru de résultats cutanés faux-négatifs du fait d'une sensibilisation encore trop faible (en cas de tests trop précoces) ou au contraire d'une diminution de la mémoire immunitaire (en cas de tests trop tardifs). Il convient, dans tous les cas, de noter que l'éviction non documentée d'une  $\beta$ -lactamine peut entraîner des répercussions médico-économiques importantes :

- A l'heure où prime la sensibilisation au bon usage des antibiotiques, il est dommageable de se priver de molécules (comme l'amoxicilline notamment) dont l'usage est courant et généralement bien toléré, du fait de suspicions non confirmées et d'utiliser des antibiotiques à spectres d'activité plus large, pouvant conduire à des résistances bactériennes accrues. A ce titre, l'OMS a publié en 2019 une liste d'antibiotiques à "importance critique pour la médecine humaine" qui tient compte de cette notion de résistances (179).
- La contre-indication de principe à un antibiotique peut également induire une perte de chance pour certains patients. C'est le cas, par exemple, pour les femmes enceintes devant recevoir une antibioprophylaxie *per-partum* à *Streptococcus agalactiae* (première cause d'infection bactérienne materno-foetale) pour lesquelles il est recommandé d'utiliser une pénicilline G ainsi que l'amoxicilline. Or, en cas d'éviction non documentée de ces molécules, cela contraint le plus souvent à l'utilisation de macrolides (érythromycine) dont l'action peut être moins efficace (180).



- L'utilisation d'antibiotiques de deuxième intention conduit également parfois à une tolérance plus faible pour le patient : il est courant pour les médecins de remplacer l'amoxicilline par la pristinamycine (apparentée aux macrolides) dont les effets secondaires (notamment d'ordre digestif et/ou intestinal) peuvent influencer négativement l'observance. Dans certains cas, cela implique l'utilisation d'une voie d'administration différente, ce qui peut modifier le confort du patient (usage d'un autre antibiotique par voie injectable, plus traumatisante, avec nécessité de recourir à une infirmière par exemple).
- Enfin, il n'est pas rare que les traitements de seconde intention présentent un coût plus important que celui de référence (sans compter de potentielles hospitalisations dues à des infections possiblement plus sévères et/ou plus résistantes). A titre d'exemple, les **Tableaux XV** et **XVI** comparent le coût d'un traitement d'une pneumonie communautaire et d'exacerbations de bronchite chronique chez un adulte par amoxicilline (CLAMOXYL®) et par pristinamycine (PYOSTACINE®). Il en ressort un coût plus de 8 fois supérieur par PYOSTACINE® (environ 50€ minimum) par rapport au CLAMOXYL® (environ 6€ minimum) dans le cas d'une pneumonie communautaire. Pour des exacerbations de bronchite chronique, le coût du traitement par PYOSTACINE® (28,56€) est plus de 3 fois supérieur (8,70€).

**Tableau XV : Comparaison du coût du traitement (hors honoraires) d'une pneumonie communautaire de l'adulte par CLAMOXYL® et par PYOSTACINE®**

<u>Pneumonie communautaire de l'adulte</u>		
Médicament	CLAMOXYL® 1 g, Bte 14 cp	PYOSTACINE® 500 mg, Bte de 16 cp
Posologie quotidienne <sup>13</sup>	1 g toutes les 8 heures	1 g toutes les 8 heures
Durée de traitement	7 à 14 jours	7 à 14 jours
Nombre total de comprimés	21 à 42 comprimés	42 à 84 comprimés
Prix/boîte <sup>14</sup>	4,09€	19,03€
Prix/comprimé	0,29€	1,19€
Coût total du traitement	6,09 à 12,18€	49,98 à 99,96€

<sup>13</sup> D'après les recommandations thérapeutiques officielles.

<sup>14</sup> Tarif de remboursement (hors honoraires de dispensation) par la Sécurité Sociale au 1er février 2022. Le prix de la spécialité CLAMOXYL® est le même que celui de ses génériques (sur la base du TFR). La spécialité PYOSTACINE® ne possède pas de générique.



**Tableau XVI : Comparaison du coût du traitement (hors honoraires)  
d'exacerbation de bronchite chronique de l'adulte par CLAMOXYL® et par  
PYOSTACINE®**

<b>Exacerbations de bronchite chronique de l'adulte</b>		
<b>Médicament</b>	CLAMOXYL® 1 g, Bte 14 cp	PYOSTACINE® 500 mg, Bte de 16 cp
<b>Posologie quotidienne<sup>13</sup></b>	1 g toutes les 8 heures	1 g toutes les 8 heures
<b>Durée de traitement</b>	10 jours	4 jours
<b>Nombre total de comprimés</b>	30 comprimés	24 comprimés
<b>Prix/boîte<sup>14</sup></b>	4,09€	19,03€
<b>Prix/comprimé</b>	0,29€	1,19€
<b>Coût total du traitement</b>	8,7€	28,56€

Ainsi, le bilan allergologique devrait être indispensable pour affirmer ou récuser la nécessité de l'éviction d'un médicament suite à une réaction suspecte, d'autant plus que les réactions sont souvent anciennes (parfois durant l'enfance). Ce bilan commence systématiquement par des tests cutanés de façon à orienter le diagnostic, d'une part, mais également de façon à identifier des alternatives médicamenteuses, d'autre part. En effet, si les tests cutanés s'avèrent positifs à la molécule suspectée, il convient d'étudier les potentielles réactions croisées entre les différentes  $\beta$ -lactamines : on estime que ces réactions croisées (bien que relativement faibles) sont plus fréquentes entre les pénicillines et les céphalosporines de 1ère génération (de structure proche), qu'avec celles de 2ème et 3ème générations (181). A noter également que seuls les tests cutanés des pénicillines font l'objet d'un consensus.

Lorsque les tests cutanés donnent un résultat négatif au médicament suspecté, un test de provocation doit être réalisé (sous surveillance en milieu hospitalier avec matériel de réanimation à disposition) afin de confirmer l'étiologie non allergique de la réaction. Le test de provocation permet ainsi de conclure quant à l'utilisation du médicament. Lorsque les tests cutanés concluent à une sensibilisation au médicament suspecté, un test de provocation peut être effectué pour confirmer une alternative thérapeutique dont les tests cutanés ont été négatifs.

Si les  $\beta$ -lactamines sont les antibiotiques qui conduisent le plus fréquemment à des allergies, d'autres classes médicamenteuses sont également impliquées, de façon beaucoup moins importantes. En effet, selon une étude américaine réalisée en 2009, après les  $\beta$ -lactamines (9%), les patients se déclaraient allergiques aux sulfamides (4,3%), puis aux macrolides (1,2%). Les tétracyclines et les quinolones comptabilisaient chacune le plus faible taux de déclarations (respectivement 0,7% et 0,5%) (182).



Ces pourcentages sont néanmoins à relativiser puisqu'il s'agit, d'une part, de déclarations de la part des patients, sans qu'un bilan allergologique n'ait été systématiquement réalisé. D'autre part, ces résultats sont à mettre en corrélation avec la consommation d'antibiotiques en fonction des différentes familles. Ainsi, en 2019, Santé Publique France s'est intéressé à la consommation d'antibiotiques dans la médecine en ville en France sur les dix dernières années (2009-2019). Il en ressort que les pénicillines sont les antibiotiques les plus consommés avec 58,2% de la consommation totale, devant les tétracyclines (12,4%) et les macrolides (12,3%). Ainsi, si les sulfamides demeurent en deuxième position des déclarations d'allergies médicamenteuses, ils sont en réalité peu utilisés en médecine de ville, ce qui limite le nombre de réactions potentielles. De la même façon, si les macrolides et les tétracyclines semblent être moins responsables de réactions allergiques malgré une utilisation plus fréquente que les sulfamides, il convient de remarquer que la prescription de ces familles d'antibiotiques est en baisse sur la période étudiée, à hauteur de 32,5% pour les macrolides et 17% pour les tétracyclines (183). Notons également qu'en cas d'hypersensibilité démontrée à un macrolide, les réactivités croisées au sein de la même famille sont relativement faibles du fait de structures différentes liées aux sucres qu'ils portent sur leur macrocycle (184,185).

Ainsi, les antibiotiques sont des médicaments fréquemment utilisés, en ville comme à l'hôpital et responsables d'une grande proportion des allergies médicamenteuses. Cependant de nombreuses réactions peuvent être considérées à tort comme allergiques et amener à l'exclusion inutile d'une molécule voire d'une classe thérapeutique dans un traitement. Cela peut engendrer une perte de chance pour le patient et un surcoût pour le système de santé. Le rôle de l'allergologue est de poser un diagnostic de certitude quant à l'origine allergique ou non de la réaction, par un interrogatoire du patient et des tests, notamment cutanés.

L'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique a d'ailleurs rédigé le questionnaire EDNA (European Network of Drug Allergy) de façon à harmoniser la recherche d'une hypersensibilité médicamenteuse. Ce questionnaire (**Figures 32**) peut être utilisé, peut-être de façon simplifiée, par les médecins (et pourquoi pas par les pharmaciens dans une moindre mesure) dès l'apparition de symptômes pouvant évoquer une allergie médicamenteuse : plus tôt ces symptômes sont constatés, plus les informations recueillies par le professionnel pourront être complètes (en limitant les biais de mémoire) de façon à les transmettre à l'allergologue (186).

L'exploration par l'allergologue des réactions d'hypersensibilité suspectées doit être systématiquement recommandée lorsque cela concerne des antibiotiques d'usage courant. Si les explorations confirment le caractère allergique de la réaction, l'éviction de la molécule est alors la règle. En revanche, si les explorations l'infirmement, il convient également de rechercher si un autre médicament, prescrit en même temps que l'antibiotique (tels que les antalgiques ou les anti-inflammatoires), ne peut pas être à l'origine de la réaction constatée.



## ALLERGIE MEDICAMENTEUSE

### INVESTIGATEUR :

Nom : ..... Centre : ..... Date : .....

### PATIENT :

Nom : ..... Date de naissance : ..... Age : ..... ans Poids : ..... kg  
Profession : ..... Origine ethnique : ..... Sexe : ☐ M ☐ F Taille : ..... cm

### PLAINTES ACTUELLES : .....

Prise ant. **REACTION MEDICAMENTEUSE : 1: par rapport au 1er jour 2: par rapport à dernière prise** 1 2

- ☐ 1- ..... Date de la réaction: ..... Chronologie: .....  
☐ 2- .....  
☐ 3- .....  
☐ 4- .....  
☐ 5- .....  
☐ 6- .....

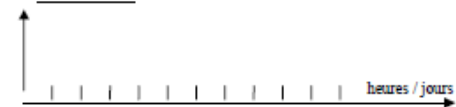
#### ☐ SYMPTOMES CUTANEO-MUQUEUX:

- ☐ Angioedème → localisation : .....  
☐ Conjonctivite  
☐ Eczéma de contact ☐ Cause topique ☐ Cause hématogène ☐ .....  
☐ Exanthème maculeux  
☐ Exanthème maculopapuleux  
☐ Erythème pigmenté fixe  
☐ Prurit isolé  
☐ Purpura → Taux des plaquettes: .....  
☐ palpable ☐ hémorragique-nécrotique  
☐ Atteinte viscérale  
☐ Pustulose exanthématique nigie généralisée  
☐ Syndrome de Stevens Johnson / Lyell  
☐ Urticaire  
☐ Vascularite urticarienne  
☐ Autres (préciser morphologie et localisation) :

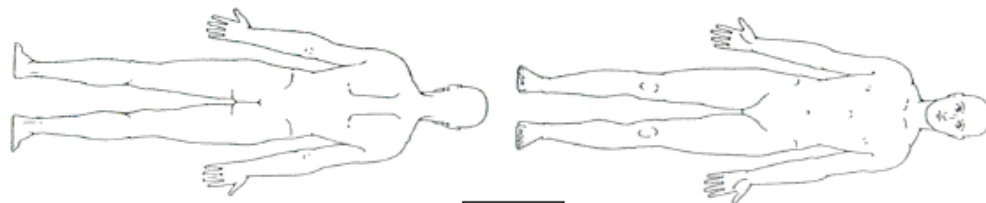
#### ☐ DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL:

- .....  
☐ FACTEURS FAVORISANTS:  
☐ Infections virales : ☐ grippale ☐ Autres  
☐ Fièvre  
☐ Photosensibilité (lésions photodistribues) ? ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas  
☐ Stress  
☐ Exercice  
☐ Autres (préciser) : ..... ☐

#### ☐ EVOLUTION: Intense



#### ☐ LOCALISATION DES LESIONS ET EVOLUTION (↑ ↓, reporter les chiffres ou couleurs différentes si plusieurs réactions)



☐ généralisé

#### ☐ SYMPTOMES GASTROINTESTINAUX:

- ☐ Diarrhée  
☐ Douleurs gastro-intestinales  
☐ Nausée, vomissements  
☐ Autres (préciser) : .....

#### ☐ SYMPTOMES RESPIRATOIRES:

- ☐ Dyspnée → DEP ou VEMS : .....  
☐ Dysphonie  
☐ Rhinite:  
☐ Rhinorrhée  
☐ Eternuements  
☐ Obstruction nasale  
☐ Sifflements / Bronchospasme  
☐ Toux  
☐ Autres (préciser) : .....

#### ☐ SYMPTOMES PSYCHIQUES:

- ☐ Angoisse / Réactions de panique  
☐ Hyperventilation  
☐ Malaise  
☐ Sueurs  
☐ Vertige  
☐ Autre (préciser) : .....

#### ☐ SYMPTOMES ASSOCIES:

- ☐ Arthralgie/Myalgie → Localisation/s : .....  
☐ Douleur/Brûlure → Localisation/s : .....  
☐ Fièvre : ..... °C  
☐ Lymphadénopathie → Localisation/s : .....

- ☐ Oedème: → Localisation/s: .....  
☐ Perte de connaissance  
☐ Autres (préciser) : .....

#### ☐ SYMPTOMES CARDIO-VASCULAIRES:

- ☐ Arythmie  
☐ Collapsus  
☐ Hypotension → Pression artérielle: ..... mmHg  
☐ Tachycardie → Pouls: ..... /min  
☐ Autres (préciser) : .....

#### ☐ IMPLICATION D'AUTRES ORGANES:

(ex. neuropathie périphérique, atteinte pulmonaire, cytopénie, hépatite...)

- ☐ .....  
☐ .....  
☐ .....

**Figure 32a : Questionnaire ENDA/EAACI-DAIG<sup>15</sup> (187)**

<sup>15</sup> European Network of Drug Allergy / European Academy of Allergy and Clinical Immunology - Drug Allergy Interest Group



**☐ MEDICAMENTS PRIS DEPUIS SANS PROBLÈME :**

.....  
 .....

**☐ MEDICAMENTS SUSPECTES:**

Nom générique du médicament ± additifs / Indication:	Dose quotidienne / Voie Durée du traitement :	Intervalle prise/ réaction	Prise antérieure de ce(s) médicament(s):
1.	.....mg/j .....; .....j		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes: .....
2.	.....mg/j .....; .....j		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes: .....
3.	.....mg/j .....; .....j		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes: .....
4.	.....mg/j .....; .....j		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes: .....
5.	.....mg/j .....; .....j		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes: .....
6.	.....mg/j .....; .....j		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes: .....

☐ Traitement de l'épisode aigu : ☐ Pas de traitement ☐ Consultation urgente ☐ Hospitalisation

- ☐ Arrêt des médicaments suspectés N° # .....
- ☐ Antihistaminiques ☐ locaux ☐ oraux ☐ systémiques; --> préciser : .....
- ☐ Corticostéroïdes ☐ locaux ☐ oraux ☐ systémiques; --> préciser : .....
- ☐ Bronchodilatateurs ☐ locaux ☐ systémiques; --> préciser : .....
- ☐ Traitement de choc ☐ adrénaline ☐ remplissage vasculaire ☐ autres : .....
- ☐ Réduction simple de dose de : .....
- ☐ Changement de médicaments pour : type/nom : ..... tolérance : .....
- ☐ Autre (préciser) : .....

**☐ MEDICAMENTS EN COURS:** ☐ Antihistaminiques: ..... ☐ β-Bloquants: .....

☐ Autres médicaments: .....

.....

.....

**HISTOIRE PERSONNELLE :**

1) Y A T-IL EU DES SYMPTÔMES SIMILAIRES OBSERVÉS SANS PRISE DU MÉDICAMENT INCRIMINÉ ? : ☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas

.....  
 .....

2) ANTECEDENTS :

- ☐ Asthme ☐ Autoimmunité (Goujerot, Lupus, etc) ☐ Urticaria pigmentosa / mastocytose
- ☐ Polyposse naso-sinusienne ☐ Lymphoprolifération (LAL, LLC, Hodgkin...)
- ☐ Mucoviscidose ☐ Chirurgie du disque intervertébral ☐ Urticaire chronique
- ☐ Diabète ☐ Foie : ..... ☐ HIV positif
- ☐ Autre/Préciser : ..... ☐ Rein : .....
- .....
- .....
- .....

3) MALADIES ALLERGIQUES: (ex. pollinose, dermatite atopique, allergie alimentaire, allergie aux venins d'hyménoptères, allergie au latex, etc.)

.....  
 .....

4) RÉACTIONS MÉDICAMENTEUSES LORS DE PRÉCÉDENTES CHIRURGIES (préciser le nombre, avec/sans réaction):

- ☐ Dentaires: ..... ☐ Pas de réaction
- ☐ Anesthésies loco-régionales: ..... ☐ Pas de réaction
- ☐ Anesthésies générales: ..... ☐ Pas de réaction
- .....
- .....

5) RÉACTIONS MÉDICAMENTEUSES LORS DE VACCINATIONS (oui/non): ☐ Polio ☐ Tétanos

☐ Rubéole ☐ Rougeole ☐ Hépatite B ☐ Diphtérie ☐ Autres: .....

**HISTOIRE FAMILIALE :**

Allergies / Allergies médicamenteuses : .....

.....

**Figure 32b : Questionnaire ENDA/EAACI-DAIG<sup>16</sup> (187)**

<sup>16</sup> European Network of Drug Allergy / European Academy of Allergy and Clinical Immunology - Drug Allergy Interest Group



### 3.4.2. Médicaments péri-opératoires

Les réactions d'hypersensibilité survenant au cours d'une opération sont relativement rares mais peuvent être sévères. On estime qu'il se produit, en France, environ un accident allergique pour cinq à dix-mille anesthésies générales, avec une prédominance chez les femmes (près de deux tiers des réactions). Le groupe d'étude des réactions anaphylactiques peropératoires (GERAP) a identifié, sur la période janvier 2011 à décembre 2012, les principaux responsables de ces réactions : les curares arrivent en première position (60,6%) devant les antibiotiques (18,2%), les colorants (5,4%), le latex (5,2%), les hypnotiques (2,2%) ou encore les morphiniques (1,4%) (188).

Toute intervention chirurgicale est normalement précédée d'une consultation avec un anesthésiste (sauf en cas d'urgence) dans le but, entre autres, d'identifier de potentiels antécédents allergiques. S'il le juge nécessaire ou en cas de doute, l'anesthésiste peut alors demander une consultation allergologique en amont de l'intervention afin de limiter le risque de réactions.

Au cours d'une intervention chirurgicale, le patient peut subir une anesthésie générale afin de faciliter l'opération mais également de réduire la sensibilité à la douleur. Classiquement, on peut décomposer l'intervention chirurgicale en trois temps, chacun est associé à l'utilisation de médicaments différents :

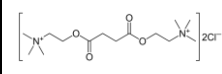
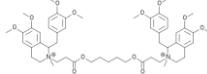
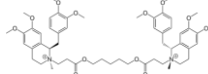
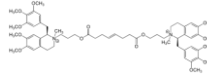
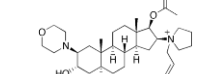
- La phase pré-opératoire correspond à la préparation du patient. Durant cette période, il est possible d'avoir recours à des anxiolytiques afin de limiter l'angoisse du patient.
- La phase opératoire correspond à l'anesthésie à proprement parler. L'anesthésiste endort le patient à l'aide d'hypnotiques afin de supprimer temporairement sa conscience (sédation). Le médecin utilise également des curares dont le but est d'induire un relâchement musculaire ainsi que des analgésiques morphiniques généralement plus puissants. D'autres médicaments en lien direct avec l'opération sont également utilisés (désinfectants, antibiotiques ou colorants).
- La phase post-opératoire, ou période de réveil, utilise le plus souvent des antalgiques afin de limiter les douleurs liées à l'intervention : le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les dérivés morphiniques sont les plus utilisés.

Les curares (**Tableau XVII**), principaux responsables de réactions survenant au cours d'opération, sont donc utilisés pour leurs propriétés myorelaxantes : cet effet s'explique par leur action antagoniste compétitive de l'acétylcholine au niveau des récepteurs nicotiniques des muscles striés squelettiques de façon à entraîner un blocage de la neurotransmission et, par conséquent, un relâchement musculaire. Ainsi, les curares seuls ne permettent pas de conduire à une sédation : au contraire, ils vont induire une relaxation des muscles respiratoires, obligeant à mettre le patient sous ventilation artificielle.

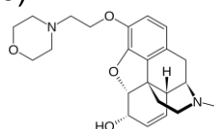


Un curare fait office d'exception : le suxaméthonium (ou succinylcholine). Ce dernier possède une action acétylcholinomimétique (agoniste des récepteurs à l'acétylcholine) : dans un premier temps, le suxaméthonium va induire une contraction musculaire (action agoniste) avant de conduire à un relâchement musculaire par désensibilisation des récepteurs nicotiniques. Son action est possible du fait qu'il ne soit pas dégradé par l'acétylcholinestérase (mais par les pseudocholinestérases) (189).

**Tableau XVII : Principaux curares utilisés durant les anesthésies générales**

Suxaméthonium <b>Celocurine®</b>	Atracurium <b>Tracrium®</b>	Cisatracurium <b>Nimbex®</b>	Mivacurium <b>Mivacron®</b>	Rocuronium <b>Esmeron®</b>
				

On estime un risque de réactivité croisée entre les différents curares d'au moins 50%, car la réaction d'hypersensibilité semble être causée par l'ion ammonium quaternaire (constituant ainsi l'épitope) de ces molécules. Il n'est pas rare que les patients réagissent dès la première utilisation d'un curare, ce qui sous-entend une sensibilisation antérieure à cet ammonium quaternaire : l'hypothèse la plus probable (rappelée par l'ANSM lors de l'épidémie de COVID-19) est une sensibilisation par réaction croisée avec la pholcodine, utilisée dans certains sirops contre la toux (BIOCALYPTOL®) (**Figure 33**) (190).



**Figure 33 : Structure de la pholcodine**

Il est ainsi important, en cas de réaction avérée à un curare, de réaliser les tests allergologiques de façon à notifier les molécules pouvant ou non être utilisées. Étant donné que les réactions surviennent lors d'une hospitalisation, un dosage de l'histamine plasmatique ainsi que de la tryptase sérique peut être effectué dès la survenue de la réaction, de façon à confirmer le diagnostic allergique (l'histamine ayant une demi-vie très courte, un dosage précoce peut avoir son importance) (191,192).



La réalisation de ces tests allergologiques est d'autant plus importante que les réactions sont le plus souvent sévères (Grade III ou IV de la classification de Gell et Coombs) : chute de la tension artérielle, troubles cardiaques (tachycardie ou bradycardie), spasmes bronchiques avec difficulté de ventilation, désaturation, arrêt cardio-respiratoire dans les cas les plus graves. Il est toutefois difficile, au cours de la phase per-opératoire, d'identifier le produit responsable puisque la plupart des réactions d'hypersensibilités dues aux médicaments utilisés lors des opérations conduisent aux mêmes symptômes.

Le latex est également, après les curares et les antibiotiques, l'un des principaux allergènes per-opératoires (même s'il ne s'agit pas d'un médicament). Bien que responsable de réactions souvent moins impressionnantes (symptômes cutanéomuqueux apparaissant le plus souvent de façon tardive), l'allergie au latex est recherchée au cours de la consultation pré-opératoire avec l'anesthésiste.

Ce dernier doit rechercher tout symptôme ou signe pouvant présager d'une allergie au latex lors d'une précédente exposition (une sensibilisation est possible au cours d'examens gynécologiques obstétricaux par accumulation intra-utérine de particules de latex par exemple) mais également dans le cas d'allergies alimentaires à certains fruits (kiwi, banane, avocat, châtaigne...) dont il peut exister des réactivités croisées. Une vigilance est également apportée pour les enfants ayant subi plusieurs opérations (notamment en cas de spina bifida) pour lesquels le risque de sensibilisation est plus fréquent : des tests cutanés peuvent alors être réalisés avant même l'opération si les conditions le permettent (190,191).

Si l'allergie au latex est documentée chez un patient, des mesures de prévention sont alors appliquées au moment de l'intervention. Hormis l'éviction de matériel contenant du latex, on préférera planifier l'intervention en début de journée : de ce fait, les taux de particules de latex présents dans les salles d'intervention sont encore faibles, ce qui limite les risques de réactions indésirables. A l'inverse, pour toute réaction per-opératoire, une sensibilisation au latex sera systématiquement étudiée lors des tests allergologiques.

Parmi les classes médicamenteuses utilisées au cours d'une intervention chirurgicale, les hypnotiques et différents analgésiques peuvent également conduire à des réactions d'hypersensibilité, de façon moins fréquente que les curares. Plusieurs hypnotiques peuvent être utilisés en fonction des spécificités de chaque intervention puisqu'ils ne possèdent pas tous le même mécanisme d'action : on constate ainsi peu de réactivité croisée entre les différents hypnotiques. Au sein des hypnotiques les plus fréquemment utilisés, le propofol est le plus récent et le plus utilisé, mais il est également le principal responsable de réactions allergiques.



Le thiopental, le midazolam, la kétamine ou encore l'étomidate semblent moins impliqués dans les réactions d'hypersensibilité. Il en est de même avec les analgésiques morphiniques (fentanyl, sufentanil, alfentanil, rémifentanil notamment), dont les réactions d'hypersensibilités sont beaucoup plus rares.

Également utilisés lors d'intervention, les anesthésiques locaux peuvent être responsables d'hypersensibilité. Ces médicaments sont classés en deux groupes en fonction de leurs structures, les amides et les esters (**Tableau XVIII**), avec des réactions croisées possibles intra-groupes (absences de réactions croisées inter-groupes). Ils inhibent la conduction nerveuse sans altérer la fibre nerveuse puisqu'ils agissent par blocage des canaux sodiques voltage-dépendants de ces fibres nerveuses. En cas de mésusage (non respect des doses, des contre-indications, passage intra-vasculaire), les anesthésiques locaux peuvent conduire à des réactions toxiques non allergiques pouvant être confondues avec des symptômes allergiques : des troubles cardiovasculaires (chute de la tension artérielle, troubles du rythme cardiaque, syndrome d'hyperventilation) et/ou neurologiques (vertige, malaise, céphalées, acouphènes, spasmophilie) sont relativement fréquents avec ces médicaments. Les réactions allergiques se manifestent le plus souvent par un œdème au point d'injection, associé à une urticaire et un prurit. Les cas les plus graves font état d'œdème de Quincke, de bronchospasme ou de choc anaphylactique (193).

**Tableau XVIII : Exemples d'anesthésiques locaux fréquemment utilisés**

Anesthésiques locaux à structure amide			Anesthésiques locaux à structure ester		
Lidocaïne	Mépipocaïne	Prilocaïne	Procaïne	Benzocaïne	Tétracaïne
Ropivacaïne	Bupivacaïne	Cinchocaïne			

En dehors de leur usage lors d'interventions hospitalières, certains anesthésiques locaux peuvent être délivrés à l'officine, notamment en prévention de la douleur lors d'actes médicaux. Ainsi la lidocaïne et la prilocaïne sont retrouvées sous forme de crème (Ex : Anesderm®) ou de patches (Ex : Emla®). Différents traitements de la crise hémorroïdaire, dont certains à prescription médicale facultative, contiennent des anesthésiques locaux tels que la lidocaïne (Titanoréine® crème et suppositoires), la cinchocaïne (Deliproct®, Ultraproct® crème et suppositoire), la benzocaïne (Sédorrhoïde® crème et suppositoire) ou encore la quinisocaïne (Rectoquotane® crème) et la pramocaïne (Tronothane® gel). Enfin, des nombreux comprimés à sucer et collutoires utilisés dans les maux de gorge contiennent également des anesthésiques locaux : Strepsil Lidocaïne®, Drill® (contient de la tétracaïne) ou encore Humex® Collutoire et pastille (lidocaïne).



Autre classe médicamenteuse utilisée aussi bien lors d'opérations qu'en officine : les antiseptiques. Parmi les plus utilisés, la povidone iodée ainsi que la chlorhexidine sont les plus fréquemment impliquées dans les phénomènes allergiques. La première possède un large spectre d'action permettant son utilisation contre les bactéries, mais également contre les champignons et certains virus. Elle peut néanmoins conduire à différentes manifestations dermatologiques (dermite d'irritation, eczéma et urticaire de contact) n'étant pas toujours d'origine allergique et portant à confusion. Lorsqu'il s'agit d'une allergie véritable, la povidone iodée conduit le plus souvent à une réaction retardée à manifestations cutanées à faible gravité (réaction de type IV). A noter que la réaction allergique est principalement due à la présence de povidone (plus rarement à un excipient, le nonoxynol-9) : de ce fait, contrairement aux idées reçues, il n'existe pas de contre-indication avec les autres médicaments iodés (tels que les produits de contraste) ni avec les produits d'origine marine (194–196).

Fréquemment utilisée en remplacement de la povidone iodée mais également dans certains produits d'hygiène (dentifrices et bains de bouche notamment), la chlorhexidine peut également être impliquée dans des réactions allergiques. Celles-ci peuvent être plus sévères qu'avec la povidone iodée et sont généralement des réactions de type I : quelques cas ont rapporté des urticaires de contact bénignes, des asthmes ou mêmes des réactions anaphylactiques. En cas d'allergie, une prudence sera de mise lors de l'utilisation de dispositifs médicaux parfois imprégnés de chlorhexidine (195–197).

D'autres antiseptiques retrouvés à l'officine peuvent également conduire à des réactions allergiques avec une moindre implication. C'est le cas de l'hexamidine (appartenant au même groupe que la chlorhexidine : les biguanides) ou du chlorure de benzalkonium (un ammonium quaternaire) pouvant conduire à des eczémas de contact. Ces deux antiseptiques sont d'ailleurs fréquemment utilisés comme conservateurs dans les produits cosmétiques. Le chlorure de benzalkonium est également l'un des conservateurs les plus utilisés dans la conception de collyre : une sensibilisation est ainsi possible, avec un tableau clinique conduisant à une conjonctivite associée ou non à une blépharite. Dès que possible, on préférera utiliser des spécialités unidoses aux flacons multidoses puisqu'elles ne contiennent pas de conservateurs (198–200).

Les colorants sont la dernière catégorie de produits identifiés par le GERAP<sup>17</sup> comme responsable d'allergies. Le bleu patenté (ou E131 dans l'industrie agro-alimentaire) est le plus utilisé : il permet notamment la coloration des voies lymphatiques dans la recherche du ganglion sentinelle au cours de la prise en charge d'un cancer du sein (et des mélanomes dans une moindre mesure). Du fait de ses indications, par voie injectable, il peut conduire à des réactions allergiques sévères (œdème de Quincke, bronchospasme, asthme) pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique. Des réactions cutanées sont également possibles (des cas d'urticaires bleutées ayant été rapportés) (201–203).

