

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 23 novembre 2018**

**Par Alix BORRY**

---

**L'allergie aux acariens : mécanisme  
immunologique, stratégies thérapeutiques et  
conseils à l'officine**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

Monsieur HERMANN Emmanuel, Maître de conférences en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille 2.

**Assesseur :**

Monsieur BERTIN Benjamin, Maître de conférences en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille 2.

**Membre extérieur :**

Madame VASSET Caroline, Docteur en pharmacie, pharmacie du Square à Lille.





## Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique

Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

# Remerciements

A mon Directeur de thèse, **Monsieur Bertin**,

Je vous remercie très sincèrement pour votre engagement, votre disponibilité et vos précieux conseils. Je tiens également à saluer vos différentes interventions durant mon cursus universitaire qui m'ont beaucoup aidée et rassurée.

A mon Président de jury, **Monsieur Hermann**,

Je vous suis extrêmement reconnaissante d'avoir accepté de présider ce jury de soutenance de thèse et vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail mais également pour l'ensemble de vos enseignements, délivrés durant ces six années d'études.

A **Madame Caroline Vasset**, Docteur en pharmacie,

Vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse. Ma demande s'est révélée évidente car vous avez été la première à m'accueillir en officine et à me guider dès ma quatrième année. Je vous remercie et vous suis très reconnaissante de tout l'intérêt que vous avez porté à ma formation, du temps et des conseils prodigués tout au long de mes études.

# Je tiens également à adresser un grand Merci

A **mes parents**, Isa et Domi,

Vous avez toujours été là pour me soutenir et m'entourer tout au long de mes études. Si je suis ici aujourd'hui, c'est grâce à vous. Merci pour tout !

A **mes grands-parents**,

Vous avez toujours suivi de près mon cursus.

A Moutie, pour ta générosité, ta présence, ton soutien, nos longues conversations téléphoniques, tes délicieux gâteaux et tous ces souvenirs d'enfance. A Bon Papa, « le meilleur » !

A Pomme et Daddy, en souvenir des rituels goûters du dimanche après – midi animés par vos caractères bien trempés. Daddy, j'aurais tant aimé que tu sois là pour me soutenir et partager ce moment...j'espère que tu es fier de moi.

A **mes grandes sœurs adorées**, Constance et Lise,

Mes exemples et une grande fierté pour moi ! Merci pour tous ces merveilleux moments de complicité, vous m'avez énormément appris et j'ai toujours pu compter sur vous.

A **Timothée**,

Pour tout : ton amour, ton soutien au quotidien...et bien-entendu aussi tes bons petits plats ! A tous nos moments de bonheur passés et aux nombreux autres à venir.

A **Joséphine**,

La meilleure des filleules qui pourra toujours compter sur sa Tatalix !

A **Arthur** et au petit **Auguste**,

Mes deux neveux trop mignons !

A **mes beaux – frères**, Eric et Fred.

A toute **ma famille** : Sylvie, Didier, Véro, Erik et mes cousins, Thomas, Simon, Louis, Fanny, Séb et Agathe,

Pour tous ces bons moments passés ensemble.

A ma cousine, **Fanny**,

Pour nos petits repas et goûters Lillois, je sais que je peux compter sur toi.

A mon cousin, **Thomas**,

Pour ces fabuleux souvenirs que je garde du GR20 en famille...alors, partant pour le Tour du Mont-Blanc l'année prochaine ?!

A mon amie d'enfance, **Chloé**,

De faire partie de ma vie depuis presque vingt ans et d'être toujours présente.

A **Flavie**,

Pour nos après – midis en TP et toutes les soirées mais également ton soutien aussi bien dans les bons que les mauvais moments. J'ai toujours su que je pouvais compter sur toi.

A **Valentine et Clothilde**,

La rencontre coup de cœur de 2018 ! Pour votre amitié, votre soutien, pour nos longues conversations, nos séances de yoga, pour ces bons moments et ces soirées passés ensemble ces derniers mois !

Aux copains de Tim, les **zguegs**,

De m'avoir si chaleureusement accueillie parmi vous, je suis fière d'être une zgueguette !

A mes anciens co-externes de Wasquehal, **Adèle et Antoine**,

Pour tous nos fous rires et nos petits potins qui ont permis de rendre ce stage tellement plus agréable.

A **Anne-Laure et Quentin**,

Pour les très bonnes soirées passées avec vous.

A **mes amis de la fac**,

De m'avoir permis de passer de très bonnes années d'études.

A **mon toutou**, Fébus,

Pour toutes ces fois où tu m'as déconcentrée quand je travaillais ma thèse !

# Table des matières

Liste des abréviations .....	15
Introduction .....	17
I. L'allergie : généralités .....	19
A. Définitions .....	19
1. Antigène .....	19
2. Allergènes .....	19
3. Atopie .....	20
4. Hypersensibilité.....	20
5. Allergie .....	21
6. Allergies croisées.....	21
B. Epidémiologie des maladies allergiques .....	22
1. La rhinite allergique.....	22
2. L'asthme .....	22
II. Les acariens de la poussière de maison .....	23
A. La découverte du rôle des acariens domestiques dans les allergies .....	23
1. Généralités sur les acariens.....	23
2. Morphologie.....	24
3. Mode de vie .....	24
4. Les antigènes des acariens impliqués dans les allergies .....	25
B. Les méthodes de détection des allergènes des acariens dans l'environnement.....	25
C. Facteurs influençant la survie et le développement des acariens dans l'environnement.....	26
D. Classification en parasitologie .....	27
E. Taxonomie des acariens de la poussière de maison .....	28
1. Embranchement .....	28
2. Classe .....	28
3. Familles .....	28
4. Espèces .....	29
5. Espèces responsables des allergies respiratoires .....	29
III. La physiopathologie de l'allergie .....	33
A. Notions d'immunologie fondamentale dans l'allergie .....	33
1. Structure générale d'une immunoglobuline.....	33

2.	Structure et caractéristiques d'une IgE .....	34
3.	Propriétés des IgE.....	35
4.	Récepteurs des IgE.....	35
B.	Classification de Gell et Coombs : les 4 types d'hypersensibilités .....	36
C.	Mécanisme de l'hypersensibilité de type I.....	36
1.	Phase de sensibilisation, immunisation .....	37
2.	Phase effectrice.....	38
3.	Les médiateurs de l'inflammation dans l'hypersensibilité de type I ....	40
IV.	Les symptômes de l'allergie et les risques de complications.....	43
A.	Les symptômes de l'allergie .....	43
B.	Les risques de complications .....	43
V.	Le diagnostic de l'allergie .....	45
A.	Interrogatoire du patient et terrain génétique .....	45
B.	Tests cutanés .....	46
1.	Prick-Test (PT) .....	46
2.	Patch-Test.....	48
3.	Tests intradermiques ou Intradermo - Réaction.....	49
4.	Dosage des IgE dirigées contre les allergènes.....	49
5.	Tests de provocation.....	50
C.	Sensibilisation et allergie .....	51
VI.	La prise en charge de l'allergie aux acariens.....	53
A.	L'éviction soigneuse des acariens .....	53
B.	Un traitement symptomatique adapté au patient .....	53
1.	Le traitement de la rhinite allergique aux acariens .....	53
2.	Le traitement de la conjonctivite allergique aux acariens.....	54
3.	Le traitement de crise de l'asthme allergique aux acariens .....	55
4.	Le traitement de fond de l'asthme allergique aux acariens .....	56
C.	L'immunothérapie allergénique : la désensibilisation .....	58
1.	Définition et principe de l'immunothérapie allergénique (ITA) .....	58
2.	Protocole et mode d'administration .....	59
3.	Les formes pharmaceutiques disponibles pour l'ITSL .....	60
4.	L'efficacité de l'ITA et les bénéfices attendus.....	68
5.	Effets indésirables et contre-indications de la désensibilisation .....	69
VII.	Les conseils à donner aux patients à l'officine .....	73
A.	Les mesures de prévention primaire de l'allergie pendant la période périnatale.....	73

1.	Le tabagisme .....	73
2.	L'obésité maternelle .....	73
3.	L'allaitement .....	73
B.	Les mesures d'éviction des acariens .....	74
1.	Les différentes actions à mettre en œuvre par le patient .....	74
2.	L'adhésion des patients.....	75
3.	Les bénéfices des mesures d'éviction dans la littérature scientifique .	76
C.	Les autotests IgE disponibles à l'officine .....	77
D.	L'éducation thérapeutique du patient dans le cadre de la maladie asthmatique.....	78
	Conclusion .....	81
	Liste des figures .....	83
	Bibliographie .....	85



# Liste des abréviations

AFPRAL : association française de prévention des allergies

Ag : antigène

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Anti-H1 : antihistaminique H1

APSI : allergènes préparés pour un seul individu

ARIA : rhinite allergique et son impact sur l'asthme (de l'anglais Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)

ASMR : amélioration du service médical rendu

CMEI : conseillers médicaux en environnement intérieur

CPA : cellule présentatrice d'antigène

CVF : capacité vitale forcée

CVL : capacité vitale lente

DEP : débit expiratoire de pointe

Der f1 et Der f2 : allergènes de *Dermatophagoïdes farinae* du groupe 1 et 2

Der p1, Der p2 : allergènes de *Dermatophagoïdes pteronyssinus* du groupe 1 et 2

Der p10, Der f10 : allergènes de *Dermatophagoïdes pteronyssinus* et *Dermatophagoïdes farinae* du groupe 10 (tropomyosine)

EFR : exploration fonctionnelle respiratoire

GINA : initiative globale pour l'asthme (de l'anglais global initiative for asthma)

GM-CSF : facteur de croissance des granulocytes et macrophages (de l'anglais granulocyte-macrophage colony-stimulating-factor)

HAS : haute autorité de santé

HEPA : particules aériennes haute efficacité (de l'anglais high efficiency particulate air)

IC : intervalle de confiance

IgE, IgG : immunoglobuline de type E, immunoglobuline de type G

IL : interleukine

INSEE : institut national de la statistique et des études économiques

ITA : immunothérapie allergénique

ITO : immunothérapie orale

ITSC : immunothérapie sous-cutanée

ITSL : immunothérapie sublinguale

IUIS : international union of immunological societies

kDa : kilodalton (unité de mesure)

LB : lymphocyte B

LT : lymphocyte T

Lymphocyte Th1 : lymphocyte T auxiliaire de type 1 (de l'anglais T helper 1)

Lymphocyte Th2 : lymphocyte T auxiliaire de type 2 (de l'anglais T helper 2)

Motif ITAM : motif d'activation des récepteurs immuns basé sur la tyrosine (de l'anglais immunoreceptor tyrosine-based activation motif)

OMS : organisation mondiale de la santé

OR : odds ratio

ORL : oto-rhino-laryngologique

PAF : facteur d'activation plaquettaire (de l'anglais platelet-activating factor)

PNSE : plan national santé environnement

PT : test cutané (de l'anglais prick-test)

RAST Test : radioallergosorbent test

RIST Test : radioimmunosorbent test

RR : risque relatif

SAOS : syndrome d'apnées obstructives du sommeil

SCF : facteur de croissance des cellules souches de la famille des cytokines (de l'anglais stem cell factor)

SMR : service médical rendu

TLRs : récepteurs de type Toll (de l'anglais toll-like receptors)

TNF : facteur de nécrose tumorale (de l'anglais tumor necrosis factor)

VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

VMC : ventilation mécanique contrôlée

VRS : virus respiratoire syncytial

# Introduction

Les acariens de la poussière de maison sont l'une des causes principales des allergies respiratoires. Leur rôle dans les allergies est déterminé depuis les années 1960<sup>1</sup>.

En France, près de 3,5 millions de personnes souffrent d'une rhinite allergique per annuelle aux acariens<sup>2</sup>. Sur notre territoire, deux espèces coexistent à parts quasiment égales. Ce sont surtout les acariens appartenant à la famille des pyroglyphides<sup>3</sup> qui prédominent, notamment *Dermatophagoïdes pteronyssinus* et *Dermatophagoïdes farinae*.

Ces acariens sont retrouvés par millions dans notre environnement intérieur et sont à l'origine de maladies allergiques telles que l'asthme, la rhinite ou encore la dermatite atopique.

Cette thèse d'exercice relate des généralités concernant l'allergie, avant de s'attacher au rôle des acariens dans ces réactions. Dans un second temps, la physiopathologie de l'allergie et les multiples facteurs impliqués dans ces réactions seront exposés.

L'altération de la qualité de vie et l'impact sur les activités socioprofessionnelles sont importants chez les patients concernés. C'est pourquoi les symptômes engendrés par ces réactions, les éventuelles complications et les techniques utilisées dans le cadre du diagnostic de la maladie allergique seront détaillés.

Nous verrons également que la prise en charge de l'allergie aux acariens repose sur trois axes majeurs : l'éviction des allergènes, les traitements médicamenteux antiallergiques standards et l'instauration éventuelle d'une immunothérapie spécifique.

Enfin, nous aborderons les conseils à donner aux patients à l'officine, notamment dans le cadre de la prévention de l'allergie et du suivi de la maladie asthmatique.



# I. L'allergie : généralités

## A. Définitions

### 1. Antigène

Un antigène (Ag) peut être défini comme une substance reconnue par le système immunitaire, capable d'induire une réponse immunitaire humorale ou cellulaire.

Cette définition centre le problème sur la variabilité du système immunitaire de chaque individu. En effet, une substance peut être antigénique pour un individu et ne pas l'être pour un autre : c'est le cas des allergènes.

### 2. Allergènes

Un allergène est antigène capable d'induire des réponses immunes de type allergiques chez des individus prédisposés, dans un environnement favorable.

Pour les réactions IgE-dépendantes, ce sont préférentiellement des glycoprotéines voire des hydrates de carbone seuls, plus rarement une molécule de faible poids moléculaire, comme les isocyanates ou les anhydrides<sup>4</sup>.

Pour les réactions cellulaires, il s'agit de médicaments ou de molécules de faible poids moléculaire (tels que le chrome, le nickel et le formaldéhyde).

Par ailleurs, il est important de faire la distinction entre :

- La source allergénique : d'origine végétale (pollens), animale, ou alimentaire
- Ses composants (protéines allergéniques)
- Les épitopes allergéniques, aussi appelés déterminants antigéniques

Les épitopes allergéniques représentent les zones des allergènes qui sont plus fréquemment impliquées dans le déclenchement des réactions allergiques.

Le terme « allergène majeur » désigne une structure reconnue par des IgE présentes chez au moins 50% des patients qui y sont allergiques.

