

UE 90 Immunologie séance 3

Q IV-32: Asthme et allergies

24/04/2024

Luc de Chaisemartin
Antoine LE BOZEC

Hypersensibilité

Réponse immunitaire normale = élimination

Agent étranger



Réponse immunitaire inappropriée et/ou excessive
= hypersensibilité

Classification de Gell et Coombs :

Type I = hypersensibilité immédiate ou anaphylaxie ou allergie immédiate

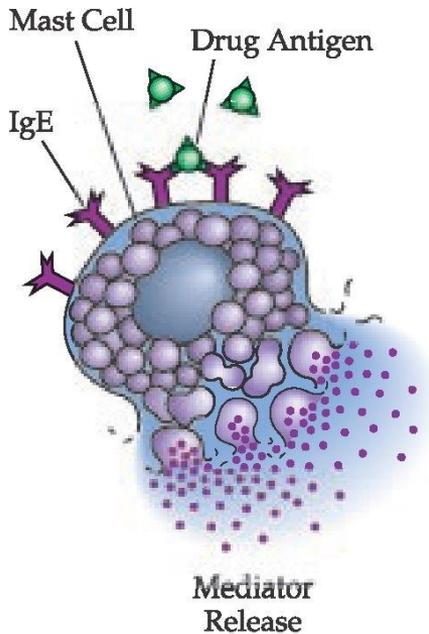
Type II = hypersensibilité cellulaire/cytotoxique

Type III = hypersensibilité médiée par les complexes immuns

Type IV = hypersensibilité retardée

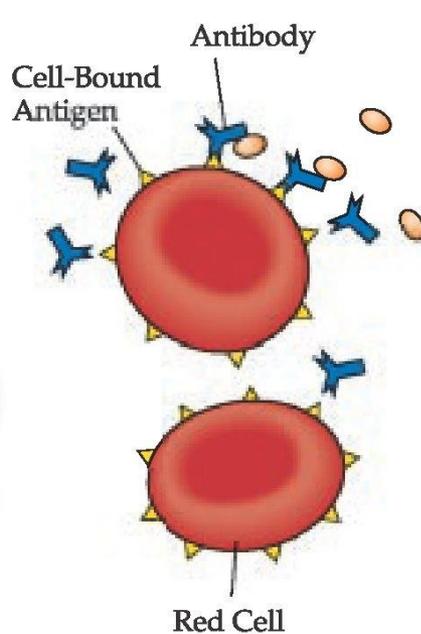
Classification des Hypersensibilités

TYPE I



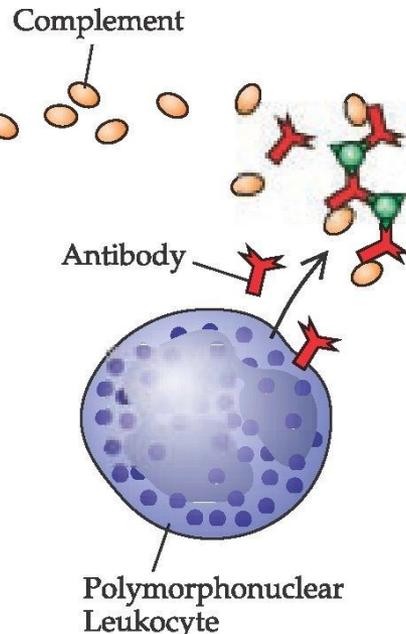
Immédiate

TYPE II



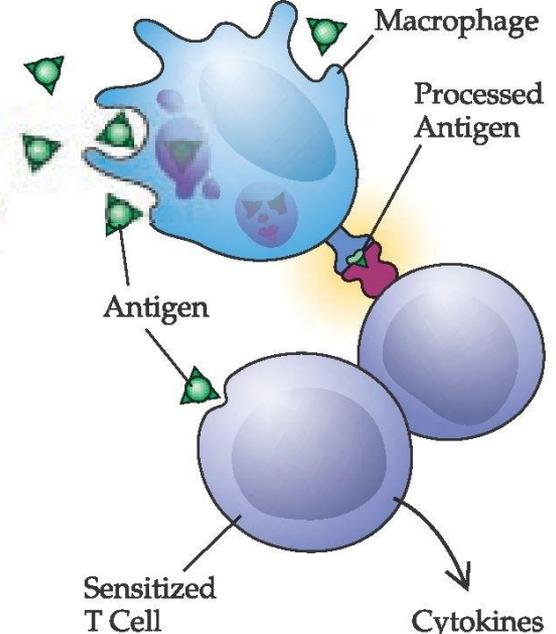
Cytotoxique

TYPE III



Complexes immuns

TYPE IV



Retardée

A savoir pour l'internat

	HS I	HS II	HS III	HS IV
Signes cliniques	+++	-	-	+
Mécanisme	+++	+	+	+
Diagnostic	+++	-	-	+
Traitement	+++	-	-	+
Exemples	++	+	+	++

CAS N°1

Une patiente se présente à une consultation d'allergologie pour un gonflement des lèvres survenu après consommation d'une pomme crue.

Elle a pour antécédent un asthme léger non traité et une rhino-conjonctivite saisonnière.

- **Questions 1 : Quelle hypothèse diagnostique émettez-vous à ce niveau sur l'origine du gonflement des lèvres? Justifiez votre réponse.**
- **Question 2 : Quels sont les mécanismes physiopathologiques probables à l'origine de ce symptôme ?**
- **Question 3 : Résumer les étapes de la démarche diagnostique pour cette patiente**
- **Question 4 : L'allergologue prescrit des dosages biologiques, lesquels ?**

CAS N°1

Une patiente se présente à une **consultation d'allergologie** pour un **gonflement des lèvres** survenu **après** consommation d'une pomme crue.

Elle a pour antécédent un **asthme léger** non traité et une **rhino-conjonctivite saisonnière**.

- **Questions 1 : Quelle hypothèse diagnostique émettez-vous à ce niveau sur l'origine du gonflement des lèvres? Justifiez votre réponse.**
- **Question 2 : Quels sont les mécanismes physiopathologiques probables à l'origine de ce symptôme ?**
- **Question 3 : Résumer les étapes de la démarche diagnostique pour cette patiente**
- **Question 4 : L'allergologue prescrit des dosages biologiques, lesquels ?**

Question 1

Questions 1 : Quelle **hypothèse diagnostique** émettez-vous à ce niveau sur **l'origine du gonflement des lèvres**? **Justifiez** votre réponse.

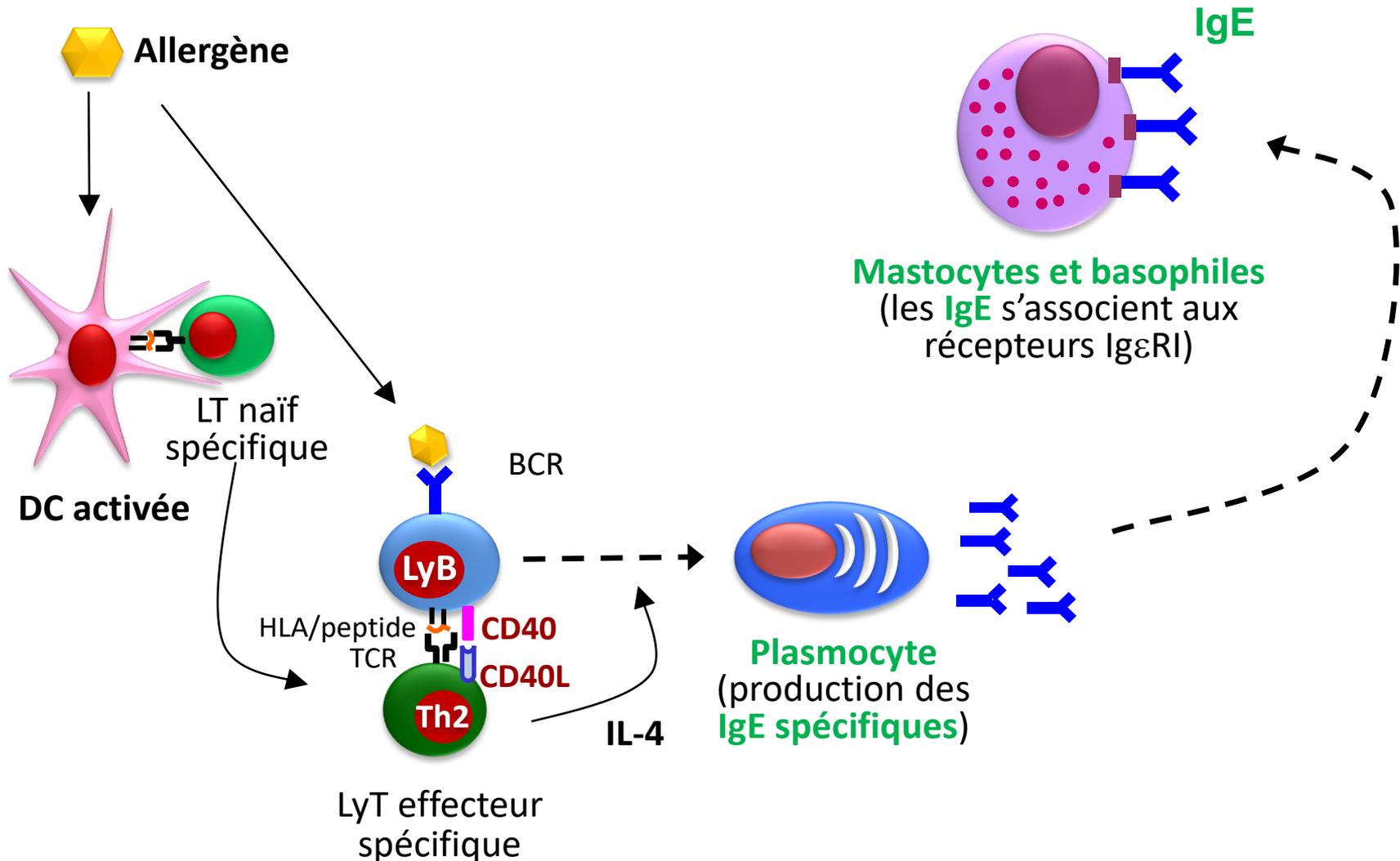
- ATCD: asthme+ rhinoconjunctivite saisonnière : **terrain atopique probable**
- Gonflement des lèvres = **œdème labial**
- Après consommation d'une pomme: Symptôme évocateur **d'allergie immédiate** ou **hypersensibilité de type I**