---

<sup>17</sup> Groupe d'Etude des Réactions Anaphylactoïdes Peropératoires



Bien que les tests allergologiques notamment par voie cutanée soient possibles pour toutes ces molécules en cas de réaction suspecte, ils sont en réalité réalisés dans un cadre non défini par l'AMM de ces médicaments : en effet, la plupart de ceux-ci (hormis les antiseptiques) sont indiqués par voie injectable (intraveineuse ou intramusculaire) et non pas par voie transcutanée. Dès lors, des réactions indésirables peuvent se produire au cours de ces tests et peuvent fausser le résultat (du fait d'une réaction irritante par exemple). Il a donc été nécessaire de standardiser les concentrations maximales de ces médicaments lorsqu'ils sont utilisés par voie transcutanée de façon à obtenir un résultat le plus exact possible (**Tableau XIX**) (204).

Enfin, même si ces molécules sont utilisées dans un cadre particulier qu'est une intervention hospitalière, il convient de rester prudent à l'officine en cas de réaction suspecte : nombreuses sont les molécules pouvant être utilisées dans des produits d'usage courant.



**Tableau XIX : Concentrations maximales non réactives pour les tests cutanées  
selon (204)**

			<u>Prick-test</u>		<u>Intradermoréaction</u>	
Médicaments		Concentration (mg/mL)	Dilution	Concentration max (mg/mL)	Dilution	Concentration max (µg/mL)
Curares	Atracurium	10	1/10	1	1/1000	10
	Cisatracurium	2	-	2	1/100	20
	Mivacurium	2	1/10	0,2	1/1000	2
	Pancuronium	2	-	2	1/10	200
	Rocuronium	10	-	10	1/200	50
	Suxaméthonium	50	1/5	10	1/500	100
	Vécuronium	4	-	4	1/10	400
Hypnotiques	Etomidate	2	-	2	1/10	200
	Midazolam	5	-	5	1/10	500
	Propofol	10	-	10	1/10	1000
	Thiopental	25	-	25	1/10	2500
	Kétamine	10	-	10	1/10	1000
Opioides	Alfentanil	0,5	-	0,5	1/10	50
	Fentanyl	0,05	-	0,05	1/10	5
	Morphine	10	-	1	1/1000	10
	Rémifentanil	0,05	-	0,05	1/10	5
	Sufentanil	0,005	-	0,005	1/10	0,5
Anesthésiques locaux	Bupivacaïne	2,5	-	2,5	1/10	250
	Lidocaïne	10	-	10	1/10	1000
	Mépivacaïne	10	-	10	1/10	1000
	Ropivacaïne	2	-	2	1/10	200
Désinfectants cutanés	Chlorhexidine	-	-	0,5	1/100	5
	Povidone iodée	-	-	100	1/10	10000



### 3.4.3. Produits de contraste

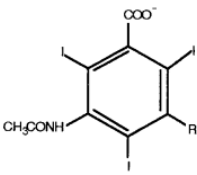
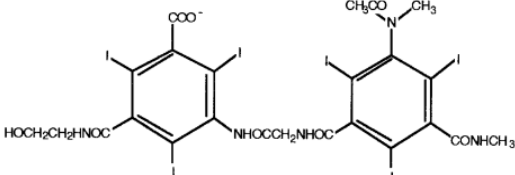
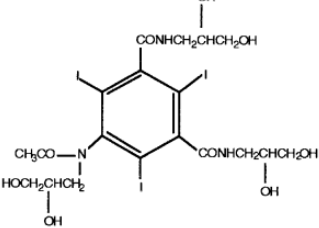
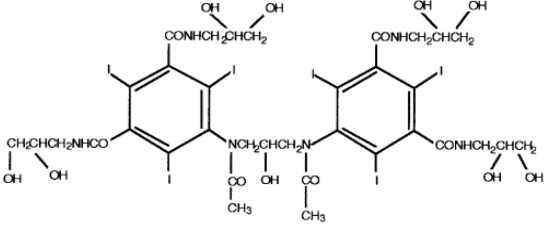
Les produits de contraste iodés (PCI) sont utilisés dans les explorations radiologiques afin d'augmenter la précision de l'examen en permettant de visualiser les vaisseaux. Comme leur nom l'indique, ces produits comportent des atomes d'iode qui sont fixés sur un ou deux cycles benzéniques (à raison de trois atomes d'iode par cycle), de façon à obtenir une concentration en iode d'au moins 300 mg/mL nécessaire pour obtenir une opacification radiologique (correspondant à une atténuation des rayons X par les atomes d'iode). On distingue quatre types de produits de contraste iodés en fonction, notamment, de leur osmolarité (205,206) :

- Les monomères (un seul cycle benzénique à trois atomes d'iode) ioniques sont les premiers produits de contraste synthétisés dans les années 1950 : ils sont dits "ioniques" car associés à un cation sodium ou méglumine. Ils présentent l'inconvénient d'avoir une osmolalité (nombre de molécules d'iode par kilogramme de solvant) devant être près de cinq fois supérieure à celle du sang afin d'obtenir une concentration en iode suffisante pour l'interprétation des résultats : l'osmolalité de ces produits peut aller jusqu'à 2000 mOsm/kg (contre environ 290 mOsm/kg pour le plasma sanguin).
- La découverte, quelques années plus tard, des dimères ioniques a permis de diviser l'osmolalité des produits utilisés par deux : cette diminution de l'osmolalité s'explique par le doublement du nombre d'atomes d'iode portés par la molécule grâce à la dimérisation. La diminution de l'osmolalité des PCI permet une diminution des effets secondaires liés à leur utilisation. En effet, une osmolalité élevée peut conduire à une modification de la perméabilité vasculaire avec une vasodilatation associée à une hypervolémie, pouvant être responsable d'une décompensation cardiaque, et une sensation de chaleur (207).
- Aujourd'hui, l'utilisation de monomères non-ioniques obtenus en modifiant la fonction carboxyle de la molécule a également permis une réduction de l'osmolalité de ces produits.
- Enfin, le plus récent sont les dimères non-ioniques qui permettent d'obtenir une osmolalité quasiment identique à celle du plasma sanguin.

Les produits de contraste iodés (**Tableau XX**) peuvent ainsi induire des réactions secondaires, en fonction notamment de leurs propriétés physico-chimiques (osmolalité, hydrosolubilité, viscosité). Le plus souvent, ces réactions ne sont donc pas de nature allergique : on estime la proportion de réactions d'hypersensibilité à moins de 3% des injections réalisées (et seulement 20% de celles-ci sont véritablement allergiques). Les réactions peuvent être immédiates et conduire à des troubles cutanés (urticaire) et/ou digestifs (diarrhées, vomissements) et pouvant aller jusqu'à un choc anaphylactique. Elles peuvent également être retardées, avec des symptômes presque exclusivement cutanés (urticaire, œdème) parfois accompagnés de fièvre. Dans les réactions allergiques, la sévérité des symptômes n'est pas liée à la dose administrée, contrairement aux réactions pseudo-allergiques.



**Tableau XX : Structures et exemples de produits de contraste iodés (207)**

Monomères ioniques	Dimères ioniques
 <p>Amidotrizoate (Radioselectan<sup>®</sup>, Gastrografine<sup>®</sup>) Ioxitalamate (Telebrix<sup>®</sup>)</p>	 <p>Ioxaglate (Hexabrix<sup>®</sup>) <i>n'est plus commercialisé</i></p>
Monomères non-ioniques	Dimères non-ioniques
 <p>Iopamidol (Iopamiron<sup>®</sup>) Iohexol (Omnipaque<sup>®</sup>) Iomeprol (Iomeron<sup>®</sup>) Ioversol (Optiray<sup>®</sup>, Optiject<sup>®</sup>) Iopromide (Ultravist<sup>®</sup>) Iobitridol (Xenetix<sup>®</sup>)</p>	 <p>Iodixanol (Visipaque<sup>®</sup>)</p>

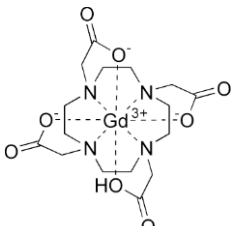
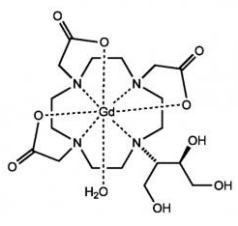
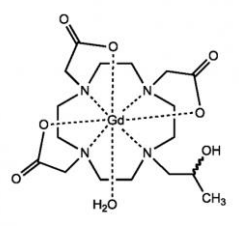
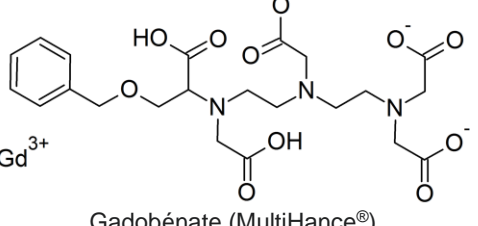
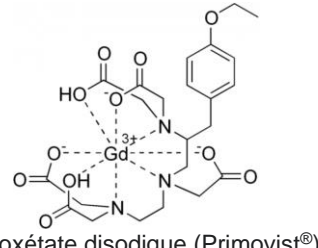
Il est désormais admis que les produits de contraste à haute osmolarité induisent plus de réactions sévères que ceux à basse osmolarité. Toute réaction suspecte devra faire l'objet d'un bilan allergologique : une exception pourra être faite si la réaction survient lors de la première injection d'un produit de contraste iodé. En effet, il ne peut y avoir une sensibilisation à un PCI si jamais une injection n'a été faite pour le patient : c'est la structure moléculaire des produits de contraste iodés qui conduit à la sensibilisation et non pas l'iode. De ce fait, si une réaction survient lors de la première injection, il s'agit d'une réaction pseudo-allergique liée aux propriétés irritantes du produit et pouvant être favorisée par la prise de certains médicaments (AINS notamment) (208,209).

En revanche, en cas de réaction survenant lors de la réintroduction d'un produit de contraste iodé (quel qu'il soit), une exploration à l'aide des tests cutanés sera nécessaire (au minimum un à deux mois après la réaction) pour affirmer ou infirmer le caractère allergologique de cette réaction, ainsi que les potentielles réactions croisées possibles entre différents produits de contraste iodés. Des tests de provocation intraveineuse peuvent également être réalisés après une négativité des tests cutanés et en cas de nécessité.



D'autres produits de contraste sont utilisés dans les imageries par résonance magnétique (IRM) : les produits de contraste gadolinés (PCG). Ces produits contiennent donc du gadolinium (**Tableau XXI**), associé à un ligand ou à un chélateur de façon à limiter sa toxicité : le gadolinium peut se substituer au calcium et peut donc modifier de nombreux processus biologiques (régulation du rythme cardiaque, contraction des muscles notamment respiratoires, coagulation...). Comme pour les produits de contraste iodés, les produits de contraste gadolinés sont divisés en quatre types, selon le type de ligand (macrocyclique ou linéaire) et son caractère ionique ou non.

**Tableau XXI : Structures des produits de contraste gadoliné disponible en France**

Produits de contraste gadolinés macrocycliques		
Ioniques	Non-ioniques	
 Gadotérate (Dotarem®, Clariscan®, Artirem®)	 Gadobutrol (Gadovist®)	 Gadoteridol (ProHance®)
Produits de contraste gadolinés linéaires		
Ioniques		
 Gadobénate (MultiHance®)	 Gadoxétate disodique (Primovist®)	

Jusqu'en 2018, d'autres produits de contraste gadolinés linéaires étaient également utilisés en France : le gadopentétate (Magnevist®), ionique, et le gadodiamide (Omniscan®), non ionique. Les autorisations de mise sur le marché (AMM) de ces deux produits ont été suspendues par l'ANSM<sup>18</sup> car "une rétention plus importante de gadolinium dans le cerveau a été observée avec les produits linéaires par rapport aux produits macrocycliques". Dans le même temps, le gadobénate (MultiHance®) a vu son indication être restreinte à l'imagerie du foie (car principalement capté par cet organe) (210).

<sup>18</sup> Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé



Comme les produits de contraste iodés, les produits de contraste gadolinés peuvent conduire à des réactions d'hypersensibilité immédiate qui se manifeste par des troubles cutanés (urticaire, œdème), digestifs (diarrhées, vomissements), respiratoires (asthme, dyspnée) et pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique. Ces réactions sont le plus souvent dues aux propriétés toxiques des produits de contraste et bien plus rarement à une allergie vraie. De très rares réactions ont été rapportées.

En revanche, contrairement aux produits de contraste iodés, les produits de contraste gadolinés macrocycliques pourraient conduire à une réaction allergique dès leur première utilisation : sur le même principe que l'iode, la réaction allergique n'étant pas causée par le gadolinium mais par le ligand auquel il est lié. Par conséquent, une sensibilisation préalable à l'un des ligands utilisés dans les produits macrocycliques est possible (les chélateurs étant par exemple utilisés lors d'intoxication). Ainsi des réactions croisées entre les différents produits de contraste gadolinés macrocycliques semblent possibles (211).

Si les réactions secondaires à l'injection d'un produit de contraste, qu'il soit iodé ou gadoliné, sont relativement faibles, les allergies vraies sont pour le moins minoritaires. Les réactions sont ainsi le plus souvent dues aux caractéristiques du produit utilisé : le bilan allergologique intervient afin d'explorer ces réactions à distance de leur manifestation, de façon à restreindre l'utilisation future de produits de contraste auxquels les tests se révèlent être positifs.

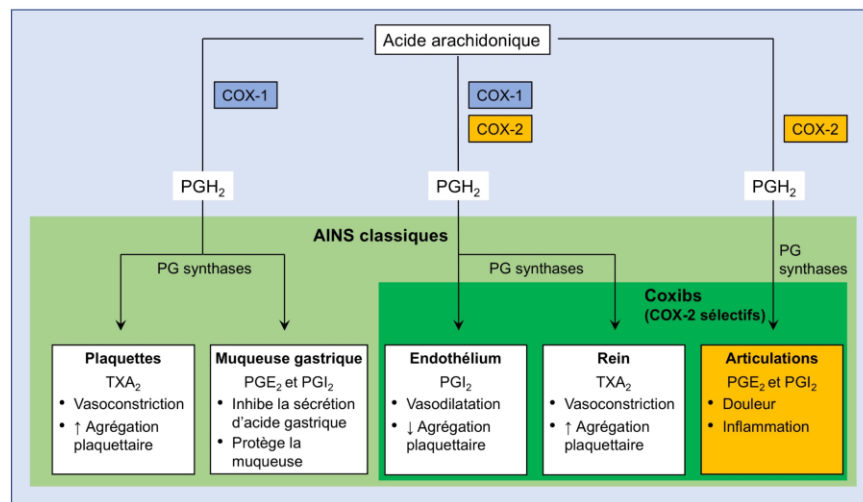
#### 3.4.4. Anti-inflammatoires non-stéroïdiens

L'hypersensibilité aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) est estimée à environ 1% dans la population générale. Les AINS sont ainsi, en termes de fréquence, la deuxième classe médicamenteuse impliquée dans ces réactions après les antibiotiques. Les réactions sont plus fréquentes chez l'adulte que chez l'enfant et sont dans la majorité des cas liées à un mécanisme pharmacologique : seulement un quart des réactions d'hypersensibilité aux AINS est dû à des mécanismes allergologiques. Les réactions sont également plus fréquentes chez les patients qui présentent un asthme ou atteints de rhinite chronique (212).

Le mécanisme d'action des AINS réside sur l'inhibition des cyclo-oxygénases (COX) dont il existe deux isoformes : la première, COX-1, est constitutive et impliquée dans différentes fonctions biologiques dont la synthèse de prostaglandines (PG) à partir de l'acide arachidonique (**Figure 33**). Ces prostaglandines synthétisées ont des propriétés protectrices au niveau de la muqueuse gastrique et de la fonction rénale mais permettent aussi la synthèse de thromboxane A2 par les plaquettes.



La deuxième cyclo-oxygénase, COX-2, est principalement induite lors des phénomènes inflammatoires : elle conduit à la production de prostaglandines impliquées dans la prolifération cellulaire pro-inflammatoire (via les cytokines), la douleur et la fièvre.

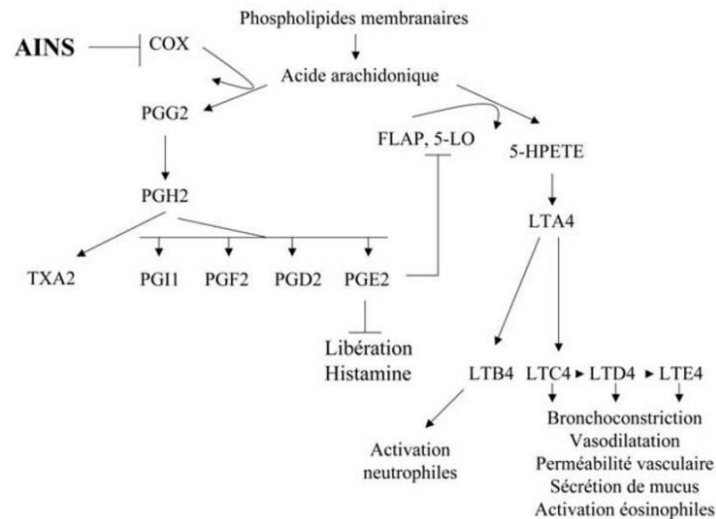


**Figure 33 : Mécanisme d'action des AINS (213)**

Tous les AINS conduisent à l'inhibition de ces deux isoformes COX-1 et COX-2, hormis les Coxibs (inhibant uniquement COX-2). Ainsi, les AINS possèdent des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques grâce à leur action inhibitrice des COX-2 (en diminuant ainsi la production de prostaglandines ayant un rôle pathologique). En revanche, l'inhibition des COX-1 conduit à la levée des propriétés protectrices et est donc responsable des effets indésirables (ulcères gastriques et saignements notamment). Elle permet également une action anti-agrégante plaquettaire par inhibition de la synthèse de thromboxane A<sub>2</sub>.

Le mécanisme d'action des AINS explique également les réactions d'intolérance qu'ils induisent, notamment chez les asthmatiques et patients atteints de rhinites chroniques. En effet, l'inhibition des COX conduit à une diminution de la synthèse des prostaglandines, dont la PGE<sub>2</sub> : celle-ci possède en temps normal une action inhibitrice sur la libération d'histamine par les mastocytes et les basophiles (**Figure 34**). Une diminution de PGE<sub>2</sub> conduit ainsi à une levée de cette inhibition et donc à une augmentation de la libération d'histamine pouvant conduire à une bronchoconstriction (aggravation d'asthme ou de rhinite) et/ou à une vasodilatation (urticaire).





**Figure 34 : Synthèse de prostaglandines et de leucotriènes à partir de l'acide arachidonique d'après (214)**

La PGE2 permet également un contrôle négatif sur la protéine activatrice de la 5-lipoxygénase (appelée FLAP) qui permet la dégradation de l'acide arachidonique en leucotriènes : un blocage des COX-1 lève ce contrôle négatif et conduit donc à une production accrue de leucotriènes aggravant les symptômes respiratoires (bronchoconstriction, vasodilatation et perméabilité vasculaire, sécrétion de mucus). Cette production de leucotriènes conduisant à une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire peut également expliquer l'apparition d'urticaire (47,214).

De fait, puisque les intolérances sont dûes aux propriétés pharmacologiques des AINS, elles peuvent survenir quelle que soit la classe chimique de l'AINS utilisé à partir du moment où celui-ci induit un blocage des COX-1. A l'inverse, les hypersensibilités allergiques sont induites par un seul AINS ou une même classe chimique. Ces allergies vraies conduisent le plus souvent à des manifestations cutanées bénignes (urticaires, œdèmes) répondant bien aux traitements curatifs, mais peuvent dans de rares cas être plus importantes (toxidermies, vascularites, œdème de Quincke).

Le diagnostic d'une allergie vraie à un ou plusieurs AINS repose ainsi essentiellement sur l'interrogatoire et l'histoire clinique du patient : en effet, si un patient rapporte des réactions multiples après la prise de différents AINS de classes chimiques différentes, il s'agit presque systématiquement d'une intolérance pharmacologique. Chez ces patients, l'utilisation de coxibs inhibant préférentiellement les COX-2 doit être privilégiée.

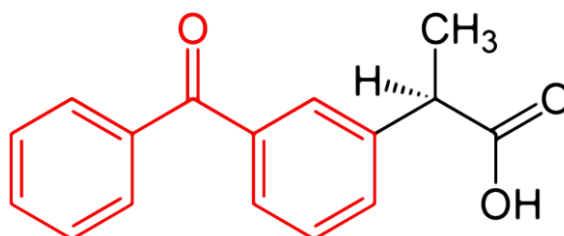


En cas de doute sur la nature de la réaction lors de l'interrogatoire, le diagnostic repose sur des tests de provocation. Les tests cutanés ne présentent pas une sensibilité adéquate pour conclure seuls au mécanisme impliqué dans la réaction : ils peuvent néanmoins permettre de donner une indication sur les molécules impliquées ainsi que d'éventuelles allergies croisées, de façon à rester prudent lors de la réalisation des tests de provocation (212,215).

Chez les patients pour lesquels une prescription d'AINS au long cours est nécessaire (pathologies rhumatismale ou vasculaire notamment), s'il s'agit d'une intolérance pharmacologique, il est possible de réaliser une accoutumance par l'administration de doses progressives du médicament de façon à désensibiliser les récepteurs aux leucotriènes et ne plus induire de réaction. En revanche, en dehors de ce cas précis, l'éviction du ou des médicaments responsables de la réaction d'hypersensibilité (qu'elle soit pharmacologique ou allergique) est la règle à adopter.

Au-delà de leur utilisation par voie orale, les AINS peuvent également être utilisés par voie cutanée : c'est notamment le cas du diclofénac (Flector<sup>®</sup>, Voltarene<sup>®</sup>), de l'ibuprofène (Ibufetum<sup>®</sup>, Antarène<sup>®</sup> gel), du kétoprofène (Ketum<sup>®</sup>), du piroxicam (Geldène<sup>®</sup>) ou encore de l'acide niflumique (Niflugel<sup>®</sup>). Principalement utilisées dans les traumatismes musculaires, ces molécules peuvent néanmoins conduire à différentes réactions cutanées faisant intervenir ou non des mécanismes allergiques (photoallergie, dermatite allergique, eczéma, urticaire) (216).

Le kétoprofène est l'anti-inflammatoire non stéroïdien qui est le plus fréquemment impliqué lors de ces réactions cutanées et notamment photoallergiques. Cette réaction photoallergique est une réaction de type IV causée par la formation d'un antigène suite à l'exposition de la molécule aux UV-A : en l'occurrence, c'est la structure benzophénone du kétoprofène (**Figure 35**) qui conduit à un eczéma polymorphe pouvant persister durant plusieurs semaines après l'application du médicament et parfois même au-delà de la zone d'application. A l'inverse, les réactions phototoxiques s'apparentent à un "coup de soleil" limité aux zones exposées, en apparaissant dans les heures qui suivent l'exposition et en disparaissant en quelques jours.



**Figure 35 : Structure moléculaire du kétoprofène. En rouge, la structure benzophénone.**



Du fait de ces réactions parfois sévères, l'ANSM<sup>19</sup> a d'ailleurs retiré les autorisations de mise sur le marché des topiques contenant du kétoprofène en 2010, avant que l'Agence Européenne du Médicament (EMA) ne les maintienne finalement après modification des RCP. Malgré le maintien de leur commercialisation, les spécialités topiques contenant du kétoprofène ne sont plus remboursées depuis 2015 à cause, entre autres, de ce risque d'effets indésirables graves.

Il a également été relevé de potentielles allergies croisées, notamment avec des médicaments comportant également une structure benzophénone (Ex : acide tiaprofénique, fénofibrate) : c'est également le cas avec l'octocrylène, un filtre solaire contenu dans de nombreux produits et dont la dégradation conduit à la formation de benzophénone. Il est donc possible que ces produits induisent une réaction photo-allergique, y compris en l'absence d'application de kétoprofène. Il ne semble en revanche pas exister de réactions croisées avec d'autres AINS (217–219).

Bien qu'ils puissent également conduire à des réactions allergiques cutanées, les autres AINS utilisés par voie topique conduisent le plus souvent à des réactions moins importantes. Le piroxicam peut par exemple conduire à une photo-allergie aussi bien lorsqu'il est utilisé par voie orale que par voie topique. Le diclofénac et l'ibuprofène semblent induire un eczéma de contact allergique dans de très rares cas (196,216).

Il convient ainsi de faire preuve de prudence lors de la délivrance d'AINS à usage topique, et d'autant plus lorsqu'il s'agit de kétoprofène. Il est également nécessaire de rappeler aux patients les règles de bon usage de ces médicaments afin de limiter la survenue de réactions secondaires à leur application :

- Procéder à un lavage minutieux des mains après l'application cutanée de ces médicaments.
- Protéger les zones traitées par le port de vêtements de façon à ne pas entraîner d'exposition solaire. De même, ne pas s'exposer en cabines de bronzage (jusqu'à deux semaines après l'arrêt pour le kétoprofène).
- Ne pas appliquer ces médicaments sur une peau lésée et arrêter immédiatement le traitement en cas d'apparition de signes cutanés (irritation, prurit ou rougeur).

---

<sup>19</sup> Les démarches ont été réalisées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) qui est ensuite devenue l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en 2012.



### 3.4.5. Vaccins

Comme tout médicament, l'administration d'un vaccin peut conduire à une réaction secondaire d'origine allergique ou non. Depuis 2018, onze vaccinations sont obligatoires, et étalées sur les deux premières années de vie, à l'encontre de la diphtérie, du tétanos, de la poliomyélite, de l'*haemophilus influenzae B*, de la coqueluche, de l'hépatite B, la rougeole, les oreillons, la rubéole, du méningocoque C et du pneumocoque (**Figure 36**). D'autres vaccins existent mais ne sont recommandés que dans certains cas particuliers (voyages dans certains pays étrangers notamment). A noter que l'allergie grave et connue à l'un des composants ou une réaction allergique survenue lors de la première injection d'un vaccin font partie des très rares contre-indications à la vaccination par le vaccin concerné.

Vaccins contre :	Naissance	2 mois	3 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois	6 ans	11-13 ans	15 ans	16-18 ans
Diphtérie (D), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (Ca), Poliomyélite (P)		DTCaP		DTCaP		DTCaP			DTCaP			
<i>Haemophilus influenzae b</i> (Hib)		Hib		Hib		Hib						
Hépatite B (Hep B)		Hep B		Hep B		Hep B						
Pneumocoque (PnC) <sup>1</sup>		PnC		PnC		PnC						
Méningocoque C (vaccin conjugué MnC)					MnC		MnC					
Méningocoque B			MnB		MnB		MnB					
Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)							ROR 1	ROR 2				
Diphtérie (D), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (ca), Poliomyélite (P) <sup>2</sup>										dTcaP		
Papillomavirus humains (HPV) chez jeunes filles										2 doses (0,6 mois) : vaccin nonavalent* (11/14 ans)		

**Figure 36 : Tableau des vaccinations de l'enfant et de l'adolescent (Version 2022)**

Les vaccins sont classés en fonction de la nature des agents qu'ils contiennent :

- Les vaccins vivants atténués permettent l'administration d'un agent dont on a supprimé son pouvoir infectieux : ces vaccins (Ex : rougeole, oreillons, rubéole) n'entraînent pas d'infection après leur administration.
- Les vaccins inactivés ne contiennent pas d'agent vivant. Ils peuvent contenir les particules virales ou bactériennes entières (Ex : hépatite A, poliomyélite, grippe saisonnière) ou segmentées (Ex : hépatite B) mais également des toxines bactériennes (Ex : anatoxines diphtérique ou tétanique) ou simplement des antigènes capsulaires polysaccharidiques (Ex : pneumocoque).
- Les vaccins à vecteur nucléaire, les plus récents, sont utilisés depuis l'an dernier dans le cadre de la lutte contre la COVID-19. Ils se basent sur l'injection d'ARN messager permettant la production de l'antigène par les cellules du patient (COMIRNATY®, SPIKEVAX®) ou l'utilisation d'un vecteur viral non répliquatif à adénovirus (VAXZEVRIA®, COVID-19 VACCINE JANSSEN®).



Les réactions post-vaccinations ne sont pas rares mais sont le plus souvent bénignes, en se limitant à des réactions cutanées sans mise en jeu de mécanisme allergique (douleur, prurit et rougeur au point d'injection sont les plus fréquents). En revanche, lorsque ces réactions cutanées sont associées à une dépression respiratoire (dyspnée, bronchospasme, asthme) ou cardiaque (hypotension artérielle) pouvant être couplée à des symptômes gastro-intestinaux (crampes abdominales et/ou vomissements), des mécanismes allergiques peuvent être suspectés. Ces réactions sévères et immédiates nécessitent alors des explorations allergologiques pour affirmer ou non le caractère allergique de la réaction, mais également pour conclure sur une éventuelle contre-indication médicale de la vaccination concernée. Si elle est définie, cette contre-indication médicale ne sera valable que pour le patient concerné : une allergie diagnostiquée chez un membre de la famille proche ne conduit pas à une contre-indication (220).

Si une réserve existe concernant la vaccination des sujets allergiques à l'œuf, un consensus semble aujourd'hui trouvé, notamment pour les vaccins contre le R-O-R. Ces vaccins sont produits sur des fibroblastes d'embryons de poulet et ne contiennent donc pas de protéines d'œuf : en pratique, ils peuvent donc être utilisés sans risque chez les sujets allergiques aux protéines d'œuf.

Les vaccins contre la grippe saisonnière, produits sur des œufs embryonnés, contiennent de minimes quantités d'ovalbumine dont le taux est contrôlé (moins d'un microgramme par dose) mais peut être variable en fonction des lots. L'an dernier encore, l'*American Academy of Allergy, Asthma & Immunology* (AAAAI) indiquait qu'aucune précaution n'était à prendre quant à la vaccination contre la grippe saisonnière d'un patient allergique à l'œuf (221).

En France, la plateforme Vaccination InfoService dédiée aux professionnels de santé recommande la réalisation de "*tests cutanés à lecture immédiate aux vaccins cultivés sur oeufs embryonnés [qui] ont une bonne valeur prédictive dans les allergies immédiates graves dues à l'œuf*" (222). Cela concerne donc les vaccins contre la grippe saisonnière, la fièvre jaune et l'encéphalite à tiques. Pour les autres vaccins, les réactions allergiques semblent le plus souvent être dues à la gélatine, au formaldéhyde ou à des traces d'antibiotiques (néomycine, streptomycine, gentamycine) contenus dans certains vaccins (**Tableau 57**). Il convient toutefois de rappeler que ces réactions allergiques graves sont extrêmement rares mais également que le bénéfice apporté par la vaccination est très souvent supérieur au risque de réaction induite : pour certains cas graves ou spécifiques, la vaccination sera réalisée à l'hôpital sous surveillance médicale rigoureuse (223).