A l'inverse, un allergène pour lequel moins de 50% des patients allergiques présentent des IgE spécifiques est dit « allergène mineur ». Une source allergénique peut contenir un ou plusieurs allergènes majeurs et mineurs.

### 3. Atopie

L'atopie se définit comme une tendance personnelle ou familiale à produire des IgE en réponse à de faibles doses d'allergènes, généralement des protéines, et à développer des symptômes typiques tels que l'asthme, la rhino conjonctivite, ou l'eczéma et la dermatite.

Le terme d'atopie doit ainsi être utilisé avec précaution jusqu'à ce qu'une sensibilisation à IgE puisse être mise en évidence. En effet, chez des enfants dits « hautement atopiques », une sensibilisation à IgE et des symptômes « allergiques » se développent précocement au cours de la vie : diarrhée, respiration sifflante ou éruptions cutanées. Et seulement plus tard, l'anticorps IgE responsable peut être détecté.

Dans la littérature scientifique, l'atopie est souvent considérée comme une maladie héréditaire<sup>5</sup>. Par exemple, le risque pour un enfant de développer une allergie IgE dépendante est de 40 à 60 % si ses deux parents sont atopiques. Il est de 30% chez l'enfant dont seul l'un des deux parents est allergique. Ce risque n'atteint généralement que 5 à 10 % si aucun des deux parents n'est atopique<sup>6</sup>, donc sans antécédents familiaux, mais ce pourcentage est en augmentation.

Il semble important de préciser que dans le cadre de l'atopie, on définit un trait clinique ou une prédisposition, mais non une allergie.

En ce qui concerne les causes de l'atopie, des associations entre différents locus géniques, l'asthme et des concentrations élevées d'IgE ont été mises en évidence<sup>7,8</sup>.

Néanmoins, jusqu'à présent, aucun marqueur génétique spécifique de l'atopie n'a été identifié. L'explication la plus vraisemblable tient dans le fait que l'atopie est un trouble polygénique.

### 4. Hypersensibilité

Elle correspond à des symptômes ou des signes objectivement reproductibles, provoqués par l'exposition à un stimulus précis, à une dose tolérée, c'est-à-dire ne s'accompagnant d'aucune manifestation chez des « sujets normaux ». Ces symptômes, nuisibles à l'organisme, font évoquer cliniquement l'allergie et peuvent apparaître, même à des doses très faibles. Dans le langage courant, hypersensibilité est pratiquement synonyme d'allergie.

Sont donc exclus de cette définition des réactions à des infections, des symptômes d'auto-immunité ou de toxicité ou encore des réactions normales mais exagérées.

Selon le mécanisme immunitaire impliqué, on distingue l'allergie ou hypersensibilité allergique consécutive à la reconnaissance de l'allergène par des immunoglobulines de type E (allergie IgE-dépendante) de l'hypersensibilité non

allergique ou intolérance, c'est-à-dire non liée aux IgE (allergie non-IgE dépendante). Cette dernière peut impliquer des IgG ou des lymphocytes T.

On parlera d'hypersensibilité non allergique lorsque le mécanisme immunologique n'aura pu être prouvé ou lorsqu'il aura été exclu (exemple de l'aspirine).

## 5. Allergie

C'est une réaction d'hypersensibilité initiée par un mécanisme immunologique.

Le terme allergie se définit par un ensemble de manifestations cliniques liées à une réponse immunitaire spécifique, anormale, excessive et/ou inadaptée de l'organisme vis-à-vis d'un antigène (Ag) de l'environnement appelé dans ce cas allergène. Ces symptômes, non spécifiques, réapparaissent après chaque nouvelle exposition.

Les manifestations ne dépendent pas de la nature de l'antigène en cause mais de la nature du mécanisme amplificateur mis en jeu. Il s'agit donc de réactions anormales du système immunitaire à la réintroduction d'un Ag.

## 6. Allergies croisées

Celles – ci peuvent survenir quand une personne allergique à une substance réagit à une autre substance, sans qu'il n'y ait nécessairement de relation apparente entre ces deux substances. Il s'agit d'une réaction de l'organisme vis-à-vis d'un allergène sans contact préalable avec cet allergène.

Les allergènes sont classés par familles moléculaires hautement conservées dans l'évolution. Ainsi, des espèces éloignées sur le plan de la taxonomie peuvent entraîner des réactions croisées s'il existe une similitude au niveau moléculaire. Il peut ainsi exister des réactions croisées entre des espèces éloignées sur le plan taxonomique, issues de sources différentes. (Exemple : allergie croisée entre des aliments tels que l'avocat, le kiwi, la châtaigne et le latex). Avec les acariens, on peut notamment observer une allergie croisée avec les crustacés, crevettes, escargots et blattes.

## B. Epidémiologie des maladies allergiques

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les maladies allergiques figurent au quatrième rang du classement des affections chroniques mondiales, après les maladies néoplasiques, les affections cardiovasculaires et le sida, et leur prévalence ne cesse d'augmenter chaque année. L'allergie peut apparaître à tout âge aussi bien chez l'adulte, que pendant l'adolescence ou très tôt chez le jeune enfant, et peut persister de façon continue ou intermittente tout au long de la vie.

D'après l'OMS, en 2016, 18 millions de Français sont allergiques, soit 30% de la population. Ce nombre a doublé en 20 ans. De plus, près de 2/3 des enfants souffrant d'eczéma auront une rhinite allergique, et 50% des enfants atteints de rhinite allergique présenteront en grandissant un asthme allergique.

### 1. La rhinite allergique

En France, la fréquence de la rhinite allergique est estimée à 31%<sup>9</sup>.

Chez les patients souffrant de rhinite allergique, quelle qu'en soit la cause, la prévalence de la sensibilisation aux acariens est d'environ 50 %<sup>10</sup>.

Au 1<sup>er</sup> janvier 2018, d'après l'INSEE, la population adulte de 18 à 65 ans est estimée à 38 millions. Environ 13% de la population générale souffre de rhinite allergique per annuelle (dont l'influence de la saison est nulle ou peu marquée, c'est le cas des rhinites allergiques aux acariens de la poussière de maison) soit environ 4 940 000 patients. Une enquête<sup>2</sup> réalisée en France en 2010 indique que la sensibilisation aux acariens compte pour 67% des sensibilisations aux allergènes per annuels soit environ 3 410 000 patients (estimation du nombre de patients souffrant de rhinite allergique per annuelle aux acariens).

### 2. L'asthme

En France, en 2017, tout âge confondu, l'asthme touche 4 millions de personnes dont 2,3 millions ont entre 18 et 65 ans soit 6% de la population adulte. 85% des asthmes de l'enfant et 50% des asthmes de l'adulte sont d'origine allergique. Parmi ces asthmes, la « fraction attribuable » à une allergie aux acariens est de presque 30%<sup>11</sup>.

## II. Les acariens de la poussière de maison

### A. La découverte du rôle des acariens domestiques dans les allergies

L'allergie à la poussière de maison est décrite depuis 1921 par Kern qui l'utilisait pour réaliser des tests cutanés. Mais ce n'est qu'en 1967 que Voorhorst et Spieksma démontrent que les acariens sont la source majeure des allergènes dans la poussière domestique<sup>12</sup>.

Les acariens sont des aéroallergènes, ils pénètrent essentiellement par voie respiratoire, d'où leur ancienne dénomination de pneumallergènes.

#### 1. Généralités sur les acariens

Le monde des acariens est très vaste et comprend près de 50 000 espèces. Il serait apparu il y a environ 400 millions d'années. Acariens des sols et de la terre, de la poussière, des mousses, des plantes, des arbres ou de leurs écorces, des eaux stagnantes, des fonds marins, des nids d'oiseaux... : la grande majorité des acariens a un rôle bénéfique en participant à la décomposition et au recyclage de matières organiques, y compris celles de l'homme.

Les acariens domestiques responsables des manifestations respiratoires ou dermatologiques ne représentent qu'une infime minorité<sup>13</sup> par rapport à l'ensemble des acariens que l'on retrouve sur notre planète.



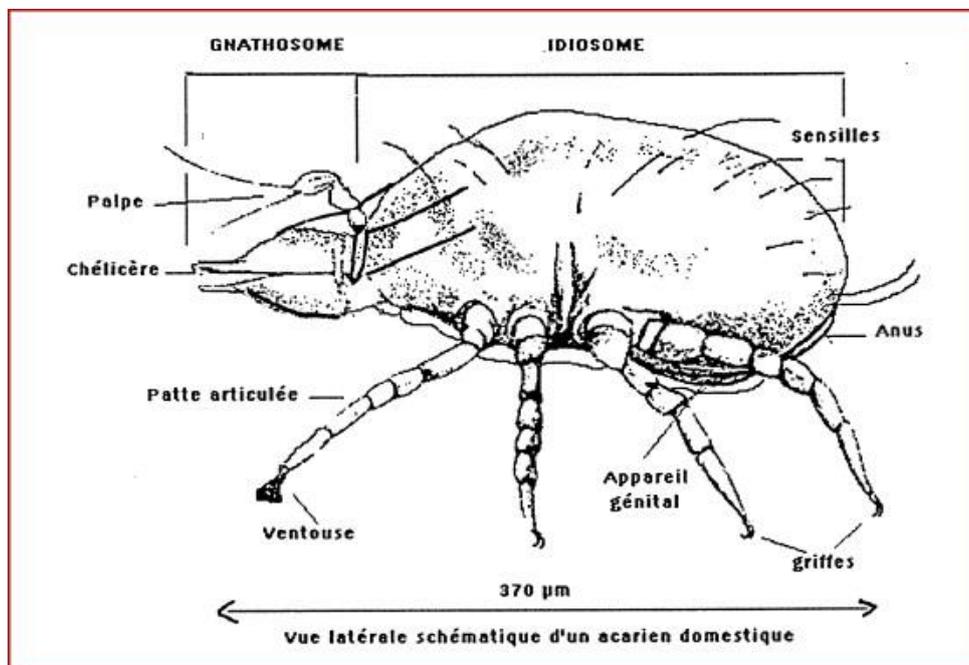
**Figure 1.** Image représentant des acariens de la poussière de maison<sup>14</sup>

## 2. Morphologie

Les acariens sont de minuscules organismes d'environ 0,3 mm de longueur, invisibles à l'œil nu. Ce sont des arthropodes. On les décrit parfois comme des arachnides compacts ayant perdu leur segmentation originelle.

Les acariens ont un corps d'une seule tenue, contrairement aux insectes qui, comme leur nom l'indique, ont un corps segmenté. Les acariens possèdent huit pattes, alors que les insectes n'en ont que six. Ils n'ont pas d'ailes contrairement aux insectes qui sont ailés, qu'il s'agisse de véritables ailes ou seulement d'ailes vestigiales.

Le métabolisme des acariens diffère également de celui des insectes : les acariens excrètent de la guanine présente dans les particules fécales. Cette dernière est d'ailleurs mise à profit dans l'Acarex-test®. Les insectes, quant à eux, produisent de l'acide urique.



**Figure 2.** Représentation latérale schématique d'un acarien domestique<sup>14</sup>

## 3. Mode de vie

Les acariens se nourrissent principalement de kératine (ongles, squames, poils) ou de débris cutanés d'origine humaine ou animale : ils sont dits « phanérophages ». Leur durée de vie est d'environ trois mois.

Un gramme de poussière peut contenir jusqu'à 10 000 acariens et 0,25 g de squames humains et/ou animaux suffisent à nourrir plusieurs millions d'acariens pendant trois mois !

## 4. Les antigènes des acariens impliqués dans les allergies

De nombreux antigènes sont produits par les acariens, mais peu sont allergéniques, c'est-à-dire capable d'induire la production d'IgE. Ces allergènes ont une masse moléculaire variant de 11 à 190 kDa et sont dits « multi-allergéniques ». En effet, il s'agit d'un système complexe formé de différents groupes d'allergènes.

Les allergènes<sup>15</sup> des acariens sont pour la plupart issus de la salive et d'enzymes du tractus digestif, on les retrouve donc dans les particules fécales. Il peut aussi s'agir de protéines de liaison au calcium, aux acides gras ou à l'actine, ou encore de particules dont la fonction n'est pas établie.

Les acariens morts, leurs larves ou œufs sont aussi des sources d'allergènes. On compte 21 groupes d'allergènes, dont certains considérés comme majeurs. C'est le cas notamment de Der p1 et Der p2, Der f1 et Der f2 (allergènes du groupe 1 et du groupe 2), ou encore les tropomyosines Der p10 et Der f10.

De nombreuses bandes protéiques se liant à des IgE de patients allergiques aux acariens ont été identifiées<sup>16</sup> mais ne sont pas encore enregistrées par l'IUIS (International Union of Immunological Societies). Des travaux de recherche complémentaires dans les années à venir permettront probablement de réaliser un inventaire exhaustif de ces antigènes.

Cette connaissance<sup>17</sup> des antigènes impliqués dans les allergies permet une meilleure compréhension des mécanismes allergiques et des réactions croisées.

### B. Les méthodes de détection des allergènes des acariens dans l'environnement

Deux catégories de tests existent, en plus des méthodes classiques de comptage et d'identification des acariens via des méthodes optiques.

Il s'agit du dosage immunochimique des allergènes en utilisant des anticorps monoclonaux ou polyclonaux dirigés contre les allergènes des groupes 1 ou 2.

Il existe également un test plus connu, l'Acarex-test<sup>®</sup>, qui repose sur le dosage de la guanine retrouvée dans les fèces des acariens.

## C. Facteurs influençant la survie et le développement des acariens dans l'environnement

Un allergène est un antigène induisant une réponse allergique, chez des individus génétiquement prédisposés et dans un environnement propice. En ce qui concerne les acariens, leur présence dépend des conditions de température, de l'humidité absolue et du taux de renouvellement de l'air par la ventilation.

L'environnement favori des acariens est chaud (25 à 30°C) et humide (70 à 80% pour *Dermatophagoïdes pteronyssinus* et 50 à 60% pour *Dermatophagoïdes farinae*). La literie représente donc la niche écologique des acariens Pyroglyphides qui se nourrissent de squames. De plus, dans nos intérieurs, ce microenvironnement propice<sup>13</sup> à la survie et au développement des acariens est principalement retrouvé dans les matelas, la literie, les tapis et moquettes, les meubles rembourrés.