Question 2

Question 2 : Quels sont les mécanismes physiopathologiques probable à l'origine de ce symptôme

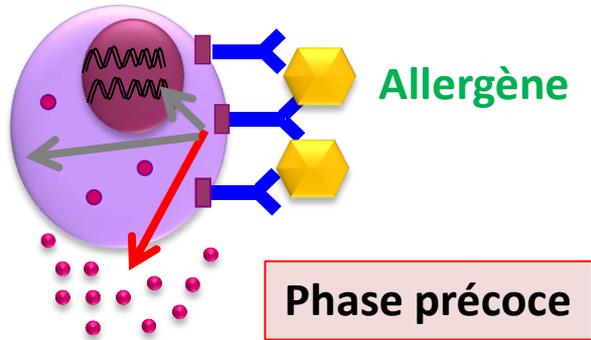
Physiopathologie de l'Hypersensibilité de type I

1^{er} contact avec l'allergène = sensibilisation



Physiopathologie de l'Hypersensibilité de type I

Contact ultérieur avec le même allergène = **phase effectrice**
Allergie



Phase précoce

Dégranulation immédiate
des Mastocyte ou basophile

Histamine



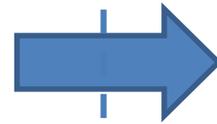
Prurit

↑ sécrétions muqueuses

Vasodilatation

↑ perméabilité capillaire / vasculaire

Contraction des muscles lisses



Phase tardive, prolongée

Néo-synthèse PG, LT, PAF
Production de cytokines et
engagement d'autres
cellules

IL-5

IL-8, IL-17

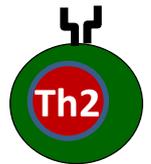
IL-4



Eosinophiles



Neutrophiles



Lymphocytes

Manifestations cliniques

Dermatologiques:

Urticaire / Œdème de Quincke = urticaire profonde (angio-œdème du derme ou de l'hypoderme) / Dermatite atopique

Respiratoires:

Rhinite, rhino-conjonctivite / Asthme « extrinsèque »

Digestives:

Vomissements, diarrhées, douleurs abdominales....

Cardiovasculaires:

Choc anaphylactique: à l'origine, collapsus cardiovasculaire

Trois urgences : angio-œdème laryngé,
asthme aigu grave,
choc anaphylactique

Question 2

Question 2 : Quels sont les mécanismes physiopathologiques probable à l'origine de ce symptôme

Mots-clés:

Sensibilisation, premier contact

Allergène

Cellules présentatrice d'antigène (dendritique)

Lymphocyte Th2

IL-4

Plasmocytes

IgE

Mastocytes et basophiles

Allergie, deuxième contact

Dégranulation

Histamine

Augmentation perméabilité capillaire

Question 3

- **Question 3 : Résumer les étapes de la démarche diagnostique pour cette patiente**

Démarche diagnostique de l'HSI

1. Examen clinique - Interrogatoire

Antécédents familiaux et personnels : *terrain atopique* ?

Nature et circonstances d'apparition des signes cliniques :
allergie? allergène suspectés?

2. Test cutanés à lecture immédiate

→ sensibilisation aux allergènes suspectés

3. Analyses biologiques

Dosage des IgE spécifiques

→ *confirmation de la sensibilisation*

Test d'activation cellulaire (dégranulation des basophiles) (médtts)

Dosage médiateurs solubles (diagnostic de choc anaphylactique)

4. Test de provocation *in vivo*

En dernière intention, sous surveillance

→ Preuve de l'allergie à l'allergène suspecté

Tests cutanés à lecture immédiate : Prick-tests (et IDR)

Prick- test

-Principe: introduction d'une petite quantité d'allergène dans l'épiderme grâce à une pointe (vaccinostyle)

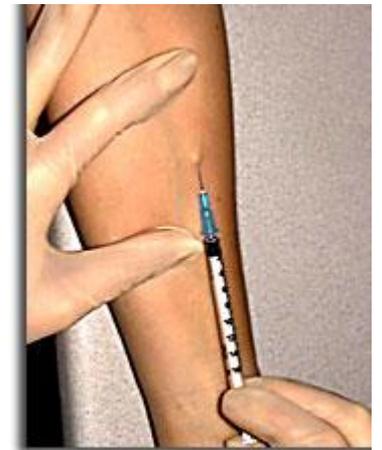
- Durée: 15 minutes
- Résultat: apparition d'un érythème et d'une papule au point de piqure
- Témoins: positif (histamine ou codéine), négatif
- Contre-indications : dermatographe sévère, affection dermatologique diffuse (eczéma...), prise d'antihistaminique il y a moins d'une semaine.



Intra-dermo réaction (IDR)

- Principe: injection sous le derme d'une petite quantité d'allergène grâce à une seringue hypodermique

- Résultat: apparition d'un érythème et d'une papule au point de piqure
- Indications très limitées: allergies aux venins et aux médicaments.
- Peut détecter les allergies retardées.



- **Question 4 : L'allergologue prescrit des dosages biologiques, lesquels ?**

- **Question 4 : L'allergologue prescrit des dosages biologiques, lesquels ?**
- Dosages des **IgE spécifiques dans le sérum**

Les résultats de ces tests biologiques sont les suivants :

(N <0.1 kU/l pour tous les tests)

Acariens: <0.1 kU/l

Pomme : 6.37 kU/l

Bouleau : > 100 kU/l

Question 5 : Interpréter ces dosages et compléter votre hypothèse initiale sur l'origine des signes oraux récents.

IgE et sensibilisation

-IgE spécifique = marqueur de **sensibilisation**

-**Si** symptômes = **allergie**

-L'allergie peut être **primaire** ou **croisée**

-Exemple d' **allergies croisées**

- **pollen-fruits**

- acariens-crustacés**

- latex-fruits exotiques**

Thérapeutique

L'allergologue décide d'instaurer un traitement de fond pour l'asthme de la patiente:

Aerius[®] (Desloratadine): 1 cp par jour

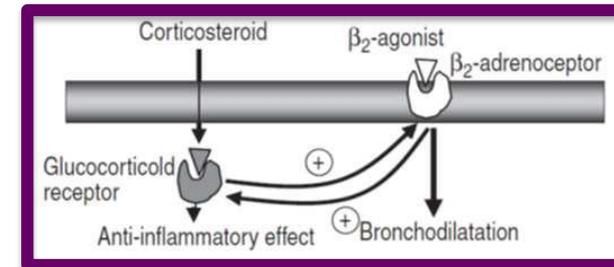
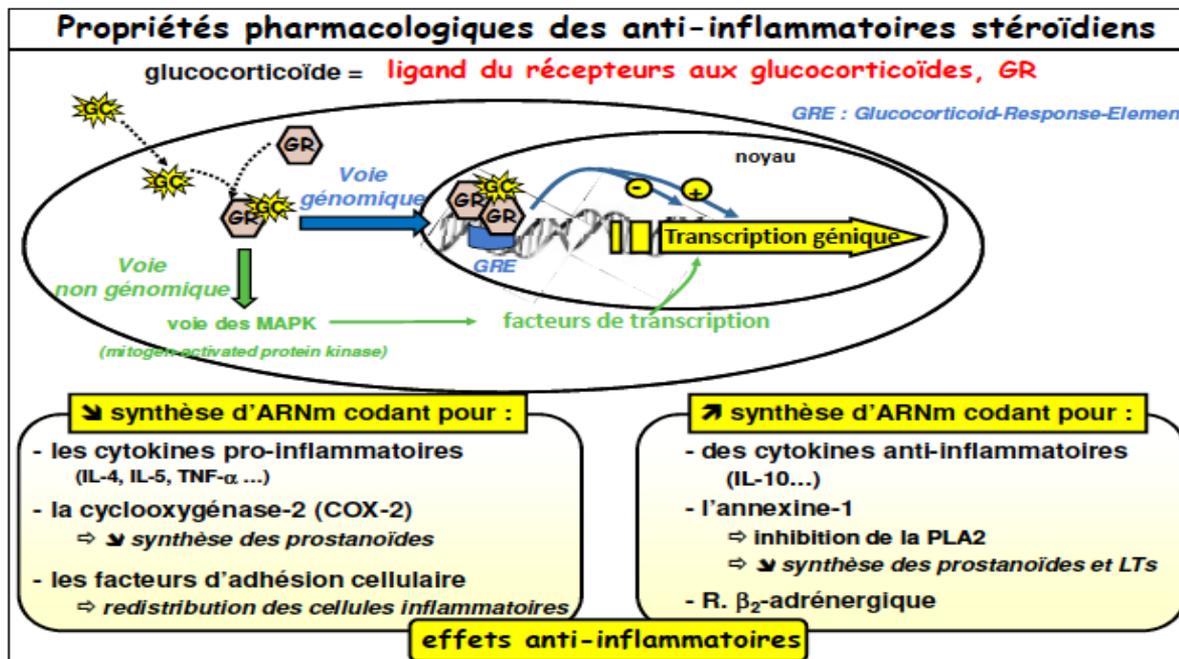
Seretide 250/25[®] (Fluticasone/Salméterol): 1 bouffée matin et soir.