**Tableau XXII : Tableau des constituants des vaccins pouvant être responsables d'allergies selon Vaccination InfoService**

Valences vaccinales contenues dans le vaccin	Noms commerciaux des vaccins	Constituants pouvant être responsables d'allergies
Diphtérie / Tétanos / Coqueluche / Poliomyélite (DTCaP)	InfanrixTetra® Tetravac-acellulaire®	Glutaraldéhyde, Formaldéhyde, Néomycine, Streptomycine, Polymyxine B
Diphtérie / Tétanos / Coqueluche / Poliomyélite / <i>Haemophilus influenzae b</i> (DTCaPHib)	Infanrix Quinta® Pentavac®	Polysorbate 80, Glycine, Glutaraldéhyde, Formaldéhyde, Sulfate de néomycine, Sulfate de polymyxine B
Diphtérie / Tétanos / Coqueluche / Poliomyélite / <i>Haemophilus influenzae b</i> / Hépatite B (DTCaPHib Hep B)	Infanrix Hexa® Hexyon®	Glutaraldéhyde, Formaldéhyde, Néomycine, Streptomycine, Polymyxine B
Hépatite B (Hep B)	Engerix® HBVaxPro®	Formaldéhyde, Thiocyanate de potassium
Poliomyélite inactivé (P)	Imovax Polio®	Néomycine, Streptomycine, Polymyxine B
Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR)	Priorix® M-M-RVaxPro®	Néomycine Gélatine*
Fièvre jaune	Stamaril®	Protéines d'oeuf
Grippe	VaxigripTetra® InfluvacTetra® Efluelda®	Néomycine**, Gentamicine** Formaldéhyde*** Protéines d'oeuf
Varicelle-Zona	Varilrix® Varivax® Zostavax®	Gélatine**** Néomycine
Encéphalite à tiques	Encepur® Ticovac®	Néomycine, Gentamicine Formaldéhyde, Sulfate de protamine Protéines d'oeuf
Rage	Vaccin rabique Pasteur® Rabipur®	Néomycine, Streptomycine, Polymyxine B

\*Pour M-M-RVaxPro®    \*\*Pour VaxigripTetra® et InfluvacTetra®

\*\*\*Pour Efluelda®    \*\*\*\*Pour Varivax® et Zostavax®

Tout médicament, quel qu'il soit, peut induire des réactions secondaires d'origine allergique ou non. Si un bilan allergologique devrait être la règle après une réaction suspecte, la réalité révèle le plus souvent une éviction du ou des médicaments impliqués sans plus de recherche avec les conséquences médicales et économiques que cela entraîne. Dès lors, il est important d'identifier précisément l'allergène en cause afin de limiter la survenue de nouvelles réactions : sans bilan allergologique, il est presque impossible de prévoir d'éventuelles réactions croisées entre des médicaments d'une même famille ou contenant un même excipient à l'origine de l'hypersensibilité, comme ce peut être le cas avec les conservateurs des collyres par exemple (le patient pouvant alors réagir à différents collyre de classes pharmacologiques totalement différentes).



Le bilan allergologique est d'autant plus important que, depuis le 1er janvier 2000 et la modification des modalités de prise en charge des médicaments inscrits au répertoire des génériques, le médecin peut s'opposer au devoir de substitution du princeps par un générique en apposant une mention non-substituable pour contre-indication formelle ("non-substituable CIF") sur l'ordonnance lorsqu'une allergie à un excipient notoire a été démontrée : pour que cette mention fasse foi, il est nécessaire que cet excipient soit présent dans tous les médicaments génériques disponibles mais également qu'il soit absent du médicament de référence. Une liste de ces excipients à effet notoire a été mise à disposition par l'Agence Européenne du médicament (224). En pratique, ces bilans allergologiques ne sont presque jamais effectués : il relève alors de la responsabilité du pharmacien d'accorder ou non le dispositif tiers payant.

Le pharmacien possède donc un rôle clé dans la prise en charge des allergies médicamenteuses. En cas d'allergie avérée, il doit s'assurer de la sécurité des médicaments qu'il délivre. En cas d'allergie suspectée à un médicament, lorsqu'un patient rapporte une réaction semblant d'origine allergique, le pharmacien doit au minima se rapprocher du médecin traitant afin de l'informer de la réaction (en s'appuyant sur un interrogatoire rigoureux et si possible sur des photos des lésions) mais également de réévaluer le traitement en attendant le bilan allergologique. De cette façon, le médecin devra notifier l'allergie dans le dossier patient, avec la remise d'une carte d'allergie ainsi qu'une déclaration de l'allergie au service de pharmacovigilance. Enfin, pour les cas les plus graves ou lorsque l'exposition peut être involontaire (cas des antibiotiques par exemple), des médicaments anti-allergiques d'urgence pourront être prescrits par le médecin en fonction de la réaction antérieure (antihistaminiques, corticoïdes, bronchodilatateurs, stylo d'adrénaline auto-injectable).



## **PARTIE 4. Traitements des allergies**

De nombreux traitements existent et permettent la prise en charge des allergies. Néanmoins, la majorité de ces traitements n'ont qu'un effet clinique, en neutralisant les symptômes causés par la réaction allergique : seule la désensibilisation, lorsqu'elle est possible, permet de traiter directement la cause de cette réaction en induisant une tolérance vis-à-vis de l'allergène. Aucun autre traitement ne le permet, si ce n'est l'éviction pure et simple de l'allergène en cause : si cette éviction est facile dans certains cas (allergies à un médicament ou un aliment peu fréquent par exemple), elle est tout simplement impossible dans de nombreux autres cas (aéro-allergies par exemple).

Ainsi, le premier traitement repose sur la prévention et le contrôle des allergènes. Le pharmacien a ici tout son rôle à jouer en rappelant des mesures de prévention simples et accessibles à tous les patients. Dans le cas d'une allergie aux pollens, le fait de rappeler d'éviter de sortir ou d'aérer la maison aux moments de la journée où les taux de pollens sont les plus élevés (de la fin de matinée au début de soirée) ainsi que dans les lieux à fortes concentrations de pollens (lorsque les herbes viennent d'être coupées par exemple) permet de limiter la survenue des symptômes. On peut également conseiller de rincer les cheveux chaque soir pour éviter le dépôt de pollens dans la literie ainsi que se rincer le nez et/ou les yeux avec une solution de sérum physiologique après chaque sortie pour les sujets les plus sensibles. Pour les allergies dites "intérieures", limiter les moquettes, rideaux ou tapis sur lesquels peuvent s'accumuler la poussière ou les phanères d'animaux, en interdisant l'accès à la chambre à ces derniers, sont autant de conseils que le pharmacien peut donner à ses patients. Il peut aussi s'appuyer sur des documents d'informations (**Figures 37 et 38**) réalisés par différentes associations afin de relayer ces habitudes quotidiennes à prendre pour contenir l'allergie.

Le pharmacien peut également s'appuyer et solliciter l'aide d'autres professionnels et participer ainsi à une prise en charge pluridisciplinaire. Les médecins, qu'ils soient généralistes ou spécialistes en allergologie (allergologue, pneumologue, dermatologue, pédiatre), sont évidemment les interlocuteurs professionnels à privilégier que ce soit pour signaler la survenue d'une potentielle allergie (médicamenteuse par exemple) mais également afin de permettre le traitement le plus efficace possible de façon à améliorer le confort de vie du patient.

Le recours à des conseillers médicaux en environnement intérieur (CMEI) permet d'intervenir à domicile de façon à établir un diagnostic personnalisé de l'environnement du patient : après avoir identifié les risques et analysé d'éventuels prélèvements, ces CMEI permettent un accompagnement pour chaque patient allergique mais également un suivi après cette visite. La région Centre-Val de Loire dispose de deux CMEI pouvant être sollicités par les médecins : ce dispositif n'étant pas toujours connu des prescripteurs, le pharmacien peut servir de relais de l'information (225).

Enfin, le pharmacien est le garant du bon usage du médicament. Il doit ainsi participer à l'éducation thérapeutique du patient lors de la délivrance de toute ordonnance qui concerne la prise en charge des allergies : vérifications des posologies,



compréhension des modes d'utilisation des dispositifs d'inhalation et/ou d'injection d'urgence, explications données à la famille... Ces médicaments, d'usage courant et dont les prescriptions risquent d'augmenter dans les années à venir avec la croissance de la prévalence des allergies, doivent être parfaitement maîtrisés par l'équipe officinale.



~ Qualité de l'air ~

## SAISONS POLLINIQUES

### LES GESTES À ADOPTER

#### SI VOUS ÊTES ALLERGIQUE

(Recommandations sanitaires générales du Haut Conseil de la santé publique)

À la maison	À l'extérieur
 <ul style="list-style-type: none"> <li>Rincez vos cheveux le soir</li> </ul>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>Éviter les activités extérieures qui entraînent une surexposition aux pollens : tonte du gazon, entretien du jardin, activités sportives, etc. En cas de nécessité, privilégiez la fin de journée et le port de lunettes de protection et d'un masque</li> </ul>
 <ul style="list-style-type: none"> <li>Aérez au moins 10 mn par jour, de préférence avant le lever et après le coucher du soleil</li> </ul>	
 <ul style="list-style-type: none"> <li>Évitez d'aggraver vos symptômes en ajoutant des facteurs irritants ou allergisants (tabac, produits d'entretien ou de bricolage, parfums d'intérieur, encens, bougies, etc.)</li> </ul>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>Évitez de faire sécher le linge à l'extérieur</li> </ul>
	 <ul style="list-style-type: none"> <li>En cas de déplacement en voiture, gardez les vitres fermées</li> </ul>

Soyez encore plus attentif à ces recommandations en cas de pics de pollution atmosphérique et n'hésitez pas à consulter un professionnel de santé (médecin généraliste, allergologue...) en cas d'aggravation des symptômes.



#### LE SAVIEZ-VOUS ?

Plusieurs sites Internet ou applications mobiles vous permettent d'être informé des alertes polliniques :

- « bulletin d'alerte pollinique » et application smartphone « Alertes pollens » du Réseau national de surveillance aérobiologique (RNSA) ;
- « alerte pollens ! » de l'association des pollinariums sentinelles® de France ;
- site de l'association agréée de surveillance de la qualité de l'air de votre région.



#### POUR PLUS D'INFORMATIONS

- <http://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/air-exterieur/article/pollens-et-allergies>
- <http://www.pollens.fr/accueil.php>
- <http://www.alertepollens.org/>

Redaction : Direction générale de la Santé - Rédaction : DCCOM des maladies sexuellement transmissibles - Février 2018

**Figure 37 : Flyer “Saison pollinique : les gestes à adopter” disponible sur le Cespharm**



ADOS ET JEUNES ADULTES

# LES BONS RÉFLEXES FACE AUX ALLERGIES



Sous le parrainage de :



La 7<sup>e</sup> Journée Française de l'Allergie est organisée par :



Avec le soutien de :



En partenariat avec :



## J'identifie mes symptômes

L'allergie est une réaction de défense du corps humain qui se manifeste à l'occasion d'un contact avec un allergène : acariens, pollens, animaux, moisissures, plantes, latex, piqûres de guêpes ou d'abeilles, certains aliments et parfois même certains médicaments.

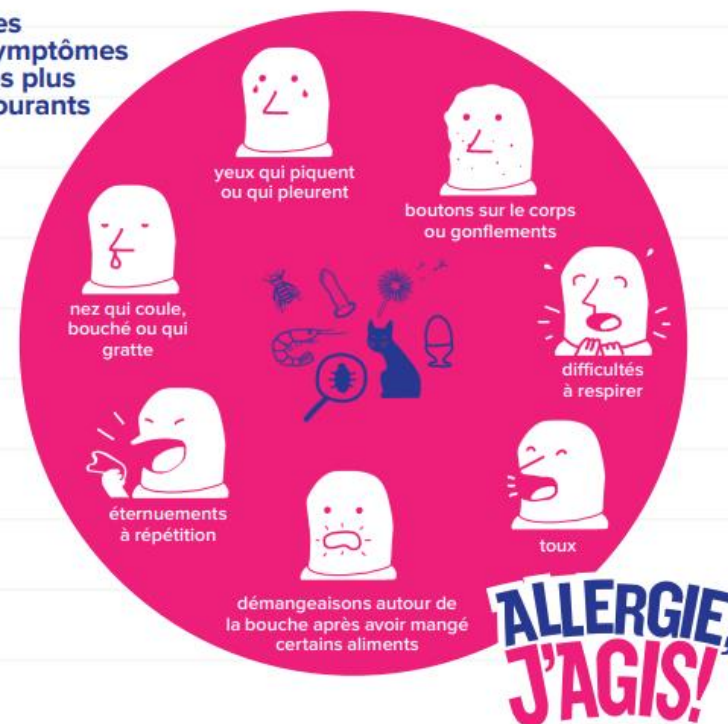
De la rhinite à l'asthme allergique en passant par la conjonctivite, l'urticaire, l'eczéma ou l'œdème, l'allergie a différents visages.

**Soyez attentif aux premiers symptômes,** même s'ils semblent peu graves, pour éviter que votre allergie ne s'aggrave.

Les symptômes de l'allergie peuvent apparaître à tout âge, plus ou moins brutalement, au printemps ou toute l'année.

**>> Dès les premières réactions, consultez votre médecin.**

### Les symptômes les plus courants





## Je soigne mon allergie

Des solutions existent pour diminuer vos symptômes et éviter les complications : prendre votre traitement et adopter certains réflexes au quotidien. Penser à tout ça chaque jour peut être pénible, mais ça vaut le coup. N'hésitez pas à parler de vos difficultés à vos proches, votre médecin ou votre allergologue. Ils pourront vous accompagner.

L'allergologue identifie les causes de votre allergie et définit une prise en charge adaptée.

### Les traitements :

→ Les traitements qui agissent sur les symptômes : Ils sont utilisés pour atténuer ou soulager les symptômes sans pour autant «guérir» la maladie.

→ La désensibilisation qui s'attaque à la cause de l'allergie : Elle diminue les symptômes, le risque de souffrir de nouvelles sensibilisations et d'asthme. Elle dure au moins 3 ans.

>> Réduisez le plus possible les contacts avec le(s) allergène(s) responsable(s) de vos réactions allergiques.



« J'avais souvent le nez bouché et j'éternuais, surtout au printemps. J'étais fatigué, j'avais des difficultés à me concentrer. En période d'exams, j'étais encore plus stressé. J'ai vu un allergologue qui m'a donné un traitement. Il faut y penser, c'est parfois pénible. Mais maintenant au printemps, je suis plus tranquille. »

« Pendant 2 ans, je toussais et j'avais le nez qui coulait tout le temps au travail. Parfois, mes mains me grattaient. J'ai fini par aller chez un allergologue. J'ai compris pourquoi j'étais mal : allergie à la farine. Donc aujourd'hui c'est masque et gants au travail. Pas terrible niveau style mais je peux continuer à faire ce que j'aime. »



« Il y a 6 mois j'ai fait une crise à la cantine. Ma bouche s'est mise à gonfler, et je ne pouvais plus respirer. J'ai cru que j'allais mourir. J'ai été transférée à l'hôpital. Et j'ai su que j'étais allergique aux fruits de mer. Je ne peux plus en manger. C'est galère, j'adorais ça. Mais je n'ai plus vraiment le choix. »



## J'adopte les bons réflexes

### Traitements

#### Pour toutes les allergies



- ☑ Je prends régulièrement et correctement mon **traitement de fond** pour éviter les crises.
- ☑ J'ai en permanence mon **traitement sur moi**, avec mon ordonnance.
- ☑ Je m'assure d'avoir toujours assez de **traitement en stock** afin d'éviter les interruptions de traitement.
- ☑ Je demande à mon médecin un **plan d'action personnalisé** (pour pouvoir réagir en cas de crise).

#### Pour les allergies respiratoires



- ☑ Je prends **régulièrement et correctement** mon traitement de fond pour permettre la réussite de mon traitement.
- ☑ Si j'ai de l'**asthme**, j'ai mon traitement de crise en **inhalateur** sur moi en permanence.

#### Pour les allergies alimentaires



- ☑ **Je ne mange pas les aliments** auxquels je suis allergique (éviction).
- ☑ J'ai mon **adrénaline** sur moi en permanence.

#### Pour les allergies de contact



- ☑ Pour l'eczéma de contact, j'**évite la substance** qui me fait réagir.
- ☑ Pour l'eczéma atopique, j'**hydrate ma peau** régulièrement.

### Bons réflexes

- ☑ **Je parle** de mon allergie avec mes amis, ma famille, mes profs, le personnel de restauration...
- ☑ **Je ne fume pas\***.
- ☑ Je fais du **sport** en adaptant ma pratique à mon allergie.
- ☑ **Je m'informe sur les métiers à fort potentiel allergique** (coiffure, alimentation, bâtiment, santé...).

- ☑ **Je ne fume pas\***.
- ☑ J'identifie les **lieux** et les **périodes** de l'année sensibles.
- ☑ J'**aère** régulièrement les pièces dans lesquelles je me trouve.
- ☑ Je n'utilise pas de **parfums d'intérieur** ou de **bougies**, ni d'**aérosols**.

- ☑ **Je lis les étiquettes des produits** avant de les consommer.
- ☑ Je ne partage pas ou n'**échange pas de nourriture**.

- ☑ J'utilise des **gels douches adaptés**.

\* Pour vous faire aider, contactez Tabac Info Service ([www.tabac-info-service.fr](http://www.tabac-info-service.fr) ou 3989).



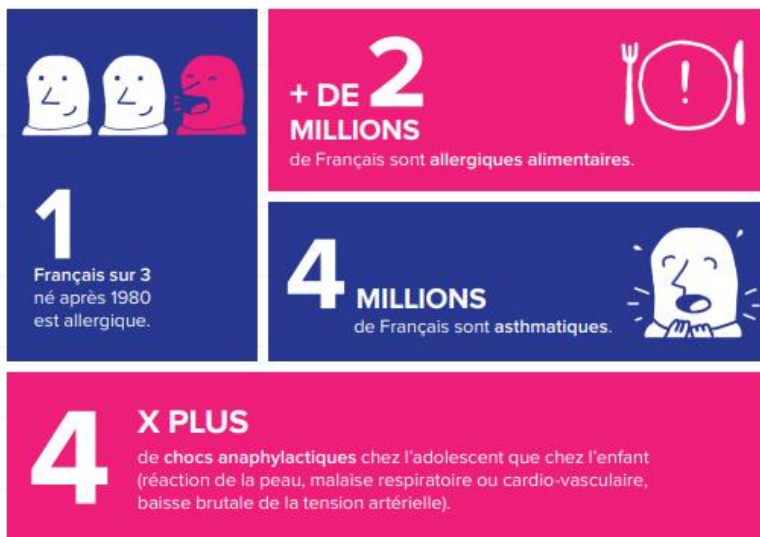
## Allergie, j'agis !

Traiter et prendre en main votre allergie, c'est important ! Mal diagnostiquée ou non traitée, votre allergie peut s'aggraver. L'allergie peut aussi être un frein dans vos loisirs ou vos projets.

Fermer les yeux sur vos symptômes, même si ces derniers paraissent banals, n'y changera rien.

Des traitements efficaces existent. Bien soigné, vous pourrez faire des projets sans vous rajouter de stress.

Dès l'identification des 1<sup>ers</sup> signes de l'allergie, **consultez votre médecin traitant**. Il pourra décider de vous orienter vers un allergologue qui vous prescrira un traitement adapté et vous aidera à agir en adoptant de bons réflexes.



## QUIZ Suis-je allergique ?

### Avez-vous souvent ?

- ☐ Des éternuements
- ☐ Le nez bouché, qui coule ou qui pique
- ☐ Des quintes de toux
- ☐ Des difficultés à respirer, une respiration parfois sifflante ou une sensation d'étouffement
- ☐ Des rhino-pharyngites, des bronchites ou des otites à répétition
- ☐ Les yeux qui démangent voire des conjonctivites
- ☐ Des démangeaisons du nez, du palais, de la gorge ou des oreilles
- ☐ Des rougeurs, de l'eczéma
- ☐ Des gonflements des lèvres, du visage ou des membres

### Dans quelles situations ?

- ☐ En présence de poussière, dans mon lit au réveil, à l'intérieur...
- ☐ Dans certaines maisons
- ☐ En extérieur, en présence d'animaux
- ☐ Après avoir mangé certains aliments (lesquels ?)
- ☐ Après avoir utilisé un préservatif
- ☐ En présence de fumée de cigarette
- ☐ Dans des lieux humides (salle de bain...)
- ☐ Lors d'un effort physique

### Depuis combien de temps ?

- ☐ 1 an
- ☐ 2 ans
- ☐ 3 ou 4 ans
- ☐ 5 ans ou plus

### Quel impact sur votre vie quotidienne ?

- ☐ Je dors mal
- ☐ J'ai du mal à me concentrer
- ☐ Je rate fréquemment les cours
- ☐ Je me sens mal dans ma peau
- ☐ J'évite le sport et les activités physiques
- ☐ Les week-end ou séjours chez certains proches sont pénibles pour moi

### Des membres de votre famille sont-ils allergiques ou asthmatiques ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

### Alors... j'agis ?

Si vous vous reconnaissez dans une ou plusieurs de ces situations, vous êtes peut-être allergique.

Parlez-en à votre médecin traitant qui pourra vous orienter vers un allergologue.

### À quelle période ?

- ☐ À chaque printemps
- ☐ À l'automne
- ☐ Au milieu de l'hiver
- ☐ Toute l'année

Pour plus de conseils pratiques et de réponses à vos questions sur les allergies, rendez-vous sur : **WWW.ALLERGIEJAGIS.ORG**

Retrouvez-nous également sur



associationasthmeallergies



asthmeallergies



#### 4.1. Antihistaminiques

L'histamine étant le principal médiateur de la réaction allergique, les médicaments antihistaminiques sont donc l'un des traitements symptomatiques proposés aux patients. Physiologiquement, l'histamine agit sur différents récepteurs au niveau de différents organes (**Tableau XXIII**). Les antihistaminiques utilisés dans le traitement des manifestations allergiques présentent une action antagoniste compétitive des récepteurs de type 1 à l'histamine (antihistaminiques anti-H1).

**Tableau XXIII : Action de l'histamine sur les différents organes en fonction des récepteurs impliqués (226)**

		Récepteurs		
		H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>	H <sub>3</sub>
<i>Vaisseaux</i>				
Artères	Vasodilatation et hTA	+	+	
Microcirculation	Augmentation de la perméabilité des capillaires → œdèmes	+	±	
Veines	Constriction	+	(±)	
<i>Cœur</i>				
Force de contraction	Augmentation		+	
réquence	Accélération		+	
<i>Muscles lisses</i>				
Trachéobronchique	Bronchoconstriction, vasodilatation-œdème	+		
Intestinal	Stimulation de la motilité	+		
		(± chez l'Homme)		
<i>Mastocytes, basophiles</i>				
Libération de l'histamine	Inhibition		+	+
<i>Glandes exocrines</i>				
Sécrétion gastrique	Stimulation HCl (+++) et pepsine (+)		+	
Sécrétion salivaire et autres glandes	Stimulation	+		
<i>Système nerveux</i>				
Cerveau	Stimulation, inhibition	+		+
Nerfs périphériques (terminaisons sensorielles)	Démangeaison, douleur	+		+

Les antihistaminiques anti-H1 (**Tableau XXIV**) sont classés en deux générations : la première (la plus ancienne) comporte les molécules passant la barrière hémato-encéphalique et ayant des effets anticholinergiques et adrénolytiques, ce qui conduit à des effets secondaires périphériques mais également au niveau central (diminution de la vigilance et somnolence notamment). Ces molécules ont ainsi de nombreuses contre-indications (glaucome par fermeture de l'angle, rétention urinaire, troubles uréthro-prostatiques).

Les molécules appartenant à la seconde génération ne traversent pas cette barrière hémato-encéphalique (du moins, pas lorsqu'elles sont utilisées aux doses thérapeutiques) et n'ont pas ou peu d'effets anticholinergiques : elles sont donc mieux tolérées. Toutes ces molécules, du fait de leur mécanisme d'action, permettent d'arrêter les sécrétions (écoulement nasal, larmolement), de diminuer les démangeaisons (nasales, oculaires ou cutanées), de résorber les œdèmes ou encore d'atténuer la toux et les éternuements : les antihistaminiques anti-H1 sont ainsi retrouvés dans de nombreux médicaments dont les indications peuvent être variables.



**Tableau XXIV : Antihistaminiques anti-H1 utilisés en allergologie**

Cétirizine (Zyrtec®)	Lévocétirizine (Xyzall®)	Féxofénadine (Telfast®)	Loratadine
Desloratadine (Aerius®)	Mizolastine (Mizollen®)	Ebastine (Kestin®)	Rupatadine (Wystamm®)
Bilastine (Inorials®, Bilaska®)	Prométhazine (Phenergan injectable®)	Dexchlorphéniramine (Polaramine®)	Méquitazine (Primalan®)
Cyproheptadine (Périactine®)	Kétotifène (Zaditen®, Zalerg gouttes®)	Isothipendyl (ApaisylGel®)	Azélastine (Allergodil®, Dymista®)

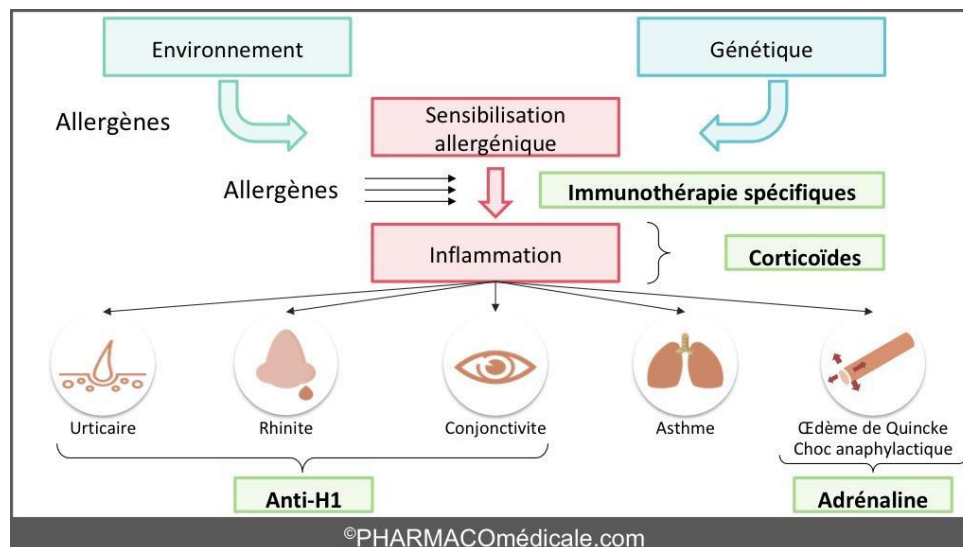
En allergologie, les antihistaminiques sont utilisés dans la prise en charge des rhinites allergiques (rhinorrhée, larmolement, prurit oculaire) ou des manifestations cutanées d'origine allergique (urticaire aiguë, prurit allergique, piqûres d'insecte), que ce soit par voie orale mais également par voie locale (nasale, oculaire ou cutanée). En revanche, ils ne sont pas utilisés dans le traitement des formes sévères (asthme, choc anaphylactique, œdème de Quincke) du fait de leur délai d'action d'environ une demi-heure (exception faite pour certaines spécialités injectables agissant en quelques minutes) (**Figure 37**).

De même, leur action est optimale lorsqu'ils sont pris durant plusieurs jours : ainsi, en plus de contrôler et d'atténuer les symptômes allergiques, ils permettent également de prévenir les manifestations allergiques dans le cas d'exposition prolongée à un ou plusieurs allergènes (rhinite allergique saisonnière par exemple). La posologie des antihistaminiques par voie orale est généralement limitée à une seule unité de prise par jour, de préférence à une période fixe de la journée (le soir pour les antihistaminiques de première génération du fait des effets sédatifs). Les doses sont pour la plupart adaptées à la baisse chez les enfants ainsi qu'en cas d'insuffisance rénale.

A noter toutefois, des interactions médicamenteuses possibles entre certains antihistaminiques (ébastine, mizolastine, bilastine) avec certains antifongiques (kétoconazole, itraconazole) ou certains antibiotiques (érythromycine, josamycine, clarithromycine) : la prise concomitante de ces molécules peuvent aboutir à une augmentation des concentrations plasmatiques de l'antihistaminique. Une vigilance sera également apportée avec ces antihistaminiques, qui peuvent engendrer des troubles du rythme cardiaque chez certains patients à risque (syndrome du QT long).

Certains de ces antihistaminiques sont disponibles dans des spécialités orales ou ophtalmiques accessibles sans ordonnance : il est donc nécessaire de vérifier la compatibilité de ceux-ci avec les traitements potentiels ou situation à risque du patient.





**Figure 39 : Principales classes thérapeutiques utilisées dans la prise en charge des allergies (227)**

#### 4.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (appelés corticoïdes) font partie des traitements de référence dans la prise en charge des allergies. A ce titre, ce sont les glucocorticoïdes (dérivés du cortisol) qui possèdent des effets anti-inflammatoires, anti-allergiques mais également immunosuppresseurs. Pouvant être utilisés en allergologie par de nombreuses voies d'administration (orale, injectable, inhalée, cutanée ou même oculaire), les glucocorticoïdes permettent une puissante action anti-inflammatoire utile dans la prise en charge des allergies.

Les glucocorticoïdes permettent en effet, après liaison avec leur récepteur cytoplasmique, une diminution de la transcription génique de nombreux médiateurs pro-inflammatoires tels que (228) :

- les cytokines (nombreuses interleukines, TNF- $\alpha$ ),
- les cyclo-oxygénases de type 2 (COX-2),
- les molécules d'adhésion (ICAM et VCAM permettant la migration des cellules immunitaires),
- la NO-synthase (ayant des effets pro-inflammatoires en entraînant la production de prostaglandines mais également une vasodilatation avec augmentation de la perméabilité vasculaire).

Les glucocorticoïdes peuvent également augmenter la transcription de nombreux gènes codant pour des protéines anti-inflammatoires (exemple : lipocortine-1 ayant un effet inhibiteur sur la phospholipase A2).

Ainsi, les glucocorticoïdes permettent de diminuer la réaction inflammatoire survenant au cours d'une réaction allergique en permettant une vasoconstriction vasculaire, en diminuant les sensations de prurit ou encore en diminuant la perméabilité vasculaire (effet anti-oedémateux et anti-sécrétoire).



#### 4.2.1. Glucocorticoïdes oraux

Les glucocorticoïdes peuvent donc être utilisés via différentes voies d'administration, en fonction de la symptomatologie de la réaction allergique. Par voie orale, ils peuvent être utilisés en addition des antihistaminiques lors de réactions allergiques relativement peu sévères : urticaire diffus, prurit, œdème, hyperréactivité bronchique ou crise de rhinite allergique non soulagée par une association d'antihistaminique et de corticoïde par voie nasale. L'usage de corticoïdes par voie orale n'est pas recommandé lors d'anaphylaxie grave : ils ne doivent pas retarder l'utilisation d'un stylo injecteur d'adrénaline.

Parmi les molécules utilisées, la prednisone (Cortancyl®) et la prednisolone (Solupred®) sont les plus courantes : elles sont généralement utilisées à une dose de 1 mg/kg/jour chez l'adulte (2 mg/kg/jour chez l'enfant). La bétaméthasone (Célestène®) peut également être utilisée à raison de 0,1 mg/kg/jour chez l'adulte en moyenne (0,075 mg/kg/jour chez l'enfant) : elle présente l'avantage d'exister sous forme de comprimés mais également sous forme de solution buvable.

L'usage de corticoïdes par voie orale en allergologie est donc généralement ponctuel et non prolongé. De cette façon, les effets indésirables auxquels ils peuvent conduire sont limités : insomnie, excitation et douleurs gastriques. Ainsi, il est nécessaire pour le pharmacien d'expliquer que ces effets sont temporaires et peuvent être limités en prenant le médicament au cours d'un repas et, si possible, le matin (afin de mimer le pic de cortisol physiologique).

Il est également important de lutter contre la corticophobie de nombreux patients. En effet, un grand nombre d'entre eux refuse la prescription et/ou la délivrance de corticoïdes par voie orale par méconnaissance de ces médicaments. Il convient alors de leur expliquer qu'en cas de traitement ponctuel et de courte durée, les effets indésirables seront limités : il est nécessaire de les rassurer quant à la survenue d'hypertension, de cardiopathies, de diabète ou de prise de poids, le plus souvent craints par les patients mais ne survenant pas aux posologies utilisées en allergologie.



#### 4.2.1. Glucocorticoïdes injectables

L'utilisation des glucocorticoïdes par voie injectable est possible mais rare. Elle peut être nécessaire lors de la prise en charge urgente d'une anaphylaxie, sans pour autant se substituer à l'adrénaline (ni retarder son utilisation !), mais également dans la prise en charge d'un œdème de Quincke sévère, en complément des antihistaminiques. L'utilisation des glucocorticoïdes injectables est controversée dans le traitement d'urgence. En effet, leur délai d'action ne permet pas une action immédiate : leur utilisation permettrait uniquement de prévenir les rechutes pouvant survenir dans les heures suivantes. La méthylprednisolone (Solumédrol®) est dans ce cas le glucocorticoïde le plus utilisé, par voie intraveineuse à raison de 2 mg/kg toutes les six heures.