Les allergènes des acariens sont de taille relativement importante (10 à 35 µm de diamètre) et ne se retrouvent donc qu'en taux très faible dans l'air que nous respirons. Au contraire, lors d'activités ménagères ou la nuit dans la literie, nous respirons ces allergènes qui sont proches des voies respiratoires. Cela n'est pas le cas pour les allergènes d'animaux domestiques par exemple, qui sont nettement plus petits et que nous respirons dans l'air ambiant.

L'écosystème des acariens de stockage (Acaridae, Glycyphagidae, Echimyopodidae) se nourrissant de denrées alimentaires est, quant à lui, proche de celui des moisissures.

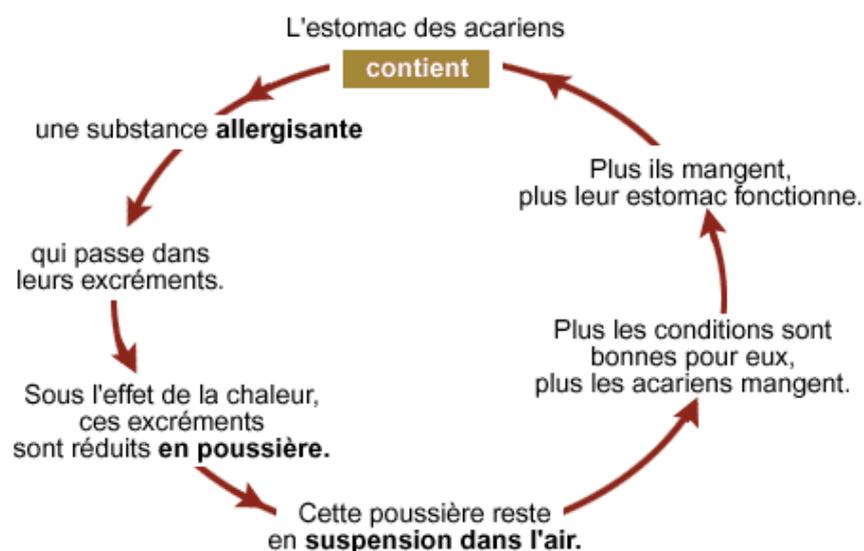


Figure 3. Cycle des acariens<sup>18</sup>

## D. Classification en parasitologie

Embranchement	Classe	Familles	Espèces
A R T H R O P O D E S	A R A C H N I D E S	Pyroglyphidae	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> <i>Dermatophagoides farinae</i> <i>Dermatophagoides microceras</i> <i>Dermatophagoides siboney</i> <i>Euroglyphus maynei</i>
		Acaridae	<i>Acarus siro</i> <i>Tyrophagus putrescenciae</i> <i>Tyrophagus longior</i>
		Glycyphagidae	<i>Glycyphagus domesticus</i> <i>Lepidoglyphus destructor</i> <i>Lepidoglyphus domesticus</i> <i>Aleuroglyphus ovatus</i>
		Echimyopodidae	<i>Blomia tropicalis</i> <i>Blomia kulagini</i> <i>Blomia freemani</i> <i>Blomia tjobodas</i>
		Cheyletidae	<i>Cheyletus eruditus</i>

Figure 4. Position taxonomique des principaux acariens domestiques<sup>13</sup>

## E. Taxonomie des acariens de la poussière de maison

Qu'il s'agisse d'acariens Pyroglyphides ou d'acariens de stockage, la taxonomie est la même concernant l'embranchement et la classe. C'est à partir des familles que la taxonomie diverge.

### 1. Embranchement

Les acariens domestiques font partie de l'embranchement des arthropodes, c'est-à-dire des invertébrés à carapace et à pattes articulées. L'embranchement des arthropodes regroupe aussi des insectes parfois susceptibles d'être confondus avec les acariens mais s'en distinguant facilement.

### 2. Classe

Les acariens font partie de la classe des arachnides tout comme les scorpions ou les araignées.

### 3. Familles

Quatre familles ont une importance capitale en allergie respiratoire : les Pyroglyphidae (dont font partie les acariens de la poussière de maison), les Acaridae, les Glycyphagidae et les Echimyopodidae. La famille des Cheyletidae a un rôle plus accessoire.

Les Pyroglyphidae, les Acaridae et les Glycyphagidae sont souvent qualifiés d'acariens « détriticoles » car on les rencontre habituellement dans les matières végétales en décomposition ainsi que dans les poussières domestiques. La plupart des espèces détriticoles vivent dans les nids d'oiseaux et on en retrouve certaines dans les poussières de maison.

La famille des Pyroglyphidae est la plus importante et comprend 18 genres tels que *Dermatophagoïdes*, *Euroglyphus*, *Gymnoglyphus*, *Huguesiella* et *Sturnophagoïdes*, et 48 espèces.

Enfin, en ce qui concerne les Cheyletidae, *Cheyletus eruditus* est un acarien prédateur des acariens domestiques. Celui-ci est deux fois plus gros que les Dermatophagoïdes et a l'aspect d'un petit crustacé équipé de redoutables palpes ravisseurs. Il avait d'ailleurs été envisagé de l'utiliser dans la lutte biologique intégrée pour contrôler et réduire les populations d'acariens, mais ce prédateur

n'a pas prouvé son efficacité (des études avaient été réalisées par Sinha en 1986 et Schoonen en 1969).

De plus, il émet probablement les mêmes allergènes que les acariens domestiques. Dans l'environnement domestique, plus les prédateurs sont nombreux, plus les populations d'acariens domestiques diminuent et les effectifs des Cheyletidae qui n'ont plus suffisamment de proies diminuent alors dans les mêmes proportions.

#### 4. Espèces

Certaines espèces des trois familles de détriticoles précédemment cités présentent en outre une grande importance sur le plan économique du fait des dégâts qu'elles occasionnent aux denrées alimentaires entreposées comme les grains, fruits, produits laitiers... Parmi les plus connues : *Glycyphagus domesticus*, *Acarus siro*...qui se développent en général (mais pas exclusivement) dans les silos à grains et autres stocks de végétaux secs, farine, aliments fermentés contenant de l'acide lactique, acétique ou succinique (lait, bière, fruits, fromages, confitures...) <sup>19</sup>.

Certaines de ces espèces sont aussi capables d'induire chez l'homme des dermatites de contact (Acaridae et Glycyphagidae).

#### 5. Espèces responsables des allergies respiratoires

Les espèces les plus répandues et les plus impliquées dans le domaine des allergies ORL et respiratoires sont :

##### a. Les acariens pyroglyphides

On retrouve notamment :

- *Dermatophagoïdes pteronyssinus*
- *Dermatophagoïdes farinae*, autrefois appelé *Dermatophagoïdes culinae*. Il s'agit de dénominations trompeuses car cette espèce a été découverte dans des farines destinées à la nourriture des volailles mais c'est avant tout un acarien retrouvé dans la poussière domestique et la literie.
- *Dermatophagoïdes microceras* est une espèce très proche au niveau morphologique, biologique et écologique de *D. farinae* <sup>20</sup>.
- *Euroglyphus maynei*. Il devient en semi-altitude, entre 400 et 1500m, l'acarien domestique le plus souvent identifiable. Curieusement, *E. maynei* a également été retrouvé en grand nombre dans le Sud de l'Europe, en Afrique du Nord et en Australie <sup>21</sup>. Son importance en clinique reste cependant mal précisée.

Les allergies sont essentiellement provoquées par les *Dermatophagoïdes pteronyssinus* et à un moindre degré par les *Dermatophagoïdes farinae*.

Les autres espèces d'acariens ne sont recherchées et testées que dans des cas particuliers notamment dans le cas d'un asthme professionnel.

b. Les acariens de stockage

Ils sont retrouvés dans des granges et entrepôts où sont stockés du foin, de la paille, des grains et des farines mais aussi en zone urbaine, dans les cages de petits animaux domestiques et dans la poussière de maison.

Il s'agit des espèces suivantes :

- *Acarus siro*
- *Lepidoglyphus destructor*
- *Glycyphagus domesticus*

	<b>Acariens pyroglyphides</b>	<b>Acariens de stockage</b>
<b>Habitat ancestral</b>	Nids d'oiseaux	Nids de rongeurs et de petits mammifères
<b>Taille</b>	Petite taille (≈ 1/3 mm)	Plus grande taille (≈ 0,5 mm)
<b>Aspect et odeur</b>	Transparents, incolores, inodores	Parfois colorés ( <i>Acarus siro</i> , <i>Lepidoglyphus destructor</i> ), odeur mentholée
<b>Fécondité</b>	Modeste	Accélérée (7 fois plus que les pyroglyphides) ; colonisation rapide des nouveaux habitats
<b>Alimentation</b>	Phanérophages, carnivores	Omnivores, granivores, fungivores
<b>Nourriture</b>	Continuellement renouvelée, toujours suffisante	Plus diversifiée
<b>Intérêt</b>	Écologique : décomposition et recyclage des matières organiques	Économique : action délétère (industrie céréalière...)
<b>Habitat</b>	Poussière de litière	Milieu agricole, environnement professionnel, environnement urbain humide
<b>Température, humidité optimales</b>	23° C, 75 % d'humidité relative	25 à 30° C, 85 à 90 % d'humidité relative
<b>Symptômes</b>	Manifestations ORL et respiratoires essentiellement	Manifestations ORL et respiratoires (dermatites de contact, chocs anaphylactiques...)

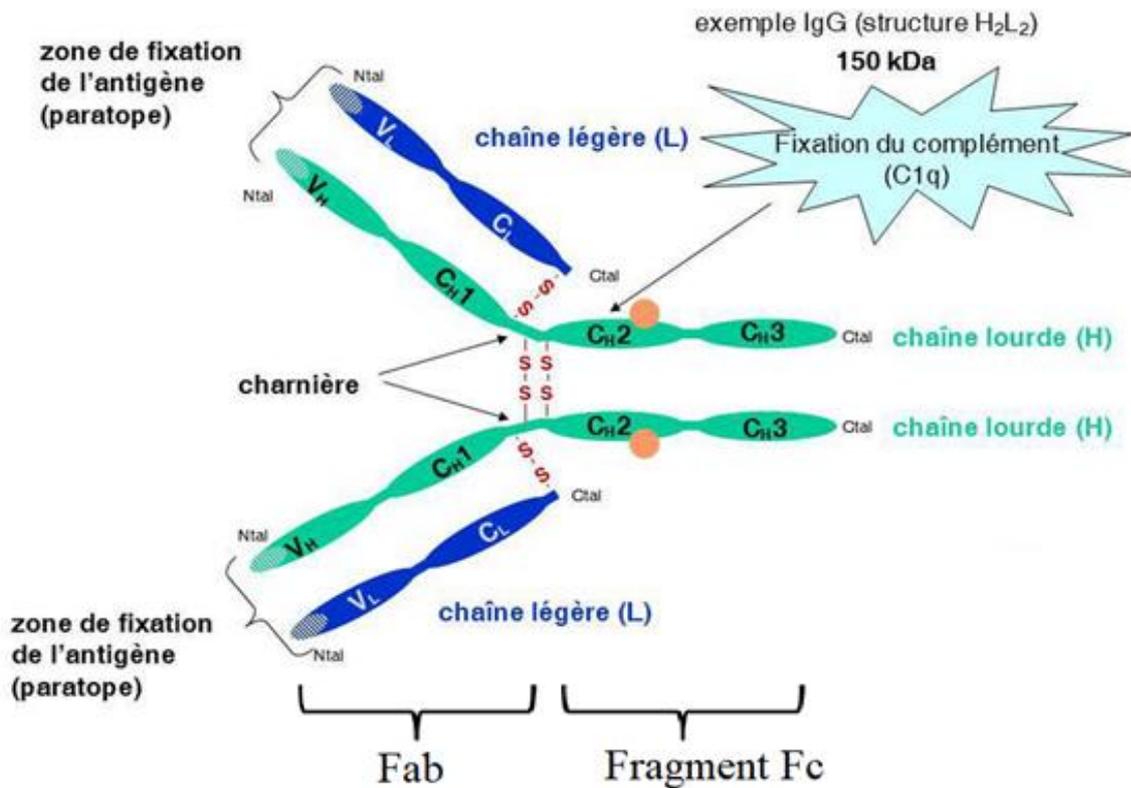
**Figure 5. Tableau de synthèse : Ressemblances et différences entre acariens pyroglyphides et acariens de stockage**<sup>13</sup>



### III. La physiopathologie de l'allergie

#### A. Notions d'immunologie fondamentale dans l'allergie

##### 1. Structure générale d'une immunoglobuline



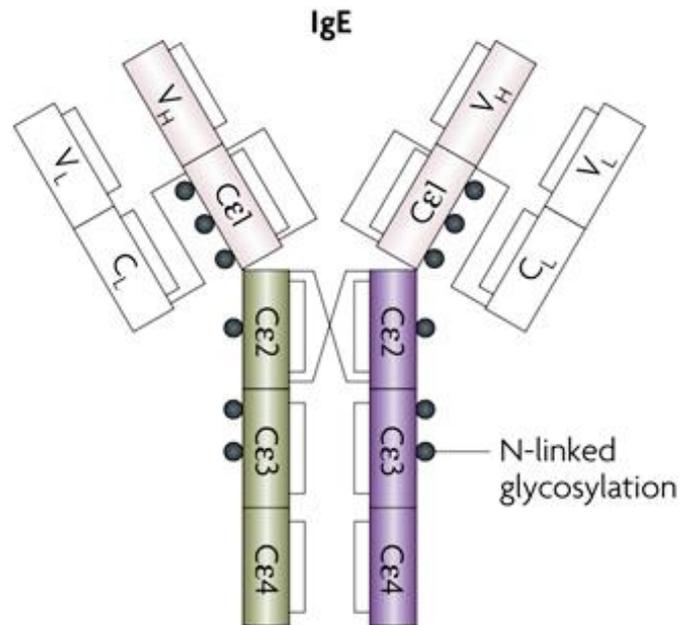
**Figure 6.** Structure et détail des différentes régions d'une immunoglobuline (ici une IgG)<sup>22</sup>

Deux régions principales :

- **La région F(ab)'<sub>2</sub>** correspond au site anticorps. Elle est composée des régions V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>1 et V<sub>L</sub>-C<sub>L</sub>.
- **La région Fc** est quant à elle composée des régions C<sub>H</sub>2 et C<sub>H</sub>3. Elle a plusieurs fonctions, telles que la fixation du complément (pour les IgG1 et IgG2), la fixation aux monocytes et macrophages, aux polynucléaires et aux lymphocytes, qui possèdent des récepteurs spécifiques.