- **Questions 6 : Donner la classe pharmacologique et le mécanisme d'action de chaque médicament du traitement de fond.**
- **Rappeler la stratégie thérapeutique de l'asthme et les molécules utilisables en cas d'asthme sévère.**

- **Questions 6 : Donner la classe pharmacologique et le mécanisme d'action de chaque médicament du traitement de fond.**

Seretide 250/25[®] : fluticasone + salmétérol

- corticoïde + beta 2 agoniste de longue durée d'action
- Diminution de l'inflammation (muqueuse bronchique) + bronchodilatation



Barnes et al., Eur Respir J 2002



- **Questions 6 : Donner la classe pharmacologique et le mécanisme d'action de chaque médicament du traitement de fond.**

Aerius® : desloratadine

- anti-histaminique par antagonisme sélectif sur les récepteurs H1

Récepteurs H1 : localisation	Récepteurs H1 : fonctions
Muscle lisse	contraction des muscles lisses / bronchoconstriction / tachycardie
Endothélium	Vasodilatation / hypotension / urticaire / douleur
Système Nerveux Central	Maintien de l'état de veille



- **Questions 6 : Donner la classe pharmacologique et le mécanisme d'action de chaque médicament du traitement de fond.**

Aerius® : desloratadine

- anti-histaminique par antagonisme sélectif sur les récepteurs H1

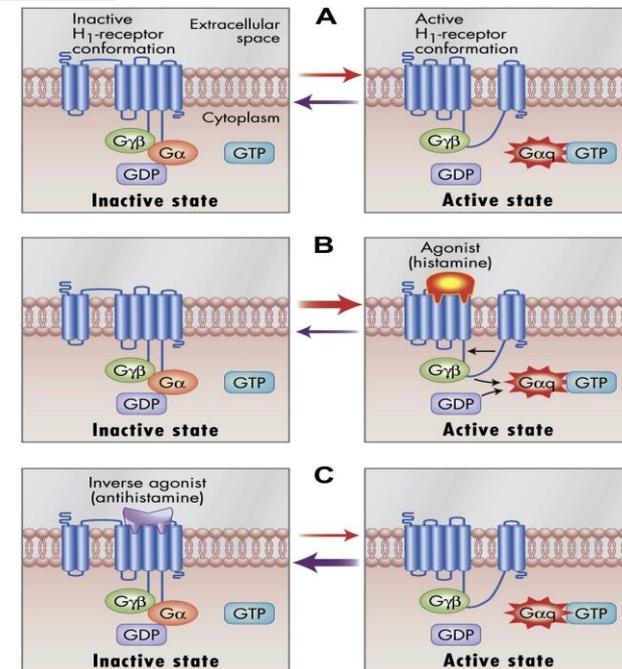


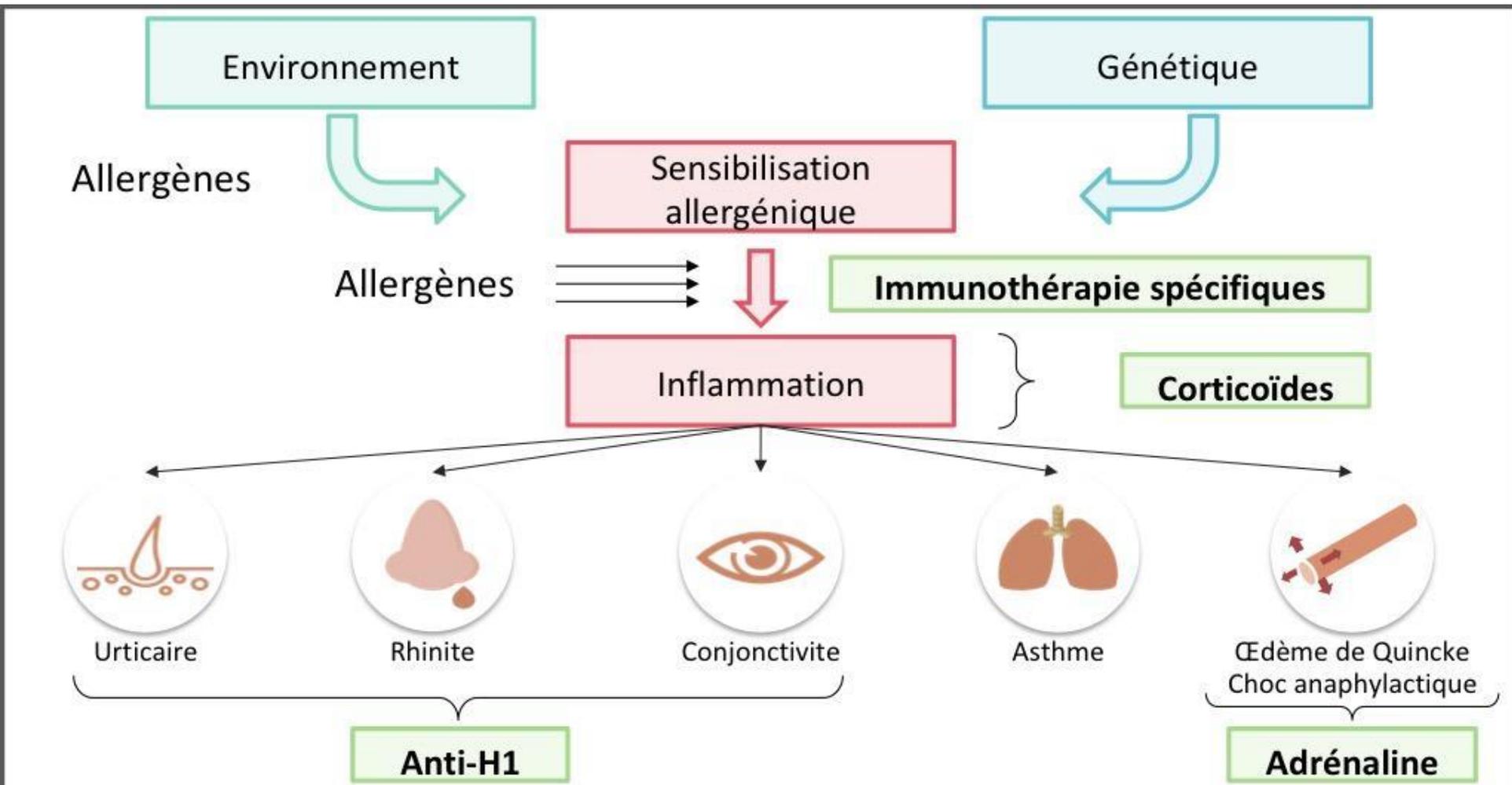
Récepteurs H1 : localisation	Récepteurs H1 : fonctions
Muscle lisse	contraction des muscles lisses / bronchoconstriction / tachycardie
Endothélium	Vasodilatation / hypotension / urticaire / douleur
Système Nerveux Central	Maintien de l'état de veille

- Efficacité liée au groupement ethanolamine

⇒ analogue de la chaîne latérale d'histamine qui se fixe sur le récepteur H1 (qui sont à l'état d'équilibre activé/inactivé)

⇒ Les anti H1 sont des agonistes inverses (et non des antagoniste des récepteurs H1), généralement compétitifs





2/ Stratégie thérapeutique

Traitement de l'exacerbation

Reconnaissance de la crise d'asthme par le patient et application du *plan d'action*.

Le plan d'action écrit

Le *Plan d'action* doit préciser:

- Les traitements de l'asthme habituels
- Quand et comment augmenter la dose de médicaments
- Quand commencer le traitement par CSO
- Quand et comment consulter

Il peut reposer sur les symptômes ou sur le DEP (adulte uniquement):

- Augmenter le médicament de secours: **BACA** ⓘ ou **formotérol + CSI faible dose** ⓘ
Utiliser une chambre d'inhalation si adaptable sur le dispositif.
- Augmenter le traitement de contrôle en cours:
 - **CSI** ⓘ: quadrupler la dose
 - **Formotérol + CSI** ⓘ: quadrupler la dose (max 72 µg/g)
Si utilisé aussi comme traitement de secours: conserver la dose de fond, augmenter la dose en secours (max 72 µg/g)
 - **Autre LABA + CSI** ⓘ: passer à la dose supérieure ou ajouter un **CSI** ⓘ seul pour quadrupler la dose
- Corticostéroïdes oraux (CSO)
 - **Adulte: prednisone 40-50 mg/j pendant 5-7 jours**
 - Enfant: prednisone 1-2 mg/kg/j (max 40 mg/j) pendant 3-5 jours

Consultation de suivi dans la semaine qui suit l'exacerbation.

2/ Stratégie thérapeutique 2023

		Stade 1 Intermittent	Stade 2 Persistant léger	Stade 3 Persistant modéré	Stade 4 Persistant sévère
Symptômes	Jour	Rares ≤ 1 / semaine	> 1 / semaine et < 1 / jour	Quotidiens ≥ 1 / jour	Permanents
	Nuit	< 2 / mois	> 2 / mois	> 1 / semaine	Fréquent
VEMS ou DEP		≥ 80 % < 20 %	≥ 80 % 20-30 %	60-80 % > 30 %	≤ 60 % > 30 %
β2 inhalés de courte durée d'action					
		Corticoïdes* Inhalés ≤ 500 µg/j	Corticoïdes Inhalés ≤ 1000 µg/j	Corticoïdes Inhalés > 1000 µg/j	
β2 inhalés de longue durée d'action					
		<i>Mepolizumab, Dupilumab</i>		<i>Omalizumab</i>	Corticoïdes oraux
				<i>Benralizumab</i>	<i>Anti-IgE</i>
					<i>Anti-IL5 / Anti-IL5R</i>

Stade 2 : montelukast possible
 Stade 3 : le montelukast permet de réduire les doses de corticoïdes (mais effets indésirables neuropsychiatriques). Il peut être remplacé par la théophylline