Les glucocorticoïdes injectables sont également indiqués en dernier recours dans le traitement de la rhinite allergique, lors de l'échec des traitements habituels. En fonction de la molécule utilisée, l'action sera plus ou moins durable : entre une et trois semaines pour la bétaméthasone (une semaine pour Célestène Chronodose®, trois pour Diprostène®), 7 à 18 jours pour la méthylprednisolone (Dépo-Médrol®), trois à six semaines pour la triamcinolone (Kenacort Retard®).

#### 4.2.1. Glucocorticoïdes inhalés

Lorsqu'ils sont utilisés par voie inhalée, l'action des corticoïdes utilisés est locale : il n'existe qu'un très faible passage des molécules utilisées dans la circulation sanguine. Souvent prescrit en allergologie en cas d'asthme persistant, de rhinites saisonnières ou perannuelles, les corticoïdes permettent de contrôler la maladie mais ne la soignent pas : il s'agit d'un traitement de fond permettant de limiter les exacerbations (notamment lorsque les antihistaminiques ne suffisent pas à contrôler les symptômes de la rhinite allergique). Ainsi, les posologies sont strictement personnelles : elles dépendent de la sévérité de l'asthme du patient, de son âge mais également de manifestations de la maladie sur le long terme (les doses peuvent donc augmenter ou diminuer en fonction du contrôle de la maladie).

Du fait de leur mécanisme d'action, les corticoïdes inhalés permettent de prendre en charge l'inflammation et l'œdème bronchique causés par d'éventuels allergènes. Puisqu'il s'agit d'un traitement de fond, celui-ci devra être pris quotidiennement sans interruption, généralement deux fois par jour (matin et soir), durant la période ciblée.

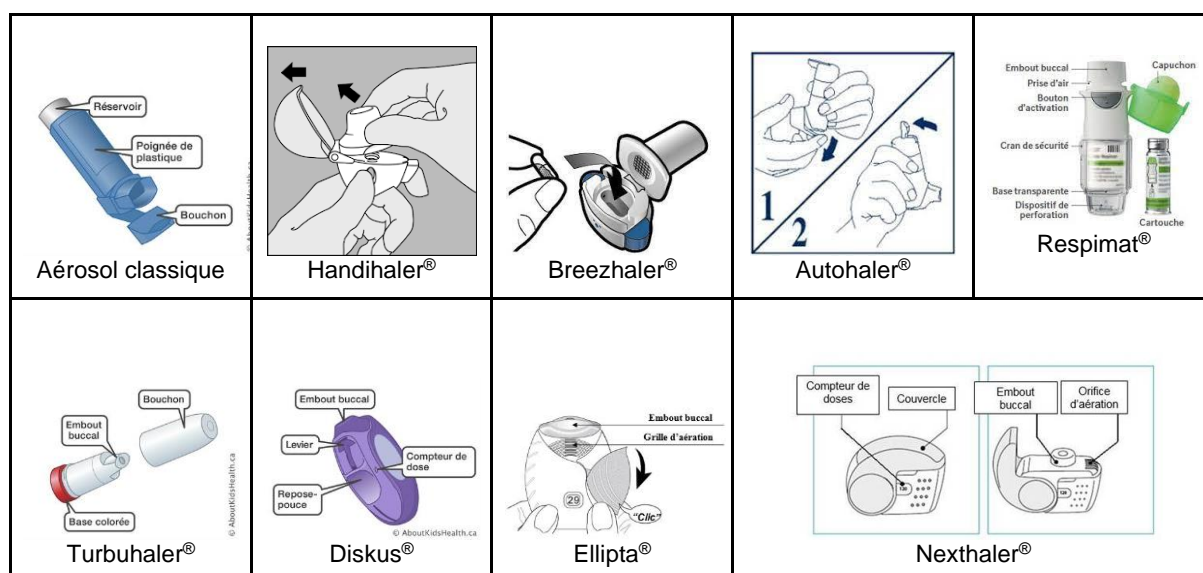
Conformément aux recommandations de la prise en charge de l'asthme (229), les corticoïdes inhalés sont prescrits le plus souvent en association avec un bronchodilatateur (**Tableau XXV**) de façon à tirer profit de leur synergie d'action. En outre, cette association permet de limiter les phénomènes de tolérance observés lors de l'usage prolongé de bronchodilatateurs au long cours. A noter également que si les bronchodilatateurs ont une action rapide, les corticoïdes exercent une action retardée (pouvant aller jusqu'à 24h).



**Tableau XXV : Corticoïdes utilisés par voie inhalée**

Budésonide (Acorspray <sup>®</sup> , Novopulmon <sup>®</sup> , Pulmicort <sup>®</sup> )	+ Formotérol (Duoresp <sup>®</sup> , Gibiter <sup>®</sup> , Symbicort <sup>®</sup> )
Mométasone (Asmanex <sup>®</sup> )	+ Indacatérol (Aectura <sup>®</sup> ) + Indacatérol + Glycopyrronium (Enerzair <sup>®</sup> )
Fluticasone (Flixotide <sup>®</sup> )	+ Formotérol (Flutiform <sup>®</sup> ) + Vilantérol (Relvar <sup>®</sup> , Revinty <sup>®</sup> ) + Salmétérol (Seretide <sup>®</sup> , Salmeson <sup>®</sup> )
Béclométhasone (Beclojet <sup>®</sup> , Beclospray <sup>®</sup> , Bécotide <sup>®</sup> , Bemedrex <sup>®</sup> , Ecobec <sup>®</sup> , Miflasone <sup>®</sup> , Qvar <sup>®</sup> )	+ Formotérol (Formodual <sup>®</sup> , Innovair <sup>®</sup> ) + Formotérol + Glycopyrronium (Trimbow <sup>®</sup> )
Ciclésone (Alvesco <sup>®</sup> )	

Les dispositifs d'inhalation (**Figures 40**) permettent de délivrer la dose de principes actifs soit sous forme d'aérosol (spray) ou sous forme de poudre (Turbuhaler<sup>®</sup>, Diskus<sup>®</sup>, Diskhaler<sup>®</sup>). Ces modes d'administration peuvent néanmoins conduire à une irritation et/ou une sécheresse des muqueuses ainsi qu'à une raucité de la voix ou un enrouement par dépôt au niveau de la muqueuse de l'oropharynx. Une candidose peut également survenir du fait des effets immunosuppresseurs des corticoïdes. Tous ces effets indésirables peuvent être évités en réalisant un rinçage de la bouche après chaque utilisation de ces dispositifs.



**Figure 40 : Exemple de dispositifs d'inhalation disponibles en officine (230–238)**

L'explication du bon usage de ces dispositifs d'inhalation relève de la responsabilité du pharmacien. Ce dernier se doit de s'assurer de la compréhension du mécanisme, notamment pour les enfants et leurs parents.

Lorsque le traitement est suivi correctement et que le dispositif est parfaitement utilisé, le réapparition des symptômes n'est pas liée à une perte d'efficacité du traitement (malgré les idées reçues) mais à une évolution de la maladie nécessitant, le plus souvent, une augmentation des posologies ou l'ajout d'un traitement alternatif (antileucotriène, anti-IgE, anti-IL5 par exemple).



#### 4.2.1. Glucocorticoïdes nasaux

Les glucocorticoïdes peuvent être utilisés par voie nasale lors de rhinite allergique. Ils sont à utiliser en complément des lavages avec une solution saline (sérum physiologique, spray pulvérisateur à base d'eau de mer) de façon à éliminer les sécrétions afin de permettre une action optimale au niveau de la muqueuse nasale.

Leur action est très efficace puisqu'ils permettent de limiter les éternuements, la congestion nasale, la rhinorrhée ainsi que les démangeaisons mais leur utilisation doit être limitée dans le temps afin d'éviter d'éventuels effets indésirables (irritation et fragilisation de la muqueuse nasale, épistaxis). L'embout du spray doit être rincé à l'eau chaude après chaque utilisation.

Différentes molécules peuvent être utilisées : la béclométhasone (Rhinomaxil®, Rinoclenil®, Béconase®, Béclo-rhino®), le budésonide (Rhinocort®), le fluticasone (Avamys®, Fixorinox®, Flixonase®, Dymista® en association avec l'azélastine), la mométasone (Nasonex®), le tixocortol (Pivalone®) ou encore le triamcinolone (Nasacort®). A noter qu'il n'existe qu'une seule spécialité accessible sans ordonnance, à base de béclométhasone, et commercialisée par le laboratoire URGO sous l'appellation HUMEX® Rhume des foins.

#### 4.2.2. Dermocorticoïdes

Les dermocorticoïdes sont utilisés dans les formes cutanées des allergies : ils trouvent donc leur place dans la prise en charge des eczémas de contact, aussi bien dans le traitement dit "d'attaque" (lors des poussées) que dans celui "d'entretien" (entre les poussées). Ainsi, les posologies varient en fonction des lésions : en période de poussées, ces posologies seront plus importantes (deux applications par jour, parfois sous occlusion) que lors des périodes d'entretien (une application, deux à trois fois par semaine afin de prévenir les récives).

Les dermocorticoïdes sont classés en fonction de leur activité anti-inflammatoire (**Tableau XXVI**), de la plus forte (Classe I) à la moins forte (Classe IV). Plus l'activité anti-inflammatoire sera importante, plus les indications seront restreintes : par exemple, les dermocorticoïdes de Classe I sont contre-indiqués en application sur le visage ou chez l'enfant.

Les effets indésirables sont proportionnels à la durée du traitement ainsi qu'au niveau d'activité de la molécule utilisée. Les principaux effets retrouvés sont une atrophie cutanée, des vergetures ou un retard à la cicatrisation. A noter qu'ils peuvent conduire à des surinfections bactériennes ou virales ainsi qu'à une aggravation de l'acné ou de la rosacée. En revanche, contrairement aux idées reçues, il n'existe pas de photosensibilisation avec les dermocorticoïdes : cette idée provient d'une confusion avec une dépigmentation possible lors de traitement prolongé par un dermocorticoïde, sans lien avec l'exposition solaire.



**Tableau XXVI : Dermocorticoïdes disponibles en France d'après le VIDAL®**

Activité anti-inflammatoire	Molécules	Spécialités
<b>Classe I</b> Activité très forte	Clobétasol propionate 0,05%	Dermoval®, Clarelux®, Clobex®
	Bétaméthasone dipropionate 0,05%	Diprolene®
<b>Classe II</b> Activité forte	Bétaméthasone valérate 0,1%	Betneval®
	Bétaméthasone dipropionate 0,05%	Diprosone®
	Acéponate d'hydrocortisone 0,127%	Efficort®
	Difluprednate 0,05%	Epitopic® 0,05%
	Fluticasone 0,05%	Flixovate®
	Diflucortolone valérate 0,1%	Nérisone®
<b>Classe III</b> Activité modérée	Désonide 0,1%	Locapred®, Locatop®
	Hydrocortisone butyrate 0,1%	Locoid®
	Désonide 0,05%	Tridésonit®
<b>Classe IV</b> Activité faible	Hydrocortisone 1%	Hydrocortisone Horus Pharma®
	Hydrocortisone 0,5%	Cortapaisyl®, Cortisedermyl®, Dermofénac®

Lorsqu'ils sont utilisés de façon prolongée (au-delà d'un mois), l'arrêt du traitement devra se faire de façon progressive. Les applications pourront être diminuées par palier jusqu'à obtenir une posologie d'entretien si nécessaire.

**Cas particulier du tacrolimus :** Bien qu'il ne soit pas un corticoïde mais un inhibiteur de la calcineurine, le tacrolimus (Protopic®, Takrozem®) peut être utilisé dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère lors d'échec aux dermocorticoïdes. Son mécanisme d'action dans la dermatite atopique n'est pas totalement connu : le tacrolimus permet d'inhiber la synthèse de différentes interleukines et cytokines (en inhibant l'activation des lymphocytes T). Il semble également inhiber la libération de plusieurs médiateurs inflammatoires (dont l'histamine) par les mastocytes, les éosinophiles et les basophiles (239).

A noter qu'il peut être utilisé sur tout le corps, y compris le visage en cas de besoin. La prescription ne peut être établie que par un dermatologue ou un pédiatre. En revanche, le remboursement n'est possible que dans la prise en charge des poussées sévères chez l'adulte et l'enfant de plus de 16 ans : le tacrolimus n'est donc pas pris en charge par la Sécurité Sociale lorsqu'il est prescrit en traitement d'entretien ou chez l'enfant de moins de 16 ans.

D'autres immunosuppresseurs (ciclosporine, méthotrexate) peuvent également être parfois prescrits dans la prise en charge de la dermatite atopique.



#### 4.3. Bronchodilatateurs

La crise d'asthme, et d'autant plus lorsqu'il est d'origine allergique, est causée par une bronchoconstriction résultant de l'inflammation et d'un œdème de la paroi bronchique mais également par une hypersécrétion de mucus. Si les corticoïdes permettent de prendre en charge l'inflammation et l'œdème bronchique dans le cadre d'un traitement de fond, les bronchodilatateurs permettent, comme leur nom l'indique, de limiter la bronchoconstriction induite. Ainsi, ces deux classes thérapeutiques sont très souvent administrées en association : les bronchodilatateurs seuls ne sont utilisés que dans le cadre de crises, lorsqu'il est nécessaire d'agir rapidement.

Par voie inhalée, les  $\beta 2$ -mimétiques (ou agonistes des récepteurs  $\beta 2$  à l'adrénaline) agissent au niveau des muscles lisses bronchiques de façon à induire leur relaxation pour une durée plus ou moins importante en fonction des molécules (**Tableau XXVII**). Si les molécules présentant une durée d'action courte sont utilisées seules, celles qui présentent une durée d'action prolongée doivent systématiquement être utilisées de façon quotidienne et conjointe avec une corticothérapie inhalée : en effet, l'utilisation seule de  $\beta 2$ -mimétique à durée d'action prolongée peut conduire à un phénomène de tolérance sur le long terme.

**Tableau XXVII : Bronchodilatateurs  $\beta 2$ -mimétiques utilisés dans l'asthme allergique**

<b><math>\beta 2</math>-mimétique à courte durée d'action</b> <i>Action durant ~4 heures</i>	<b><math>\beta 2</math>-mimétique à durée d'action prolongée</b> <i>Action durant ~12h</i>
Salbutamol (Ventoline®, Airomir®) Terbutaline (Bricanyl®)	Formotérol (Foradil®, Formoair®) Salmétérol (Serevent®) Vilantérol (Anoro®, Elebrato®, Laventaire®, Relvar®, Revinty®, Trelegy®) <sup>20</sup>

L'utilisation de ces molécules par voie inhalée permet un délai d'action de l'ordre de quelques minutes puisque le principe actif se retrouve en contact direct au niveau des bronches. Toutefois, l'efficacité des bronchodilatateurs dépend fortement du respect des techniques de prises, qui sont variables en fonction des dispositifs. Le pharmacien se trouve être, une fois de plus, un accompagnateur indispensable pour l'efficacité du traitement : lors de la primo-prescription, il se doit d'expliquer au patient le fonctionnement du dispositif qu'il délivre. Pour cela, il peut s'aider de modèles de démonstration fournis sur demande par les laboratoires.

Lors des délivrances ultérieures, le pharmacien doit s'assurer de la bonne conduite d'usage des dispositifs. De nombreux dépliants ainsi que des vidéos explicatives sont mis à disposition des pharmaciens et/ou des patients via de nombreux organismes : vidéos Zéphir de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) (**Figure 41**), le Service sophia asthme ou l'application Asthm'activ développés par la Sécurité Sociale (**Figures 42 et 43**), ou dossiers grand public du Vidal (**Figure 44**) par exemple.

<sup>20</sup> Le vilantérol est retrouvé uniquement en association avec un bronchodilatateur anticholinergique et/ou un corticoïde.





**Figure 41 : Exemple de vidéos Zéphir réalisées par la SPLF.**

Des vidéos de bon usage sont disponibles pour chacun des dispositifs d'inhalation délivrés.

Pour plus d'information :  
<https://splf.fr/videos-zephir/>

**Service sophia pour les personnes asthmatiques**

**MIEUX VIVRE AVEC SON ASTHME, C'EST POSSIBLE.**

**Découvrez le service sophia asthme**

Comment améliorer votre quotidien en limitant les symptômes liés à votre asthme ? Quels sont les effets des corticoïdes inhalés sur votre santé ? Comment allier sport et asthme ?... Pour vous aider à répondre à ces questions, l'Assurance Maladie propose le service d'accompagnement sophia asthme.

> Découvrez le service d'accompagnement sophia asthme

**VOTRE ASTHME EST-IL BIEN CONTRÔLÉ ?**

Le contrôle de votre asthme est nécessaire au maintien d'une bonne qualité de vie. Pour savoir si votre asthme est contrôlé, faites le test !

> Faire le test

**POUVEZ-VOUS BÉNÉFICIER DU SERVICE SOPHIA ASTHME ?**

Si vous avez de l'asthme et que vous remplissez certains critères, vous pouvez bénéficier du service sophia asthme.

> En savoir plus

**ASTHM'ACTIV : UNE APPLI POUR MIEUX CONTRÔLER SON ASTHME**

L'application Asthm'activ est réalisée par l'Assurance Maladie pour mettre à la disposition des personnes asthmatiques un outil pour mieux contrôler l'asthme. Suivi des symptômes, du traitement, quiz... Suivez le guide !

> Asthm'activ : la visite guidée

**QU'EST-CE QUE LE SERVICE SOPHIA ASTHME ?**

**ÊTES-VOUS CONCERNÉ PAR LE SERVICE SOPHIA ASTHME ?**

**LE SERVICE SOPHIA ASTHME EN PRATIQUE**

**Figure 42 : Le Service sophia asthme développé par la Sécurité Sociale.** Il permet au patient de trouver des conseils ainsi qu'un accompagnement par téléphone avec un infirmier-conseiller en santé. L'inscription à ce service est gratuite et possible pour les patients de 18 à 44 ans ayant bénéficié d'au moins deux prescriptions d'anti-asthmiques au cours de l'année et de l'année précédente.

Pour plus d'informations :  
<https://www.ameli.fr/assure/sante/assurance-maladie/service-sophia-pour-les-personnes-asthmatiques>





**Figure 43 : Application de téléphone Asthm'Activ.** L'application, développée par la Sécurité Sociale, permet d'enregistrer ses médicaments afin de recevoir une notification et ainsi favoriser l'observance du traitement. Les rendez-vous médicaux ou les renouvellements d'ordonnances peuvent également être planifiés. Chaque jour, les symptômes ressentis peuvent être renseignés dans l'application afin de vérifier le contrôle de la pathologie et d'apporter des conseils au patient.

#### **Administration du médicament à l'enfant :**

1. Le médecin aura au préalable indiqué le nombre de bouffées d'aérosol que l'utilisateur doit faire inhaler à l'enfant. Pulvériser à chaque fois une seule dose de médicament dans Babyhaler. Veiller à ce que l'enfant soit bien tenu et reste calme.
2. Tenir Babyhaler horizontalement tel qu'illustré ci-dessous.



3. Avec le pouce, enfoncer le poussoir de l'aérosol pour pulvériser une dose de médicament dans Babyhaler. Aussi rapidement que possible, placer le masque facial en douceur - mais en veillant à ce qu'il reste bien en place - sur le nez et la bouche de l'enfant (placer Babyhaler de façon à assurer une position confortable pour l'enfant et l'utilisateur). Maintenir Babyhaler dans cette position le temps que l'enfant respire 5 à 10 fois (15 secondes environ). Les respirations de l'enfant peuvent être comptées en observant le mouvement des valves à chaque respiration. Retirer le masque facial du visage de l'enfant.



4. Si le médecin a prescrit deux pulvérisations ou plus du médicament par administration, répéter les étapes 2 et 3.
5. Retirer l'aérosol de Babyhaler. Ranger Babyhaler dans son sac de protection. Remettre en place le capuchon protecteur de l'aérosol.

Si l'utilisation de Babyhaler s'avère difficile lorsque l'enfant est éveillé, essayer d'utiliser le dispositif lorsqu'il dort. Veiller alors absolument à tenir Babyhaler horizontalement lorsque l'aérosol est actionné pour libérer une dose de médicament (voir l'étape 2 ci-dessus).

Informez un médecin, un(e) infirmier(ère) ou un pharmacien en cas de difficultés pour utiliser le dispositif Babyhaler.

#### **Figure 44 : Exemple d'utilisation de la chambre d'inhalation Babyhaler® d'après le Vidal®**

Pour plus d'informations :

<https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/asthme/traitements-inhales.html>



Le pharmacien doit ainsi participer à l'éducation thérapeutique du patient : l'observance du traitement ainsi que le bon usage des dispositifs médicaux sont primordiaux. Plus le patient sera formé et informé, plus son traitement sera efficace.

L'éducation des enfants dès leur plus jeune âge est également indispensable : chez les plus jeunes, le fonctionnement de la chambre d'inhalation devra être rigoureusement expliqué aux parents. Une fois plus âgé, la coordination main-bouche entre l'enclenchement du dispositif et la respiration (inspiration lente et profonde avant une apnée de quelques secondes) conditionne l'efficacité du traitement.

Les bronchodilatateurs  $\beta$ 2-mimétiques ne conduisent qu'à peu d'effets indésirables aux posologies usuelles (une à deux bouffées en moyenne), du fait de l'utilisation d'une voie locale. A noter que ces posologies peuvent être augmentées lors de crises sévères jusqu'à 6 bouffées renouvelables toutes les 5 à 10 minutes en attendant la prise en charge par un service d'urgence.

Dans les cas les plus graves, l'administration à l'aide d'un nébuliseur est possible. A l'officine, la prise est dans ce cas conditionnée au respect des règles de prescription (ordonnance émanant d'un spécialiste en pneumologie ou en pédiatrie) et des indications de l'AMM ("traitement symptomatique des asthmes aigus graves" pour le salbutamol et la terbutaline) : si l'une de ces conditions n'est pas remplie, la délivrance des médicaments ainsi que le forfait de location du nébuliseur le cas échéant ne seront pas pris en charge par l'Assurance Maladie (240).

A noter que d'autres traitements bronchodilatateurs existent, tels que les bronchodilatateurs anticholinergiques (antagoniste des récepteurs muscariniques bronchiques) comme l'ipratropium (Atrovent®), le tiotropium (Spiriva®) ou le glycopyrronium (Ultibro®). Dans l'asthme allergique, ils ne sont utilisés qu'en cas de formes sévères et le plus souvent en milieu hospitalier en association avec des  $\beta$ 2-mimétiques.

Enfin, le cas particulier des sportifs doit être connu du pharmacien. En effet, l'usage de bronchodilatateurs chez un sujet non asthmatique conduit à améliorer les performances respiratoires et peut être considéré comme du dopage médicamenteux. Dès lors, un sportif asthmatique qui se fait contrôler en compétition devra justifier la prescription d'un traitement bronchodilatateur. Toutefois, un sportif qui suit correctement son traitement sera toujours en dessous des limites imposées par l'Agence française de lutte contre le dopage (AFLD). Au 1<sup>er</sup> janvier 2022, ces limites sont établies d'après la parution au Journal Officiel (241) comme suivent :

- Salbutamol inhalé : maximum 1600 microgrammes par 24 heures répartis en doses individuelles, sans excéder 600 microgrammes par 8 heures à partir de n'importe quelle prise ;
- Formotérol inhalé : dose maximale délivrée de 54 microgrammes par 24 heures ;
- Salmétérol inhalé : dose maximale 200 microgrammes par 24 heures ;



#### 4.4. Antileucotriènes

Dans certains cas, les traitements mis en place ne suffisent pas à suffisamment contrôler les manifestations allergiques. En cas de rhinite allergique saisonnière associée à un asthme (ou lorsqu'un asthme léger à modéré persiste malgré l'association d'une corticothérapie inhalée et de  $\beta$ 2-mimétique de courte durée d'action), un traitement additif par antileucotriènes peut être utilisé. A l'heure actuelle en France, le montélukast (Singulair®) est le seul représentant de cette classe thérapeutique<sup>21</sup> : il se lie au récepteur des leucotriènes cystéinés de type I (CysLT<sub>1</sub>) présent notamment dans les voies aériennes de façon à inhiber leur action (antagoniste sélectif).

En effet, lors de l'exposition à un allergène, les leucotriènes cystéinés sont libérés par la muqueuse nasale (en phase précoce mais également en phase tardive de la réaction allergique) pour conduire aux manifestations cliniques de la rhinite allergique. En se liant aux récepteurs de ces leucotriènes cystéinés, le montélukast empêche leur fixation et donc l'apparition des symptômes de la rhinite allergique. Dans le cas de l'asthme, le montélukast permet de réduire l'inflammation bronchique engendrée par la sécrétion de leucotriènes et s'oppose ainsi à la bronchoconstriction et la sécrétion de mucus responsables des exacerbations asthmatiques.

Que ce soit dans la prise en charge de la rhinite allergique ou de l'asthme, les antileucotriènes n'ont pas vocation à remplacer les autres traitements : ils sont utilisés en addition de ces traitements et ne doivent pas conduire à leur arrêt. La prise de montélukast se fait par voie orale, à raison d'un seul comprimé par jour. A noter qu'il ne comporte que peu d'effets indésirables, se limitant le plus souvent à des céphalées ou des douleurs abdominales (notamment chez les enfants).

---

<sup>21</sup> D'autres antileucotriènes sont disponibles à l'étranger, comme le pranlukast ou le zafirlukast.



#### 4.5. Adrénaline

L'adrénaline est utilisée, par voie injectable, dans les réactions allergiques graves et systémiques pouvant engendrer un décès (anaphylaxie principalement). Chaque patient sujet à au moins une allergie pouvant survenir par accident (allergies alimentaires ou suite à une piqûre d'insecte par exemple) devrait avoir une trousse de secours contenant de l'adrénaline, entre autres, à portée de main.

La réaction anaphylactique est définie comme probable dans l'une des trois situations cliniques suivantes (**Tableau XXVIII**). Elle intervient le plus souvent dans les minutes suivant le contact déclencheur mais peut s'étaler sur plusieurs heures.

**Tableau XXVIII : Probabilité d'une anaphylaxie en fonction des différentes situations cliniques d'après Sampson et al. (242)**

1. Installation aiguë (minutes à quelques heures) d'une <b>atteinte cutanéomuqueuse</b> de type urticarienne <sup>1</sup> <b>ET</b> au moins un des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"><li>- Atteinte respiratoire<sup>2</sup></li><li>- Hypotension artérielle ou signe de mauvaise perfusion d'organes<sup>3</sup></li></ul>
2. <b>Au moins deux</b> des éléments suivants apparaissant rapidement après exposition à un <b>probable allergène</b> pour ce patient (minutes à quelques heures) : <ul style="list-style-type: none"><li>- Atteinte cutanéomuqueuse<sup>1</sup></li><li>- Atteinte respiratoire<sup>2</sup></li><li>- Hypotension artérielle ou signes de mauvaise perfusion d'organes<sup>3</sup></li><li>- Signes gastro-intestinaux persistants (douleurs abdominales, vomissements)<sup>4</sup></li></ul>
3. Hypotension artérielle après exposition à un <b>allergène connu</b> pour ce patient (minutes à quelques heures) <ul style="list-style-type: none"><li>- De 1 mois à 1 an, PAS &lt; 70 mmHg</li><li>- De 1 à 10 ans, PAS &lt; 70 + (2 × âge) mmHg</li><li>- De 11 à 17 ans, PAS &lt; 90 mmHg</li><li>- Adulte, PAS &lt; 90 mmHg ou baisse de plus de 30 % par rapport à sa valeur habituelle</li></ul>
PAS : pression artérielle systolique. <sup>1</sup> Éruption généralisée, prurit, flush, œdème des lèvres, de la langue ou de la luette <sup>2</sup> Dyspnée, bronchospasme, hypoxémie, stridor, diminution du débit expiratoire de pointe <sup>3</sup> Syncope, collapsus, hypotonie, incontinence. <sup>4</sup> Le groupe propose d'entendre par « persistant » une symptomatologie encore présente au moment du contact médical

Pour être pleinement efficace, l'adrénaline doit être injectée par voie intramusculaire (préférentiellement dans la face antérolatérale de la cuisse) dès les premiers signes d'anaphylaxie (**Tableau XXIX**). Après l'injection, l'adrénaline va conduire à

- une vasoconstriction par stimulation des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques permettant de limiter l'hypotension et le développement d'œdème (dû à la perméabilité vasculaire accrue).
- une bronchodilatation par stimulation des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques de façon à diminuer la dyspnée.
- des actions inotrope, bathmotrope et chronotrope positives au niveau cardiaque par stimulation des récepteurs  $\beta_1$ -adrénergiques. Ces actions permettent d'éviter une chute de la pression artérielle et/ou un arrêt cardiaque.
- une réduction de la libération des médiateurs de l'allergie par blocage de l'activation mastocytaire.



**Tableau XXIX : Différents grades de la réaction anaphylactique selon Ring et Messmer selon le Dorosz Édition 2021**

<u>Grades</u>	<u>Symptômes</u>
Grade I	Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire avec ou sans œdème angioneurotique
Grade II	Atteinte multiviscérale modérée : Signes cutanéomuqueux, hypotension et tachycardie, hyperréactivité bronchique (toux, difficultés respiratoires)
Grade III	Atteinte multiviscérale sévère : Collapsus, tachy- ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme, associés ou non à des signes cutanés
Grade IV	Arrêt circulatoire et/ou respiratoire

Face à une prescription d'un stylo injecteur d'adrénaline (Anapen®, Epipen®, Jext®, Emerade®), le pharmacien a un rôle majeur à jouer. Il doit d'abord vérifier que le dosage est adapté au patient : chacun de ces stylos existe en différents dosages, dont certains adaptés à l'enfant à partir de 7,5 kg (les doses habituelles étant comprises entre 5 et 10 µg/kg).

Le pharmacien s'assure également de l'éducation thérapeutique du patient (et de son entourage) quant au protocole d'injection ainsi que de l'utilisation du stylo injecteur : les laboratoires fabriquant ces stylos mettent à disposition des modèles factices. En plus des fiches d'informations fournies par les laboratoires, de nombreuses vidéos explicatives réalisées par différentes associations peuvent être utiles aux pharmaciens mais également aux patients (**Figure 45**).

La délivrance d'une boîte de stylos injecteurs d'adrénaline contient deux unités, dans l'éventualité que la première injection ne soit pas suffisante (renouvellement possible après dix minutes) ou qu'elle ne soit pas effective (problème mécanique lors de l'injection. De même, pour un enfant, il est conseillé de posséder une boîte (deux stylos injecteurs) supplémentaire accessible dans l'établissement scolaire, ainsi que chez chaque parent le cas échéant.





## Qu'est-ce qui aggrave la réaction allergique ?

- Un effort physique
- Une consommation d'alcool
- Certains médicaments (anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'aspirine, bêta-bloquants, certains médicaments pour l'hypertension artérielle...)
- Le stress
- Un état général de fatigue
- La période de règle
- Les infections virales ou bactériennes
- Un asthme mal contrôlé
- Une période pollinique



## Questions - Réponses

Un enseignant/encadrant est-il autorisé à utiliser le stylo auto-déclenchant d'adrénaline ?

OUI

selon la circulaire 2003-135 du 8 septembre 2003 :

- s'il s'agit d'une urgence vitale,
- si une information sur l'utilisation du stylo auto-injecteur d'adrénaline a été dispensée,
- « tout mettre en œuvre pour que le traitement injectable puisse être administré en attendant l'arrivée des secours ».

Je travaille dans une cantine, puis-je refuser de me former à l'utilisation du stylo ?

NON

Selon la norme AFNOR NF X50-220, seul le personnel de cantine acceptant d'être formé pourra être recruté.

Puis-je refuser de me servir du stylo ?

NON

Vous devez porter assistance à une personne dont le pronostic vital est engagé (l'article du Code 223-6 du Code pénal relatif à la non-assistance à personne en danger peut s'appliquer).