## 2. Structure et caractéristiques d'une IgE

Les IgE constituent la classe d'immunoglobulines découvertes le plus récemment, en 1966 (par Ishizaka) et sont les moins représentées dans le sérum (0.1 mg/L).



**Figure 7.** Représentation schématique des différents domaines d'une immunoglobuline de type E<sup>23</sup>

La structure d'une IgE est semblable à celle des autres anticorps, à quelques nuances près. La molécule d'IgE est fortement glycosylée : les hydrates de carbone représentent environ 12%.

Une IgE a une masse molaire de 190 kDa et se présente sous la forme d'un monomère avec 4 domaines CH : elle comporte l'association de deux chaînes légères et deux chaînes lourdes epsilon ( $\epsilon$ ).

Elle possède un domaine supplémentaire dans la région constante, ce qui la différencie des autres immunoglobulines. En effet, la chaîne lourde  $\epsilon$  comporte un domaine variable et quatre domaines constants : C $\epsilon$ 1, C $\epsilon$ 2, C $\epsilon$ 3 et C $\epsilon$ 4, soit un domaine de plus que les IgG, IgA et IgD. (Les IgM possèdent, tout comme les IgE, un domaine variable et quatre constants). Il n'y a pas de région charnière, étant donné que le domaine supplémentaire, C $\epsilon$ 2, remplace la région charnière que l'on retrouve dans les autres classes d'anticorps.

De plus, le taux des IgE sériques est très faible (150 à 300 UI/mL) et presque nul à la naissance. Cela est lié au fait que les IgE ne traversent pas le placenta.

Les IgE présentent une configuration spatiale particulière dans la mesure où elles sont courbées, contrairement aux IgG. Cela implique que la distance entre les parties C-terminales et N-terminales de l'immunoglobuline est au maximum de 7 nanomètres. Elle serait de plus de 17,5 nanomètres si la structure était plane.

D'ailleurs, c'est cette région Cε4 ainsi que la jonction Cε2-Cε3 qui avaient été utilisées pour proposer un modèle de traitement des allergies, afin de mimer l'interaction de l'IgE avec son récepteur en utilisant des anticorps anti-IgE.

### 3. Propriétés des IgE

L'immunoglobuline E est la moins abondante dans le sérum, par rapport aux autres immunoglobulines. En effet, elle se lie fortement via son fragment Fc sur les récepteurs membranaires des effecteurs (mastocytes et polynucléaires basophiles notamment) et ce, avant même d'interagir avec l'antigène. Cette liaison aux mastocytes et basophiles témoigne de l'implication forte des IgE dans les réponses allergiques. Les IgE sont synthétisées et excrétées par les lymphocytes B et les plasmocytes à IgE.

La liaison des allergènes aux IgE présentes sur les cellules concernées conduit à leur dégranulation, c'est-à-dire au relâchement de divers médiateurs pharmacologiques qui sont responsables des symptômes allergiques.

Dans le cadre d'une réponse immunitaire considérée comme normale, en cas de contact avec un antigène, celui-ci est éliminé.

Au contraire, si la réponse immunitaire est anormale, inappropriée et/ou excessive, on parle d'hypersensibilité avec la formation d'IgE.

Par ailleurs, le diagnostic de certaines infections parasitaires notamment dues à des helminthes repose sur le dosage des IgE qui augmentent au cours de ces maladies. Les éosinophiles possèdent des récepteurs Fc pour les IgE. La liaison des polynucléaires éosinophiles recouverts d'IgE aux helminthes permet de lutter contre l'infection.

### 4. Récepteurs des IgE

Il en existe 3 sortes.

- Récepteurs de type I (Fcε-R1) de forte affinité

Exprimés sur la membrane des cellules effectrices de l'allergie immédiate : mastocytes, basophiles, éosinophiles, monocytes et macrophages.

- Récepteurs de type II (Fcε-R2) ou antigène CD23, de faible affinité

Exprimés sur des cellules diverses, comme les lymphocytes T et B qui régulent la production des IgE.

- Récepteurs de type III, de faible affinité

Exprimés sur des types cellulaires très divers, dont les fonctions sont encore mal connues.

## B. Classification de Gell et Coombs : les 4 types d'hypersensibilités

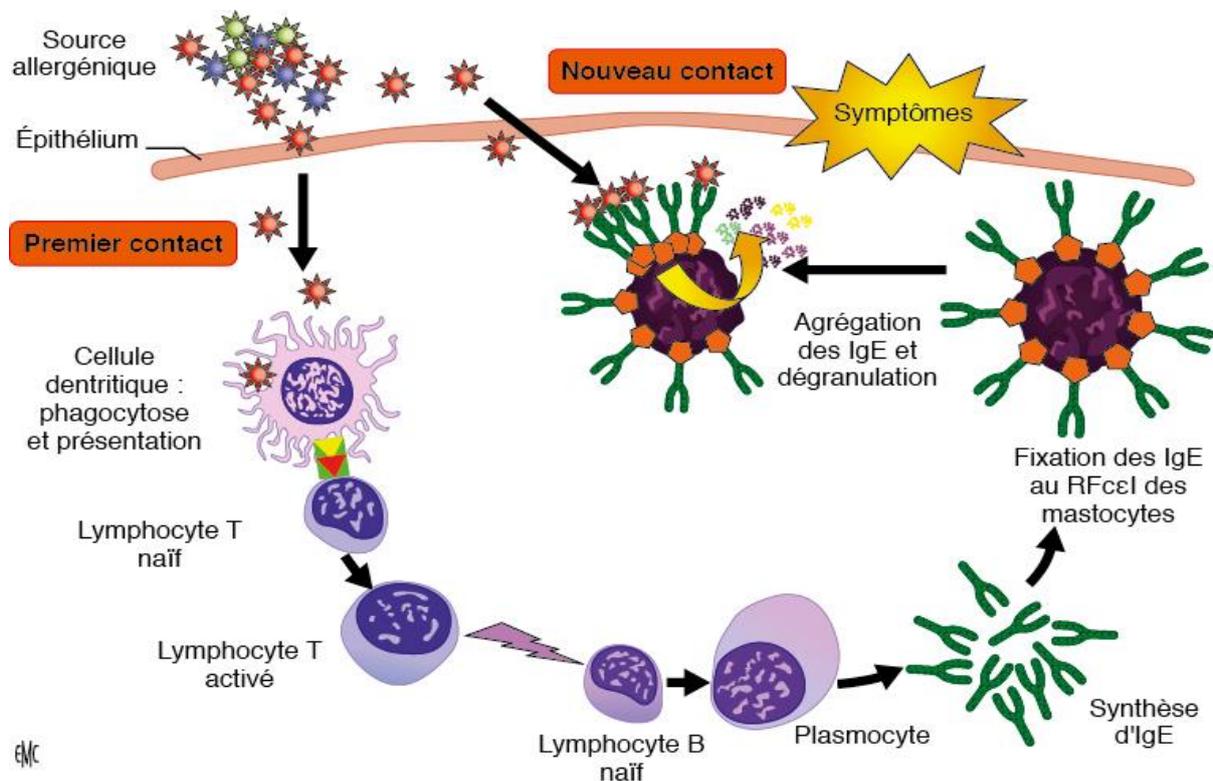
<u>Type</u>	<u>Méiateur</u>	<u>Délai</u>	<u>Mécanisme</u>	<u>Signes cliniques</u>
<b>I</b>	IgE, immédiate	5 – 30 minutes	Pontage des IgE par l'allergène : activation des mastocytes	Anaphylaxie systémique ou réaction locale
<b>II</b>	IgG, Complément	5 – 8 heures	Formation d'Ac cytotoxiques ou anti-récepteurs cellulaires	Réactions transfusionnelles Anémies hémolytiques auto-immunes
<b>III</b>	Immuns-complexes, semi-retardée	2 – 8 heures	Dépôt d'immuns complexes : réaction inflammatoire	Réaction d'Arthus Maladie sérique...
<b>IV</b>	Hypersensibilité retardée	24 – 72 heures	Lymphocytes Th1, Th2 (cytokines) Lymphocytes TCD8 (cytolysé)	Dermatite de contact Rejet de greffe Tuberculose

Nous allons ici détailler l'hypersensibilité de type I, mise en cause dans le cadre de l'allergie aux acariens.

## C. Mécanisme de l'hypersensibilité de type I

L'hypersensibilité de type I est également appelée hypersensibilité immédiate allergique car les symptômes apparaissent rapidement après le contact avec l'allergène. En effet, on observe une symptomatologie dès 5 à 30 minutes après le contact avec l'allergène.

Cette réaction fait intervenir les IgE.



**Figure 8.** Physiopathologie de l'hypersensibilité à l'immunoglobuline E (IgE)<sup>24</sup>

### 1. Phase de sensibilisation, immunisation

Les allergènes, aussi appelés antigènes, responsables de l'hypersensibilité aux acariens sont d'origine exogène : ce sont des pneumallergènes. Ils pénètrent au niveau des muqueuses respiratoires.

Les allergènes sont pris en charge par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), notamment les cellules dendritiques, macrophages et lymphocytes B. Puis, ils sont présentés via le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II) aux lymphocytes T CD4 naïfs au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Les LT CD4 vont alors se différencier en lymphocytes capables d'engendrer une réponse immunitaire humorale de type Th2.

Cette hyperpolarisation Th2 entraîne un déséquilibre de la balance Th1/Th2 qui est caractéristique de l'allergie.

Ces LT Th2 synthétisent des interleukines (notamment IL-4, IL-10, IL-13) qui entraînent la production d'IgE spécifiques de l'allergène par les lymphocytes B. C'est l'IL-4 qui induit la maturation des LB en plasmocytes sécréteurs d'IgE spécifiques de l'allergène.

Ainsi, lors du premier contact avec l'allergène à faible dose à travers les muqueuses respiratoires, la réaction immunitaire se déroule en deux étapes.

- Dans un premier temps, on observe une hyperpolarisation Th2 et la production des IgE spécifiques.
- Puis dans un second temps les IgE se fixent sur les mastocytes et polynucléaires basophiles via le fragment FcεRI (récepteur de haute affinité aux IgE), ainsi que sur les macrophages, polynucléaires éosinophiles, lymphocytes B et plaquettes via le fragment FcεRII (CD23, récepteur de faible affinité aux IgE).

Cette phase est cliniquement muette, le sujet est asymptomatique.

## 2. Phase effectrice

### a. Caractéristiques

Elle est appelée également phase de révélation clinique (réaction à la suite d'une réexposition à l'allergène). Cette réaction est liée à la reconnaissance d'un antigène par les LT CD4 sensibilisés (population Th2).

Ainsi, lors d'un deuxième contact avec le même allergène, on a une activation immédiate par l'allergène des cellules. La plupart des cellules activées sont les mastocytes et polynucléaires basophiles qui portent des IgE préformés spécifiques de l'allergène à leur surface.

Cette phase est cliniquement symptomatique.

### b. Les différentes étapes de la phase effectrice

- Reconnaissance de l'allergène par les IgE à la surface des mastocytes et basophiles et liaison des épitopes allergéniques correspondants par leur fragment Fab.
- Agrégation des IgE par l'allergène.

Cette étape, également appelée pontage Ag-IgE engendre une libération de médiateurs vasoactifs.

Ce pontage, et en conséquence l'activation, ne sont possibles que si l'allergène est multivalent ou au moins divalent, afin de relier entre elles deux IgE adjacentes.

- Induction d'un signal transmis et amplifié par les sous-unités du FcεRI (récepteur du fragment constant des IgE).

Le FcεRI exprimé par les mastocytes et basophiles est sous forme de tétramère  $\alpha\beta\gamma_2$  (une chaîne  $\alpha$ , une  $\beta$  et deux chaînes  $\gamma$ ) et présente des motifs ITAM (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif) couplés aux tyrosine-kinases lyn et syk.

À la suite du pontage, le signal d'activation est envoyé à la cellule par la voie de la protéine kinase C et est rapidement amplifié.

- Migration des granulations sécrétoires vers la membrane plasmique et exocytose du contenu granulaire dans le milieu extracellulaire.

Ce phénomène d'exocytose mastocytaire est rapide et brutal, d'où le nom d'hypersensibilité immédiate.

De plus, le couple IgE-FcεRI à la surface de la cellule la rend prête à dégranuler brutalement lors d'un nouveau contact avec l'allergène.

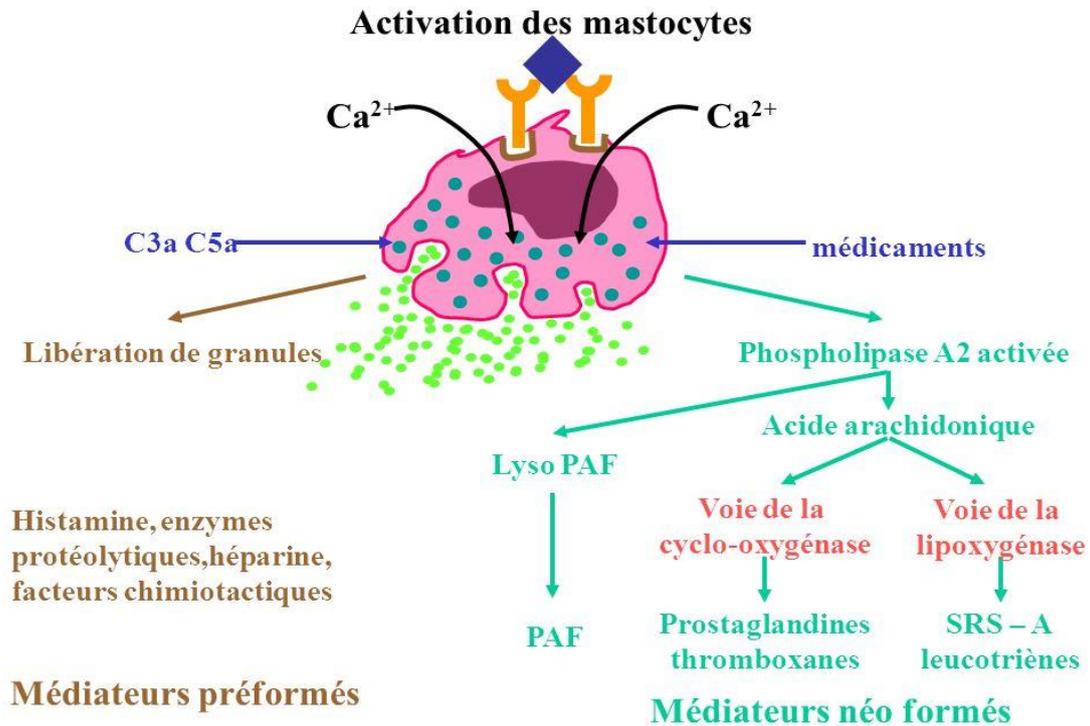
### c. Le rôle des mastocytes dans la phase effectrice

Il existe deux types de mastocytes :

- Les mastocytes T dont les granulations contiennent de la tryptase, situés principalement dans les muqueuses.
- Les mastocytes TC dont les granulations contiennent de la tryptase et de la chymase, présents au niveau de la peau et des sous muqueuses.