Equivalent béclométhasone

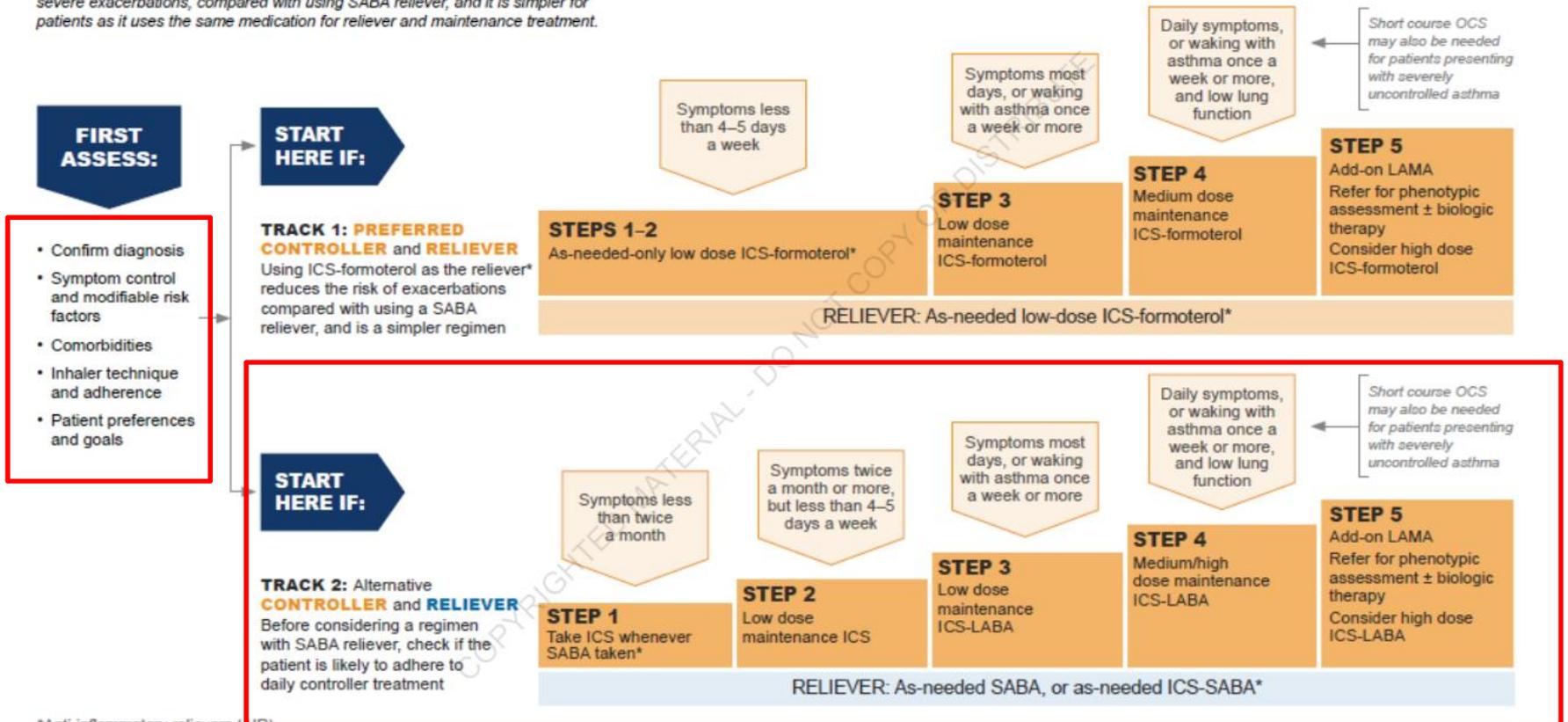
Schéma thérapeutique de l'asthme d'après les recommandations GINA

La variabilité du DEP est évaluée sur une à deux semaines, avec au minimum une mesure matin et soir. Le seuil de variabilité anormale évocatrice d'asthme est de 10 %

Place des BACA

GINA 2023 – STARTING TREATMENT in adults and adolescents with a diagnosis of asthma

Track 1 using ICS-formoterol reliever is preferred because it reduces the risk of severe exacerbations, compared with using SABA reliever, and it is simpler for patients as it uses the same medication for reliever and maintenance treatment.

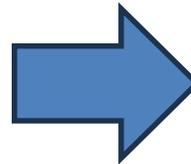
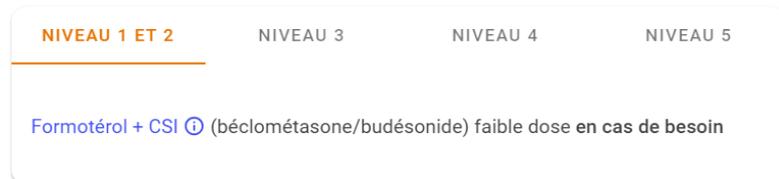


*Anti-inflammatory relievers (AIR)

Traitement de fond

Niveaux 1 et 2

Stratégie de traitement de l'asthme à partir de 12 ans selon GINA 2023



- Formotérol + béclométasone
Traitement de référence de l'asthme.
 - Formodual ou Innovair [100/6](#) ⓘ ou [200/6 µg](#) ⓘ
Nécessite coordination main-inspiration.
 - Formodual ou Innovair Nexthaler [100/6](#) ⓘ ou [200/6 µg](#) ⓘ
- **Formotérol + budésonide**
Traitement de référence de l'asthme.
 - Symbicort Rapihaler [100/3 µg](#) ⓘ et [200/6 µg](#) ⓘ
Nécessite coordination main-inspiration.
 - Duoresp Spiromax [160/4,5 µg](#) ⓘ ou [320/9 µg](#) ⓘ
 - Gibiter Easyhaler [160/4,5](#) ⓘ ou [320/9 µg](#) ⓘ
 - Symbicort Turbuhaler [200/6](#) ⓘ ou [400/12 µg](#) ⓘ

Niveau 3

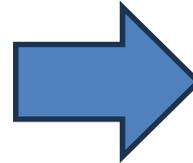
NIVEAU 1 ET 2

NIVEAU 3

NIVEAU 4

NIVEAU 5

Formotérol + CSI ⓘ (béclométasone/budésonide) faible dose en traitement de fond et de secours

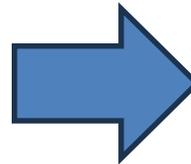


- Formotérol + béclométasone
Traitement de référence de l'asthme.
 - Formodual ou Innovair [100/6](#) ⓘ ou [200/6 µg](#) ⓘ
Nécessite coordination main-inspiration.
 - Formodual ou Innovair Nexthaler [100/6](#) ⓘ ou [200/6 µg](#) ⓘ
- Formotérol + budésonide
Traitement de référence de l'asthme.
 - Symbicort Rapihaler [100/3 µg](#) ⓘ et [200/6 µg](#) ⓘ
Nécessite coordination main-inspiration.
 - Duoresp Spiromax [160/4,5 µg](#) ⓘ ou [320/9 µg](#) ⓘ
 - Gibiter Easyhaler [160/4,5](#) ⓘ ou [320/9 µg](#) ⓘ
 - Symbicort Turbuhaler [200/6](#) ⓘ ou [400/12 µg](#) ⓘ

Niveau 4

NIVEAU 1 ET 2 NIVEAU 3 **NIVEAU 4** NIVEAU 5

Formotérol + CSI ⓘ (béclométasone/budésonide) dose moyenne en traitement de fond et de secours



- **Formotérol + béclométasone**

Traitement de référence de l'asthme.

- Formodual ou Innovair [100/6](#) ⓘ ou [200/6](#) μg ⓘ

Nécessite coordination main-inspiration.

- Formodual ou Innovair Nexthaler [100/6](#) ⓘ ou [200/6](#) μg ⓘ

- **Formotérol + budésonide**

Traitement de référence de l'asthme.

- Symbicort Rapihaler [100/3](#) μg ⓘ et [200/6](#) μg ⓘ

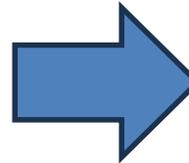
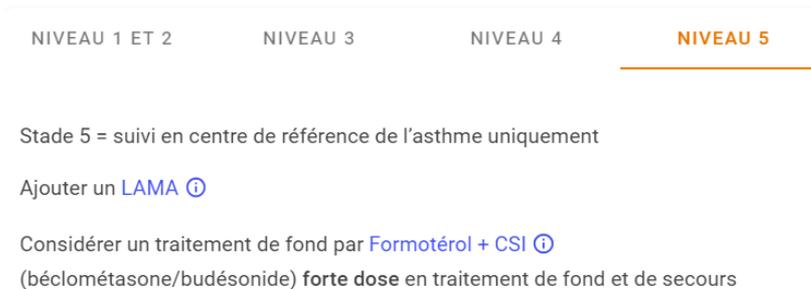
Nécessite coordination main-inspiration.

- Duoresp Spiromax [160/4,5](#) μg ⓘ ou [320/9](#) μg ⓘ

- Gibiter Easyhaler [160/4,5](#) ⓘ ou [320/9](#) μg ⓘ

- Symbicort Turbuhaler [200/6](#) ⓘ ou [400/12](#) μg ⓘ

Stratégies selon niveau de sévérité



LAMA inhalés

- Glycopyrronium
[Seebri Breezhaler 44 µg](#) ⓘ
- Tiotropium
 - LAMA de référence selon *Prescrire*
 - [Spiriva Respimat 2,5 µg](#) ⓘ
Nécessite coordination main-inspiration.
 - [Spiriva Handihaler 18 µg](#) ⓘ
1 inhalation/j à heure fixe.
- Uméclidinium
[Incruse 55 µg](#) ⓘ

Bénéfice fonctionnel et de qualité de vie similaire aux LABA mais supériorité du tiotropium pour la prévention des exacerbations (SPLF 2021).

Effets indésirables classiques: vision trouble, mydriase, glaucome aigu, sécheresse buccale et oculaire, nausées, constipation, RGO, dysurie, bradycardie suivie de tachycardie, confusion, troubles de la mémoire et du comportement

Augmentation des évènements cardiovasculaires à long terme.

*LAMA= anticholinergiques à longue durée d'action

Prise en charge thérapeutique de l'asthme : 3 principes

1/ Le traitement est déterminé par le niveau de contrôle de l'asthme

- Si l'asthme n'est pas contrôlé on passe au niveau de traitement supérieur
- Si le contrôle est maintenu pendant 3 mois, on passe au niveau de traitement inférieur

Rq: Lorsque le malade, atteint d'un asthme persistant, n'a pas été traité antérieurement pour son asthme, on débute au niveau 2 voire 3

2/ Le traitement doit être individualisé pour chaque patient en fonction de ses besoins, de ses co-morbidités et de sa façon de vivre

3/ On doit toujours rechercher la dose minimum efficace permettant un contrôle acceptable de la maladie.