L'enfant peut-il conserver sa trousse d'urgence sur lui ?

OUI

selon l'âge et l'autonomie de l'enfant

Un enfant fait une réaction anaphylactique et il n'a pas de PAI ?

AGISSEZ

Utilisez le stylo auto-injecteur d'adrénaline d'une autre trousse d'urgence, il s'agit d'un cas d'urgence vitale.

Et si je pique pour rien ?

- \* Aucun risque en intra-musculaire
  - \* Pas de contre-indication de santé sur une personne cardiaque, diabétique ou autre.
- Dans tous les cas, il faut **AGIR**.

Comment conserver le stylo auto-injecteur d'adrénaline ?

Température ambiante (< 25° C) et à l'abri de la lumière, sauf sous les tropiques ou par temps de canicule. Si température > 25° C : pochette Frio. L'adrénaline doit être incolore et translucide, la fenêtre de contrôle permet de le vérifier.

Puis-je utiliser un stylo périmé ?

OUI

Mieux vaut utiliser un stylo dont la date de péremption est dépassée que de ne pas **AGIR**. L'adrénaline doit être incolore et translucide, la fenêtre de contrôle permet de le vérifier.

J'ai arrêté la réaction allergique avec mon stylo auto-injecteur d'adrénaline. Puis-je rester chez moi ?

NON

Vous devez absolument être hospitalisé pour rester sous surveillance. Appelez le 15.

Où se procurer des stimulateurs d'entraînement ?

Ils sont disponibles auprès des laboratoires, auprès d'un médecin qui en dispose pour l'éducation au patient et auprès de l'AFPRAL. Ils permettent d'expliquer l'utilisation et de s'entraîner à leur manipulation. L'AFPRAL propose des formations.

Source : Guide anaphylaxie AFPRAL

Relecture scientifique avec les concours d'Etienne Baudouin, Allergologue

Maquette : id.p088@gmail.com

Version : Octobre 2020

## L'ANAPHYLAXIE : une réaction allergique grave



ASSOCIATION FRANÇAISE  
POUR LA PRÉVENTION DES ALLERGIES

Reconnue Association d'usagers du système de santé

4, Place Louis Armand - Tour de l'Horloge  
75012 PARIS

secretariat@afpral.fr

Tél. : +33 (0) 1 70 23 28 14

## Introduction

Un proche, un enfant sous votre responsabilité, un collègue ou vous même êtes concerné par le risque d'une réaction allergique grave. Vous allez devoir vous former, apprendre à reconnaître les symptômes et à utiliser les médicaments prescrits, généralement réunis dans une "trousse d'urgence". **Même si les réactions allergiques sévères restent rares, vous devez être prêt à agir.**



## Cela concerne qui ?

- L'anaphylaxie concerne des personnes allergiques sévères qui ont connaissance de leur état... ou pas.
- Elle atteint les personnes à tous les âges de la vie.
- L'anaphylaxie de l'enfant ou de adolescent implique le plus souvent l'allergie grave aux aliments, plus rarement les médicaments et exceptionnellement les insectes (abeilles, guêpes ou frelons).
- Inversement, l'anaphylaxie de l'adulte concerne les insectes (abeilles, guêpes ou frelons) ou médicaments beaucoup plus rarement les aliments.



## La trousse d'urgence

Selon les dernières recommandations de l'EAAACI\*, elle est composée de :

- \* 2 stylos auto-injecteur d'adrénaline (Anapen® ou Emerade® ou EpiPen® ou Jext®)
- \* un broncho-dilatateur en général prescrit si la personne est asthmatique, éventuellement une chambre d'inhalation
- \* et parfois pour les réactions mineures (uniquement atteinte de la peau) des anti-histaminiques, et de moins en moins fréquemment des corticoïdes.

\* European Academy of Allergy and Clinical Immunology

## La réaction anaphylactique



C'est une urgence médicale grave causée par une réaction allergique immédiate et généralisée.

Sa survenue est souvent rapide : 5 à 20 minutes et généralement dans les 2 heures. Causée par l'ingestion ou l'inhalation d'un aliment ou prise d'un médicament, ou par une piqûre d'hyménoptère.

C'est un tableau clinique complexe qui associe divers symptômes, dont certains sont **sévères** et d'autres **simples**. Tous ces symptômes peuvent être présents, mais les associations sont variables selon les personnes et d'une réaction à l'autre. L'urticaire avec les plaques rouges sur la peau qui grattent peut manquer au cours du choc anaphylactique.



**AGISSEZ ! ADMINISTREZ L'ADRENALINE !**

Signalez ou demandez à votre médecin de signaler l'accident au Réseau d'Allergovigilance : [reseau.allergovigilance.org](mailto:reseau.allergovigilance.org). Le réseau répertorie les réactions allergiques graves en France et dans certains pays comme la Belgique ou le Luxembourg, ce qui permet, par une meilleure connaissance des risques et des nouveaux allergènes, de mieux protéger les personnes concernées et de disposer de données collectives sur l'allergie en France.

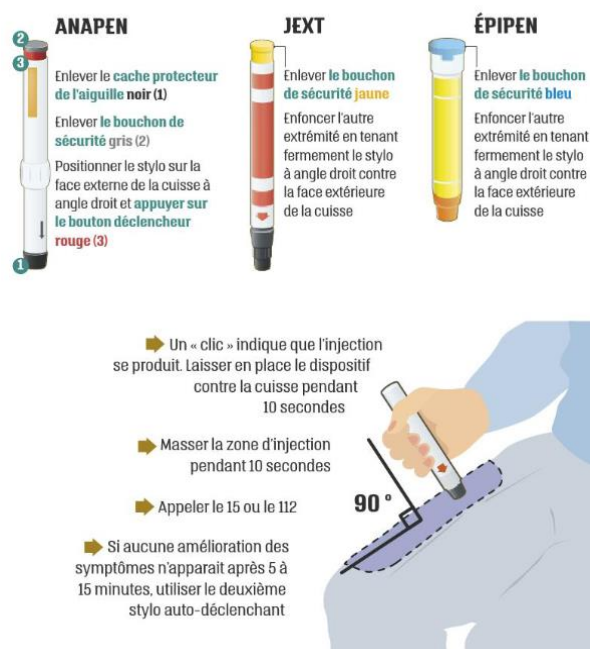
**Figure 45 : Dépliant de l'AFPRAL portant sur l'anaphylaxie, à destination des patients**



Les stylos doivent être conservés à température ambiante, entre +4 et +25°C maximum : ils possèdent une fenêtre d'inspection afin de vérifier la couleur et la limpidité de la solution avant leur utilisation. Le respect de ces températures doit être rigoureux, notamment en cas de fortes chaleurs estivales.

L'injection se fait en maintenant le stylo perpendiculairement à la cuisse, jusqu'à 10 secondes après l'administration du produit. Le site d'injection doit ensuite être massé durant quelques secondes (**Figure 46**). A savoir que l'utilisation du stylo injecteur est possible y compris à travers les vêtements. Contrairement aux idées reçues, l'utilisation d'un stylo injecteur d'adrénaline n'est pas considéré comme un acte médical dès lors qu'il a été prescrit au patient (243).

#### COMMENT UTILISER LES STYLOS ?



**Figure 46: Utilisation des stylos injecteurs d'adrénaline<sup>22</sup>, Le Moniteur des Pharmacies n°3123 du 09/04/2016 (244)**

En cas de réaction anaphylactique avérée, il n'existe aucune contre-indication à l'utilisation d'un stylo injecteur. Toute injection d'adrénaline doit être suivie d'un appel au centre de secours afin d'effectuer une surveillance renforcée d'au minimum 24 heures : la réaction allergique peut se dérouler parfois pendant plusieurs heures, y compris après l'injection d'adrénaline.

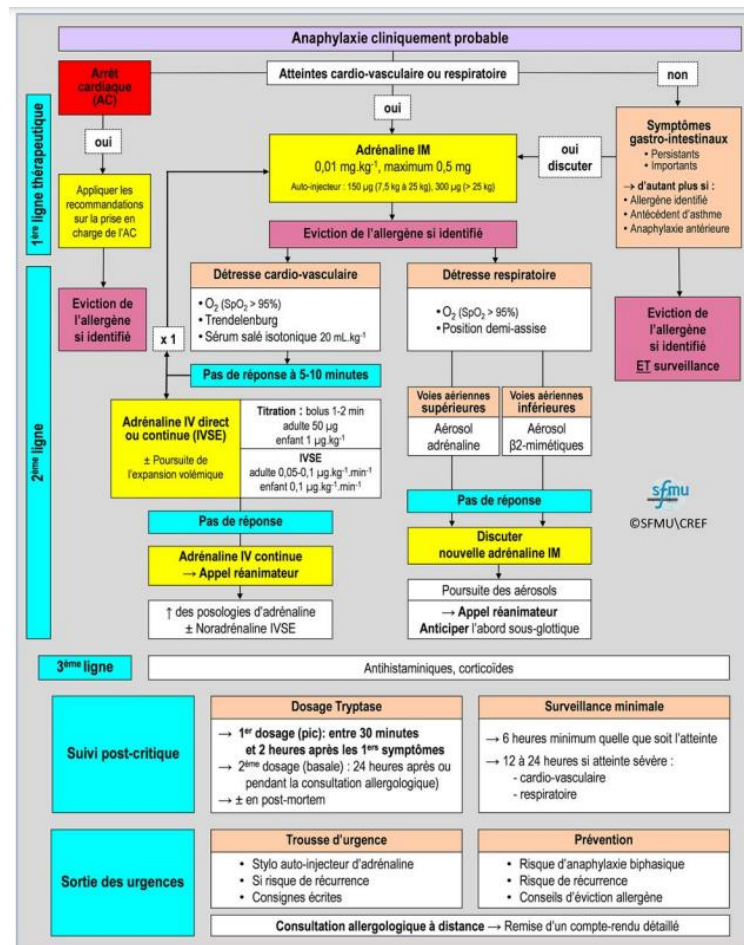
L'injection d'adrénaline peut conduire à des troubles cardiovasculaires transitoires et modérés (palpitations, tachycardie, hypertension) ainsi qu'à des tremblements, des maux de tête ou des nausées et/ou vomissements. Une injection accidentelle d'adrénaline au niveau des doigts lors de la manipulation d'un stylo peut conduire à un défaut d'irrigation du sang dans le membre concerné : il est alors nécessaire de recevoir un traitement correcteur en se rendant dans le service d'urgence le plus proche.

<sup>22</sup> Depuis la parution de cette édition du Moniteur des Pharmacies, un nouveau stylo injecteur d'adrénaline est commercialisé sous la spécialité Emerade®. L'utilisation de ce stylo se fait après avoir retiré le protecteur d'aiguille avant de positionner le stylo contre la cuisse afin de réaliser l'injection.



Parmi les cas particuliers pouvant être rencontrés, il convient de savoir que le traitement d'une réaction anaphylactique chez la femme enceinte se déroule selon le même protocole (adrénaline, expansion volémique, oxygénothérapie) : un contrôle rigoureux de l'activité cardiaque du fœtus devra être effectué dès la prise en charge par le service des urgences. Chez les patients traités par  $\beta$ -bloquants, les doses d'adrénaline peuvent être augmentées en raison de l'antagonisme compétitif causé par le médicament : en l'absence d'amélioration clinique, le glucagon peut être utilisé par les services d'urgence, par voie intraveineuse, pour ses effets chronotrope, inotrope et bathmotrope positifs à forte dose (indication hors AMM).

Enfin, il convient d'indiquer que la voie intraveineuse n'est pas la voie recommandée en première intention pour l'administration d'adrénaline. Elle doit être utilisée en cas de non-réponse à l'injection intra-musculaire et toujours en présence d'une équipe médicale entraînée puisqu'une injection intraveineuse d'adrénaline nécessite une surveillance continue des fonctions cardiaques et respiratoires (**Figure 47**). Par voie intraveineuse, la fenêtre thérapeutique est étroite et nécessite une titration de l'adrénaline. Il s'agit donc d'une voie réservée aux services d'urgences entraînés : le pharmacien ne sera donc normalement pas confronté à cette situation (242).



**Figure 47 : Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence** selon les recommandations de la Société française de médecine d'urgence (SFMU) après concertation avec la Société française d'allergologie (SFA), le Groupe francophone de réanimation d'urgences pédiatriques (GFRUP) et la Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie (SP2A) (242).



#### 4.6. Traitements complémentaires

##### 4.6.1. Inhibiteurs de la dégranulation mastocytaire

Parmi les inhibiteurs de la dégranulation mastocytaire, les cromones (acide cromoglicique ou cromoglicate de sodium) sont principalement utilisés par voie ophtalmique ou nasale. Ces molécules permettent l'inhibition de la dégranulation des mastocytes : ils doivent donc être utilisés comme traitement de fond, avant tout contact avec l'allergène.

De nombreuses spécialités contenant des cromones (**Tableau XXX**) sont disponibles sans ordonnance (mais certaines sont prises en charge sur prescription médicale). Ces médicaments sont généralement bien tolérés avec très peu d'effets indésirables (sensation de picotements ou de brûlures, sécheresse nasale). A noter que, pour les collyres, plusieurs spécialités existent sous forme monodose et multidose : ces dernières contiennent parfois un conservateur (benzalkonium) pouvant conduire lui-même à une réaction allergique. De nombreuses spécialités sont disponibles sans ordonnance, avec une prise en charge par la Sécurité Sociale sur prescription médicale pour la plupart d'entre elles.

**Tableau XXX : Spécialités à base de cromones disponibles en pharmacie**

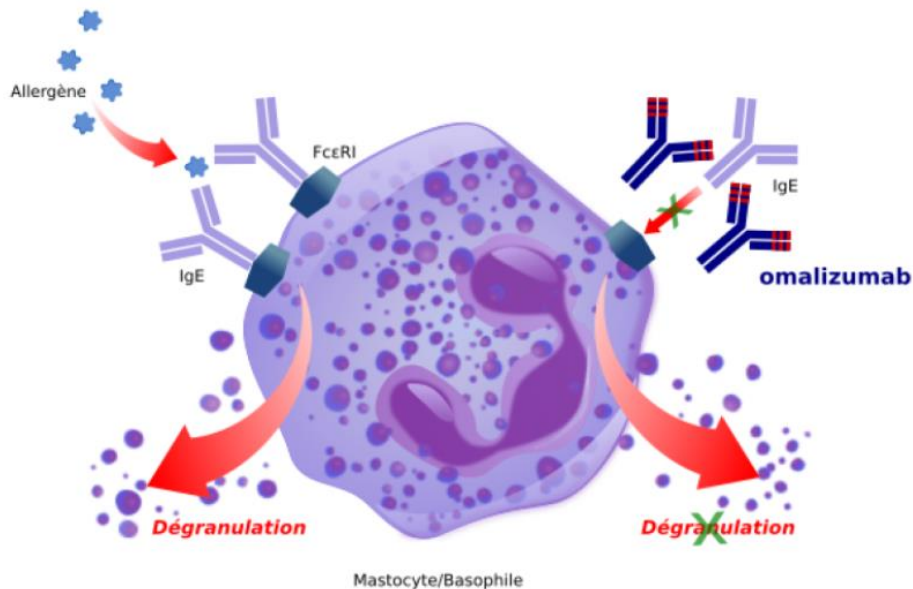
Alairgix® 2% <i>Pulv. nasale</i>	Allergocomod® 2% <i>Collyre</i>	Cromabak® 2% <i>Collyre</i>	Cromadoses® 2% <i>Collyre</i>
Cromedil® 2% <i>Collyre</i>	Cromofree® 2% <i>Collyre</i>	Cromoptic® 2% <i>Collyre</i>	Cromorhinol® 2% <i>Pulv. nasale</i>
Humex conjonctivite® <i>Collyre</i>	Multicrom® 2% <i>Collyre</i>	Ophtacalm® 2% <i>Collyre</i>	Opticron® 2% <i>Collyre</i>

Une autre molécule, l'acide N-acétylaspartyl glutamique (Naabak®, Naaxia®), permet également l'inhibition de la dégranulation mastocytaire au niveau conjonctival. Elle permet également d'inhiber la synthèse des leucotriènes, de façon à prévenir les manifestations allergiques oculaires.



#### 4.6.2. Anticorps thérapeutiques

L'omalizumab (Xolair®) est un anticorps monoclonal recombinant humanisé qui se fixe sélectivement aux IgE sériques. De cette façon, l'omalizumab permet de diminuer les réactions allergiques en diminuant la quantité d'IgE circulantes (**Figure 48**). Il n'est utilisé qu'en traitement additionnel de l'asthme sévère avec une dépendance aux IgE démontrée (test cutané positif à un pneumallergène perannuel) : il ne concerne ainsi que les patients présentant une fonction pulmonaire réduite (VEMS < 80%) et déjà traités par un corticoïde inhalé à forte dose et un  $\beta$ 2-mimétique à longue durée d'action.



**Figure 48 : Mécanisme d'action de l'omalizumab selon (245)**

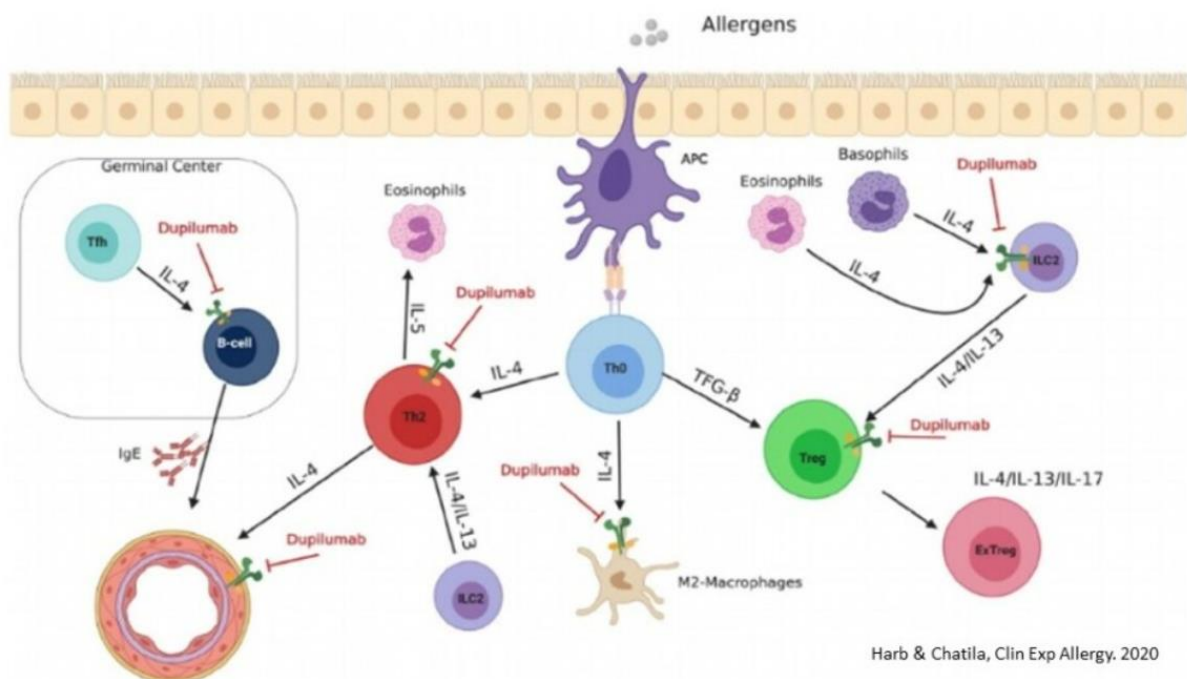
La posologie est strictement individuelle puisqu'elle dépend du poids du patient (dès 20 kg) ainsi que du taux initial d'IgE sériques : les injections seront ajustées en fonction de ces paramètres (jusqu'à 600 mg en 4 injections sous-cutanées sont possibles) toutes les deux ou quatre semaines (en fonction du taux initial d'IgE sériques). L'administration d'omalizumab se fera durant 12 à 16 semaines, avant réévaluation du traitement. A noter qu'il peut également être utilisé pour la prise en charge de l'urticaire chronique spontanée dès 12 ans, à raison de 300 mg toutes les 4 semaines lorsque les antihistaminiques ne sont pas suffisants.

L'injection d'omalizumab peut conduire à des réactions au point d'injection (douleur, érythème, prurit, gonflement) associées à une fièvre ou des maux de tête. La prescription initiale est hospitalière et réservée aux spécialistes : pneumologue, pédiatre, oto-rhino-laryngologiste ou allergologue.



Le dupilumab (Dupixent®) est un anticorps monoclonal recombinant humain ciblant les récepteurs aux interleukines 4 et 13, deux cytokines pro-inflammatoires impliquées dans la dermatite atopique. Ainsi, il permet entre autres de diminuer la production d'IgE par les lymphocytes B, de bloquer la différenciation des lymphocytes TH2 et l'activation des macrophages (**Figure 49**). Il semble également agir au niveau de l'endothélium vasculaire en diminuant la perméabilité vasculaire et ainsi réduire l'inflammation (246).

Du fait de son mécanisme d'action, le dupilumab est actuellement indiqué en France pour le traitement de la dermatite atopique sévère nécessitant un traitement systémique pour les adultes et les enfants à partir de 6 ans. La prescription est réservée aux spécialistes en dermatologie, en pédiatrie, en médecine interne et en pneumologie (à noter que la prescription par l'allergologue ne figure pas au Journal Officiel et ne donne donc pas lieu à un remboursement par la Sécurité Sociale) (247).



**Figure 49 : Sites d'action du dupilumab selon (246)**

Les injections sont réalisées toutes les deux semaines (quatre semaines chez l'enfant âgé de 6 à 12 ans pesant moins de 60 kg). La dose varie en fonction du poids : elle est généralement comprise entre 300 et 600 mg par injection. Les principaux effets indésirables potentiels retrouvés, outre les réactions au point d'injection, sont une conjonctivite, un herpès buccal ou des arthralgies.

Le dupilumab est également indiqué comme traitement de fond additionnel de l'asthme sévère, à partir de 12 ans, lorsque des taux sanguins d'éosinophiles et/ou qu'une fraction du monoxyde d'azote expiré sont trop élevés. Il est également nécessaire que l'asthme ne soit pas suffisamment contrôlé malgré une association des corticoïdes inhalés à forte dose avec un autre traitement de fond. Des études sont actuellement en cours aux États-Unis afin d'évaluer une potentielle indication dans la prise en charge de l'allergie alimentaire à l'arachide (246).

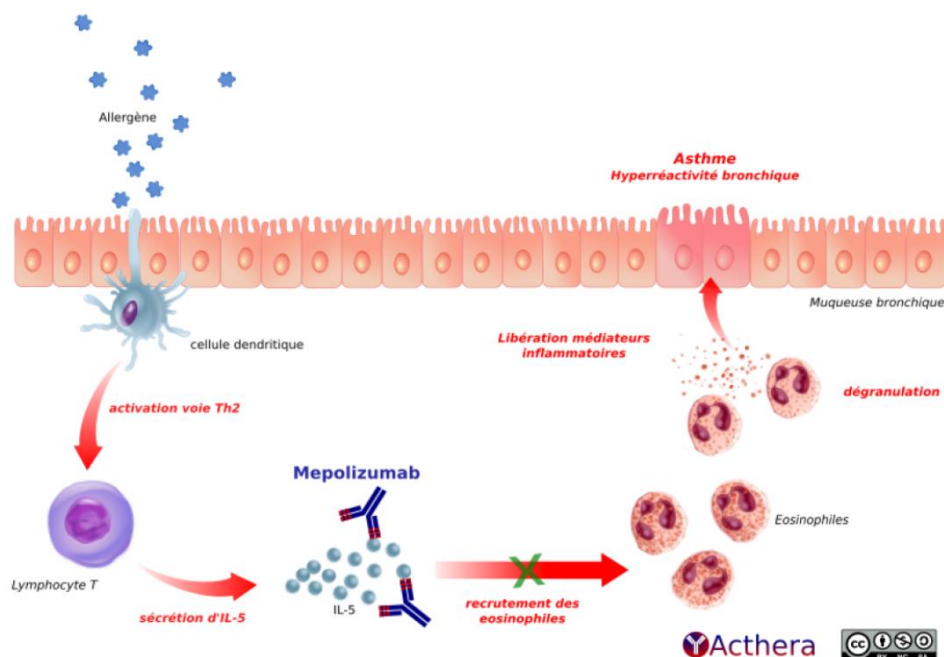
Le mépolizumab (Nucala®) et le benralizumab (Fasenra®) sont deux anticorps monoclonaux humanisés permettant d'inhiber l'activité de l'interleukine 5 (IL-5) : le



premier cible directement l'IL-5 tandis (**Figure 50**) que le second se fixe à une sous-unité du récepteur à l'IL-5 (sous unité alpha) à la surface des éosinophiles et des basophiles. L'interleukine 5 agissant sur l'activation et la durée de vie des éosinophiles, ces deux anticorps monoclonaux permettent ainsi de réduire leur production et de diminuer leur durée de vie. A noter que le fragment Fc du benralizumab est reconnu par les cellules NK du système immunitaire (**Figure 51**) : de cette façon, le benralizumab permet de conduire à l'apoptose des éosinophiles et des basophiles qu'il cible par les cellules NK (mécanisme de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps ADCC).

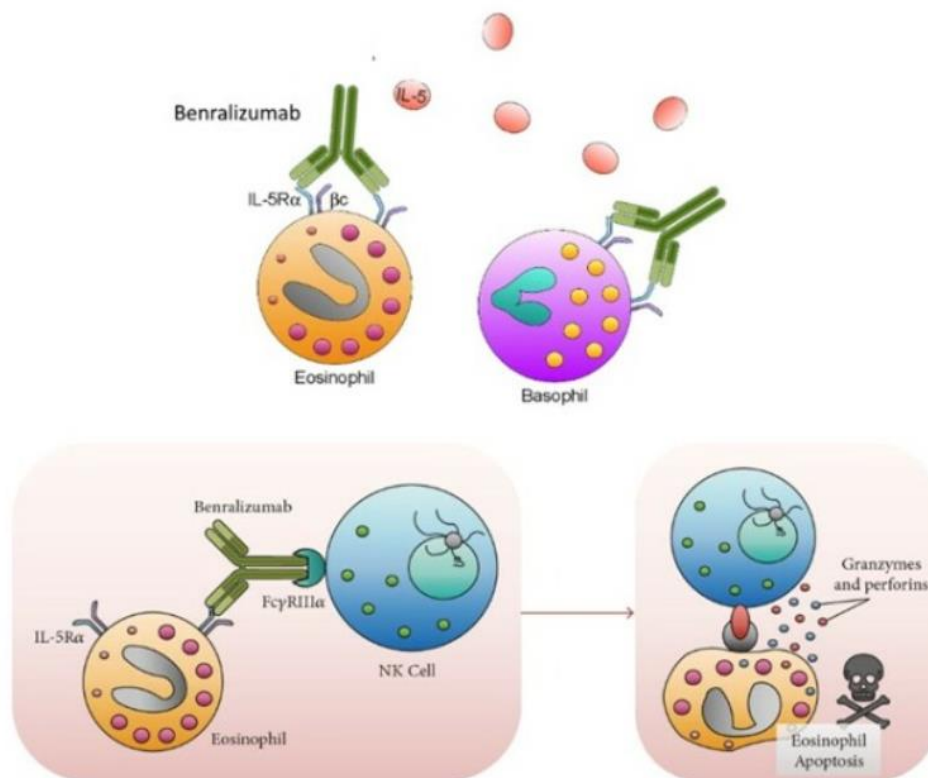
Ces deux anticorps monoclonaux sont utilisés dans la prise en charge de l'asthme sévère réfractaire à éosinophile : ils ne concernent donc que les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé malgré la prise de corticoïdes inhalés à forte dose et de  $\beta_2$ -mimétique à longue durée d'action. A noter que le benralizumab n'est indiqué que chez l'adulte tandis que le mepolizumab peut être utilisé chez l'enfant, à partir de 6 ans. Leur mécanisme d'action conduit à diminuer l'hyperréactivité bronchique.

Ces traitements sont destinés à être pris au long cours, à raison d'une injection sous-cutanée de 30 mg de benralizumab ou 100 mg de mepolizumab toutes les quatre semaines chez l'adulte (40 mg de mepolizumab chez l'enfant). Pour le benralizumab, les injections seront espacées de huit semaines après les trois premières injections. La prescription de ces traitements, réservée aux spécialistes en pneumologie ou en allergologie, doit être réévaluée chaque année en fonction du contrôle de la maladie (établi selon la fréquence des exacerbations). Parmi les effets secondaires possibles, une réaction au point d'injection ainsi qu'un syndrome pseudo-grippal peuvent être ressentis. Des cas de pharyngites ont également été rapportés après l'injection de benralizumab.



**Figure 50 : Mécanisme d'action du mepolizumab selon (245)**





**Figure 51 : Mécanisme d'action du benralizumab selon (245)**

#### 4.6.3. Photothérapie

Il est désormais admis que les symptômes de la dermatite atopique diminuent lors d'une exposition au soleil prolongé (période estivale). La photothérapie peut ainsi trouver sa place dans l'arsenal thérapeutique de la dermatite atopique, en utilisant les rayons ultraviolets A (UVA) et/ou B (UVB), lorsque la corticothérapie locale et les traitements immunosuppresseurs systémiques n'ont pas été concluants.

Parmi les rayons utilisés, les UVA (dont les longueurs d'onde sont comprises entre 340 et 400 nm) permettent de diminuer la production de différentes cytokines pro-inflammatoires (IL-5, IL-13, IL-31). Un spectre étroit d'UVB peut également être utilisé (longueurs d'onde comprises entre 311 et 313 nm) : en plus de réduire l'inflammation cutanée (action anti-inflammatoire et immunosuppressive), les UVB possède une action anti-microbienne sur le staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*), parfois présent au niveau des lésions cutanées.

La photothérapie nécessite l'avis d'un dermatologue et présente de nombreuses contraintes : les séances se déroulent tous les deux ou trois jours (jusqu'à cinq séances par semaine) pendant deux à trois mois (soit entre vingt et trente séances au total) afin d'optimiser le traitement. La disponibilité du patient conditionne donc en grande partie l'accès à la photothérapie (en sachant que les séances ne durent que quelques minutes). Les doses d'ultraviolets administrées à chaque séance dépendent du phototype de patient mais également de l'étendue des lésions et du retentissement psychologique de celle-ci pour le patient. Ces doses peuvent être augmentées au fur et à mesure de l'avancée des séances.



A noter que l'utilisation d'UVA (puvathérapie) nécessite l'administration préalable de méthoxsalène (Méladinine®), un agent photosensibilisant qui s'accumule dans les cellules épidermiques. Un délai d'au moins deux heures est nécessaire entre la prise de méthoxsalène et la séance d'irradiation.

Dès la prise de méthoxsalène et après les séances, l'exposition au soleil devra être réduite à son minimum, durant au moins 12 heures : protection solaire avec un écran total, lunettes de soleil filtrant les UVA et les UVB, vêtements longs et protecteurs. De même, l'exposition aux ultraviolets artificiels (comme les lampes de bronzage) est formellement déconseillée. Aucun produit (médicaments topiques ou cosmétiques) ne devra être appliqué sur le corps avant une séance.

Des lunettes spécifiques et des vêtements protégeant les parties intimes sont également portées au cours des séances de photothérapie (afin de prévenir l'apparition de cataractes, notamment en cas d'utilisation d'UVA) (**Figure 52**).

Les séances de photothérapie peuvent conduire à des érythèmes, des brûlures, des démangeaisons ou une sécheresse cutanée (possibilité d'appliquer une crème hydratante après les séances). Sur le long terme, la photothérapie peut induire un vieillissement accéléré du cristallin (d'où la protection nécessaire lors des séances) et de la peau. Il existe également un risque non négligeable de cancers cutanés : c'est pourquoi le nombre de séances est limité à 30 par an (et 200 séances maximum au cours de la vie du patient). A noter que la photothérapie est prise en charge par la Sécurité Sociale sur demande préalable (248,249).