Dans le cas d'un nouveau contact avec l'allergène, celui-ci est reconnu par les IgE portées par les FcεRI à la surface des mastocytes ou des polynucléaires basophiles. Cela engendre le phénomène d'exocytose mastocytaire et une activation en cascade des cellules.

### 3. Les médiateurs de l'inflammation dans l'hypersensibilité de type I



**Figure 9.** Activation des mastocytes<sup>22</sup>

- a. Les médiateurs préformés de la phase immédiate (médiateurs primaires)

Ces médiateurs sont stockés dans les granulations.

La dégranulation mastocytaire est à l'origine de symptômes immédiats potentiellement très sévères (œdème, érythème, bronchospasme, anaphylaxie) en favorisant le phénomène d'inflammation par l'augmentation de la perméabilité vasculaire et la survenue d'une bronchodilatation.

- Les amines vasoactives : principalement l'histamine  
Elles entraînent une augmentation de la perméabilité vasculaire, une vasodilatation et une augmentation de la contraction des muscles lisses. Cela est à l'origine de nombreuses manifestations cliniques : urticaire, œdème, bronchospasme (crise d'asthme), hypersécrétion de mucus bronchique.
- Les protéases : tryptase, Nosynthase,  $\beta$ -hexosaminidase  
Ces dernières, une fois libérées, initient l'inflammation, augmentent le clivage du complément, dégradent les membranes basales et entraînent la sécrétion de mucus bronchique.

- Les facteurs chimiotactiques pour les polynucléaires éosinophiles, neutrophiles et basophiles

Ils sont attirés sur le site de la réaction grâce aux médiateurs solubles, ils pérennisent les lésions.

Le rôle des basophiles pourrait être prépondérant dans l'orientation Th2 des réponses immunes dès le contact avec l'allergène.

- b. Les médiateurs secondaires de la phase retardée (production différée)

Il s'agit de médiateurs lipidiques libérés après la dégranulation par rupture des membranes ou produits par néosynthèse protéique après activation.

Ces agents sont le plus souvent synthétisés sur un mode autocrine et sont responsables de l'induction tardive de l'hypersensibilité, de l'inflammation chronique et du remodelage tissulaire. De plus, ce sont de puissants chémo-attractants leucocytaires, mais aussi des agents broncho-constricteurs, algogènes ou pro-inflammatoires.

La synthèse et le relargage de ces médiateurs ont lieu environ 6 heures après la dégranulation. Douze à 24 heures plus tard, une dernière vague de médiateurs transcrits et synthétisés de novo, principalement des cytokines et des facteurs de croissance, est mesurable.

Un large éventail de ces médiateurs peut être produit, mais la sécrétion est adaptée au type de stimulus reçu par le mastocyte et à son environnement.

- Le PAF (Platelet Activating Factor) ou facteur d'activation plaquettaire

Il est responsable de la contraction des muscles lisses pulmonaires.

- Les leucotriènes et la bradykinine

Ils augmentent la perméabilité vasculaire et la contraction des muscles lisses.

- Les prostaglandines

Elles entraînent une vasodilatation et une contraction des muscles lisses.

- Les cytokines

TNF, IL-1, IL-6 : agents pro-inflammatoires responsables d'une anaphylaxie systémique.

IL-10, IL-4, IL-13 : ces interleukines sont impliquées dans l'orientation des réponses Th2.

IL-5 : favorise le recrutement et l'activation des polynucléaires éosinophiles.

- Le SCF (Stem Cell Factor)

Il constitue le principal facteur de croissance des mastocytes.

- Le GM – CSF

Il s'agit du facteur de croissance des cellules myéloïdes.

Ainsi, l'ensemble de ces médiateurs contribue à l'installation d'une réaction inflammatoire chronique avec un remodelage tissulaire. Le défaut de résolution est fréquent et conduit à l'apparition de lésions anatomiques irréversibles et autoentretenues.

C'est le cas notamment du remodelage bronchique observé dans l'asthme et du remodelage de la muqueuse nasale dans la rhinite chronique.

## IV. Les symptômes de l'allergie et les risques de complications

### A. Les symptômes de l'allergie

Les manifestations cliniques de l'allergie aux acariens peuvent s'exprimer différemment d'un individu à l'autre. Elles se caractérisent par des lésions atopiques locales dominées par les effets de l'histamine. On observe des atteintes respiratoires avec rhinite, asthme (spasme du muscle lisse), conjonctivite, rhinosinusite, éternuements, rhinorrhée, obstruction nasale.

<b>Intermittente</b>	<b>Persistante</b>
≤ 4 jours par semaine ou ≤ 4 semaines	> 4 jours par semaine et > 4 semaines
<b>Légère</b>	<b>Modérée à sévère</b>
Sommeil normal Activités quotidiennes, sports et loisirs normaux Activités professionnelles et/ou scolaires normales Symptômes peu gênants	Un symptôme ou plus parmi : Sommeil perturbé Activités quotidiennes, sports et loisirs perturbés Activités professionnelles et/ou scolaires perturbées Symptômes gênants

**Figure 10.** Classification de la rhinite allergique d'après le consensus ARIA<sup>25</sup>

### B. Les risques de complications

En plus de l'altération de la qualité de vie des patients concernés, les allergies exposent le patient à de multiples risques de complications parmi lesquelles :

➤ Apparition d'un asthme

Une étude<sup>11</sup> réalisée en novembre 2004 dans les pays de l'Union Européenne montre le lien étroit entre maladie asthmatique et sensibilisation aux acariens. En France notamment, l'Odds-Ratio (OR) avec un intervalle de confiance de 95% se situait entre 1,79 et 4.64. (En comparaison à l'OR obtenu pour les pollens de graminées qui était inférieur : 1,37 à 3,98).

➤ Aggravation de l'asthme préexistant

Les résultats d'une autre étude<sup>26</sup> réalisée par l'Inserm publiés en janvier 2015 attestent du fait que les acariens sont une contribution

supplémentaire au remodelage bronchique et donc à l'aggravation de la maladie chez les patients atteints d'asthme sévère (résistant aux traitements), que les patients soient allergiques ou non. Le mécanisme à l'origine de ce remodelage a été mis en évidence grâce à des cultures *in vivo* par une équipe de chercheurs en comparant des cellules musculaires lisses bronchiques de patients sains et de patients asthmatiques. Les leucotriènes et leurs récepteurs sont surexprimés sur les cellules musculaires lisses bronchiques des patients présentant un asthme sévère.

Ces patients doivent donc éviter les acariens et contrôler leur asthme car le remodelage bronchique est corrélé à la sévérité de la maladie.

#### ➤ Altération du sommeil

En août 2017, une étude<sup>27</sup> portant sur 240 patients souffrant d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) visait à évaluer l'influence des rhinites allergiques et non allergiques sur ce syndrome. La rhinite est susceptible d'entraîner des modifications significatives du sommeil chez ces patients. Ces résultats suggèrent que la rhinite peut être considérée comme un symptôme aggravant plutôt qu'un facteur de risque dans la physiopathologie du SAOS.

Cependant, il n'existe que peu de données portant sur la prévalence de la rhinite dans le SAOS. Ces résultats doivent donc être confirmés par des études ultérieures afin de déterminer le rôle de la rhinite dans la pathogenèse du SAOS.

Une autre étude<sup>28</sup> de 2018 expose les mêmes conclusions : la rhinite est un facteur aggravant du SAOS et nécessite d'être traitée afin d'optimiser la prise en charge du SAOS.

## V. Le diagnostic de l'allergie

La preuve de l'origine immunitaire d'un état d'hypersensibilité clinique est au cœur du diagnostic d'allergie. Les allergènes moléculaires, des outils récemment développés, sont indissociables de la pratique de l'allergologie au XXI<sup>e</sup> siècle.

Un prick-test positif et une concentration des IgE au-delà d'un certain seuil confirment l'existence d'une sensibilisation dépendante des IgE mais ces résultats sont insuffisants pour affirmer l'existence d'une allergie respiratoire, cliniquement expressive.

C'est pour cette raison notamment que dans certains cas on utilise l'allergologie moléculaire, c'est-à-dire le dosage des IgE des allergènes eux-mêmes.

### A. Interrogatoire du patient et terrain génétique

Cette étape permet de recueillir des données sur les antécédents personnels ou familiaux du patient, la prédisposition génétique ayant un rôle très important dans l'allergie.

En effet, diverses études ont permis d'identifier des loci ; peu nombreux mais robustes ; et des gènes de susceptibilité associés à l'allergie, notamment grâce à l'utilisation de puces à ADN. Des études complémentaires permettront très probablement d'en identifier davantage et d'améliorer la compréhension de la composante génétique de l'allergie.

Par exemple, le locus le plus fréquemment associé à l'asthme se situerait sur le chromosome 17q21 et serait associé à un phénotype d'asthme non allergique débutant dans la petite enfance<sup>29</sup>.

D'autres loci sont associés à de multiples phénotypes liés aux allergies, tels que le locus du chromosome 11q13 associé à une sensibilisation allergique et à une dermatite atopique<sup>30</sup>.

Une méta-analyse<sup>31</sup> d'association pangénomique a relevé 10 loci de susceptibilité dans le génome ayant une association significative avec une sensibilisation allergique.



On teste principalement les pneumallergènes, des aliments, le latex et éventuellement certains médicaments.

En pratique courante, c'est ce test que l'on effectue pour le diagnostic de l'allergie aux acariens.

Avant de réaliser des tests cutanés, il faut prendre certaines précautions afin d'éviter les faux négatifs. Les antihistaminiques (anti-H1) doivent être interrompus entre 3 et 5 jours avant les tests. Ce délai peut être allongé à 10 jours pour les antidépresseurs de la famille des phénothiazines à longue demi-vie plasmatique ainsi que pour le kétotifène. Par ailleurs, la corticothérapie systémique n'a pas d'impact sur les tests car elle abolit uniquement les réactions retardées. Au contraire, s'il s'agit d'un corticoïde appliqué localement, 7 jours d'arrêt sont nécessaires avant d'effectuer les tests.

Un prick-test se déroule de la façon suivante :

- Dépôt d'une goutte de l'extrait allergénique sur la face antérieure de l'avant-bras ou sur le haut du dos.

Il est nécessaire d'ajouter un contrôle positif (histamine) et un contrôle négatif (sérum physiologique).

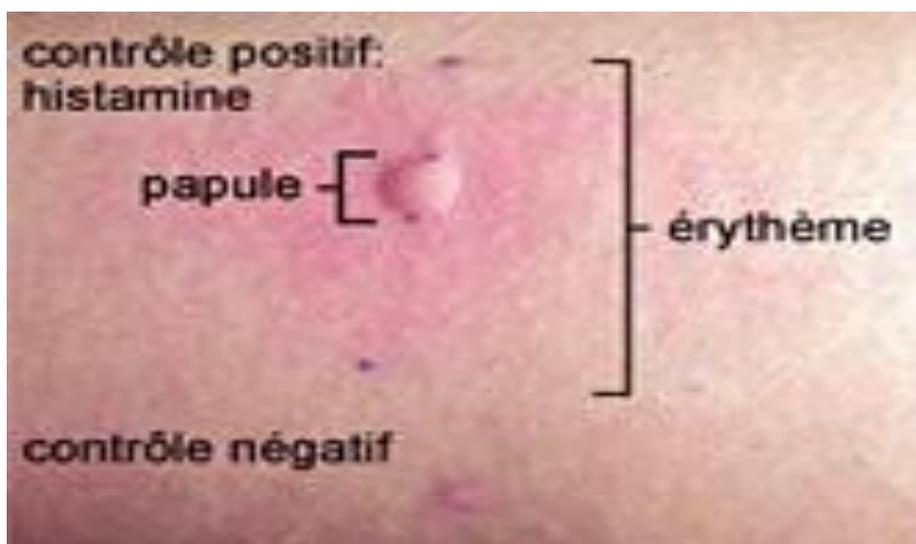
- Avec la pointe d'une lancette, il faut piquer la peau à travers la goutte de solution à tester.
- Il faut attendre pendant 10 à 20 minutes pour lire le résultat du test.

La papule du contrôle négatif doit avoir un diamètre  $< 3$  millimètres tandis que celle du contrôle positif doit être  $\geq 3$  millimètres.

La positivité d'un test est marquée par un diamètre de la papule supérieur à celui du témoin négatif.



**Figure 12.** Illustration des différentes étapes d'un prick-test<sup>33</sup>



**Figure 13.** Réaction à la suite d'un prick-test<sup>34</sup>

## 2. Patch-Test

Les substances testées sont appliquées sur la peau généralement au niveau du dos et couvertes d'un dispositif autocollant. La lecture de ce test épicutané est généralement réalisée à 48 heures ainsi qu'à 96 heures afin d'observer s'il y a eu une réaction locale. Le patch-test est utilisé pour étudier l'hypersensibilité cellulaire retardée (de type IV de la classification de Gell et Coombs), c'est le cas de la dermatite allergique de contact (eczéma). L'allergie au nickel est une hypersensibilité de type IV. On utilise notamment ce test lorsque l'on suspecte

une allergie à un produit usuel (shampooing, parfum, lessive...) mais que l'on peine à déterminer lequel de ces produits est en cause.

### 3. Tests intradermiques ou Intradermo - Réaction

Ces tests ne sont plus utilisés en pratique courante, à l'exception de l'exploration d'une hypersensibilité médicamenteuse par voie systémique, dans le cadre d'accidents iatrogènes. Ils sont réalisés sous surveillance hospitalière en raison du risque important de choc anaphylactique.

### 4. Dosage des IgE dirigées contre les allergènes

Le dosage des IgE totales est très peu informatif et n'est donc quasiment plus utilisé dans la pratique courante car il n'est pas spécifique de l'allergie.

En effet, certains patients allergiques peuvent présenter des taux sériques d'IgE faibles. A l'inverse, des patients non allergiques ont une concentration sérique en IgE totales élevée en rapport avec diverses pathologies (infections virales ou parasitaires, syndromes tumoraux, syndrome d'hyper-IgE...).