=> désormais il est prouvé qu'une corticothérapie inhalée à fortes doses à long terme engendre des effets indésirables et doit être réduite au maximum

Les traitements de l'asthme sévère réfractaire

		Stade 1 Intermittent	Stade 2 Persistant léger	Stade 3 Persistant modéré	Stade 4 Persistant sévère
Symptômes	Jour	Rares ≤ 1 / semaine	> 1 / semaine et < 1 / jour	Quotidiens ≥ 1 / jour	Permanents
	Nuit	< 2 / mois	> 2 / mois	> 1 / semaine	Fréquent
VEMS ou DEP		≥ 80 %	≥ 80 %	60-80 %	≤ 60 %
		< 20 %	20-30 %	> 30 %	> 30 %
β2 inhalés de courte durée d'action					
		Corticoïdes* Inhalés ≤ 500 µg/j	Corticoïdes Inhalés ≤ 1000 µg/j	Corticoïdes Inhalés > 1000 µg/j	
β2 inhalés de longue durée d'action					
Stade 2 : montelukast possible					Corticoïdes oraux
Stade 3 : le montelukast permet de réduire les doses de corticoïdes (mais effets indésirables neuropsychiatriques). Il peut être remplacé par la théophylline					Anti-IgE
		<i>Mepolizumab, Dupilumab</i>		<i>Omalizumab</i>	Anti-IL5 / Anti-IL5R
				<i>Benralizumab</i>	

Schéma thérapeutique de l'asthme d'après les recommandations GINA

Asthme allergique :

Omalizumab : Xolair®



Adultes et adolescents > 12 ans

Enfants de 6 à 12 ans

En traitement **additionnel** en cas d'**asthme allergique persistant sévère**,

Critères :

-uniquement chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE a été établie sur des critères probants => test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un **pneumallergène perannuel**

- chez les patients qui ont malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un β_2 -agoniste inhalé à longue durée d'action :
 - ❖ **VEMS <80%** de la valeur théorique (uniquement pour les adultes)
 - ❖ **Des symptômes** diurnes ou des réveils nocturnes fréquents
 - ❖ des **exacerbations** sévères, multiples et documentées de l'asthme
- ❖ Evaluation de l'efficacité : à 4 mois sur critères cliniques (adultes et enfants) et VEMS (adultes)
- ❖ Pas de dosage des IgE totales !

En pratique



▶ Présentation

- 1 seringue pré remplie bleue de 0,5 ml de solution contenant 75 mg d'omalizumab
- 1 seringue pré remplie rose de 1 ml de solution contenant 150 mg d'omalizumab

▶ Prescription sur une ordonnance d'exception

- 1^{ère} prescription réalisée par un pneumologue ou un pédiatre à l'hôpital ou en clinique
- Renouvellement de prescription et suivi réalisés par TOUT pneumologue ou pédiatre
- Tous les 12 mois, renouvellement à l'hôpital ou en clinique nécessaire

▶ Administration toutes les 2 ou 4 semaines

- En injection sous-cutanée par TOUT professionnel de santé : spécialiste, médecin généraliste, infirmière hospitalière ou libérale

Dosage en fonction du poids et du taux d'IgE

Exemple

Dose (mg)	Nombre de seringues		Nombre d'injections	Volume total à injecter (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Exemple:

- Jules G.
18 ans
- **64 kg**
- Taux d'IgE:
267 UI/ml

Correspondances des doses

- Injection de **450 mg de Xolair®** en sous-cutané
- Toutes les **4 semaines**

3 injections de Xolair®
150mg



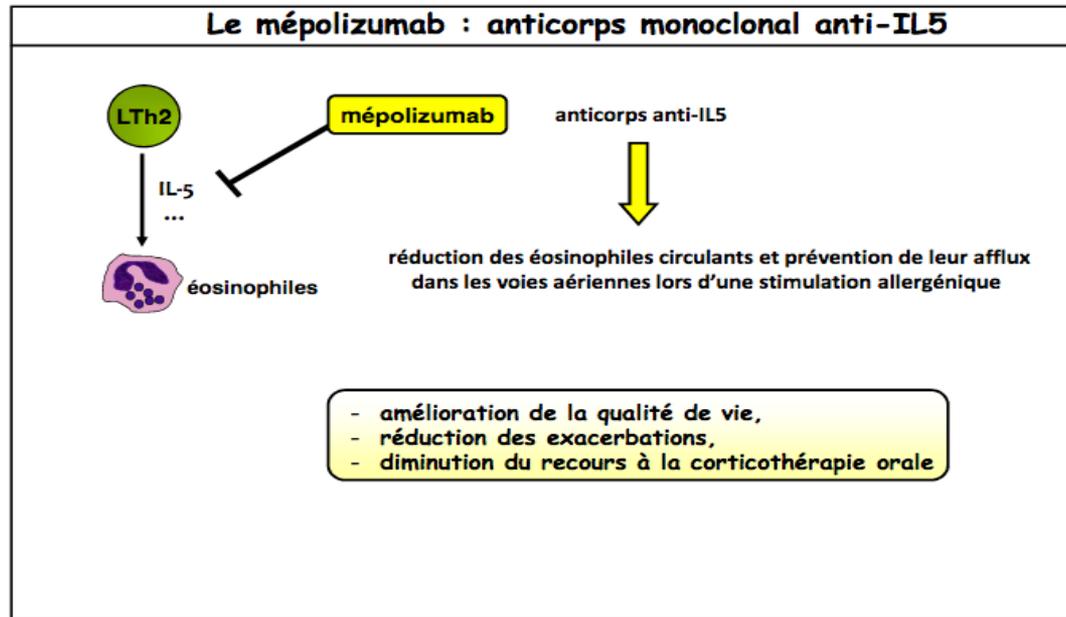
ATTENTION : Pas d'arrêt brutal de la corticothérapie systémique ou inhalée

Asthme éosinophile



mépolizumab : Nucala®

Anti
IL5



- Traitement **additionnel**, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles
- La dose recommandée de mépolizumab est de 100 mg administrée par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines.

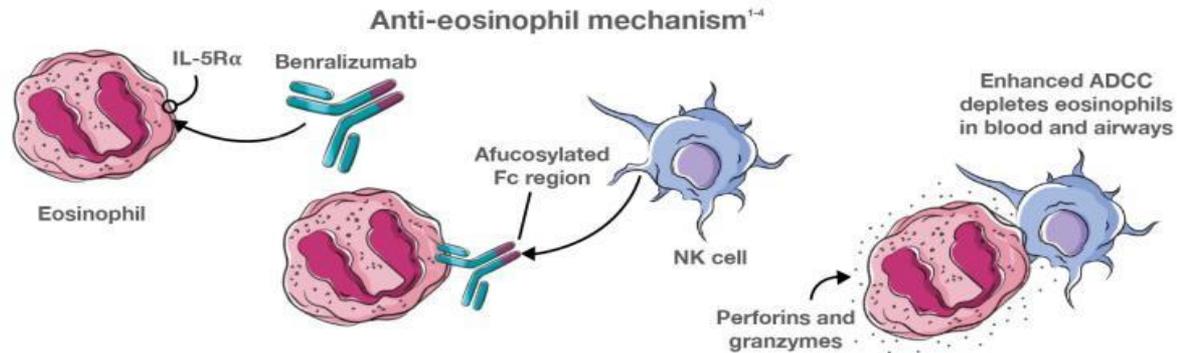
Asthme éosinophile

benralizumab : Fasenra®

Anti
IL5



Figure 1. Mechanism of action of benralizumab



ADCC = antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; NK cell = natural killer cell

Adapted from: 1) J Asthma Allergy 2016;9:71-81; 2) J Allergy Clin Immunol 2010;125:1344-1353; 3) Blood 2004;104:2840-2848; 4) Clin Exp Allergy 2012;42:712-737.

1/ Fixation directe sur les récepteurs IL5 des éosinophiles

2/ Activation des cellules NK pour induire l'apoptose des éosinophiles sans relargage de médiateurs inflammatoires

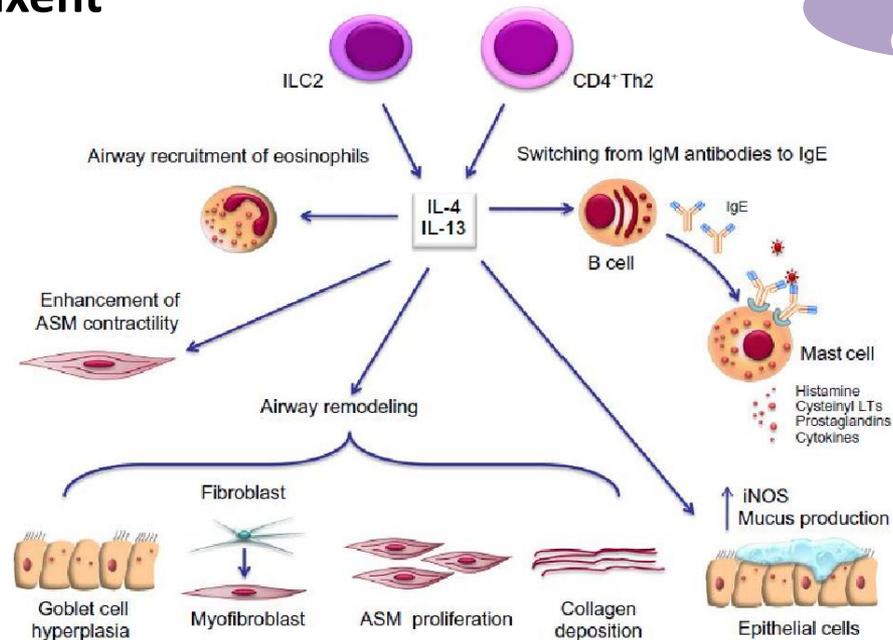
- Traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles

- Voie sous-cutanée => 30mg toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses puis toutes les 8 semaines

Asthme éosinophile

dupilumab : Dupixent®

Anti IL4
et IL13



De Roucy et al., Medicine 2015

- Traitement **additionnel**, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles
- La dose recommandée de dupilumab est fonction du poids et s'administre toutes les 2 semaines.