Le laboratoire URGO commercialise un dispositif de photothérapie intranasale disponible en pharmacie pour la prise en charge de la rhinite allergique. Le dispositif (**Figure 53**) émet de la lumière rouge (à 660 nm) qui limite la libération de l'histamine, ainsi qu'une lumière infrarouge (à 940 nm) dégagant de la chaleur permettant un effet anti-inflammatoire. Le dispositif promet une diminution des symptômes grâce à une utilisation quotidienne (trois minutes, deux fois par jour) soit en prévention (commencer deux à trois semaines avant l'exposition) ou comme traitement de la crise (250). Si l'intérêt thérapeutique de la photothérapie est grandissant, les études sont aujourd'hui trop peu nombreuses pour en tirer des conclusions quant à leur réelle efficacité.



**Figure 52 : Cabine de photothérapie (248)**



**Figure 53 : Dispositif de photothérapie intranasale Humer® Stop Allergies (250)**



#### 4.6.4. Phytothérapie

Même si elles ne sont pas nombreuses, différentes plantes peuvent présenter des bienfaits en cas d'allergie. Dès lors, la phytothérapie peut se révéler utile en soutien et en complément des traitements allopathiques classiques : elle permet le plus souvent de prendre en charge le terrain allergique de façon à prévenir l'apparition des symptômes.

Le plantain lancéolé (*Plantago lanceolata*) est l'une des références phytothérapeutiques dans la prise en charge des allergies. Paradoxalement, ses pollens ont un pouvoir allergisant non négligeable tandis que la plante entière possède des propriétés antihistaminiques et anti-inflammatoires, en inhibant notamment la dégranulation mastocytaire. Les feuilles peuvent être frottées directement sur la peau en cas de piqûres d'insectes par exemple. Le plantain peut également être utilisé en tisane, dans la prise en charge de la rhinite allergique, à raison de deux cuillères à café dans 150 mL d'eau bouillante : l'infusion obtenue doit être filtrée avant d'être utilisée (deux à trois tasses par jour). A noter que le plantain lancéolé est retrouvé dans le collyre anti-irritation Sensivision®.

Le plantain lancéolé peut être associé aux feuilles de cassis (*Ribes nigrum*) qui contiennent principalement des flavonoïdes aux effets anti-inflammatoires (cortisone-like), antihistaminiques, analgésiques et diurétiques. Les feuilles de cassis peuvent être infusées dans 250 mL d'eau (pour 10 à 12 g de feuilles) à boire tout au long de la journée. A noter que le bourgeon de cassis est également utilisé en gemmothérapie pour la prise en charge des allergies respiratoires.

L'euphrase (*Euphrasia officinalis*) est également utilisée depuis plusieurs centaines d'années pour son action calmante et apaisante en cas de conjonctivite ou de rhinite allergique. La plante peut être infusée (20 à 30 g de parties aériennes par litre d'eau) afin de réaliser des lavements nasaux après filtration ou compresses apaisantes oculaires dans le but de soulager les démangeaisons d'une conjonctivite (Collyre Euphrasia® des laboratoires Weleda). La même action apaisante oculaire peut être obtenue avec un hydrolysât de bleuet (*Centaurea cyanus*) commercialisé par plusieurs laboratoires (Optigem®, Gouttes bleues®).

Enfin, parmi les plantes à propriétés anti-allergiques, les parties aériennes d'ortie (*Urtica dioica*) peuvent aussi être utilisées. En effet, elles possèdent une action anti-inflammatoire et anti-allergique par inhibition de la cascade de l'acide arachidonique (conduisant à une diminution de la synthèse de prostaglandine) mais aussi diurétique ou analgésique. Les parties aériennes peuvent être utilisées sous forme de gélules de poudre (3 à 5 g par jour) ou en infusion (environ 5 g pour 250 mL d'eau). Il ne faut pas confondre l'usage des parties aériennes avec celui de la racine d'ortie, qui possède des propriétés bénéfiques sur l'hypertrophie de la prostate.

Ainsi, la phytothérapie peut trouver sa place dans l'arsenal thérapeutique de la prise en charge des allergies légères à modérées. Elle permet notamment une approche complémentaire en prenant en charge les symptômes de la maladie mais également le terrain de celle-ci (de façon à agir sur les causes).



#### 4.6.5. Aromathérapie

De nombreuses huiles essentielles peuvent être utilisées dans la prise en charge des allergies, notamment respiratoires ou cutanées. Il convient toutefois de rester prudent et de limiter l'automédication sans l'avis d'un professionnel : en effet, les huiles essentielles peuvent s'avérer allergisantes ! Un test de tolérance doit être réalisé dans le creux du bras et observer l'apparition de rougeur. De même, certaines huiles (aux propriétés mucolytiques et expectorantes) sont contre-indiquées chez l'asthmatique.

L'une des principales huiles essentielles utilisée dans la prise en charge de la rhinite allergique est celle d'estragon (*Artemisia dracunculus*). Cette huile essentielle (parties aériennes fleuries) contient notamment du méthyl-chavicol, un puissant régulateur de l'inflammation, ainsi que différents monoterpènes permettant une action décongestionnante, ainsi qu'un effet cortisone-like. L'huile essentielle d'estragon est très irritante et doit toujours être diluée avant utilisation. Elle ne doit pas être utilisée chez l'enfant de moins de 6 ans, la femme enceinte ou allaitante ainsi que chez les patients sous traitement anti-coagulant.

L'huile essentielle de fleurs de camomille allemande, ou matricaire (*Matricaria recutita*), est également incontournable en allergologie respiratoire. Elle présente des propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et décongestionnantes. Ainsi, elle permet de lutter contre les démangeaisons et les irritations d'origine allergique (action apaisante). Cette huile essentielle de couleur bleue ne doit pas être utilisée chez l'enfant de moins de 6 ans, la femme enceinte ou allaitante ainsi qu'en cas d'antécédents de cancers hormonodépendants (propriétés oestrogène-like). Elle est également photosensibilisante.

L'huile essentielle d'écorce de katafray (*Cedrelopsis grevei*) contient des sesquiterpènes régulateurs de la libération d'histamine et conduisant à la réparation de la barrière cutanée. Cette huile essentielle a donc un intérêt dans la dermatite atopique mais également lors de piqûres d'insectes (action antalgique). L'huile essentielle de Katafray est réservée à l'adulte et doit être systématiquement diluée (fortement irritante et allergisante).

L'huile essentielle de sommités fleuries de tanaïsie annuelle (*Tanacetum annuum*) est l'une des huiles essentielles aux propriétés antihistaminiques et anti-inflammatoires les plus puissantes grâce au chamazulène (sesquiterpène) qu'elle contient. Elle n'est utilisée que diluée en usage externe dès l'âge de 6 ans, en cas de rhinite allergique ou d'allergie cutanée. Les femmes enceintes ou allaitantes ainsi que les épileptiques ou les patients ayant des antécédents de cancers hormonodépendants doivent se passer de cette huile essentielle.

Parmi les huiles végétales pouvant être utilisées comme base de dilution pour les huiles essentielles, celle de nigelle (*Nigella sativa*) contient une substance aux propriétés antihistaminiques et bronchodilatatrices (la nigellone). Ses propriétés anti-inflammatoires permettent d'envisager une synergie par voie sublinguale avec les huiles essentielles précitées : 2 mL d'huiles essentielles d'estragon, de matricaire et de katafray à diluer dans 20 mL d'huile végétale de nigelle. Le mélange peut être pris après chaque repas à raison de 3 gouttes sous la langue dès l'apparition des symptômes de rhinite allergique (maximum un mois de traitement continu).



En cas d'allergie cutanée, un mélange utilisant de l'huile végétale d'abricot (*Prunus armeniaca*, à partir de l'amande contenue dans le noyau) peut être utilisé : les phytostérols qu'elle contient permettent de restaurer la fonction barrière de la peau et de l'hydrater. Elle peut servir de base pour la dilution de l'huile essentielle de tanaïs annuelle, à appliquer par voie cutanée au niveau des lésions (en cas d'allergie cutanée) ou à la face interne des poignets (en cas de rhinite allergique).

De nombreuses spécialités d'aromathérapie sont également proposées par différents laboratoires : sprays nasaux, capsules ou sirops. Il convient de rester vigilant quant à l'utilisation des huiles essentielles, qui nécessite le plus souvent une formation complémentaire. Le pharmacien se doit d'être le garant de la sécurité des huiles essentielles qu'il délivre mais aussi d'apporter une réponse personnalisée à chaque patient : la tendance des produits naturels auprès des patients ne suppose pas qu'il n'existe aucun risque lors de l'utilisation d'huiles essentielles. Enfin, il convient de rappeler que l'aromathérapie n'a pas vocation à remplacer les traitements allopathiques : elle peut être utilisée en prévention ou en traitement de symptômes légers mais elle ne se suffit pas à elle-même pour des manifestations plus importantes.

#### 4.7. Immunothérapie allergénique, ou désensibilisation

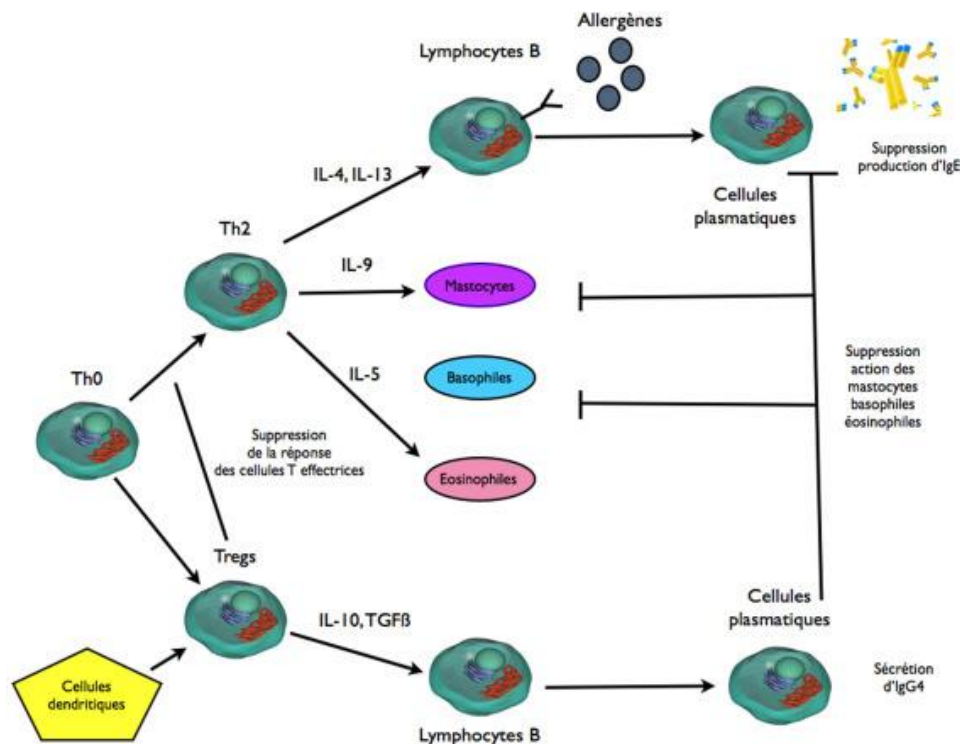
La désensibilisation, appelée immunothérapie allergénique, vise à modifier la réponse du système immunitaire face à un allergène de façon à induire une tolérance vis-à-vis de cet allergène.

Lors de la phase de sensibilisation, l'allergène est pris en charge par les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) de façon à ce que les lymphocytes Th2 (pro-inflammatoires) permettent la production d'IgE spécifiques dudit allergène par un lymphocyte B se transformant en plasmocyte. Ces IgE se fixent ensuite sur les mastocytes.

A l'inverse, lors de l'induction d'une tolérance, ce sont des lymphocytes T régulateurs (Treg) qui permettent, après présentation par les CPA, la production d'immunoglobulines de type G (IgG) par les lymphocytes B. Ces IgG ont une fonction protectrice vis-à-vis de l'antigène présenté par les CPA. Ces lymphocytes T régulateurs permettent également d'inhiber la prolifération d'autres lymphocytes T, tels que les lymphocytes Th2.

Dès lors, le but de l'immunothérapie allergénique est de solliciter les lymphocytes T de façon à ce qu'ils régulent négativement l'action des lymphocytes Th2 pro-inflammatoires et donc permettre le passage d'un état atopique (fabrication excessive d'IgE en réponse à un allergène) vers un état de tolérance que l'on peut considérer comme un état de non-réponse immunitaire (**Figure 54**).





**Figure 54 : Mécanisme d'action de l'immunothérapie allergénique selon (251)**

Afin d'atteindre un état de tolérance immunitaire, l'immunothérapie allergénique consiste à administrer des doses croissantes d'allergènes de façon progressive. Les extraits d'allergènes peuvent être administrés par voie épicutanée, sublinguale ou orale. Ainsi, à la fin du protocole d'immunothérapie allergénique (en moyenne 5 ans), le but est d'atteindre une rémission de la maladie .

L'immunothérapie allergénique peut être proposée en cas d'allergies respiratoires, notamment aux graminées (Poacées) ou aux acariens. Elle peut également être proposée lors d'allergie alimentaire vraie démontrée (médiée par les IgE) lorsqu'il existe un retentissement majeur sur la qualité de vie du patient ou lorsque l'éviction est à risque d'erreur.

Enfin, lors d'allergies graves aux venins d'hyménoptères (guêpes ou abeilles), l'immunothérapie allergénique peut trouver son intérêt puisque l'éviction de l'allergène ne dépend pas du patient. En effet, après une piqûre par un hyménoptère, un œdème douloureux et prurigineux peut apparaître et persister plus ou moins longtemps (quelques heures à plusieurs jours). Parfois, les réactions sont plus sévères avec l'apparition d'un urticaire généralisé, d'une gêne respiratoire, de troubles digestifs (douleurs, nausées, vomissements), d'un œdème de Quincke ou même d'un malaise ou d'une perte de connaissance avec hypotension. Dans ce cas, et après confirmation du diagnostic avec la réalisation de tests cutanés (au moins un mois après l'incident), une immunothérapie allergénique peut être envisagée : elle est possible pour le venin d'abeille (*Apis mellifera*) et de différentes guêpes (*Vespula vulgaris* ou *Polistes dominula*). A noter qu'une allergie grave aux venins d'hyménoptères doit toujours conduire à la prescription d'une trousse d'urgence composée d'au moins un antihistaminique et un stylo auto-injecteur d'adrénaline (252).



Qu'importe l'allergène face auquel l'immunothérapie allergénique est envisagée, celle-ci est contre-indiquée en cas de déficit immunitaire (maladies auto-immunes, traitements immunosuppresseurs, cancer...), en cas de grossesse mais également en cas d'asthme sévère et mal contrôlé (risque d'exacerbations). C'est également le cas pour les patients prenant des  $\beta$ -bloquants ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (contre-indication relative du fait d'un risque majoré de réactions graves).

#### 4.7.1. Voie sublinguale

Parmi les allergènes ciblés par l'immunothérapie allergénique par voie orale, deux spécialités (**Figures 55**) sont disponibles en pharmacie dans la prise en charge des allergies aux pollens de graminées (Poacées) :

- Grazax® contient un extrait allergénique standardisé de pollen de phléole des prés (*Phleum pratense*).
- Oralair® contient des extraits allergéniques standardisés de pollen de plusieurs graminées (Poacées) : le dactyle aggloméré (*Dactylis glomerata*), la flouve odorante (*Anthoxanthum odoratum*), l'ivraie vivace (*Lolium perenne*), le pâturin des prés (*Poa pratensis*) et la fléole des prés (*Phleum pratense*).

Ces spécialités se présentent sous la forme de lyophilisat à déposer sous la langue. La déglutition doit être évitée dans la minute suivant la prise du médicament. De même, aucune nourriture ni boisson ne doivent être prises dans les cinq minutes.

Il est recommandé d'initier ces traitements au moins quatre mois avant le début de la saison pollinique afin d'observer une efficacité maximale. Le traitement est ensuite pris quotidiennement jusqu'à la fin de la saison pollinique, avant d'être renouvelé chaque année durant 3 à 5 ans. A noter que la première prise de Grazax® devra se faire sous surveillance médicale d'au moins trente minutes afin de prévenir d'éventuels effets indésirables. Pour Oralair®, la surveillance médicale n'est pas obligatoire mais la phase d'initiation se déroule sur trois jours, avec une augmentation progressive des doses : un comprimé dosé à 100 IR le premier jour, deux comprimés dosés à 100 IR le deuxième puis un comprimé dosé à 300 IR à partir du troisième jour. Ces deux spécialités peuvent être utilisées chez l'enfant à partir de 5 ans dès lors que le médecin est formé à l'immunothérapie allergénique.

L'unité IR (indice de réactivité) est définie par le laboratoire fabricant STALLERGENES pour mesurer l'allergénicité d'un extrait allergénique. D'après le laboratoire, un extrait allergénique titre 100 IR/mL lorsqu'il provoque une papule de 7 mm de diamètre lors d'un prick-test à l'aide d'une lancette standardisée, chez trente sujets sensibilisés à cet allergène.

Une troisième spécialité est disponible en pharmacie : Acarizax®. Celle-ci est indiquée dans la prise en charge de la rhinite allergique (à partir de 12 ans) ou de l'asthme allergique (chez l'adulte) lorsqu'une sensibilisation aux acariens a été démontrée (prick-test et/ou IgE spécifiques). Acarizax® (**Figures 55**) contient un extrait allergénique standardisé d'acariens de la poussière de maison (*Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae*). Le premier comprimé lyophilisé devra également être pris sous surveillance médicale pendant au moins trente minutes afin de surveiller l'apparition d'effets indésirables.



Les principaux effets indésirables de ces traitements consistent en l'apparition de symptômes allergiques, le plus souvent locaux et légers, dans les premiers jours de traitement. Il s'agit d'une réaction normale puisque ces spécialités contiennent les allergènes face auxquels une tolérance immunitaire est recherchée.



**Figures 55 : Spécialités d'immunothérapie allergénique disponibles en pharmacie (253–255)**

Différentes méta-analyses ont démontré l'efficacité de l'immunothérapie sublinguale dans le traitement de la rhinite, de la conjonctivite et de l'asthme allergiques quant à la diminution des symptômes cliniques ressentis par les patients mais également quant à la consommation médicamenteuse (256).

L'immunothérapie allergénique par voie sublinguale est également utilisée dans le cas des allergènes préparés spécialement pour les individus (APSI). En France, deux laboratoires, ALK et STALLERGENES, fournissent des extraits allergéniques pouvant être utilisés dans le traitement ou le diagnostic des allergies respiratoires. Comme leur nom l'indique, les APSI sont prescrits par un allergologue pour un patient donné : il s'agit d'un traitement individuel et personnalisé.

Le spécialiste émet donc une ordonnance à destination du patient. A noter que les APSI ont un statut particulier puisqu'ils ne sont pas considérés comme des médicaments (ils ne possèdent pas d'AMM). Ainsi, la délivrance de ces extraits allergéniques ne passe pas par la pharmacie (**Figure 56**) : le patient envoie son ordonnance au laboratoire fabricant, qui prépare spécifiquement pour lui les extraits allergéniques prescrits par le spécialiste. Plusieurs vérifications et contrôles de ces extraits sont effectués avant d'être livrés directement chez le patient, qui devra stocker ses APSI au réfrigérateur (en +2 et +8°C).



**Figure 56 : Exemple de la chaîne de production d'APSI par le laboratoire ALK, de la réception de l'ordonnance à la livraison chez le patient.**



Les extraits allergéniques proposés par les deux laboratoires sont des solutions glycérolées dosées à 10, 100 ou 300 IR/mL. Les différentes concentrations permettent une administration croissante des doses et adaptée à la réactivité de chaque individu (**Figure 57**) : cette administration croissante se déroule sur une phase d'initiation d'une à deux semaines avant d'atteindre la phase d'entretien à une dose quotidienne de 300 IR. Ces extraits peuvent contenir des allergènes provenant d'acariens, de différents pollens mais également de moisissures ou de phanères d'animaux (257). Pour les allergies saisonnières, il est recommandé de débiter le traitement trois mois avant le début estimé de la saison pollinique puis de poursuivre le traitement jusqu'à la fin de la saison. Pour les allergies perannuelles, le traitement doit être maintenu toute l'année.

Jour	Flacon (concentration)	Nombre de doses (pressions)	Dose (IR)
J1	10 IR/mL (disque bleu)	1	2
J2		2	4
J3		3	6
J4		4	8
J5		5	10
J6	100 IR/mL (disque rouge)	1	20
J7		2	40
J8		3	60
J9	300 IR/mL (disque violet)	1	60
J10		2	120
J11		3	180
J12		4	240
J13		5	300

**Figure 57 : Exemple d'une alternative possible d'une phase initiale des extraits STALORAL® du laboratoire STALLERGENES.**

Comme pour les spécialités disponibles en pharmacie, les APSI doivent être administrés par voie sublinguale, durant deux minutes, en dehors de toute prise de nourriture ou de boisson (attendre au moins cinq minutes après la prise d'un APSI). En cas d'oubli d'une dose, il ne faut pas doubler la dose afin de compenser la dose oubliée. Ils présentent les mêmes effets indésirables ainsi que les mêmes contre-indications que les spécialités disponibles en pharmacie.

Le traitement étant totalement personnalisable par le spécialiste en fonction du patient, des mélanges d'allergènes sont possibles. Ainsi, le spécialiste prescrit les allergènes sur ordonnance fournis par les laboratoires (**Figure 58**) en sachant que tous les extraits allergéniques disponibles n'ont pas systématiquement fait l'objet d'étude clinique : pour certains il n'y a pas ou peu d'informations concernant l'efficacité et la sécurité de leur utilisation comme traitement d'immunothérapie allergénique (258).



STALLERGENES SAS est amené à effectuer des traitements de données à caractère personnel vous concernant pour la durée nécessaire à la finalité, à savoir (i) la délivrance et la facturation de votre traitement APSI (ii) répondre à vos demandes et interrogations. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement, d'opposition, de limitation et de portabilité de vos données. Vous disposez également du droit de définir le sort de vos données personnelles post-mortem. Ces droits peuvent être exercés en contactant notre Délégué à la Protection des Données par email : [dpo@stallergenes.com](mailto:dpo@stallergenes.com) ou par courrier postal à STALLERGENES SAS, DPO, 4 rue Alois de Touquville - 92100 ANTONY. Vous disposez également de la liberté d'introduire une réclamation, si nécessaire, auprès de la CNIL. Pour en savoir plus sur notre politique de confidentialité, rendez-vous sur l'espace Patient de notre site Stallergenes Green à l'adresse <https://www.ordozzy.com/app/users/patient/politique-de-confidentialite/> Patient.pdf

**ORDO  
IZZY**

DE 8 H 30 À 18 H -  
SERVICE PATIENTS  
☎ 01 55 59 20 60  
[ordozzy@stallergenesgreen.com](mailto:ordozzy@stallergenesgreen.com)



## ORDONNANCE A.P.S.I

Allergènes Préparés Spécialement pour un seul individu  
(Article L. 4211-6 du Code de la Santé Publique)

**Bénéficiaire des soins**

Nom : \_\_\_\_\_

Prénom : \_\_\_\_\_

Date de naissance : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Adresse : \_\_\_\_\_

Code postal : \_\_\_\_ Ville : \_\_\_\_\_

☐ Je consens à indiquer mon numéro de téléphone mobile et mon adresse mail\* :

☎ \_\_\_\_\_

@ \_\_\_\_\_

Nom (si différent) : \_\_\_\_\_

Adresse de livraison (si différente) : \_\_\_\_\_

Code postal : \_\_\_\_ Ville : \_\_\_\_\_

En cas de renouvellement coller ici  
l'étiquette disponible  
sur votre bon de livraison.

SITE DE SUIVI ORDO IZZY  
[www.ordozzy.com](http://www.ordozzy.com)



Site sécurisé pour déposer votre ordonnance, vos documents de  
matériel et de sécurité sociale et pour suivre votre livraison

\* Afin de recevoir de la part de Stallergenes Green des informations concernant le traitement de mon ordonnance, la livraison de mon traitement et le site Ordo IZZY.

Année de traitement : 1<sup>ère</sup> ☐ 2<sup>ème</sup> ☐ 3<sup>ème</sup> ☐ 4<sup>ème</sup> et plus ☐

☐ Prescription dans le cadre d'une Affection de Longue Durée (ALD)

1 <sup>ÈRE</sup> PRÉPARATION				2 <sup>ÈME</sup> PRÉPARATION			
ALLERGÈNES PRESCRITS				ALLERGÈNES PRESCRITS			
_____				_____			
_____				_____			
_____				_____			

Se référer au catalogue reprenant les références et concentrations disponibles. Les mélanges autres que ceux indiqués ne sont pas possibles.  
**NOTER DANS CHAQUE CASE LE NOMBRE DE FLACONS DÉSIRÉS (préemption 6 mois maximum selon les références)**

Couleur capsule Unité : IR - IC/mL	bleu 10	rouge 100*	violet 300*	Couleur capsule Unité : IR - IC/mL	bleu 10	rouge 100*	violet 300*
Date de délivrance ____/____/____				Date de délivrance ____/____/____			
<input type="checkbox"/> à réception de l'ordonnance	Nombre de flacons	Nombre de flacons	Nombre de flacons	<input type="checkbox"/> à réception de l'ordonnance	Nombre de flacons	Nombre de flacons	Nombre de flacons
1 <sup>er</sup> renouvellement ____/____/____				1 <sup>er</sup> renouvellement ____/____/____			
ou dans ..... mois	Nombre de flacons	Nombre de flacons	Nombre de flacons	ou dans ..... mois	Nombre de flacons	Nombre de flacons	Nombre de flacons
2 <sup>ème</sup> renouvellement ____/____/____				2 <sup>ème</sup> renouvellement ____/____/____			
ou dans ..... mois	Nombre de flacons	Nombre de flacons	Nombre de flacons	ou dans ..... mois	Nombre de flacons	Nombre de flacons	Nombre de flacons

☐ \* Je confirme la concentration à 300IR/mL ou 100IR-IC/mL seule ☐ \* Je confirme la concentration à 300IR/mL ou 100IR-IC/mL seule

COMMENTAIRES	CACHET DU MÉDECIN	SIGNATURE DU MÉDECIN
_____	_____	Date : ____/____/____

L'ordonnance est valable 1 an


VOLET N°2 : EXEMPLAIRE À CONSERVER PAR LE PATIENT

**Figure 58 : Exemple d'ordonnance fourni par le laboratoire STALLERGENES.**



Il n'est pas rare que des patients mal informés se présentent à la pharmacie avec l'une de ces ordonnances. Même si ces extraits allergéniques ne sont pas disponibles en pharmacie, il est nécessaire pour le pharmacien de connaître le principe de ces APSI afin de répondre aux éventuels questionnements des patients.

Le laboratoire STALLERGENES met d'ailleurs des brochures d'informations à destination des patients et des enfants (brochures spécifiques adaptées aux plus jeunes) sur son site internet, aussi bien sur l'immunothérapie allergénique que sur les différents allergènes possibles (**Figure 59**).




## PLAN ANTI-ACARIENS

La bonne nouvelle, c'est que tu peux m'interdire d'entrer sur ton territoire. Rassure-toi, pour ça, tu n'auras pas besoin de déménager au Pérou, en haut du Machu Picchu. Par contre, tu auras peut-être besoin de l'aide de tes parents.

La première partie de ton plan anti-acariens s'appelle **L'OPÉRATION ÉVICTION !**

Ce que ça veut dire ? C'est qu'il faut m'éviter **à tout prix**. Ces quelques mesures me feront fuir :

- 🌿 Règle le thermostat de ta chambre à **18 degrés**.
- 🌿 Installe un **déshumidificateur** pour diminuer le niveau d'humidité.
- 🌿 Met des **housses anti-acariens** sur ton matelas et tes oreillers, comme ça, je resterai chez moi sans te déranger.
- 🌿 **Aère** ta chambre régulièrement si l'air est froid et sec dehors.
- 🌿 Lave tes draps souvent.




- 🌿 Passe l'aspirateur avec un filtre spécial anti-acariens (HEPA 13 ou 14).
- 🌿 Évite de mettre un tapis ou trop de peluches dans ta chambre. Souviens-toi, **partout où il y a de la poussière, il y a des acariens**.
- 🌿 Lave tes peluches ou mets les au réfrigérateur
- 🌿 Range tes affaires dans des placards et ferme bien les portes.

### SAIS-TU...

Je sais, c'est un peu ennuyeux toutes ces corvées pour me chasser ! Alors, Je te propose de faire quelque chose de plus amusant pour te rappeler tout ce que tu viens d'apprendre sur le monde des acariens. Retrouve dans la grille tous les mots de la liste ! Les lettres restantes te permettront de découvrir deux mots cachés.

E	D	U	T	I	L	O	S	C	L
S	N	E	I	R	A	C	A	O	I
U	B	I	S	I	P	A	T	I	T
E	S	P	E	L	U	C	H	E	N
R	U	E	T	A	R	I	P	S	A
L	E	I	G	R	E	L	L	A	N
N	E	Z	D	T	C	H	A	T	N
E	R	E	I	L	C	U	O	B	T
T	R	A	I	T	E	M	E	N	T
A	L	L	E	R	G	E	N	E	S



LIT  
NEZ  
CHAT  
TAPIS  
PELUCHE  
ACARIENS  
ALLERGIE  
BOUCLIER  
SOLITUDE  
ALLERGENES  
TRAITEMENT  
ASPIRATEUR

Réponse : Les deux mots cachés sont Bidule et Contaminants.

On en arrive à la deuxième partie du plan :

### LES TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES.

Quand l'allergie pointe le bout de son nez, **il faut traiter les symptômes** ! Et à chaque bobo son remède :

- 🌿 Des gouttes pour stopper les picotements dans les yeux.
- 🌿 Le comprimé antihistaminique pour faire cesser les éternuements et autres symptômes de l'allergie.
- 🌿 Le spray dans la gorge pour mieux respirer.

9

**Figure 59 : Extrait de la brochure “Bidule l’acarien” destinée à l’enfant, par le laboratoire STALLERGENES**



#### 4.7.2. Voie sous-cutanée

L'immunothérapie allergénique par injection sous-cutanée concerne principalement les protocoles accélérés ("ultra-rush") de désensibilisation aux venins d'hyménoptères. Il est au préalable nécessaire d'identifier quel(s) insecte(s) peut(vent) conduire, chez le patient, à une réaction allergique sévère : le bilan allergologique doit donc avoir été réalisé avec rigueur afin d'éviter tout protocole inutile.

Les protocoles d'ultra-rush se déroulent en deux phases : une première phase d'initiation, obligatoirement réalisée en milieu hospitalier (du fait d'un risque de réaction potentiellement sévère), puis une seconde phase de maintenance pouvant être réalisée en cabinet de ville. La première phase est donc une phase d'initiation : elle se déroule en général en trois séances, à l'hôpital, sous perfusion et sous surveillance :

- La première séance (J1) comporte six injections de venin à doses croissantes de façon à obtenir une dose totale cumulée correspondant à une piqûre par un hyménoptère (soit 100 µg de venin). La séance dure environ trois heures, auxquelles s'ajoutent le temps de surveillance (environ autant de temps).
- La deuxième séance (J15) comporte deux injections de venin : il s'agit alors de deux injections à doses égales (50 µg chacune).
- La troisième injection (J45) ne comporte qu'une seule injection (100 µg de venin). Il s'agit de la dernière séance se déroulant obligatoirement à l'hôpital.