#### a. RIST Test (Radio ImmunoSorbent Test)

On met en contact des Ac anti-IgE fixés sur un support avec le sérum du patient, puis l'on rince l'ensemble et l'on ajoute des Ac anti-IgE radiomarqués. Enfin, on mesure la radioactivité : cela consiste à doser les IgE totales.

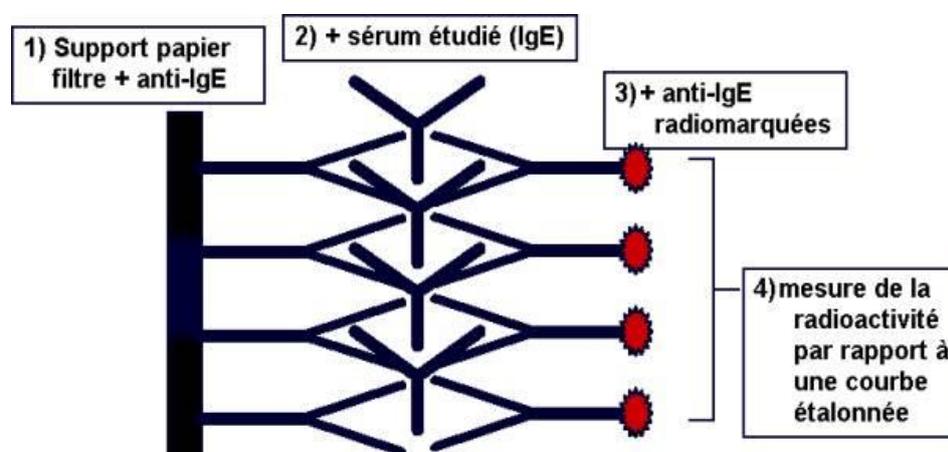


Figure 14. Principe du RIST : dosage des IgE sériques totales<sup>35</sup>

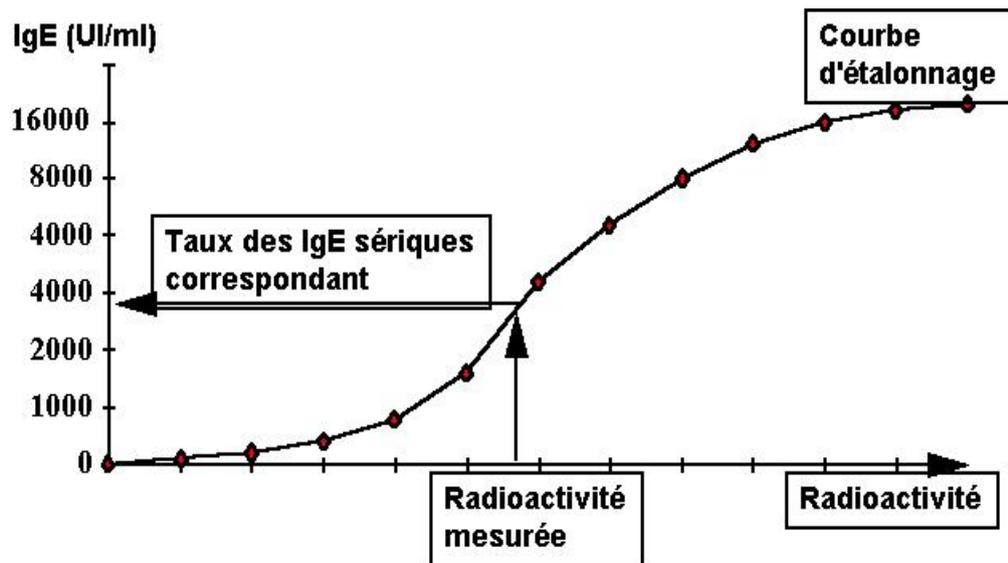


Figure 15. Interprétation du dosage des IgE sériques totales<sup>35</sup>

b. RAST Test (RadioAllergoSorbent Test)

L'allergène est fixé sur un support, on le met en contact avec le sérum du patient puis l'on rince l'ensemble et l'on ajoute des Ac anti-IgE radiomarqués. Enfin, on mesure la radioactivité : cela consiste à doser les IgE spécifiques de l'allergène.

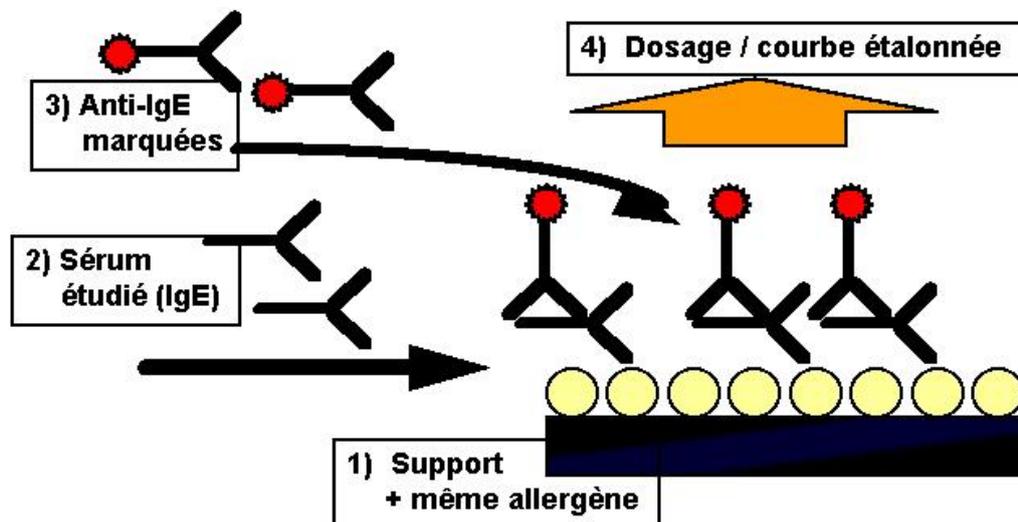


Figure 16. Principe du RAST : dosage des IgE spécifiques d'un allergène<sup>35</sup>

5. Tests de provocation

En pratique, les PT et éventuellement le dosage des IgE suffisent dans la plupart des allergies respiratoires, à l'exception des allergies professionnelles IgE-

dépendantes où des tests de provocation « réalistes » sont souvent réalisés. C'est le cas par exemple lors de l'exploration d'un asthme professionnel, le test étant pratiqué en utilisant un allergène ou un irritant professionnel. On utilise alors un test de provocation respiratoire (ou plus rarement conjonctival).

Il existe aussi un test de provocation médicamenteux ou alimentaire.

Les conditions de réalisation de ces tests sont strictes et nécessitent une surveillance médicale. Il est recommandé de réaliser les tests de provocation au sein d'une structure hospitalière, apte à prendre en charge le patient dans le cas de réactions allergiques graves.

## C. Sensibilisation et allergie

De nombreuses études ont démontré que des sujets sans signe clinique d'allergie peuvent présenter un test cutané d'allergie positif.

En utilisant un panel d'aéroallergènes représentatifs de la région étudiée, une étude a montré que 8 à 30 % de la population était sensibilisée à un allergène mais de façon asymptomatique<sup>36</sup>. Les allergologues parlent d'un patient « sensibilisé » pour signifier qu'il a des anticorps de type IgE spécifiques d'un allergène, sans pour autant que celui-ci ne développe des manifestations cliniques au contact de cette substance.

La sensibilisation est un phénomène uniquement biologique, alors que l'allergie implique aussi l'existence de symptômes cliniques, recherchés lors d'un interrogatoire précis du patient. Ainsi, chez ces patients, il faut parler de « test cutané positif », et de « sensibilisation à IgE » mais pas d'allergie.

Une étude<sup>37</sup> portant sur les allergies aux pollens de bouleau et le rhume de foin réalisée à Copenhague a suivi 1000 patients pendant 3 ans. Celle-ci montre que la positivité des PT chez les individus asymptomatiques peut préfigurer le début d'une affection allergique dans 30 à 60 % des cas, cette évolution étant attribuée à la persistance de l'exposition aux allergènes ayant entraîné la positivité des PT.



## VI. La prise en charge de l'allergie aux acariens

La prise en charge d'une allergie aux acariens repose sur 3 axes : l'éviction soigneuse des acariens, un traitement symptomatique pharmacologique adapté au patient et l'immunothérapie allergénique (ITA).

L'éducation thérapeutique du patient est indispensable dans tous les cas, notamment dans le cadre de la prise en charge de l'asthme.

### A. L'éviction soigneuse des acariens

Celle-ci vise à réduire la charge allergénique dans l'environnement du patient.

### B. Un traitement symptomatique adapté au patient

Quelques exemples de médicaments et molécules disponibles illustrent chaque catégorie.

#### 1. Le traitement de la rhinite allergique aux acariens

##### a. Les antihistaminiques oraux

Les anti-H1 de première génération ne sont plus recommandés en raison notamment de la somnolence qu'ils entraînent.

- DONORMYL® (doxylamine)
- PHENERGAN® (prométhazine)
- ATARAX® (hydroxyzine)
- POLARAMINE® (dexchlorphéniramine)

Les anti-H1 de seconde génération présentent quant à eux des effets indésirables variables (fatigue, sécheresse buccale...) selon les patients qui les utilisent. Les différentes molécules disponibles ont une efficacité similaire. Seuls les anti-H1 de deuxième génération doivent être prescrits dans une rhinite allergique (accord professionnel).

- ZYRTEC®, VIRLIX® (cétirizine)
- AERIUS® (desloratadine)
- BILASKA® (bilastine)
- XYZALL® (lévocétirizine)

Il existe également une variabilité interindividuelle de réponse au traitement : en pratique, il peut être nécessaire d'en essayer plusieurs. Lors de l'utilisation

prolongée d'un antihistaminique, de l'ordre de quelques semaines à quelques mois, il peut exister un phénomène d'échappement. Il est dans ce cas recommandé de changer de molécule.

#### b. Les antihistaminiques ou corticoïdes locaux

Ils visent à soulager rapidement les symptômes de l'allergie (rhinorrhée, éternuements, obstruction nasale) et leurs effets secondaires sont minimes (rarement des épistaxis).

- ALLERGODIL® (azélastine)
- RHINOMAXIL® (béclométasone)
- FLIXONASE® (fluticasone)
- NASONEX® (mométasone)
- DYMISTA® (azélastine + fluticasone)

#### c. La corticothérapie par voie générale

Elle est utilisée de façon exceptionnelle, durant quelques jours en cas d'épisode aigu et sévère.

- CELESTENE® (bétaméthasone)
- SOLUPRED® (prednisolone)
- CORTANCYL® (prednisone)
- MEDROL® (méthylprednisolone)

## 2. Le traitement de la conjonctivite allergique aux acariens

#### a. Les solutions de lavage oculaire et les larmes artificielles en cas de sécheresse oculaire

- DACRYOSERUM® (borax + acide borique)
- PHYSIODOSE® (chlorure de sodium + eau purifiée)
- AQUAREST® (carbomère 980)

#### b. Les collyres antihistaminiques et/ou collyres anti-dégranulants

Les collyres anti-dégranulants ont une efficacité préventive grâce à leur action en amont de l'histamine, pour éviter la dégranulation des mastocytes. Ces deux formes de collyres peuvent être associées.

- ALLERGODIL® (azélastine)
- NAABAX® (acide spaglumique)
- MULTICROM®, CROMABAK® (cromoglycate de sodium)
- ZALERG® (kétotifène)

c. Les corticoïdes ou les collyres anti-inflammatoires non stéroïdiens

Ils sont utilisés de façon exceptionnelle dans les formes aiguës sévères et invalidantes. La prescription est réservée aux spécialistes.

### 3. Le traitement de crise de l'asthme allergique aux acariens

a. Les bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques d'action rapide sous forme inhalée

Ils agissent en quelques minutes et leur durée d'action est brève (4 à 6 heures).

- VENTOLINE® (salbutamol)
- BRICANYL® (terbutaline)
- AIROMIR® (salbutamol)

Dans les services d'urgence, ils peuvent être utilisés sous forme d'une solution pour nébulisation ou par voie injectable.

b. Les corticoïdes par voie orale (comprimés) ou injectable

Les comprimés de corticoïdes sont parfois prescrits après une crise d'asthme sévère pour une courte durée. Les corticoïdes injectables sont réservés à une crise d'asthme aigu grave.

- CORTANCYL® (prednisone)
- SOLUPRED® (prednisolone)
- CELESTENE® (bétaméthasone)

c. Le bromure d'ipratropium inhalé

Ce bronchodilatateur anticholinergique (atropinique) a un effet moins puissant que les bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques. Il peut être proposé en association à un bronchodilatateur bêta-2 mimétique.

- BRONCHODUAL® (fénotérol + ipratropium)
- ATROVENT® (ipratropium)

## 4. Le traitement de fond de l'asthme allergique aux acariens

Il est nécessaire de réaliser régulièrement des Epreuves Fonctionnelles Respiratoires (EFR) afin de suivre l'évolution de la maladie asthmatique et d'adapter les traitements.

### a. Les corticoïdes par voie inhalée

Ils sont généralement utilisés quotidiennement (matin et/ou soir) dans le traitement de fond de l'asthme à partir du stade 2. Ils permettent de diminuer l'inflammation au niveau des bronches et ainsi d'améliorer le passage de l'air.

Les principaux effets indésirables rencontrés sont une raucité de la voix et le risque d'apparition d'une mycose buccale. Ces effets peuvent être évités si le patient se rince soigneusement la bouche à l'eau après l'inhalation.

- FLIXOTIDE® (fluticasone)
- QVAR® (béclométasone)
- PULMICORT® (budésonide)
- BECOTIDE® (béclométasone)
- MIFLONIL® (budésonide)
- MIFLASONE® (béclométasone)

Dans de rares cas d'asthme très sévère, certains patients doivent prendre des corticoïdes sous forme de comprimés tous les jours. Le risque d'effets indésirables est alors accru par voie systémique (prise de poids, hypertension artérielle, risque d'ostéoporose...).

### b. Les bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques d'action longue

Les quelques effets indésirables pouvant apparaître tels que des tremblements et des palpitations sont sans gravité.

Ils sont pris sous forme inhalée :

- SEREVENT® (salmétérol)
- FORADIL® (formotérol)
- FORMOAIR® (formotérol)

Ou sous forme de comprimés :

- OXEOL® (bambutérol)
- BRICANYL® (terbutaline)

### c. Les traitements combinés

Ils sont très prescrits chez les personnes asthmatiques et associent un corticoïde et un bronchodilatateur de longue durée d'action.