- **Question 7 : Quelle(s) différence(s) et/ou similitude(s) y a t'il entre la Desloratadine et l'Hydroxyzine (Atarax®)**

	Similitudes	Différences
Aerius® Desloratadine	Anti-H1	Agit en périphérie Non sédatif ⇒ Rhinite allergique ⇒ Urticaire Molécule proche (levo) cetirizine
Atarax® Hydroxyzine		Agit en périphérie et en central Effet sédatif (anxiolytique) Effet anticholinergique ⇒ Traitement symptomatique de l'urticaire ⇒ Manifestations mineures de l'anxiété ⇒ Prémédication à l'anesthésie générale

CAS N°2

Monsieur A. 40 ans, est conduit aux urgences suite à une piqûre par une guêpe ayant entraîné un malaise avec vertige, associé à un œdème de la face et des membres supérieurs ainsi qu'une éruption urticarienne diffuse, une tachycardie et une gêne respiratoire, sans sifflement.

Il a reçu un traitement par adrénaline IM, antihistaminiques et oxygénothérapie. L'évolution a été favorable dans les 2 heures suivant la prise en charge. Des prélèvements de sang ont été réalisés pour des analyses biologiques.

A l'interrogatoire, le patient signale une piqûre de guêpe, il y a environ 10 ans au niveau du bras, ayant entraîné une réaction loco-régionale.

1) Quels sont les arguments en faveur d'un choc anaphylactique et quel était son grade ?

CAS N°2

Monsieur A. 40 ans, est conduit aux urgences suite à une **piqûre par une guêpe** ayant entraîné un **malaise avec vertige**, associé à un **œdème de la face** et des membres supérieurs ainsi qu'une **éruption urticarienne** diffuse, une **tachycardie** et une **gêne respiratoire**.

Il a reçu un traitement par **adrénaline IM**, antihistaminiques et oxygénothérapie. L'évolution a été favorable dans les 2 heures suivant la prise en charge. **Des prélèvements de sang ont été réalisés pour des analyses biologiques**.

A l'interrogatoire, le patient signale une **piqûre de guêpe**, il y a environ 10 ans au niveau du bras, ayant entraîné une **réaction loco-régionale**.

Quels sont les arguments en faveur d'un choc anaphylactique et quel était son grade ?

Choc anaphylactique

Expression systémique d'une hypersensibilité immédiate, qui peut engager le pronostic vital du patient en quelques minutes.

Grades de sévérité

- **1- Signes cutanéomuqueux généralisés** : érythème, urticaire, avec ou sans angio-oedème
- **2- Atteinte multiviscérale modérée**, avec signes cutanéomuqueux, hypotension et tachycardie inhabituelle, hyperréactivité bronchique (toux, difficulté ventilatoire)
- **3- Atteinte multiviscérale sévère** menaçant la vie et imposant une thérapeutique spécifique = collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme ; *les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée TA*
- **4- Inefficacité cardiocirculatoire, arrêt respiratoire**

2. Quels sont les tests biologiques disponibles pour aider au diagnostic du choc anaphylactique ? Donnez la stratégie diagnostique

Démarche diagnostique du choc anaphylactique

- Au moment du choc (rapidement++):

- Etablir la présence d'un choc anaphylactique :

- dosage de l'histamine plasmatique (<30 min)
- Dosage de la tryptase plasmatique (<3h)

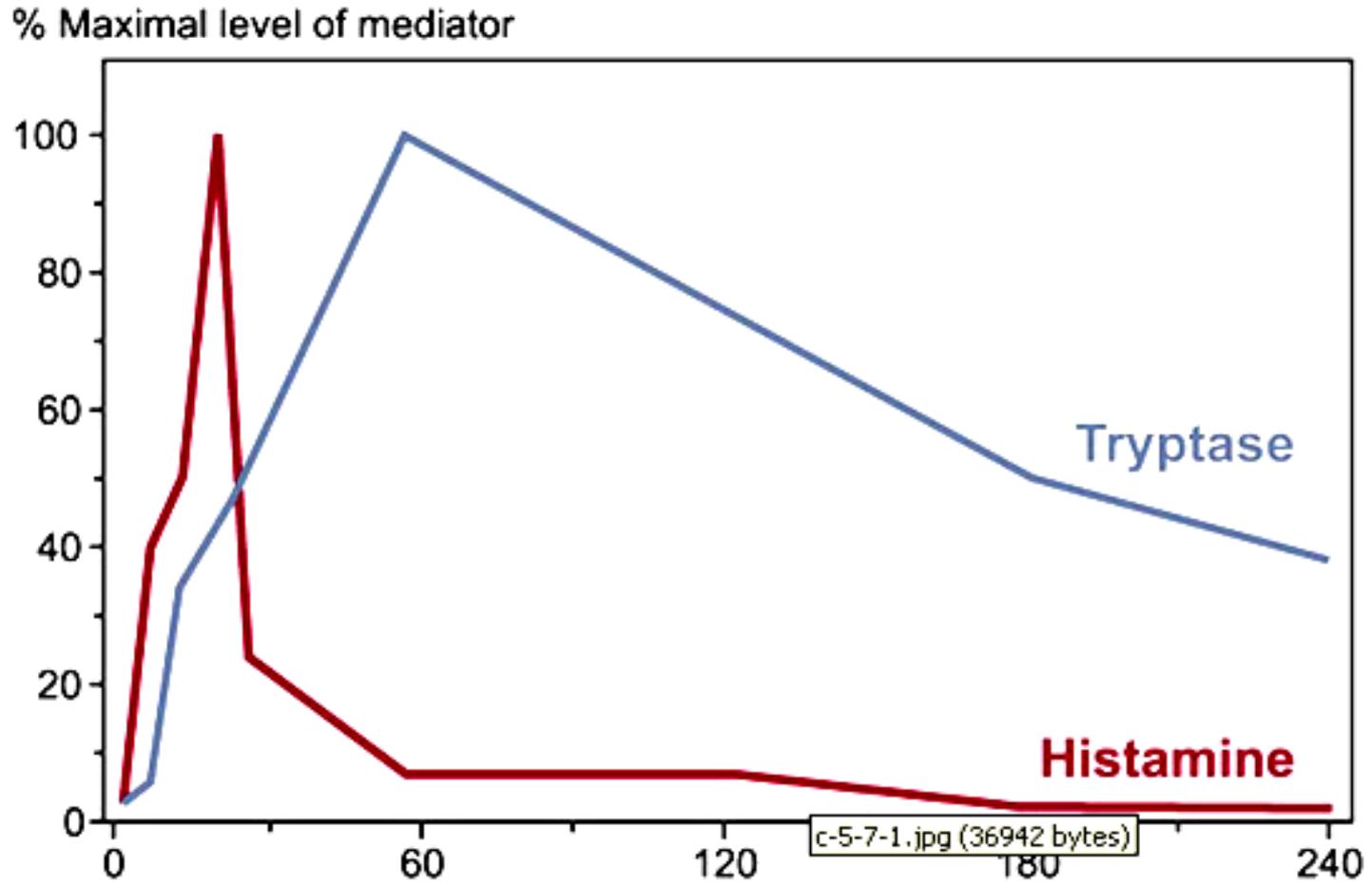
signent l'activation des
**basophiles et des
mastocytes**

- A distance du choc (>6 semaines) :

- Recherche de la cause :

- **consultation allergologique** avec tests cutanés (prick test, IDR), dosage des IgE spécifiques → **sensibilisation du patient à un allergène**

Détection de l'histamine et tryptase



•Quelle thérapeutique peut-on envisager pour éviter que le problème se reproduise ? Donner ses modalités, ses contre-indications et son mécanisme d'action.

Prise en charge du patient

- Mesures d'éviction
- Apprendre les gestes thérapeutiques au patient
- **Trousse d'urgence** (adrénaline)
- Port d'une carte d'allergique
- **Traitement étiologique: immunothérapie allergénique**

•Quelle thérapeutique peut-on envisager pour éviter que le problème se reproduise ? Donner ses modalités, ses contre-indications et son mécanisme d'action.

Trousse d'urgence avec stylo injectable à base d'adrénaline

Mode d'action:

Catécholamine stimulant le système nerveux sympathique

. Action vasoconstrictrice (stimulation alpha-adrénergique)=> lutte contre la vasodilatation et l'excès de la perméabilité vasculaire responsables

. Action bronchodilatatrice (stimulation beta adrénergique)

Spécialités disponibles: Jext[®] Epipen[®], Anapen[®] et Emerade[®]

Recommandations

Le patient doit disposer de **2** seringues (utiliser une 2^{ème} seringue au bout de **10min** si pas d'amélioration)

Le patient et l'entourage doivent être **éduqués** pour injection correcte.

<https://www.youtube.com/watch?v=G9wjdjJos98>

Mode d'administration :

Usage unique.

Voie **intramusculaire**: partie antérolatérale de la cuisse (pas la fesse)

Injection **à travers les vêtements** ou directement sur la peau

Attendre 10 sec.

Masser pour accélérer l'absorption

Usage unique.

Le patient doit être informé qu'un **suivi médical** est indispensable après administration et qu'il doit donc composer le numéro d'appel d'urgence 15 (ou le numéro international 112) pour demander l'intervention du SAMU en précisant « anaphylaxie ».