En amont de ces séances, il est parfois prescrit des antihistaminiques à fortes doses (bien au-delà des posologies habituelles) de façon à limiter au maximum l'apparition d'une réaction indésirable. Les antihistaminiques n'interférant pas dans le mécanisme d'induction de la tolérance immunitaire, ils ne modifient pas les résultats : on cherche simplement à ce que le patient "ne réagisse pas" à l'injection des doses de venin. A noter également que le protocole peut varier en fonction du médecin et de l'histoire du patient : l'avantage de ce protocole d'ultra-rush permet d'obtenir une dose fixe en volume et en concentration pour débiter la phase de maintenance en six semaines.

Une fois cette phase d'initiation terminée, la phase de maintenance débute à raison d'une injection de 100 µg de venin tous les mois durant généralement une année. Cette phase ne se déroule plus obligatoirement à l'hôpital et la surveillance est réduite à 30 minutes. A la fin de la première année de traitement, un bilan est réalisé (contrôle cutané et dosage d'IgE) de façon à évaluer la diminution de la sensibilité. Les injections sont alors espacées de six semaines jusqu'à atteindre au moins cinq ans de traitement. Les injections peuvent parfois être espacées de huit semaines à partir de la fin de la deuxième année de traitement. Un nouveau contrôle est réalisé à la fin de la cinquième année (ainsi qu'un contrôle intermédiaire à trois ans) : en fonction des résultats, le protocole d'immunothérapie pourra prendre fin ou être prolongé selon l'avis du spécialiste. A l'issue du protocole, plus de 80% de patients restent protégés.



#### 4.7.3. Voie orale

L'immunothérapie allergénique par voie orale est principalement utilisée dans le traitement des allergies alimentaires. Comme pour les voies sublinguales et sous-cutanées, les protocoles s'organisent en deux phases : une première phase d'initiation avec augmentation progressive des doses allergènes ingérées, puis une seconde phase d'entretien.

Afin de pouvoir réaliser ces protocoles d'immunothérapie allergénique, il est également nécessaire de connaître la dose réactive, c'est à dire la dose qui produit les symptômes lors de son ingestion : cette dose est le plus souvent appréciée lors de diagnostic de provocation orale (TPO) permettant d'affirmer l'étiologie allergique de la réaction.

La phase d'initiation peut prendre plusieurs semaines, avec une augmentation progressive des doses quotidiennes d'allergènes avant d'atteindre la phase d'entretien à doses constantes (ingestion de l'allergène deux à trois fois par semaine durant plusieurs mois).

Les protocoles d'immunothérapie allergénique par voie orale demandent une implication forte de la part du patient : ils ne sont donc proposés qu'aux patients dont leur allergie alimentaire conduit à de fortes limitations de leur qualité de vie. Du fait des réactions allergiques qu'elle peut induire, l'*European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) recommande d'initier l'immunothérapie allergénique par voie orale en milieu hospitalier (sous surveillance et sous perfusion). Elle recommande également d'initier ces protocoles chez les enfants à partir de 5 ans, en cas d'allergie au lait de vache, à l'œuf de poule, au blé ou au soja (259).

En fonction de l'allergène alimentaire responsable, l'immunothérapie peut utiliser l'aliment sous différentes formes : des madeleines industrielles peuvent être utilisées pour des protocoles visant l'allergie au lait de vache ou à l'oeuf de poule, des gâteaux apéritifs ou des bonbons pour l'allergie à l'arachide ou encore des petits beurres pour l'allergie au blé. D'une façon générale, la prise alimentaire ne doit pas se faire à jeun, ni le soir (pour contrôler l'apparition d'effets secondaires) ou avant un effort physique (risque de réaction allergique induite par l'effort).

Les bénéfices à l'issue de ces protocoles sont très variables mais ils permettent le plus souvent, *a minima*, d'augmenter le seuil de la dose réactive, ce qui permet de limiter les accidents allergiques graves.

Dans certains cas particuliers, l'immunothérapie allergénique par voie orale peut également être envisagée afin d'induire une tolérance vis-à-vis de certains médicaments. Cela peut par exemple être le cas chez des patients allergiques à l'aspirine qui nécessitent un traitement antiagrégant plaquettaire au long cours. Les protocoles suivent alors le même principe (phase d'initiation à l'hôpital puis phase de de maintenance correspondant à la prise du traitement au quotidien) (215).



Enfin, il n'est pas impossible de voir émerger différentes spécialités d'immunothérapie allergénique en pharmacie, dans les prochaines années, notamment quant à la prise en charge des allergies alimentaires. En fin d'année 2021, la Haute Autorité de Santé (HAS) a émis un avis favorable au remboursement de la spécialité Palforzia®, contenant de la poudre de graine d'*Arachis hypogea*, pour les patients allergiques à l'arachide âgés de plus de 18 ans. Cette spécialité est actuellement en essai clinique de phase III. Les résultats préliminaires sont attendus d'ici deux ans (260,261).

Ainsi, de nombreux traitements sont disponibles en pharmacie et fréquemment délivrés. D'autres traitements, et notamment les immunothérapies allergéniques, excluent le pharmacien d'officine du circuit de prise en charge. Il n'en n'est pas moins important pour le pharmacien de connaître leur principe mais également d'identifier les patients qui suivent ces protocoles souvent contraignants.

Il est également indispensable que le pharmacien s'investisse au côté du patient, de façon à pouvoir répondre à ses questions et ses doutes, d'autant plus lorsque la réussite du traitement est fortement dépendante de l'observance du traitement : si les patients peuvent joindre les spécialistes par téléphone ou par mail, le pharmacien d'officine est le seul professionnel de santé avec lequel ils peuvent échanger sans rendez-vous.

Souvent, le pharmacien est le seul professionnel que les patients côtoient durant plusieurs mois : en effet, pour les allergies les plus bénignes et sans complication (pollinose saisonnière par exemple), il n'est pas rare que le médecin ait établi une prescription renouvelable sur plusieurs mois. Ainsi, s'il ne voit pas le médecin durant la période de validité de l'ordonnance (ce qui est souvent le cas chez des patients jeunes et actifs sans traitement chronique), le patient doit toutefois se rendre tous les mois à la pharmacie pour la délivrance de son traitement.

Enfin, le rôle d'éducation du pharmacien au bon usage des traitements et des dispositifs médicaux doit être développé : les associations spécialisées, et notamment l'Association française pour la prévention des allergies (AFPRAL), indiquent une demande forte des patients quant à l'éducation thérapeutique ainsi qu'à un soutien psychologique.



## Conclusion

La place centrale du pharmacien d'officine n'est désormais plus à démontrer, d'autant plus après l'implication des pharmaciens au décours de l'épidémie de la COVID-19. En revanche, à l'heure où les allergies deviennent un problème de santé publique majeur avec un patient sur trois sujets à au moins une allergie, le pharmacien se retrouve en retrait sur ce domaine.

Dans un plan quinquennal de lutte contre les allergies (2022-2027), plusieurs allergologues et représentants de patients allergiques (notamment les principales associations) admettent que "le système de santé français est trop orienté vers le curatif, alors que l'approche préventive est la clé pour faire face au développement des allergies" (262). Étant donné que le rôle de prévention du pharmacien est renforcé depuis quelques années (entretiens pharmaceutiques, bilans de médication, dépistages, élargissement de la vaccination, bon usage des antibiotiques), il ne semble pas aberrant que son rôle puisse évoluer dans la prise en charge des allergies.

Pour ce faire, il est toutefois nécessaire pour le pharmacien d'avoir un bagage adapté : l'allergie est trop souvent considérée comme une maladie bénigne. Comme souligné dans le plan quinquennal de lutte contre les allergies, l'épidémie de COVID-19 a pourtant mis en lumière la méconnaissance des mécanismes physio-pathologiques de l'allergie à travers les nombreux questionnements quant à la vaccination des patients allergiques. Une formation parfois plus approfondie sur les mécanismes immunitaires ainsi que sur la stratégie et l'offre de dépistage de l'allergie semble nécessaire si le pharmacien veut prétendre à un rôle plus important.

Si l'on estime qu'environ quatre millions de personnes passent la porte d'une des 20842 pharmacies françaises<sup>23</sup>, les pharmaciens d'officine croisent plus d'un million de patients allergiques quotidiennement ce qui correspond en moyenne à une cinquantaine de patients allergiques dans chacune des pharmacies françaises par jour ! Cela représente une population non négligeable lorsqu'on sait que l'errance thérapeutique est d'en moyenne 7 ans, en partie due à la crise démographique médicale à laquelle nous sommes confrontés : par exemple, la région Centre-Val de Loire fait partie des cinq régions françaises les moins dotées en allergologues avec un spécialiste pour près de 100 000 habitants (tandis que la moyenne nationale est évaluée à 1/66 233).

Ainsi, la pharmacie peut se révéler être un lieu clé pour la prévention et l'accompagnement des maladies allergiques. De nombreux moyens de communications sont mis à disposition des pharmaciens (affiches, brochures à destination des patients, vidéos diffusables sur les écrans des pharmacies, etc) pour sensibiliser les patients aux maladies allergiques.

---

<sup>23</sup> Selon l'Ordre des Pharmaciens, la France comportait 20 842 pharmacies d'officine au 1<sup>er</sup> mai 2022.



L'amélioration de la coordination des professionnels de santé, notamment entre les professionnels de ville et les hospitaliers, est également une étape nécessaire pour diminuer cette errance thérapeutique. Ainsi, lorsqu'un patient se présente à la pharmacie avec des symptômes compatibles avec une allergie, il est indispensable pour le pharmacien de transmettre ses observations au médecin traitant du patient, de façon à ensuite orienter le patient vers un spécialiste en allergologie lorsqu'il est nécessaire.

Cette coopération entre professionnels de santé est d'ailleurs l'un des points clés du plan quinquennal : les spécialistes proposent de "renforcer le rôle du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient (ETP)", en lien étroit avec le médecin traitant, notamment dans la prise en charge des allergies alimentaires. Ils recommandent une formation du patient par le pharmacien à l'aide de dispositifs factices (bronchodilatateurs, chambres d'inhalation ou stylos auto-injecteurs d'adrénaline) : ces dispositifs peuvent être fournis aux pharmaciens par les laboratoires fabricants sur simple demande et peuvent être utilisés au cours des entretiens d'accompagnement pharmaceutique des patients asthmatiques. L'apprentissage du décryptage des étiquettes alimentaires peut également être une piste à développer dans l'accompagnement des patients présentant au moins une allergie alimentaire, de façon à limiter les réactions accidentelles parfois sévères.

Enfin, le pharmacien reste le professionnel du médicament et, à ce titre, il se doit d'avoir une connaissance complète sur les traitements qu'il délivre. Il existe un fort potentiel de développement de traitements anti-allergiques, que ce soit en terme d'anticorps thérapeutiques mais également au niveau de l'immunothérapie allergénique qui est aujourd'hui le seul traitement permettant une action préventive et curative : si le cas du Palforzia® (contenant de la poudre de graine d'*Arachis hypogea*) pour la prise en charge de l'allergie alimentaire à l'arachide a été évoqué, il est presque certain que d'autres spécialités seront développées dans les années à venir.

Ainsi, le pharmacien d'officine possède, aujourd'hui, toutes les clés pour s'investir dans la prise en charge des maladies allergiques qui concerneront, demain, presque chacun et chacune d'entre nous.



## **Bibliographie**

1. Van Cauwenberge P, Watelet JB, Van Zele T, Wang DY, Toskala E, Durham S, et al. Does rhinitis lead to asthma? *Rhinology*. juin 2007;45(2):112-21.
2. Admin P. Des Faits et chiffres pour comprendre l'allergie [Internet]. *Asthme et Allergies et Urticaire*. 2017 [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://asthme-allergies.org/faits-chiffres-comprendre-lallergie/>
3. Livre-blanc-allergies-respiratoires-sévères.pdf [Internet]. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <https://asthme-allergies.org/images/Livre-blanc-allergies-respiratoires-se%CC%81ve%CC%80res.pdf>
4. Johansson SGO, Hourihane J o'b, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56(9):813-24.
5. Fédération française d'allergologie, Wallaert B, Birnbaum J. *Le Grand Livres Des Allergies*. Paris: Eyrolles; 2014.
6. Lefèvre S. Physiopathologie des hypersensibilités allergiques et implications en chirurgie bucco-dentaire [Internet]. *L'Information Dentaire*. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.information-dentaire.fr/formations/physiopathologie-des-hypersensibilités-allergiques-et-implications-en-chirurgie-bucco-dentaire/>
7. MIC2012sa0209Fi.pdf [Internet]. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC2012sa0209Fi.pdf>
8. Vadas P, Wai Y, Burks W, Perelman B. Detection of peanut allergens in breast milk of lactating women. *JAMA*. 4 avr 2001;285(13):1746-8.
9. Bernard H, Ah-Leung S, Drumare MF, Feraudet-Tarisse C, Verhasselt V, Wal JM, et al. Peanut allergens are rapidly transferred in human breast milk and can prevent sensitization in mice. *Allergy*. juill 2014;69(7):888-97.
10. Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, Martin PE, Gurrin LC, Robinson MN, et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 1 oct 2010;126(4):807-13.
11. Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, Eisenberg E, Heyman E, Cohen A, et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1 juill 2010;126(1):77-82.e1.
12. Du Toit G, Foong RXM, Lack G. Prevention of food allergy – Early dietary interventions. *Allergol Int*. 1 oct 2016;65(4):370-7.
13. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, COMMITTEE ON NUTRITION, SECTION ON ALLERGY AND IMMUNOLOGY. The Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restriction, Breastfeeding, Hydrolyzed Formulas, and Timing of Introduction of Allergenic Complementary Foods. *Pediatrics*. avr 2019;143(4):e20190281.
14. Stefka AT, Feehley T, Tripathi P, Qiu J, McCoy K, Mazmanian SK, et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci*. 9 sept 2014;111(36):13145-50.
15. Aitoro R, Paparo L, Amoroso A, Di Costanzo M, Cosenza L, Granata V, et al. Gut Microbiota as a Target for Preventive and Therapeutic Intervention against Food Allergy. *Nutrients*. 28 juin 2017;9(7):672.
16. Papathoma E, Triga M, Fouzas S, Dimitriou G. Cesarean section delivery and development of food allergy and atopic dermatitis in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. juin 2016;27(4):419-24.



17. Yamamoto-Hanada K, Yang L, Narita M, Saito H, Ohya Y. Influence of antibiotic use in early childhood on asthma and allergic diseases at age 5. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1 juill 2017;119(1):54-8.
18. Bodinier M, Barbarot S, Selle A. La consommation de prébiotiques par la mère limite la survenue d'allergie chez la descendance. *Cah Nutr Diététique.* août 2019;54(4):215-22.
19. Anandan C, Nurmatov U, Sheikh A. Omega 3 and 6 oils for primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2009;64(6):840-8.
20. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1 mai 2012;129(5):1187-97.
21. Charpin D, Gouitaa M. Milieu rural et atopie ou pour prévenir l'allergie, faut-il transporter les villes à la campagne ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 1 avr 2001;41(3):257-61.
22. Pénard-Morand C, Annesi-Maesano I. Maladies allergiques respiratoires et pollution atmosphérique extérieure. *Rev Mal Respir.* 1 oct 2008;25(8):1013-26.
23. SPT procedures. (a) Preparation for skin prick test on forearm. (b)... [Internet]. ResearchGate. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/SPT-procedures-a-Preparation-for-skin-prick-test-on-forearm-b-Prick-testing-with\\_fig1\\_235390060](https://www.researchgate.net/figure/SPT-procedures-a-Preparation-for-skin-prick-test-on-forearm-b-Prick-testing-with_fig1_235390060)
24. Netgen. Tests cutanés en allergologie : si simple en apparence [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-15/30313>
25. Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber BK, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Organ J.* 2016;9:33.
26. ASCIA\_HP\_SPT\_Guide\_2020.pdf [Internet]. [cité 2 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.allergy.org.au/images/ASCIA\\_HP\\_SPT\\_Guide\\_2020.pdf](https://www.allergy.org.au/images/ASCIA_HP_SPT_Guide_2020.pdf)
27. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A, European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis.* déc 2001;45(6):321-8.
28. Details - Public Health Image Library(PHIL) [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=6806>
29. Allergy Diagnostic Testing | World Allergy Organization [Internet]. [cité 2 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/allergy-diagnostic-testing>
30. Didier A, Mazereeuw-Hautier J, Rancé F. Allergie et hypersensibilité. Paris: Elsevier; 2006.
31. Image et photo de Test D'allergie (essai gratuit) [Internet]. Bigstock. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.bigstockphoto.com/image-23473793/stock-photo-test-d-allergie-cutan%c3%a9>
32. Wilkinson M, Gonçalo M, Aerts O, Badulici S, Bennike NH, Bruynzeel D, et al. The European baseline series and recommended additions: 2019. *Contact Dermatitis.* 2019;80(1):1-4.
33. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology–European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J*



- Allergy Clin Immunol. déc 2012;130(6):1260-74.
34. Deschildre A, Rancé F, Santos C, Castelain C. Test de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant. Quand, pour qui et comment ? Conséquences. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 1 nov 2006;46(7):675-9.
  35. Kim YH, Jang TY. Proposed diagnostic standard using visual analogue scale and acoustic rhinometry in nasal provocation test in allergic patients. Auris Nasus Larynx. 1 juin 2011;38(3):340-6.
  36. Le test de provocation conjonctival : recommandations pratiques pour le diagnostic des conjonctivites allergiques. J Fr Ophtalmol. 1 sept 2006;29(7):837-46.
  37. Affections respiratoires allergiques professionnelles - Article de revue - INRS [Internet]. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TR%2042>
  38. Allergie respiratoire professionnelle dans l'industrie agroalimentaire - Article de revue - INRS [Internet]. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TR%2053>
  39. Netgen. L'hyperréactivité bronchique et son importance pour le clinicien [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-451/L-hyperreactivite-bronchique-et-son-importance-pour-le-clinicien>
  40. La démarche pour le diagnostic de l'allergie IgE dépendante. Immuno-Anal Biol Spéc. 1 sept 2000;15(5):334-45.
  41. Labbé A. Le diagnostic allergologique est-il en train de changer ? Rev Fr Allergol. oct 2020;60(6-7):529-35.
  42. INDICATIONS DU DOSAGE DES IGE SPÉCIFIQUES DANS LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI DES MALADIES ALLERGIQUES. 2005;145.
  43. Beauvillain C, Drouet M, Renier G. Le test d'activation des basophiles. Rev Francoph Lab. 1 août 2008;2008(404, Part 1):67-77.
  44. Chabane H, Lefevre S, Dalampira G, Dzviga C, Vitte J, Sarrat A, et al. Nouvelles recommandations françaises en biologie de l'allergie, synthèse. Rev Fr Allergol. 1 juin 2020;60(4):263-5.
  45. Improved diagnosis of anaphylactoid reactions by measurement of serum tryptase and urinary methylhistamine. Ann Fr Anesth Réanimation. 1 janv 1993;12(2):169-72.
  46. Doyen V, Casset A, Divaret-Chauveau A, Khayath N, Peiffer G, Bonniaud P, et al. Le diagnostic de l'allergie dans l'asthme. Rev Mal Respir. 1 mars 2020;37(3):243-56.
  47. Ponvert C. Les réactions d'hypersensibilité allergique et non allergique aux antalgiques non opiacés, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens chez l'enfant : épidémiologie, aspects cliniques, physiopathologie, diagnostic et prévention. Arch Pédiatrie. 1 mai 2012;19(5):556-60.
  48. le mode d'action des médicaments anti inflammatoire [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.pdfprof.com/PDF\\_Image.php?id=68772&t=18](https://www.pdfprof.com/PDF_Image.php?id=68772&t=18)
  49. Fiche pratique - Médicaments ciblant le système rénine angiotensine - 2. Mode d'action - Propriétés pharmacologiques [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: [http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2011\\_Angers\\_Faure\\_Angiotensine/co/02-Mode\\_action-Proprietes\\_pharmacologiques.html](http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2011_Angers_Faure_Angiotensine/co/02-Mode_action-Proprietes_pharmacologiques.html)
  50. AIR2011sa0151Ra.pdf [Internet]. [cité 14 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2011sa0151Ra.pdf>
  51. Exposition de la population générale aux pollens de l'air ambiant : l'Anses fait



- le point | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 14 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/exposition-de-la-population-g%C3%A9n%C3%A9rale-aux-pollens-de-l%E2%80%99air-ambient-l%E2%80%99anses-fait-le-point>
52. Annesi-Maesano I, Didier A, Klossek JM, Chanal I, Moreau D, Bousquet J. Le Score For Allergic Rhinitis (SFAR) – version française. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 1 juin 2004;44(4):396-9.
  53. Bulletin allergo-pollinique - Historique — Le Réseau National de Surveillance Aérobiologique — RNSA [Internet]. [cité 14 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.pollens.fr/les-risques/risques-par-pollen>
  54. Figure 2 : Les composants du corps central du capteur pollinique. [Internet]. ResearchGate. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Les-composants-du-corps-central-du-capteur-pollinique\\_fig2\\_37294206](https://www.researchgate.net/figure/Les-composants-du-corps-central-du-capteur-pollinique_fig2_37294206)
  55. Thibaudon M, Oliver G, Besancenot JP. Des capteurs pas comme les autres ! Trente-cinq ans de recueil du pollen en France. *Rev Fr Allergol*. 1 déc 2019;59(8):576-83.
  56. HCSP. Information et recommandations à diffuser en vue de prévenir les risques sanitaires liés aux pollens allergisants [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 avr [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=556>
  57. L'impact du changement climatique et de la pollution sur les allergies saisonnières [Internet]. Asthme & Allergies Infos. 2014 [cité 22 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.asthme-allergies.info/limpact-du-changement-climatique-pollution-les-allergies-saisonnieres/>
  58. Besancenot JP, Sindt C, Thibaudon M. Pollen et changement climatique. Bouleau et graminées en France métropolitaine. *Rev Fr Allergol*. 1 déc 2019;59(8):563-75.
  59. Hordé P, Bossé I, Hugnet G. Le livre noir des allergies: Pollens, aliments, cosmétiques, ... [Internet]. 2015 [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <http://sbiproxy.uqac.ca/login?url=https://international.scholarvox.com/book/88826562>
  60. Alerte pollens [Internet]. [cité 22 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.alertepollens.org/>
  61. rapport\_pollens\_moissisure\_2019\_VF\_web.pdf [Internet]. [cité 22 juill 2021]. Disponible sur: [https://atmo-france.org/wp-content/uploads/2020/03/rapport\\_pollens\\_moissisure\\_2019\\_VF\\_web.pdf](https://atmo-france.org/wp-content/uploads/2020/03/rapport_pollens_moissisure_2019_VF_web.pdf)
  62. Guide-Vegetation.pdf [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vegetation-en-ville.org/wp-content/themes/vegetationenville/PDF/Guide-Vegetation.pdf?v=2021.03.15-21.14.37>
  63. Pollen et allergie - Graminées – cause principale pour le rhume des foins [Internet]. [cité 22 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.pollenundallergie.ch/infos-sur-pollens-et-allergies/centreaallergie/info-allergies/allergies-intolerances/allergie-pollinique/graminees-cause-principale-rhume-des-foins/?oid=1916&lang=fr>
  64. oralair\_28032012\_avis\_ct11609.pdf [Internet]. [cité 22 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-05/oralair\\_28032012\\_avis\\_ct11609.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-05/oralair_28032012_avis_ct11609.pdf)



65. Notice patient - GRAZAX 75 000 SQ-T, lyophilisat oral - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 22 mars 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64210260&typedoc=N>
66. Lefevre S, Gregori M, Astier C, Rougé P, Kanny G. Allergies aux fruits. *Rev Fr Allergol*. 1 déc 2020;60(8):585-94.
67. Lavaud F, Fore M, Fontaine JF, Pérotin JM, de Blay F. Allergie au pollen de bouleau. *Rev Mal Respir*. 1 févr 2014;31(2):150-61.
68. Charpin D, Poncet P. Allergie au pollen de cyprès. *Rev Fr Allergol*. 1 déc 2019;59(8):584-91.
69. L'olivier et son pollen dans le bassin méditerranéen. Un risque allergique ? *Rev Fr Allergol*. 1 oct 2009;49:S2-6.
70. Pauli G, Hutt N, Stchetchicova O. Pollinose au chêne, au platane, au plantain, à l'armoise. Mythe ou réalité ? *Rev Fr Allergol*. 1 déc 2014;54(8):557-65.
71. [guide\\_gestion\\_agir\\_contre\\_l\\_ambroisie-2.pdf](#) [Internet]. [cité 29 mars 2021]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide\\_gestion\\_agir\\_contre\\_l\\_ambroisie-2.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide_gestion_agir_contre_l_ambroisie-2.pdf)
72. [Impact\\_sanitaire\\_ambroisie\\_ARA\\_2017.pdf](#) [Internet]. [cité 29 mars 2021]. Disponible sur: [http://wd043.lerelaisinternet.com/pdf/Impact\\_sanitaire\\_ambroisie\\_ARA\\_2017.pdf](http://wd043.lerelaisinternet.com/pdf/Impact_sanitaire_ambroisie_ARA_2017.pdf)
73. DGS\_Anne.M, DGS\_Anne.M. La législation et la réglementation [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 29 mars 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/especes-nuisibles-et-parasites/ambroisie-info/espace-professionnels/ambroisie-info/reglementation>
74. Hamaoui-Laguel L, Vautard R, Liu L, Solmon F, Viovy N, Khvorostyanov D, et al. Effects of climate change and seed dispersal on airborne ragweed pollen loads in Europe. *Nat Clim Change*. août 2015;5(8):766-71.
75. Expansion géographique de l'ambroisie | Stop Ambroisie [Internet]. [cité 22 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.stopambroisie.com/expansion-geographique-ambroisie/>
76. Reboux G, Bellanger AP, Roussel S, Grenouillet F, Millon L. Moisissures et habitat : risques pour la santé et espèces impliquées. *Arch Mal Prof Environ*. 1 sept 2011;72(4):352-62.
77. Speyer-Olette C, Rolland C, Vervlœt D. Conseillère médicale en environnement intérieur. Bilan et suivi de cinq années d'exercice. *Rev Fr Allergol*. 1 déc 2009;49(8):577-81.
78. Air intérieur [Internet]. [cité 23 juill 2021]. Disponible sur: <http://www.centre-val-de-loire.ars.sante.fr/air-interieur>
79. Gautier C, Caillaud D, Charpin D. Effets non allergiques des moisissures domestiques sur la santé. *Rev Mal Respir*. 1 juin 2018;35(6):652-8.
80. Morrison VA, Haake RJ, Weisdorf DJ. The Spectrum of Non-Candida Fungal Infections following Bone Marrow Transplantation. *Medicine (Baltimore)*. mars 1993;72(2):78-89.
81. *Alternaria alternata* [Internet]. INSPQ. [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/moisissures/fiches/alternaria-alternata>
82. *Cladosporium cladosporioides* [Internet]. INSPQ. [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/moisissures/fiches/cladosporium-cladosporioides>
83. *Cladosporium* spp. | AirAllergy.be [Internet]. [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <https://airallergy.sciensano.be/fr/content/cladosporium-spp>




84. Godet C, Germaud P. Aspergillose bronchopulmonaire allergique : pour la pratique. MISE AU POINT. :5.
85. Tillie-Leblond I, le Rouzic O, Cortot A. Aspergillose bronchopulmonaire allergique. Rev Fr Allergol. 1 avr 2012;52(3):134-7.
86. Aspergillose bronchopulmonaire allergique - Troubles pulmonaires [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-pulmonaires/asthme-et-troubles-associ%C3%A9s/aspergillose-bronchopulmonaire-allergique>
87. Gouvernement du Canada C canadien d'hygiène et de sécurité au travail. Pneumopathie d'hypersensibilité (Alvéolite allergique extrinsèque): Réponses SST [Internet]. 2021 [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.cchst.ca/oshanswers/diseases/alveolitis.html>
88. Michaux L, Froidure A. Nouveautés dans la prise en charge des pneumopathies d'hypersensibilité. Rev Mal Respir. 1 juin 2021;38(6):607-15.
89. Dalphin JC, Didier A. L'atteinte des voies aériennes distales d'origine environnementale. Pneumopathie d'hypersensibilité et étiologies rares. Rev Mal Respir. 1 oct 2013;30(8):669-81.
90. Chaumont JP, Simeray J, Mandin D, Adessi B. Moisissures et allergies des professions agricoles et de l'agroalimentaire. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 1 avr 2001;41(3):253-6.
91. Barnig C, de Blay F. Épidémiologies des allergies respiratoires professionnelles. Rev Fr Allergol. 1 avr 2009;49(3):116-21.
92. Dutau G, Rancé F, Michaud P, Juchet A, Brémont F. Farines et allergie : les pièges à ne pas méconnaître. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 1 avr 2002;42(3):289-98.
93. Gillet P. Prévalence des allergies respiratoires en boulangerie. Arch Mal Prof Environ. 1 oct 2015;76(5):478-84.
94. Courtioux B, Boudot C. L'allergie aux acariens. Actual Pharm. 1 sept 2019;58(588):43-5.
95. Yangui F, Bougacha M, Cherif H, Triki M, Karaborni B, Khouani H, et al. Profil clinique et allergénique de l'allergie aux acariens et sa variation en fonction de l'âge. Rev Fr Allergol. 1 mai 2021;61(4):253-4.
96. Dupuy N, Clertant J, Habeau R, Ridel A. Comparaison de l'Acaritest® et de l'Acarex test® avec un test Elisa sur des échantillons de poussières de maison. Rev Fr Allergol. 1 avr 2018;58(3):234-5.
97. Khayath N, Ott M, de Blay F. Que peut-on attendre de l'éviction vis-à-vis des acariens ? Rev Fr Allergol. 1 avr 2017;57(3):160-1.
98. Pauli G, Bessot JC. Les acariens : biologie, écologie et actualités des allergènes moléculaires. Rev Fr Allergol. 1 nov 2013;53:45-58.
99. Habeau - Pour toute question, vous pouvez contacter Servi.pdf [Internet]. [cité 30 juill 2021]. Disponible sur: [https://www.chu-nantes.fr/medias/fichier/livret-allergies-aux-blattes-2-\\_1479810367281-pdf](https://www.chu-nantes.fr/medias/fichier/livret-allergies-aux-blattes-2-_1479810367281-pdf)
100. Metz-Favre C, Rame JM, Pauli G, de Blay F. La tropomyosine : un pan-allergène. Rev Fr Allergol. 1 sept 2009;49(5):420-6.
101. Hentges F. Allergènes de poissons et crustacés. Rev Fr Allergol. 1 avr 2009;49(3):156-9.
102. Morad S, Zaghba N, Benjelloun H, Bakhatar A, Yassine N, Bahlaoui A. Allergie croisée à l'escargot et aux acariens. Rev Mal Respir. 1 janv 2013;30:A62.
103. de Blay F, Barnig C, Muti D, Schweitzer B, Purohit A. Allergie au chat et au chien. Rev Fr Allergol. 1 avr 2009;49(3):147-55.