- FLUTIFORM® (fluticasone + formotérol)
- INNOVAIR®, FORMODUAL® (béclométasone + formotérol)
- RELVAR ELLIPTA® (fluticasone + vilantérol)
- SERETIDE®, SERETIDE DISKUS® (fluticasone + salmétérol)
- SYMBICORT TURBUHALER® (budésonide + formotérol)

### d. Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes

Ils sont notamment utilisés chez les patients présentant un asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé, en complément ou en alternative aux corticoïdes inhalés à faible dose. Ils visent à réduire l'inflammation des bronches et peuvent aussi être utilisés en traitement préventif de l'asthme d'effort. Actuellement, sur le marché, il n'existe qu'une seule molécule.

- SINGULAIR® (montélukast)

### e. Les bronchodilatateurs anticholinergiques d'action longue

Il s'agit d'une alternative aux corticoïdes sous forme de comprimés ou à la théophylline chez les patients présentant des épisodes d'exacerbation de l'asthme, en plus des corticoïdes inhalés et des bêta-2 mimétiques.

- SPIRIVA RESPIMAT® (tiotropium)

### f. Les xanthines

La théophylline est administrée par voie orale et induit une bronchodilatation. Le risque de surdosage (effets toxiques au niveau digestif et au niveau cardiaque) et les effets secondaires (excitation, insomnie, tremblements, maux de tête, tachycardie...) sont nombreux ce qui explique que cette classe thérapeutique soit peu utilisée. La théophylline est une molécule à marge thérapeutique étroite, les interactions avec les autres médicaments sont nombreuses.

- DILATRANE® (théophylline)
- TEDRALAN® (théophylline)

### g. Les cromones

Ils peuvent être prescrits dans l'asthme persistant léger. Ils sont peu utilisés.

- LOMUDAL® (acide cromoglicique)

#### h. Les anticorps monoclonaux anti-IgE

Ils sont utilisés en dernier recours par voie injectable sous-cutanée chez des patients ayant un asthme allergique sévère résistant aux autres traitements. La prescription est réservée aux spécialistes en pneumologie ou en pédiatrie.

- XOLAIR® (omalizumab)

### C. L'immunothérapie allergénique : la désensibilisation

#### 1. Définition et principe de l'immunothérapie allergénique (ITA)

*« L'immunothérapie est le seul traitement qui modifie l'histoire naturelle de la maladie allergique »* (Consensus ARIA 2007).

*« L'immunothérapie allergénique est recommandée pour les adultes asthmatiques avec rhinite allergique et exacerbations malgré des doses faibles à élevées de corticostéroïdes inhalés et avec un VEMS (Volume Expiratoire Maximal par Seconde)  $\geq$  70% »* (recommandations GINA<sup>38</sup> 2018).

Le VEMS constitue l'une des épreuves fonctionnelles respiratoires et permet de détecter diverses maladies bronchiques ou pulmonaires. Le VEMS correspond au volume d'air expiré pendant la première seconde d'une expiration dite « forcée », à la suite d'une inspiration profonde. Il est mesuré par spirométrie.

L'immunothérapie allergénique, également appelée désensibilisation, consiste en l'administration répétée de petites doses de l'allergène responsable des symptômes chez un patient. Elle est envisagée lorsque la rhinite et/ou l'asthme ne sont pas bien contrôlés par les mesures globales d'éviction allergénique ou par les traitements symptomatiques et que les symptômes deviennent trop gênants au quotidien pour le patient.

A ce jour, l'ITA représente le seul traitement étiologique dans la mesure où non seulement elle vise à diminuer les symptômes mais elle agit aussi sur la cause de la maladie en modifiant le statut immunitaire de l'individu allergique.

La désensibilisation est prescrite par un médecin spécialisé dans le traitement des allergies et est possible chez l'enfant à partir de 5 ans (à évaluer selon les symptômes). Une baisse de la limite d'âge a été notée dans plusieurs études récentes à 3 ans.

Etant donné les contraintes et la rigueur qu'implique l'ITA, la motivation du patient doit être évaluée avant de démarrer un protocole de désensibilisation.

En pratique, près de 65% des patients adultes ayant consulté un allergologue pour l'instauration d'une immunothérapie allergénique<sup>39</sup> reçoivent effectivement une immunothérapie, soit environ 160 000 patients.

## 2. Protocole et mode d'administration

L'objectif est d'atteindre un état de tolérance de l'organisme vis – à – vis de cet allergène. Pour cela, il s'agit d'administrer au patient de façon régulière une dose de l'allergène mis en cause. On débute le traitement par des doses croissantes jusqu'à atteindre la dose efficace qui sera maintenue.

L'ITA peut être administrée de plusieurs manières : par injection sous-cutanée profonde (sous surveillance médicale) ou via la muqueuse sublinguale (mode d'administration le plus courant en France).

Les allergènes utilisés pour ces préparations sont : des extraits aqueux, des extraits allergéniques standardisés ou des extraits modifiés afin d'améliorer la tolérance.

### a. L'immunothérapie par voie sous cutanée (ITSC)

L'ITA par voie sous cutanée avait pour la première fois<sup>40</sup> été décrite par Noon et Freeman en 1911. Depuis, elle a été très largement utilisée dans le traitement des maladies allergiques.

Son efficacité est reconnue mais elle constitue une méthode invasive dans la mesure où elle nécessite des injections multiples. De plus, l'ITSC comporte des risques de réactions, rares mais parfois sévères (choc anaphylactique) imposant une surveillance de 20 à 30 minutes après l'injection.

Le traitement est composé de 2 phases : une phase d'initiation caractérisée par une dose croissante et une injection hebdomadaire, ainsi qu'une phase d'entretien avec une dose constante et une injection mensuelle. Ce protocole est suivi pendant 3 à 5 ans d'après les recommandations.

## b. L'immunothérapie par voie sublinguale (ITSL)



**Figure 17. Immunothérapie par voie sublinguale : extraits allergéniques des laboratoires ALK<sup>41</sup>**

Dans une étude<sup>42</sup> publiée en 1986, Scadding et Brostoff décrivent pour la première fois l'ITSL chez des patients allergiques aux acariens et en démontrent l'efficacité et la sécurité.

Depuis, de nombreuses études et méta-analyses Cochrane continuent d'être publiées et confirment ces résultats<sup>43,44</sup>.

Afin d'améliorer le rapport bénéfice – risque des protocoles de désensibilisation, la voie sublinguale est de plus en plus utilisée et constitue la voie de référence, même si l'on peut être confrontés à des problèmes d'observance en raison de l'auto administration quotidienne par le patient. En effet, c'est le patient qui prend son traitement quotidiennement sous forme de gouttes ou de lyophilisats oraux.

Il est conseillé d'augmenter progressivement les doses afin de diminuer les effets indésirables à l'instauration du traitement.

## 3. Les formes pharmaceutiques disponibles pour l'ITSL

### a. Les gouttes

Ce sont des Allergènes Préparés Spécialement pour un seul Individu (APSI). Leur composition et leur concentration sont variables, déterminées par l'allergologue, selon le profil du patient.

D'après les recommandations de la Haute Autorité de Santé<sup>45</sup> de décembre 2017, les APSI constituent un traitement de seconde intention dans la rhinite allergique sévère si les traitements médicamenteux symptomatiques sont insuffisants ou mal tolérés. Ils sont utilisés en troisième intention lorsque les allergènes concernés sont disponibles dans des spécialités mises sur le marché.

D'un point de vue réglementaire, les APSI ont le statut de médicaments préparés spécialement pour un seul individu à partir de préparations mères autorisées par l'ANSM. L'ANSM a publié une liste des références allergéniques autorisées, destinée aux laboratoires préparant et délivrant des APSI. Les acariens et les pollens pour l'immunothérapie allergénique font l'objet de monographies dans la Pharmacopée française.

Ce ne sont pas des spécialités pharmaceutiques faisant l'objet d'une AMM. De plus, ils requièrent une prescription médicale.

#### b. Les lyophilisats oraux

Depuis 2005, de nombreuses études (phase III) sur de larges cohortes de patients sont réalisées pour les comprimés destinés à être administrés par voie sublinguale.

C'est tout d'abord GRAZAX<sup>®</sup> qui a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché en 2007, puis ORALAIR<sup>®</sup> en 2010 par une procédure de reconnaissance mutuelle, dans le protocole de désensibilisation aux pollens de graminées. Ces comprimés sont constitués d'extraits allergéniques standardisés.

ACARIZAX<sup>®</sup> est le premier lyophilisat oral administré par voie sublinguale ayant obtenu une AMM dans l'immunothérapie allergénique aux acariens. Il est constitué d'un extrait allergénique standardisé d'acariens *Dermatophagoïdes pteronyssinus* et *Dermatophagoïdes farinae* présents à parts égales et correspondant à une activité allergénique totale de 12 SQ-HDM (*standardised allergen extract from the house dust mites*) par lyophilisat.



**Figure 18.** ACARIZAX<sup>®</sup>, le premier lyophilisat oral extrait d'allergènes d'acariens<sup>46</sup>

- c. Avis<sup>47</sup> de la commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé du 22 février 2017 pour ACARIZAX®

Ce traitement est « *indiqué chez les adultes (âgés de 18 à 65 ans) dont le diagnostic d'allergie repose sur une histoire clinique évocatrice ainsi qu'un test de sensibilisation positif (prick test cutané positif et/ou présence d'IgE spécifiques) aux acariens de la poussière de maison et qui présentent :*

- *Une rhinite allergique persistante modérée à sévère aux acariens insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques*

*Et/ou*

- *Un asthme allergique aux acariens insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés et associé à une rhinite allergique légère à sévère aux acariens. L'asthme du patient doit être soigneusement évalué avant l'instauration du traitement ».*

La posologie est d'1 lyophilisat sublingual par jour. La dissolution est rapide, de l'ordre de quelques secondes. En raison du faible risque de réactions allergiques systémiques (observées avec les extraits allergéniques de pollens de graminées par voie sublinguale), la première administration du lyophilisat oral doit être réalisée sous surveillance médicale. La prise doit s'effectuer à distance des repas et des prises de boissons.

L'apparition d'un effet clinique est attendue 8 à 14 semaines après l'instauration du traitement. De plus, la durée recommandée de l'immunothérapie allergénique est d'environ 3 ans.

- d. Les données d'efficacité issues d'études de phase III pour ACARIZAX®

Les données d'efficacité sont disponibles sur une durée de 18 mois de traitement chez l'adulte.

- Dans le cas du risque d'exacerbation d'un asthme allergique aux acariens non sévère (VEMS  $\geq$  70 % de la valeur théorique), insuffisamment contrôlé par un traitement de fond par corticoïde inhalé :

La diminution du risque de survenue de la première exacerbation modérée à sévère a été de 31 % après 18 mois de traitement. Des études chez les enfants de plus de 5 ans sont attendues.

- Symptômes et consommation de médicaments dans le cadre de la rhinite allergique aux acariens (quantifiés par un score de 0 à 24 points) :

Après 12 mois de traitement, ACARIZAX® a montré une différence significative de 1,09 points par rapport au placebo, la différence observée étant à la limite du seuil de pertinence clinique ( $\geq$  1 point).

- Chambre d'exposition aux allergènes d'acariens

Dans la pièce, les allergènes sont libérés de façon contrôlée en quantité et en durée d'exposition afin d'activer les symptômes allergiques chez les personnes sensibles. Les patients devaient arrêter tout traitement anti-H1 et décongestionnant au moins trois jours avant l'exposition et pendant toute la durée de l'essai. Après 24 semaines de traitement, le score des symptômes nasaux (score de 0 à 12) a diminué de 3,62 points chez les patients suivant le traitement par ACARIZAX®.

Le Service Médical Rendu pour ACARIZAX® est faible chez l'adulte ayant une rhinite allergique ou un asthme allergique persistant aux acariens, insuffisamment contrôlés par les traitements habituels et il n'y a pas d'amélioration du SMR (ASMR V) par rapport à la prise en charge habituelle du patient, en raison des immunothérapies sublinguales déjà disponibles.

Toutefois, un doute persiste sur la transposabilité de ces résultats dans la mesure où l'immunothérapie allergénique nécessite un traitement long (3 à 5 ans) et l'on ne dispose que d'un recul de 18 mois au maximum avec ces études. Ces données ne permettent donc pas d'évaluer le succès de l'immunothérapie en fin de traitement.

- e. La place d'ACARIZAX® dans la stratégie thérapeutique (recommandations de la HAS)

Il s'agit d'un traitement de seconde intention chez l'adulte, de la rhinite allergique persistante, modérée à sévère aux acariens, insuffisamment contrôlée jusqu'à présent par les traitements symptomatiques.

C'est aussi le traitement de seconde intention des formes non sévères d'asthme allergique aux acariens de l'adulte (VEMS  $\geq 70$  % de la valeur théorique), insuffisamment contrôlé malgré des posologies moyennes à importantes de corticoïdes inhalés et associé à une rhinite allergique aux acariens légère à sévère.

ACARIZAX® est contre-indiqué chez les patients ayant un VEMS  $< 70$  % de la valeur théorique (après un traitement médicamenteux adapté) lors de l'initiation du traitement et en cas d'exacerbation sévère d'asthme au cours des 3 mois précédant la mise sous traitement.

S'il n'est pas noté d'amélioration pendant la première année de traitement par ACARIZAX®, la poursuite du traitement n'est pas justifiée.

- f. Le cas du patient poly-allergique<sup>48</sup>

Si deux sources d'allergènes sont nécessaires, elles peuvent être administrées en parallèle (avec deux préparations d'allergènes distinctes) ou bien dans un mélange

d'APSI (avec une seule préparation). Lorsque l'ITA est effectuée en parallèle, par exemple avec des acariens et des pollens de graminées, il est recommandé de respecter un intervalle de 30 minutes entre chaque administration.

De plus, quand une ITA est effectuée avec une seule préparation contenant un mélange d'extraits allergéniques, il est recommandé de composer ce mélange en respectant les règles de bonnes pratiques notamment en utilisant des sources d'allergènes compatibles entre eux. La prescription d'ITA multiples doit également prendre en compte le « facteur de dilution » : le mélange de plusieurs allergènes diminue les doses d'allergènes au prorata du nombre de composants utilisés.

C'est pourquoi il est primordial d'évaluer, avant toute initiation de traitement, le poids et l'impact des différentes allergies sur la dégradation de la qualité de vie du patient.