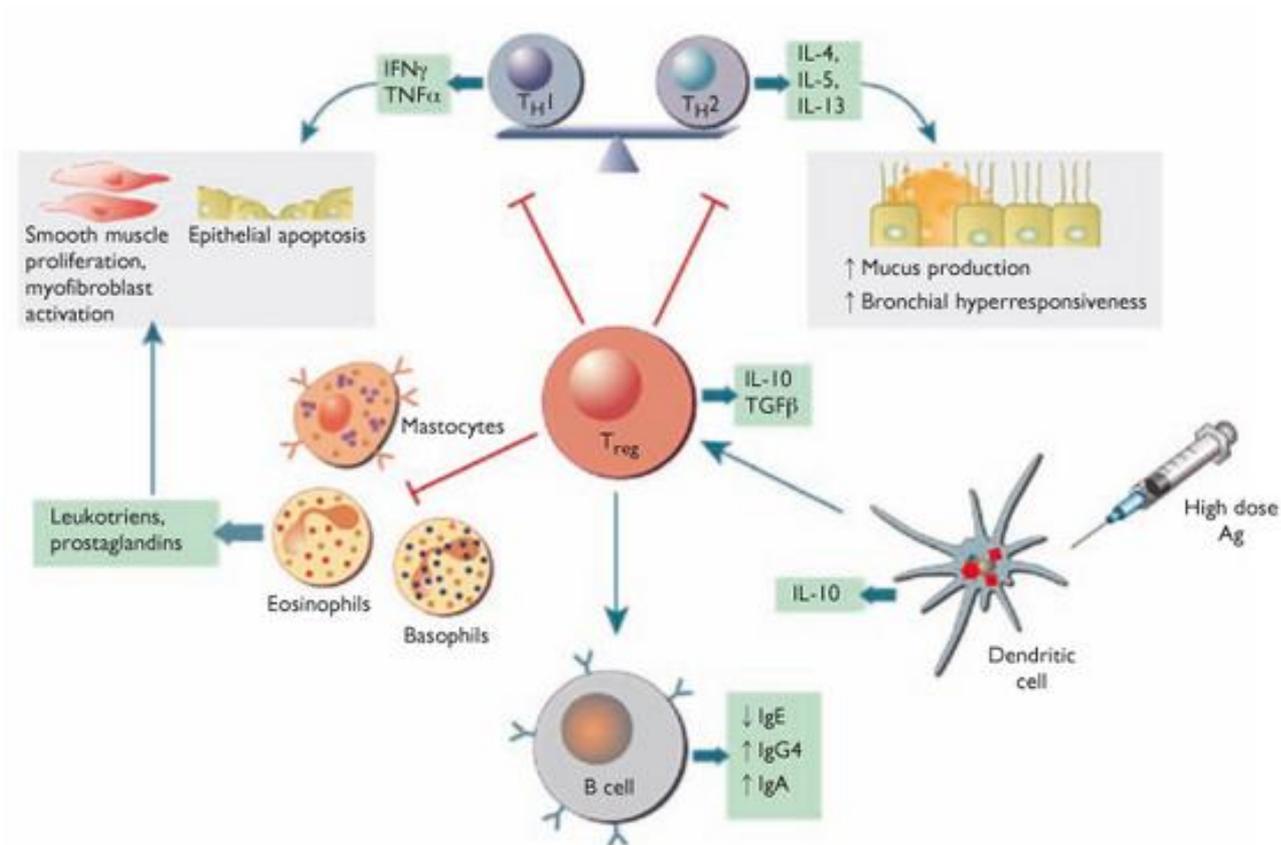
Immunothérapie allergénique (désensibilisation)

- Procédure : Phase d'initiation: doses croissantes.
Durée qq heures à qq mois
Phase d'entretien dose maximale tolérée, 3 à 5 ans
- Voies d'administration SC, SL: gouttes ou comprimé orodispersible
- CI :
 - moins de 5 ans
 - Femme enceinte
 - Dysfonction immunitaire
 - Allergie mal contrôlée
 - β bloquants
- Risques :
 - réaction allergique + ou- grave

Efficacité : venins de guêpe 95 %, venin d'abeille 80 %, pollens et acariens ~70 %

Mécanisme de l'Immunothérapie spécifique

- mots-clés : **Lymphocytes T régulateurs**
Diminution du nombre et de l'état d'activation des cellules effectrices
Diminution de la synthèse d'IgE et augmentation des IgG



Cas n°3

Mr M consulte en allergologie car il doit prendre des antibiotiques (Augmentin) mais se souvient d'avoir fait à l'adolescence une urticaire aux pénicillines reçue alors qu'il avait une mononucléose infectieuse. L'allergologue pratique des tests cutanés et prescrits des examens biologiques. Les résultats sont les suivants :

IgE spécifiques :

- pénicilline G <0.1 kU/L
- amoxicilline <0.1 KU/L
- ampicilline <0.1 kU/L

Tests cutanés :

- prick-test pénicilline : négatifs

Deux jours après la consultation, le patient rappelle son allergologue pour lui signaler que l'endroit où ont été réalisés les pricks-test est rouge et gonflé, notamment le point correspondant à l'amoxicilline

Question 1 : Que concluez-vous de cette réaction ? Rappeler brièvement le mécanisme physiopathologique

Hypersensibilité type IV

-Retardée : au moins **48h à 72h** après le 2^{ème} contact

-Médiée par **des cellules** (et non des anticorps) principalement les **lymphocytes Th1** et les **CD8**

-Mécanisme:

-Sécrétion de cytokines pro-inflammatoire $TNF\alpha$ et $IFN\gamma$

-Recrutement de cellules effectrices : macrophages, lymphocytes, polynucléaires

-Formes cliniques :

- l'**hypersensibilité tuberculique**: (BK ou BCG) : granulomes

- **hypersensibilité de contact** : nickel, parfums...: eczéma

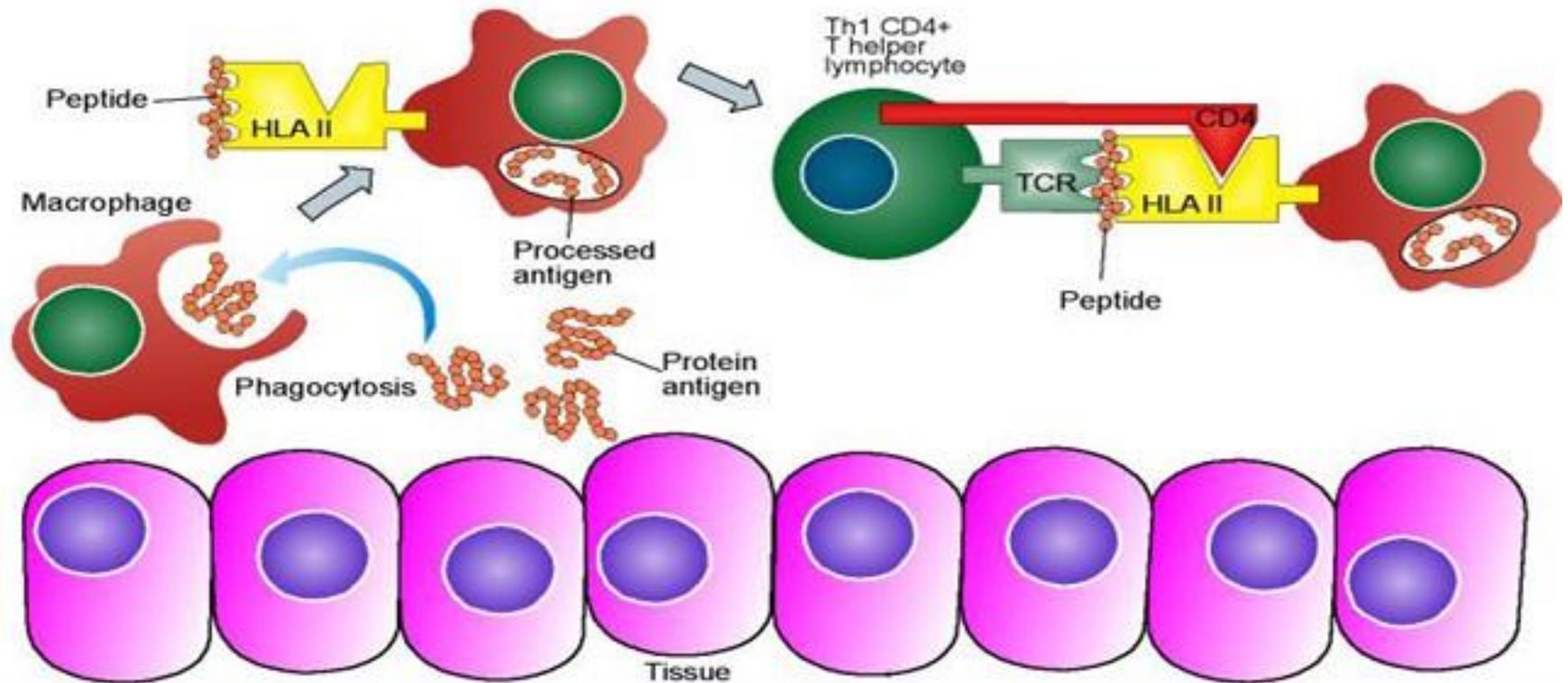
-**hypersensibilité médicamenteuse retardée** :

peu sévère : exanthème maculo-papuleux

Sévère: formes cutanées graves (SCARs)

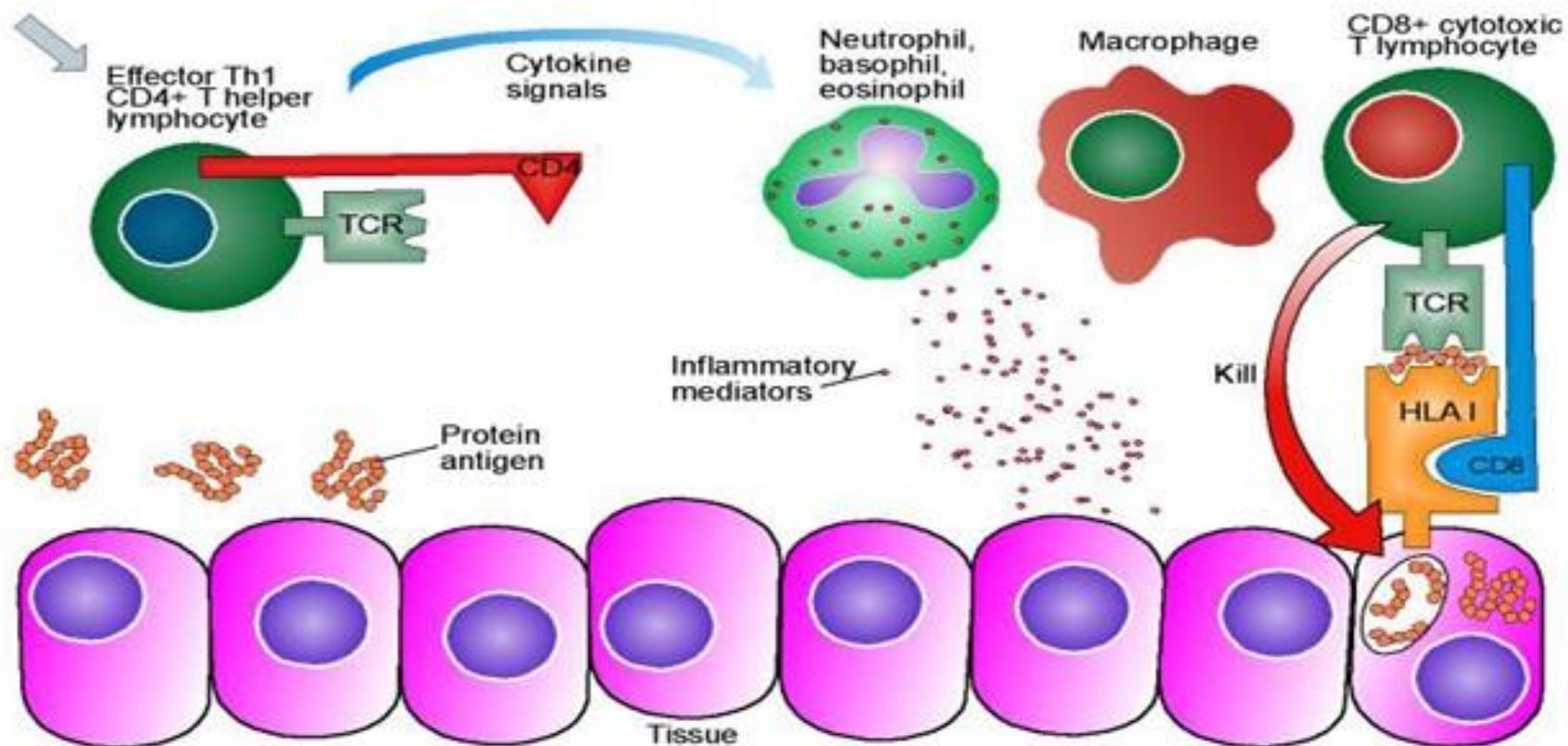
Type 4 - cell-mediated (Delayed-Type Hypersensitivity, DTH)