104. Lavaud F, Pérotin JM, Dutau G. Allergie aux phanères de chat. Place de l'immunothérapie. Rev Fr Allergol. 1 avr 2013;53(3):119-24.
105. Blanc A, Donnay C, Metz-Favre C, de Blay F, Pauli G. Sensibilisation concomitante au chat et au chien : cosensibilisation ou allergènes croissants? Rev Fr Allergol Immunol Clin. 1 sept 2007;47(5):375-6.
106. Mattsson L, Lundgren T, Everberg H, Larsson H, Lidholm J. Prostatic kallikrein: A new major dog allergen. J Allergy Clin Immunol. 1 févr 2009;123(2):362-368.e3.
107. Tonnel AB, Schlatter J. L'allergie au liquide séminal. Rev Fr Allergol. 1 avr 2010;50(3):197-9.
108. Thoms F, Haas S, Erhart A, Nett CS, Rüfenacht S, Graf N, et al. Immunization of Cats against Fel d 1 Results in Reduced Allergic Symptoms of Owners. Viruses [Internet]. 6 mars 2020 [cité 2 août 2021];12(3). Disponible sur: <http://proxy.scd.univ-tours.fr/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=32155887&lang=fr&site=eds-live>
109. Guez S. Allergie au chien et au cheval. Rev Fr Allergol. 1 avr 2012;52(3):237-41.
110. Dutau - Une allergie méconnue l'allergie au cheval.pdf [Internet]. [cité 22 août 2021]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/20873.pdf>
111. Hentges F. Allergie aux rongeurs. Rev Fr Allergol. 1 avr 2012;52(3):242-5.
112. Dutau G, Rancé F. Les « NAC » : un risque allergique nouveau ? Arch Pédiatrie. 1 avr 2009;16(4):396-401.
113. Dutau G, Rancé F. Les nouveaux animaux de compagnie et leurs risques allergiques. Rev Fr Allergol. 1 avr 2009;49(3):272-8.
114. Nicolie B. Indication de l'immunothérapie spécifique aux phanères d'animaux, efficacité et sécurité: revue de la littérature. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 1 nov 2006;46(7):648-55.
115. Wilkinson M, Gonçalo M, Aerts O, Badulici S, Bennike NH, Bruynzeel D, et al. The European baseline series and recommended additions: 2019. Contact Dermatitis. 2019;80(1):1-4.
116. Batterie européenne - Laboratoire Destaing [Internet]. [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://www.destaing.com/fr/dermatologie-tests-epicutanes/batteries-et-allergenes/batterie-europeenne/>
117. Les allergènes de la batterie standard dans l'environnement professionnel et non professionnel - Article de revue - INRS [Internet]. [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TA%2077>
118. Lavaud F, Deschamps F, Mertes PM, Fontaine JF, Lebargy F. Allergie au latex : pertinence des mesures d'éviction. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 1 avr 2001;41(3):262-8.
119. Tennstedt D, Baeck M. Allergies de contact peropératoires. Rev Fr Allergol. 1 avr 2018;58(3):149-54.
120. Règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. :151.
121. Waton J. Allergènes cachés dans les cosmétiques. Rev Fr Allergol. 1 avr 2014;54(3):207-9.
122. Règlement (UE) n°1169/2011 du 25 oct 2011- Information en matière d'allergènes - AFPRAL [Internet]. [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: <https://allergies.afpral.fr/allergie/reglementation/etiquetage/28-reglement-ue-n-1169-2011-du-25-oct-2011-information-en-matiere-d-allergenes>
123. Etiquetage : connaître l'essentiel - AFPRAL [Internet]. [cité 8 nov 2021].



- Disponible sur: <https://allergies.afpral.fr/allergie/reglementation/etiquetage/27-etiquetage-connaître-l-essentiel>
124. 2019 Rapport ANSES AA.pdf [Internet]. [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.allergyvigilance.org/images/pdf/PDF\\_autres/2019%20Rapport%20ANSES%20AA.pdf](https://www.allergyvigilance.org/images/pdf/PDF_autres/2019%20Rapport%20ANSES%20AA.pdf)
  125. Jacquenet S, Moneret-Vautrin DA. Les allergènes de l'arachide et des fruits à coque. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* déc 2007;47(8):487-91.
  126. Juchet A, Chevallier M, Chabbert-Broué A. Allergie aux fruits à coque : l'indispensable ! *Rev Fr Allergol.* 1 mars 2013;53(2):77-83.
  127. Fontaine JF. Allergies alimentaires croisées : comment s'y retrouver ? *Rev Fr Allergol.* sept 2012;52(5):380-4.
  128.  Noix de cajou - Utilisations [Internet]. *Techno-Science.net.* [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Noix-de-cajou-page-2.html>
  129. adminligne25. Pistaches, des vitamines et des bons gras [Internet]. *Observatoire des aliments.* 2021 [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://observatoire-des-aliments.fr/qualite/pistaches-des-vitamines-et-des-bons-gras>
  130. Noisette. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Noisette&oldid=193883919>
  131. MentalWorks. Amande [Internet]. *Aprifel.* [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.aprifel.com/fr/fiche-nutritionnelle/amande/>
  132. Noix. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Noix&oldid=189055234>
  133. Noix du Brésil. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Noix\\_du\\_Br%C3%A9sil&oldid=186561396](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Noix_du_Br%C3%A9sil&oldid=186561396)
  134. Noix de macadamia. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Noix\\_de\\_macadamia&oldid=193203731](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Noix_de_macadamia&oldid=193203731)
  135. Noix de pécan en coque, 100g – Rawgroup [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://rawgroup.org/?product=noix-de-pecan-en-coque>
  136. Lefèvre S, Jacquenet S, Kanny G. Diagnostic de l'allergie alimentaire à l'arachide. *Rev Fr Allergol.* 1 févr 2016;56(1):20-8.
  137. Bouteloup C. Les pathologies digestives liées au blé ou au gluten : certitudes et doutes. *Cah Nutr Diététique.* 1 nov 2016;51(5):248-58.
  138. Saadoun-Cousin C, Paty E, Scheinmann P. Allergie au blé. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 1 oct 2002;42(6):583-94.
  139. Beaudouin E, Renaudin JM, Codreanu F, Kanny G, Moneret-Vautrin DA. Allergie à la farine de blé chez l'adulte. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 1 avr 2007;47(3):175-9.
  140. Codreanu-Morel F. Les allergènes transformés : exemples des isolats de blé. *Rev Fr Allergol.* 1 avr 2012;52(3):138-40.
  141. Barre A, Simplicien M, Cassan G, Benoist H, Rougé P. Food allergen families common to different arthropods (mites, insects, crustaceans), mollusks and nematods: Cross-reactivity and potential cross-allergenicity. *Rev Fr Allergol.* 1 déc 2018;58(8):581-93.
  142. Mercier V. Allergie alimentaire aux produits de la mer en pratique quotidienne. *Rev Fr Allergol.* 1 nov 2013;53:19-29.
  143. Hentges F. Allergènes de poissons et crustacés. *Rev Fr Allergol.* 1 avr



- 2009;49(3):156-9.
144. Vilain AC. Qu'est-ce que le lait ? Rev Fr Allergol. 1 avr 2010;50(3):124-7.
  145. Dumond P, Morisset M, Sergeant P, Kanny G. Allergie alimentaire au lait de vache ou intolérance au lactose ? J Pédiatrie Puériculture. 1 oct 2006;19(7):256-60.
  146. Les formules de substitution [Internet]. Allergie Lait. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.allergie-lait.fr/prise-en-charge/les-formules-de-substitution/>
  147. APLV : l'Allergie aux Protéines du Lait de Vache [Internet]. mperia.fr. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.mperia.fr/art-aplv-allergie-proteines-lait-vache/>
  148. Hazebrouck S. Laits de chèvre, d'ânesse et de chamelle : une alternative en cas d'allergie au lait de vache ? Innov Agron. 2016;52:73-84.
  149. Bulletin D and T. Medicines, excipients, and dietary intolerances. BMJ [Internet]. 2017 [cité 17 janv 2022];358. Disponible sur: <http://www.jstor.org/stable/26940877>
  150. Bellange L, Frappaz A, Hacard F, Garnier L, Nosbaum A, Bienvenu F, et al. Allergie au céleri : profil de sensibilisation et algorithme de prise. Rev Fr Allergol. 1 avr 2016;56(3):275.
  151. Pauli G, Bessot JC, Braun PA, Dietemann-Molard A, Kopferschmitt-Kubler MC, Thierry R. Allergie au céleri: Etude clinique et biologique de 20 observations. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 1 janv 1985;25(1):1-6.
  152. Pauli G, Bessot JC, de Blay F, Dietemann A. Associations d'allergies alimentaires et d'allergies polliniques. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 1 janv 1993;33(1):43-8.
  153. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Home Page [Internet]. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.allergen.org/index.php>
  154. IMGT Lexique [Internet]. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.imgt.org/IMGTeducation/IMGTlexique/A/AllergensBiochemicalData.html>
  155. Un allergène émergent : le soja - ScienceDirect [Internet]. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com.proxy.scd.univ-tours.fr/science/article/pii/S1877032012002710?via%3Dihub>
  156. Paugam C, Colas L, Saint-Jean M, Bernier C, Dréno B. Traitement par isotrétinoïne : quid des allergiques au soja et à l'arachide ? Ann Dermatol Vénéréologie. 1 déc 2016;143(12, Supplément):S263.
  157. Dueñas-Laita A, Pineda F, Armentia A. Hypersensitivity to Generic Drugs with Soybean Oil. N Engl J Med. 24 sept 2009;361(13):1317-8.
  158. Dutau G, Rancé F, Michaud P, Juchet A, Brémont F. Farines et allergie : les pièges à ne pas méconnaître. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 1 avr 2002;42(3):289-98.
  159. Lup an 1 Allergen Details [Internet]. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.allergen.org/viewallergen.php?aid=421>
  160. Lup an 3 Allergen Details [Internet]. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.allergen.org/viewallergen.php?aid=991>
  161. Lup a 5 Allergen Details [Internet]. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.allergen.org/viewallergen.php?aid=891>
  162. Kanny G, Gukrin L, Moneret-Vautrin DA. Le risque d'asthme aigu grave 21la farine de lupin associb & l'allergie 6 l'arachide. :4.
  163. Nemni A, Stern R, Billard-Larue C, Guidir T. Allergie aux graines : revue de la



- littérature. Rev Fr Allergol [Internet]. 18 févr 2021 [cité 22 mars 2021]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877032020304711>
164. Honjaya S, Cottel N, Saf S, Just J, Bidat E, Benoist G. Allergie au sésame : revue générale. Rev Fr Allergol. 1 oct 2021;61(6):415-20.
  165. Jacques I, Bradatan E. Allergie aux principales épices et graines comestibles. Rev Fr Allergol. 1 mars 2021;61(2):92-107.
  166. Tamazouzt S, Adel-Patient K, Deschildre A, Charles MA, De Lauzon-Guillain B, Divaret-Chauveau A. Prévalence des allergies alimentaires en France : données de la cohorte ELFE. Rev Fr Allergol. 1 mai 2021;61(4):233.
  167. Dutau G, Bidat É, Lavaud F. Allergie alimentaire à l'œuf de poule. Données actuelles et perspectives. Rev Fr Allergol. 1 déc 2012;52(8):515-20.
  168. Blanc A, Kraemer JP, de Blay F, Pauli G. Syndrome œuf-oiseau sans manifestation clinique respiratoire. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 1 oct 2004;44(6):519-22.
  169. Bidat É. Vaccination et allergie à l'œuf. Rev Fr Allergol. 1 avr 2011;51(3):238-42.
  170. Kalic T, Morel-Codreanu F, Radauer C, Ruethers T, Taki AC, Swoboda I, et al. Patients Allergic to Fish Tolerate Ray Based on the Low Allergenicity of Its Parvalbumin. J Allergy Clin Immunol Pract. 1 févr 2019;7(2):500-508.e11.
  171. Kuehn A, Scheuermann T, Hilger C, Hentges F. Important variations in parvalbumin content in common fish species: a factor possibly contributing to variable allergenicity. Int Arch Allergy Immunol. 2010;153(4):359-66.
  172. Kuehn A, Morisset M, Hilger C. Poisson : au-delà de la bêta-parvalbumine. Rev Fr Allergol. 1 avr 2016;56(3):260-1.
  173. Aibinu IE, Smooker PM, Lopata AL. Anisakis Nematodes in Fish and Shellfish-from infection to allergies. Int J Parasitol Parasites Wildl. 1 août 2019;9:384-93.
  174. Gallen C, Pla J. Allergie et intolérance aux additifs alimentaires. Rev Fr Allergol. 1 nov 2013;53:9-18.
  175. Asthme professionnel aux sulfites - Article de revue - INRS [Internet]. [cité 21 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TR%2056>
  176. Magnan A. Fiche information au patient - allergies aux sulfites [Internet]. CHU de Nantes. [cité 21 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.chu-nantes.fr/fiche-information-au-patient-allergies-aux-sulfites>
  177. Lagaude M, Marc M, Morice C, Morello R, Verneuil L. Plus de la moitié des patients se déclarant allergiques n'ont pas d'allergie : étude prospective. Ann Dermatol Vénéréologie. 1 déc 2016;143(12, Supplément):S182.
  178. Huynh VA, Lungoci E, Nosbaum A, Hacard F, Subtil F, Nicolas JF, et al. Le médecin généraliste face à la prise en charge de « l'allergie au médicament » : un éclairage sur la pratique actuelle en région Rhône-Alpes, et perspectives d'amélioration. Rev Fr Allergol. 1 sept 2016;56(5):401-6.
  179. WHO-CIA-list-6flyer-EN.pdf [Internet]. [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/foodsafety/publications/WHO-CIA-list-6flyer-EN.pdf?ua=1>
  180. prevention\_antenatale\_du\_risque\_infectieux\_bacterien\_-\_rec.pdf [Internet]. [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/prevention\\_antenatale\\_du\\_risque\\_infectieux\\_bacterien\\_-\\_rec.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/prevention_antenatale_du_risque_infectieux_bacterien_-_rec.pdf)
  181. Galera C, Kacimi D, Jolivet A, Bousquet PJ, Demoly P. Allergie aux céphalosporines : intérêt des tests cutanés. Rev Fr Allergol. 1 juin 2010;50(4):398-405.
  182. Macy E, Romano A, Khan D. Practical Management of Antibiotic



- Hypersensitivity in 2017. *J Allergy Clin Immunol Pract.* mai 2017;5(3):577-86.
183. Consommation d'antibiotiques et antibiorésistance en France en 2019 [Internet]. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2020/consommation-d-antibiotiques-et-antibioresistance-en-france-en-2019>
  184. Allergie aux macrolides. *Rev Fr Lab.* 1 avr 2000;2000(322):17.
  185. Ponvert C. Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments anti-infectieux. *Rev Fr Allergol.* 1 oct 2020;60(6):518-28.
  186. Demoly P, Bencherioua AM, Kvedariene V, Messaad D, Sahla H, Benahmed S, et al. Diagnostic des allergies médicamenteuses : questionnaire européen. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 1 juin 2000;40(4):494-9.
  187. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus (ICON) on Drug Allergy. :16.
  188. Tacquard C, Petitpain N, Demoly P, Mertes PM, Malinovsky JM. Épidémiologie des réactions allergiques survenues en périopératoire en France entre 2011 et 2012 : résultats de la 10<sup>e</sup> enquête du GERAP. *Rev Fr Allergol.* avr 2018;58(3):157-9.
  189. Ouédraogo N, Kaboré FA, Mion G. Physiologie de la jonction neuromusculaire et mécanisme d'action des curares. *Prat En Anesth Réanimation.* 1 déc 2011;15(6):329-38.
  190. Mertes PM, De Blay F, Dong S. Risque allergique en anesthésie. *Presse Médicale.* 1 mars 2013;42(3):269-79.
  191. Karila C, Jacqmarcq O, de Blic J, Scheinmann P. Allergie aux anesthésiques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* avr 2006;46(3):300-4.
  192. Alaoui-Yazidi A. L'allergie aux anesthésiques. *Rev Mal Respir.* 1 sept 2006;23(4, Part 2):61-5.
  193. Gallen C, Chiriac A, Demoly P. Les allergies aux anesthésiques locaux. *Rev Fr Allergol.* oct 2012;52:S32-8.
  194. Dewachter P, Mouton-Faivre C. Allergie aux médicaments et aliments iodés : la séquence allergénique n'est pas l'iode. *Presse Médicale.* 1 nov 2015;44(11):1136-45.
  195. Collet E, Bonniaud P. Hypersensibilité immédiate aux cosmétiques et aux médicaments topiques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 1 avr 2006;46(3):248-51.
  196. Collet E. Quand et comment tester les allergies aux médicaments topiques et les antiseptiques ? *Rev Fr Allergol.* 1 juin 2012;52(4):317-23.
  197. Touati N, Cauquil B, Schrijvers R, Bourrain JL, Chiriac AM, Demoly P. Un cas clinique d'une allergie multiple : les conséquences pour le choix d'un antiseptique approprié. *Rev Fr Allergol.* 1 sept 2020;60(5):438-42.
  198. Barbaud A, Vigan M, Delrous JL, Assier H, Avenel-Audran M, Collet E, et al. Allergie de contact aux antiseptiques : 75 cas analysés par le réseau Revidal de dermato-allergovigilance. *Ann Dermatol Vénéréologie.* déc 2005;132(12):962-5.
  199. Kissi L, Ben Yahya I. Allergènes en chirurgie bucco-dentaire. *Médecine Buccale Chir Buccale.* avr 2012;18(2):109-18.
  200. Vaede D, Baudouin C, Warnet JM, Brignole-Baudouin F. Les conservateurs des collyres : vers une prise de conscience de leur toxicité. *J Fr Ophtalmol.* 1 sept 2010;33(7):505-24.
  201. Hamelin A, Vial-Dupuy A, Lebrun-Vignes B, Francès C, Soria A, Barete S. Urticaire bleue aiguë après injection sous-cutanée de bleu patenté. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 1 nov 2015;142(11):670-4.



202. Hamelin A, Barete S, Pecquet C, Vial-Dupuy A, Abuaf N, Autegarden JE, et al. Intérêt des tests cutanés au bleu patenté. *Rev Fr Allergol*. 1 avr 2015;55(3):250.
203. Lebrun-Vignes B. Enquêtes de pharmacovigilance des années 2000 et allergies cutanées médicamenteuses. *Rev Fr Allergol*. 1 avr 2012;52(3):223-6.
204. Tacquard C, Stenger R, Metz-Favre C, Guenard L, Chiriac AM, Malinovsky JM, et al. Prise en charge de l'anaphylaxie périopératoire. *Rev Fr Allergol*. 1 déc 2017;57(8):539-46.
205. 00\_produits\_iodes\_reeval\_synthese\_avis3.pdf [Internet]. [cité 27 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-07/00\\_produits\\_iodes\\_reeval\\_synthese\\_avis3.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-07/00_produits_iodes_reeval_synthese_avis3.pdf)
206. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Laroche D, Clément O. Allergie immédiate aux produits de contraste iodés et prévention des réactions. *Rev Médecine Interne*. 1 oct 2009;30(10):872-81.
207. Mikkonen R. Incidence and risk factors for delayed allergy-like reactions to X-ray contrast media in adult and pediatric populations: Allergy-like reactions to X-ray contrast media. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. août 1998;7(S1):S11-5.
208. Aurengo A, Carsin M, Coatrieux JL, Di Paola R, Frija G, Garance P, et al. Imagerie médicale en France dans les hôpitaux publics [Internet]. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM); 1996 [cité 27 févr 2022] p. 362 pages. Disponible sur: <https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570680>
209. Caro JJ, Trindade E, McGregor M. The risks of death and of severe nonfatal reactions with high- vs low-osmolality contrast media: a meta-analysis. *Am J Roentgenol*. avr 1991;156(4):825-32.
210. Information de sécurité - Produits de contraste à base de gadol - ANSM [Internet]. [cité 27 févr 2022]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/produits-de-contraste-a-base-de-gadolinium-et-retention-de-gadolinium-dans-le-cerveau-et-dautres-tissus-suspension-des-amm-de-lacide-gadopentetique-et-du-gadodiamide-utilises-en-intraveineux-restriction-de-lamm-de-lacide-gadobenique-a-li](https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/produits-de-contraste-a-base-de-gadolinium-et-retention-de-gadolinium-dans-le-cerveau-et-dans-dautres-tissus-suspension-des-amm-de-lacide-gadopentetique-et-du-gadodiamide-utilises-en-intraveineux-restriction-de-lamm-de-lacide-gadobenique-a-li)
211. Galera C, Ozygit LP, Demoly P. Anaphylaxie aux produits de contraste gadolines. *Rev Fr Allergol*. 1 nov 2010;50(7):556-62.
212. Ponvert C, Lezmi G. Médicaments antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens. Réactions immédiates : allergiques ou non ? *Rev Fr Allergol*. 1 avr 2018;58(3):133-5.
213. Lamarre AA. L'infiltration de ketorolac dans les conditions musculosquelettiques, efficace? :34.
214. Magnan A. Allergies aux AINS. *Rev Mal Respir*. sept 2006;23(4):66-9.
215. Poreaux C, Waton J, Barbaud A. Hypersensibilité aux AINS : quelle prise en charge chez l'adulte ? *Rev Fr Allergol*. 1 avr 2016;56(3):236-9.
216. Avenel-Audran M. Allergies et photo-allergies de contact aux AINS topiques. *Rev Fr Allergol*. 1 avr 2014;54(3):218-22.
217. a8609dd51f92c79529d5fb87d10def99.pdf [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: [http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/a8609dd51f92c79529d5fb87d10def99.pdf](http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a8609dd51f92c79529d5fb87d10def99.pdf)
218. Confrère C. Gels de ketoprofène : mesures visant à réduire le risque de photosensibilité. :2.
219. Downs CA, DiNardo JC, Stien D, Rodrigues AMS, Lebaron P. Benzophenone Accumulates over Time from the Degradation of Octocrylene in Commercial Sunscreen Products. *Chem Res Toxicol*. 19 avr 2021;34(4):1046-54.



220. An Huynh V. Vaccins et allergie. Rev Mal Respir Actual. nov 2020;12:A61-3.
221. Egg Allergy and the Flu Vaccine | AAAAI [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.aaaai.org/tools-for-the-public/conditions-library/allergies/egg-allergy-and-the-flu-vaccine>
222. Personnes allergiques [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-pratiques/Allergies-et-autres-contre-indications/Personnes-allergiques>
223. Ponvert C. Les réactions d'hypersensibilité allergique et non allergique aux antalgiques non opiacés, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens chez l'enfant : épidémiologie, aspects cliniques, physiopathologie, diagnostic et prévention. Arch Pédiatrie. 1 mai 2012;19(5):556-60.
224. annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human\_fr.pdf [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_fr.pdf)
225. Accueil - Le Portail Des CMEI De France [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://cmei-france.fr/>
226. Jamet A, Botturi K, Diquet B, Mollimard M. Histamine : le rôle du médiateur. Rev Fr Allergol Immunol Clin. sept 2006;46(5):474-9.
227. \*Allergie, médicaments du choc : Les points essentiels [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/allergie-medicaments-du-choc-les-points-essentiels>
228. Delacourt C. Corticoïdes et allergie. Arch Pédiatrie. 1 janv 1999;6:s105-7.
229. GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-05-03-WMS.pdf [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/05/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-05-03-WMS.pdf>
230. AboutKidsHealth [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.aboutkidshealth.ca:443/fr/article?contentid=1480&language=French>
231. AboutKidsHealth [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.aboutkidshealth.ca:443/fr/article?contentid=1477&language=French>
232. AboutKidsHealth [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.aboutkidshealth.ca:443/fr/article?contentid=1479&language=French>
233. inspioltorespimatcifr.pdf [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.boehringer-ingenelheim.ca/sites/ca/files/documents/inspioltorespimatcifr.pdf>
234. Médicament INNOVAIR NEXTHALER 200/6MCG/DOS120 - Infos médicaments [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.bcbdexther.fr/BcbDextherWeb/monographie/get?idProduit=382404&p=rO0ABXNyACBmci5yZXNpcC5zZXJ2aWNlcy5vYmplY3RzLktFWVVybAAAAAAMJXBAgAESQAJaWRQcm9kdWI0SQAEBW9kZUwAAmNldAASTGphdmEvdGFuZy9TdHJpbmc7TAACc2VxAH4AAXhwAAXVxAAAAAJ0ABFSRVNJUC1ERVHUSEVSLVdFQnQAAH==>
235. Notice patient - AIROMIR AUTOHALER 100 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=66086181>
236. onbrez-breezhaler-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onbrez-breezhaler-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onbrez-breezhaler-epar-product-information_fr.pdf)



237. Relvar ellipta 184 microgrammes/22 microgrammes, poudre pour [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/medicaments/3020854-relvar-ellipta-184-22mcg-pdr-inh90>
238. Pharmacie Meysen SPRL 3990 Peer : Home > SPIRIVA + HANDIHALER 18 MCG 30 CAPS [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.apotheekmeysen.be/fr/Product/133281/0/SPIRIVA%20%20HANDIHALER%2018%20MCG%2030%20CAPS.aspx>
239. Taïeb A, Boralevi F. Nouveaux traitements de la dermatite atopique. Arch Pédiatrie. 1 avr 2005;12(4):491-7.
240. Memo\_aerosoltherapie\_082020.pdf [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: [http://infoslettre.info/24/20-TousPs/docs/Memo\\_aerosoltherapie\\_082020.pdf](http://infoslettre.info/24/20-TousPs/docs/Memo_aerosoltherapie_082020.pdf)
241. Liste\_des\_interdictions\_2022.pdf [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: [https://ressources.afld.fr/wp-content/uploads/sites/2/2022/01/Liste\\_des\\_interdictions\\_2022.pdf](https://ressources.afld.fr/wp-content/uploads/sites/2/2022/01/Liste_des_interdictions_2022.pdf)
242. Gloaguen A, Cesareo E, Vaux J, Valdenaire G, Ganansia O, Renolleau S, et al. Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence. Recommandations de la Société française de médecine d'urgence (SFMU) en partenariat avec la Société française d'allergologie (SFA) et le Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques (GFRUP), et le soutien de la Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie (SP2A). Rev Fr Allergol. déc 2017;57(8):595-614.
243. Pouessel G, Deschildre A, Beaudouin E, Birnbaum J, Neukirch C, Meininger C, et al. À 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. oct 2016;56(6):477-86.
244. pharmacies.fr LM des. Stylos auto-injecteurs d'adrénaline : mode d'emploi - Le Moniteur des Pharmacies n° 3123 du 09/04/2016 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3123/stylos-auto-injecteurs-d-adrenaline-mode-d-emploi.html>
245. Objectifs [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Juin 2022] [Internet]. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/module\\_Acthera\\_1.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/module_Acthera_1.html)
246. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. Clin Exp Allergy. 2020;50(1):5-14.
247. 090026e580344e92.pdf [Internet]. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://api.vidal.fr/data/fit/com/vidal/data/fit/090026e580344e92.pdf>
248. Pillon F, Buxeraud J. Prise en charge du psoriasis par la photothérapie, une alternative. Actual Pharm. 1 sept 2015;54(548):33-5.
249. Darrigade AS. Traitements topiques et photothérapie dans la dermatite atopique. Ann Dermatol Vénéréologie. 1 déc 2019;146(12, Supplément 3):12S85-95.
250. TENDRON P. Humer Stop Allergies - Dispositif de photothérapie intranasal – Efficacité cliniquement prouvée [Internet]. Humer. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://humer-lagamme.fr/solutions/traitement-et-soin/allergie/stop-allergies-phototherapie/>
251. Amat F, Labbé A. Immunothérapie allergénique chez l'enfant et l'adolescent. Rev Fr Allergol. 1 oct 2020;60(6):554-8.
252. Bourrain JL, Bouvier M, Lefèvre S. Manifestations cliniques de l'allergie aux



- venins d'hyménoptères. Rev Fr Allergol. 1 févr 2022;62(1):38-43.
253. Grazax Lyophilisat Oral 75000 Sq-t 100x1 Dos in der Adler Apotheke [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://fr.adlershop.ch/p/62404/grazax-lyophilisat-oral-75000-sq-t-100x1-dos>
  254. Oralair® [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.espaceinfirmier.fr/produits/oralairr.html>
  255. compendium.ch [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://compendium.ch/fr/product/1330870-acarizax-lyophilisat-oral-12-sq-hdm>
  256. Mailhol C, Didier A. Immunothérapie allergénique dans le traitement de l'allergie aux pollens. Rev Mal Respir. 1 févr 2013;30(2):142-51.
  257. staloral\_france\_not\_024-21-clean.pdf [Internet]. [cité 30 mai 2022]. Disponible sur: [https://stallergen.esgreer.fr/sites/default/files/pdf/staloral\\_france\\_not\\_024-21-clean.pdf](https://stallergen.esgreer.fr/sites/default/files/pdf/staloral_france_not_024-21-clean.pdf)
  258. L'immunothérapie allergénique par APSI : place et perspectives pour le traitement et la prévention des allergies respiratoires ; le cas des pollinoses. Rev Fr Allergol. 1 déc 2019;59(8):617-23.
  259. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. Allergy. 2018;73(4):799-815.
  260. PALFORZIA (poudre de graine d'Arachis hypogaea L.) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3308697/fr/palforzia-poudre-de-graine-d-arachis-hypogaea-l](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3308697/fr/palforzia-poudre-de-graine-d-arachis-hypogaea-l)
  261. Essais cliniques sur Allergie aux arachides: AR101 - Registre des essais cliniques - ICH GCP [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT03292484>
  262. Plan-Quinquennal-de-Lutte-Contre-les-Allergies-VF.pdf [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://nextep-health.com/wp-content/uploads/2022/02/Plan-Quinquennal-de-Lutte-Contre-les-Allergies-VF.pdf>



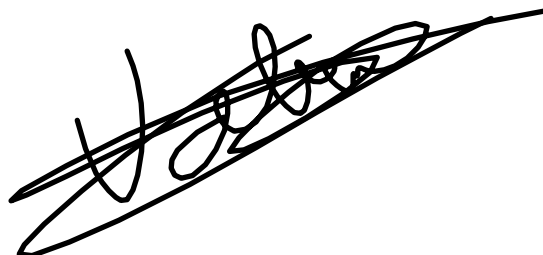
## ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) **VATAIRE Guillaume**

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :





**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : 21401213

N° Thèse : 40

Nom et Prénom : VATAIRE Guillaume

Sujet : La place du pharmacien d'officine dans la prise en charge des allergies

.....

Tours, le : 04/07/2022

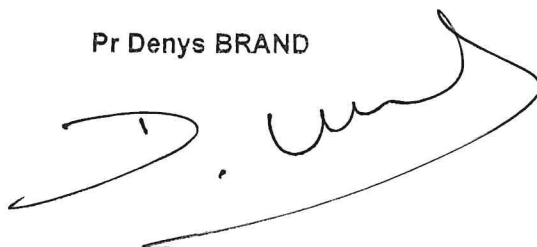
Le(s) Directeur(s) de Thèse :



**Vu et Transmis :  
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté  
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND





NOM, PRÉNOM de l'étudiant VATAIRE Guillaume

N° 40

## TITRE DE LA THÈSE

La place du pharmacien d'officine dans la prise en charge des allergies.

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

A l'heure où la prévalence des maladies allergiques explose, au point que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) les classe au quatrième rang des maladies les plus fréquentes, le rôle du pharmacien semble être amené à évoluer. Afin de pouvoir répondre aux demandes des patients, il est indispensable que le pharmacien soit formé quant à la physiopathologie des maladies allergiques mais également à leur prévention, ainsi qu'à leur prise en charge globale. Des connaissances sont également indispensables sur les méthodes de diagnostic utilisées par les allergologues (interrogatoire rigoureux, tests cutanés ou de provocation, dosages biologiques...). Face à des allergènes de plus en plus nombreux (pollens, moisissures, aliments, topiques cutanés ou encore médicaments) et conduisant à des manifestations cliniques très variées, le pharmacien doit être capable de différencier les cas pouvant être traités au comptoir de ceux nécessitant une consultation médicale ou allergologique. Enfin, en tant que professionnel du médicament, le pharmacien se doit d'actualiser ses connaissances face aux traitements des maladies allergiques et notamment face à l'immunothérapie allergénique, dont le développement risque de modifier leur prise en charge.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Pharmacien, officine, allergies alimentaires, allergies médicamenteuses, allergies respiratoires, allergies cutanées, diagnostic, tests, traitements, désensibilisation.

## JURY

PRÉSIDENT : Mme DENEVAULT-SABOURIN, Caroline, Pharmacien, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie – TOURS.

MEMBRES :

Mme GLEVAREC, Gaëlle, Pharmacien, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie – TOURS.

Mme DEPIGNY, Marie, Pharmacien d'officine – BOURGES.

M. MICHAUX, Thomas, Pharmacien d'officine – TOURS.

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE. Vendredi 1er Juillet 2022, Salle des Actes.