Figure 4a: Primary exposure



Following a primary exposure to the allergen, a tissue macrophage engulfs the allergen by phagocytosis and displays peptide epitopes on HLA class II receptors for presentation to a T helper lymphocyte. A Th1 polarised T helper lymphocyte expressing a TCR that binds to the peptide HLA II is activated and differentiates into effector and memory cells.

Figure 4c



The effector Th1 CD4+ T helper lymphocyte stimulates the recruitment of granulocytes, phagocytes and CD8+ cytotoxic T lymphocytes which cause tissue damage by release of inflammatory mediators or direct cell killing.

Question 2 : Quels tests peut réaliser le médecin pour conforter son diagnostic ?

Diagnostic

- Diagnostic difficile
- Exclure les autres causes d'éruptions
- Analyse du **délag** entre la prise/ le contact et les symptômes
- Analyse de la **littérature connue sur la molécule**
- **Tests cutanés à lecture retardée** (IDR, patch-test)
- Tests biologiques (ELISPOT)

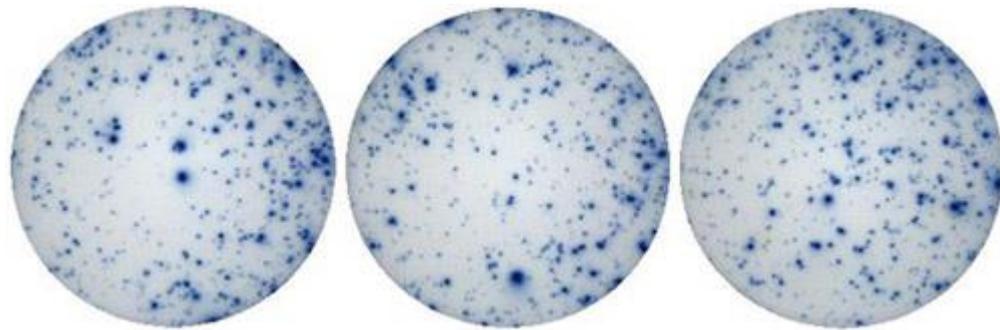
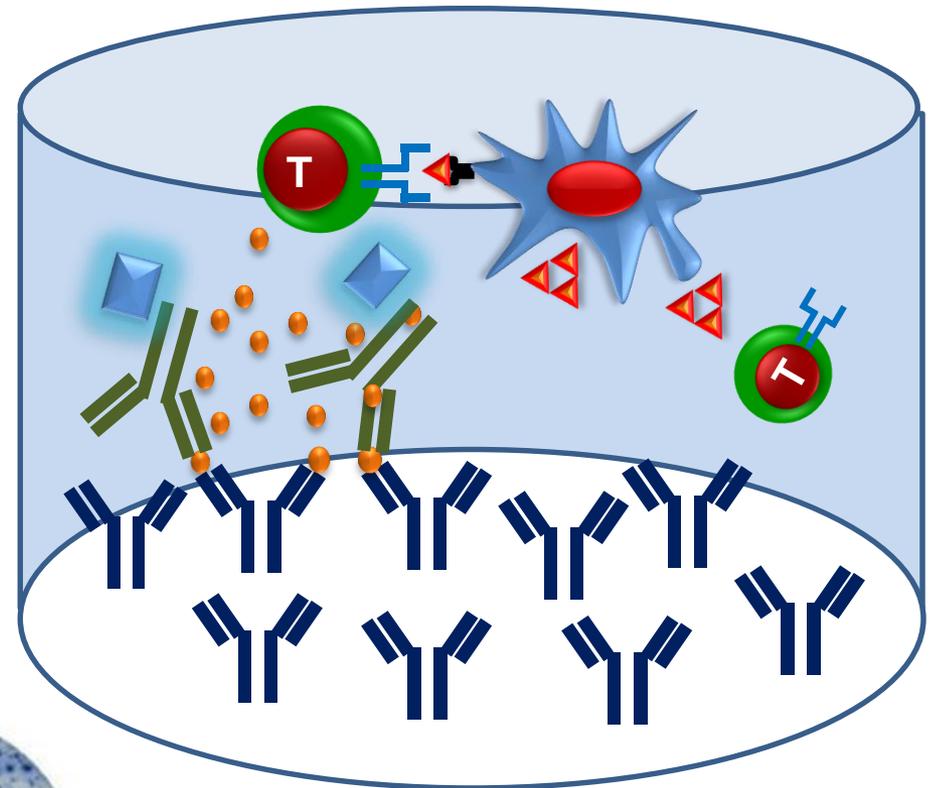
Patch-tests



ELISPOT

- Quantification des lymphocytes T secrétant des cytokines (INF- γ ++)

1. Coating with **Antibody**
2. Add cells (splenocytes/PBMC)
3. Add **Antigen**
4. **Antigen presentation/T cell activation**
5. Wash
6. Immunolabel with **anti-cytokine**
7. Detect



Question 3 : Quelles autres types de molécules sont responsables d'affections de ce genre ?

Réactions retardées aux médicaments

- **Antibiotiques**
 - Sulfamides++
 - Pénicillines+
- **Anti-épileptiques**
 - Carbamazépine++
 - Lamotrigine +
- **Antiviraux**
 - Nevirapine
 - Abacavir
- **Allopurinol++**
- ...

Question 4 : Quelles sont les manifestations le plus à craindre dans ce type de réaction ?

Réactions allergiques retardées sévères

-**Stevens-Johnson Syndrome et Lyell** (nécrolyse épidermique toxique):

Retardé (5 à 10 jours)

Nécrose cutanée aiguë

Traitement: réa+++ , corticothérapie et Ivlg, mais controversé

Mortalité 20-70%

-**DRESS** (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Très retardé (15 à 45 jours)

Eruption généralisée+fièvre+adénopathies

Hépatite, pneumopathie, néphrites

Corticothérapie

Mortalité: 10 %

-**Pustulose exanthématique aiguë généralisée**

Pustules aseptique

1 à 21 jours

AEG, hépatites, rein

Traitement symptomatique

Mortalité 5%

Question 5: Quelle est l'attitude thérapeutique dans ce genre de manifestations?

Thérapeutique de l'hypersensibilité de type IV

Eczéma:

- Arrêt de tous les médicaments si possible
- Antihistaminiques si prurit
- Corticothérapie locale

Réactions cutanées sévères :

- Corticothérapie générale (DRESS)
- Ig IV (Lyell)

Carte d'allergie au patient

Effets indésirables des glucocorticoïdes

➤ Effets indésirables locaux *par voie inhalée*

- **dysphonie (raucité de la voie)**
- **candidose oropharyngée**

➤ Effets indésirables systémiques syndrome de Cushing iatrogène *si traitement prolongé, à fortes doses, par voies orale & inhalée (rares mais possibles)*

- **état d'immunodépression**
- **troubles métaboliques :**
 - troubles du métabolisme phosphocalcique (retard de croissance, ostéoporose)
 - hyperglycémie, voire diabète
 - prise de poids et redistribution masse graisseuse

...

- **désordres hydroélectrolytiques (hypokaliémie et rétention hydrosodée)**
- **troubles neuropsychiques (euphorie)**
- **↘ fonction surrénalienne**
- **cataracte, glaucome**

➤ phénomène de rebond *si arrêt brutal d'un traitement de longue durée*

Effets indésirables : troubles psychiques	Conseils
Euphorie, excitation Dépression Confusion Insomnie	Prise le matin
Effets indésirables : troubles métaboliques	Mesures hygiéno-diététiques
Désordres hydro-électrolytiques - rétention hydrosodée (risque d'HTA) - hypokaliémie	Régime hyposodé (4 g/j) Eviter les formes effervescentes +/- apport en potassium
Ostéoporose Troubles du métabolisme phosphocalcique	Activité physique Régime riche en calcium et vitamine D Supplémentation
Diminution de la tolérance au glucose Diabète cortico-induit	Régime contrôlé en glucides
Insuffisance surrénalienne	Diminution progressive des doses Prise le matin
Prise de poids Lipodystrophie	Activité physique Régime contrôlé en lipides
Atrophie musculaire	Régime riche en protéines Activité physique
Effets indésirables : risques infectieux	Conseils
Diminution de l'immunité cellulaire	Vaccination - Grippe - Pneumocoque Surveillance des signes infectieux
Effets indésirables : autres	Conseils
Retard de cicatrisation	
Cataracte, glaucome	
Ulcères	Prise pendant un repas IPP possible

Questions:

luc.de-chaisemartin@aphp.fr

antoine.le-bozec@universite-paris-saclay.fr