#### g. Les mécanismes de l'immunothérapie sublinguale

L'objectif de l'immunothérapie allergénique est de parvenir à une tolérance du système immunitaire envers les allergènes concernés, c'est-à-dire l'absence de réaction spécifique de l'organisme en présence de l'allergène.

Le mécanisme d'action de l'ITSL n'est pas totalement élucidé. Dans un premier temps, les allergènes administrés par voie sublinguale sont captés par des cellules dendritiques de la muqueuse orale, puis par les cellules de Langerhans et migrent vers les cellules lymphoïdes.

##### ▪ Mécanisme humoral

La désensibilisation permet d'orienter la réponse cellulaire de type Th2 vers un profil Th1. Ces lymphocytes induisent une hyperproduction d'interféron-gamma (IFN $\gamma$ ) et l'apparition de lymphocytes T régulateurs producteurs à leur tour de cytokines inhibitrices telles que l'IL-10 ou le TGF- $\beta$ .

D'un point de vue humoral, la désensibilisation permet, à long terme, de diminuer le taux d'IgE spécifiques, en agissant sur les lymphocytes T régulateurs.

##### ▪ Mécanisme cellulaire

L'hypothèse est que, sous l'action des cytokines inhibitrices, les lymphocytes B synthétiseraient des immunoglobulines de type 4 (IgG4) appelés anticorps bloquants, qui diminueraient l'activation mastocytaire IgE-dépendante.

D'un point de vue cellulaire, le mécanisme de désensibilisation fait intervenir les mastocytes, polynucléaires basophiles et éosinophiles en diminuant leur réactivité, les lymphocytes et de nombreux médiateurs.

L'immunothérapie allergénique agit en amont du processus allergique et permet ainsi le maintien de son efficacité après l'arrêt du traitement ainsi que la prévention de la sensibilisation à d'autres allergènes<sup>49</sup>.

- h. Modalités et motivations de prise en charge de patients allergiques aux acariens par immunothérapie spécifique sublinguale (ITSL)

Les modalités et motivations de la prise en charge de ces patients par ITSL ont été définies au travers de l'enquête d'observation AdArA<sup>50</sup>.

➤ **Objectifs**

L'objectif de cette enquête est de décrire, en pratique courante, l'influence de la rhinite allergique et de l'asthme sur les modalités et motivations de l'instauration d'une ITSL chez des patients allergiques aux acariens.

Le retentissement de l'allergie sur la qualité de vie des patients a également été évalué.

➤ **Echantillon de patients**

Il s'agit d'une enquête transversale nationale multicentrique, menée de juin à décembre 2012 en France métropolitaine.

Elle a été réalisée auprès d'un échantillon représentatif de 200 médecins compétents en allergologie chez des patients âgés de cinq ans et plus, présentant une allergie aux acariens et pour lesquels une ITSL était envisagée.

Il semble important de préciser que les patients asthmatiques inclus dans cette enquête ont été répartis selon la classification GINA (Global Initiative for Asthma). Cela a permis d'affiner les caractéristiques des patients selon le contrôle de leur asthme (évalué sur quatre semaines et réparti en 3 stades : contrôlé, partiellement contrôlé, et non contrôlé).

# GINA assessment of asthma control



**A. Symptom control**

**Level of asthma symptom control**

In the past 4 weeks, has the patient had:	Well-controlled	Partly controlled	Uncontrolled
<ul style="list-style-type: none"> <li>Daytime asthma symptoms more than twice a week? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></li> <li>Any night waking due to asthma? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></li> <li>Reliever needed for symptoms* more than twice a week? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></li> <li>Any activity limitation due to asthma? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></li> </ul>	None of these	1-2 of these	3-4 of these

**B. Risk factors for poor asthma outcomes**

- Assess risk factors at diagnosis and periodically
- Measure FEV<sub>1</sub> at start of treatment, after 3 to 6 months of treatment to record the patient's personal best, then periodically for ongoing risk assessment

**ASSESS PATIENT'S RISKS FOR:**

- Exacerbations
- Fixed airflow limitation
- Medication side-effects

GINA 2017 Box 2-2B (1/4) © Global Initiative for Asthma

**Figure 19.** Evaluation des différents stades de contrôle des symptômes de l'asthme selon la classification GINA<sup>51</sup>

	Symptômes durant la journée	Symptômes nocturnes	DEP ou VEMS	Variabilité du DEP
<b>Stade 1</b> <b>Intermittent</b>	< 1 fois par semaine Asymptomatique et DEP normal entre les crises	≤ 2 fois par mois	≥ 80%	< 20%
<b>Stade 2</b> <b>Persistant Léger</b>	> 1 fois par semaine mais < 1 fois par jour Les crises peuvent influencer l'activité physique	> 2 fois par mois	≥ 80%	20-30%
<b>Stade 3</b> <b>Persistant Modéré</b>	Tous les jours Les crises ont une influence sur l'activité physique	> 1 fois par semaine	60%-80%	> 30%
<b>Stade 4</b> <b>Persistant Sévère</b>	En continu Activité physique limitée	Fréquemment	≤ 60%	> 30%

**Figure 20.** Classification GINA détaillant les stades de sévérité de l'asthme<sup>51</sup>

### ➤ Statistiques

La population étudiée était constituée de n=1578 patients analysables, dont 764 (48,4 %) étaient asthmatiques.

Ces derniers étaient plus jeunes (20,1 ans versus 23 ans) et davantage polysensibilisés (62,2 % versus 51,2 %). Ils présentaient une rhinite allergique diagnostiquée depuis plus longtemps (5,7 ans versus 4,9 ans) et à un âge plus précoce (14,9 ans versus 18,9 ans).

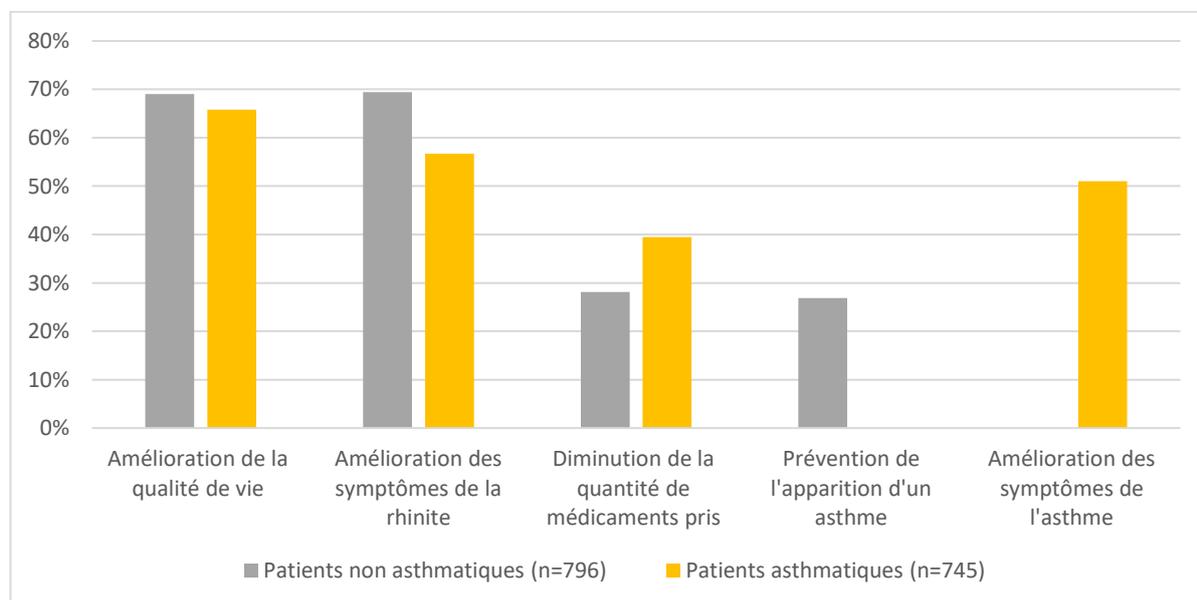
De plus, le diagnostic de l'asthme était postérieur à celui de la rhinite (0,9 ans).

L'asthme était contrôlé chez 60 % des patients et partiellement ou non contrôlé selon la classification GINA chez 55,4 %.

Par ailleurs, les schémas thérapeutiques de l'ITSL envisagée étaient similaires dans les deux populations asthmatiques/non asthmatiques.

### ➤ Méthodes

Le patient ou son représentant légal, dans le cas d'un patient mineur, était invité à compléter un questionnaire ayant trait au retentissement de son allergie sur sa qualité de vie, mesuré à l'aide du mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life (miniRQLQ) et sur les critères ayant motivé sa décision à suivre un traitement.



**Figure 21.** Graphique représentant les critères de motivation décisifs pour suivre le traitement de désensibilisation : patients asthmatiques et non asthmatiques

Comme le montre ce graphique, l'amélioration de la qualité de vie représente le critère reporté comme décisif le plus souvent dans les deux groupes de patients (69% et 65,8% chez les asthmatiques).

On remarque que l'amélioration des symptômes de la rhinite est citée fréquemment par les patients non asthmatiques (69,4% versus 56,7% des patients asthmatiques), tandis que la quantité de médicaments pris est un critère souvent reporté par les patients asthmatiques (39,5% versus 28,1% pour les non asthmatiques).

Par ailleurs, lors de la consultation, 94% des patients (n=1483), soit l'immense majorité, avaient au moins un traitement symptomatique de la rhinite en cours. Tous recevaient un traitement antihistaminique et/ou corticoïde. 54,6% recevaient les deux.

80,6% de ces patients (n=1184) se disaient modérément satisfaits à insatisfaits de leur traitement symptomatique. On ne relevait pas de différence entre les deux groupes de patients, asthmatiques ou non asthmatiques.

#### ➤ **Conclusions de cette enquête**

Cette enquête a permis de préciser, sur un large échantillon représentatif de la population française, les caractéristiques des patients consultant un allergologue pour une allergie respiratoire induite par les acariens pour lesquels une ITSL était envisagée.

L'immunothérapie sublinguale est proposée à des patients présentant un asthme associé à une rhinite allergique et ce, même dans le cas d'un asthme mal contrôlé. Aussi bien pour la rhinite que pour l'asthme, la principale motivation de cette instauration est la diminution des symptômes respiratoires engendrés par l'allergie aux acariens afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de diminuer la prise chronique de traitements symptomatiques.

## 4. L'efficacité de l'ITA et les bénéfices attendus

### a. Efficacité de l'ITA

On jugera l'efficacité de la désensibilisation après 6 mois à un an d'ITA correctement menée.

Les résultats d'un essai<sup>52</sup> de grande ampleur de phase III randomisé, portant sur 900 patients, mené pendant 1 an à double insu et contrôlé par placebo prouvent que le 12 SQ-HDM (ACARIZAX®) a un profil d'innocuité favorable et que son efficacité était significative à partir de 14 semaines de traitement.

Si l'ITA a amélioré sensiblement les symptômes, le traitement sera poursuivi pendant en moyenne 3 à 5 ans pour espérer des résultats significatifs à long terme. Le traitement sera d'autant plus efficace s'il est utilisé tôt dans l'histoire de la maladie.

Une étude<sup>53</sup> prospective longitudinale s'est intéressée à 200 patients âgés de 3 à 44 ans (âge moyen 18,7 ans) présentant un prick-test positif aux allergènes d'acariens, ayant suivi un traitement de désensibilisation par voie sublinguale de janvier 2012 à mai 2017. L'efficacité a été évaluée selon l'évolution du score du Test de Contrôle de l'Asthme (ACT) et selon la consommation médicamenteuse.

A la fin de l'étude, on a observé une diminution notable du score symptomatique de l'asthme (gain moyen de 6 points) et une diminution de la consommation médicamenteuse de l'ordre de 55%. Concernant la rhinite, les symptômes cliniques se sont améliorés, sans aggravation décelable chez l'ensemble des patients et aucun passage d'une rhinite simple à un asthme n'a été noté.

Ces effets étaient maintenus tout au long du protocole ainsi qu'un an après l'arrêt de la désensibilisation. De plus, aucun patient n'a développé une nouvelle sensibilisation à d'autres allergènes.

Une autre étude<sup>54</sup> portant sur ces mêmes patients a également montré que l'adjonction d'une immunothérapie aux acariens au traitement de fond chez une population asthmatique a permis une réduction du traitement par corticoïdes et une augmentation du délai d'apparition de nouvelles exacerbations.

#### b. Bénéfices attendus d'une ITA

Les principaux bénéfices attendus de l'ITA sont donc :

- La diminution des symptômes (intensité et fréquence d'apparition) tels que l'hyperréactivité nasale et bronchique spécifique.
- La diminution voire l'arrêt du recours à des traitements symptomatiques (même après l'arrêt du traitement) : anti-H1, corticoïdes inhalés, bronchodilatateurs.
- Une guérison éventuelle en cas d'asthme.
- La réduction du risque d'aggravation de l'allergie (notamment le risque d'évolution de la rhinite allergique vers un asthme).
- La limitation du développement de nouvelles sensibilisations notamment chez l'enfant monosensibilisé<sup>55</sup>.

## 5. Effets indésirables et contre-indications de la désensibilisation

Les EI allergiques ont été regroupés en différents grades par la World Allergy Organization, ils sont présentés d'après ce classement<sup>56</sup>.

#### a. Effets indésirables de l'immunothérapie sublinguale

Ce sont des effets indésirables locaux. En effet, seuls de très rares cas d'effets indésirables systémiques ont été décrits avec l'immunothérapie sublinguale.

Les symptômes<sup>57</sup> sont les suivants :

- Prurit
- Gonflement de la bouche, de la langue, de la luette ou des lèvres
- Irritation de la gorge
- Nausées
- Douleurs abdominales
- Vomissements
- Diarrhées
- Brûlures d'estomac

Ces symptômes sont considérés de grade 1 (légers) s'ils sont non gênants, que la prise d'un traitement n'est pas nécessaire et que l'immunothérapie peut être poursuivie.

Au contraire, ils sont dits de grade 2 (modérés) s'ils sont gênants, que la prise d'un traitement est nécessaire mais que l'immunothérapie peut tout de même être poursuivie.

Les symptômes de grade 3 (sévères) sont des symptômes gênants nécessitant un arrêt de l'immunothérapie en raison des effets indésirables.

#### b. Effets indésirables de l'immunothérapie par voie sous cutanée

Ils sont classés en 5 grades.

- Grade 1 : un seul système est atteint parmi le système cutanéomuqueux (prurit généralisé, urticaire, flush, angio-œdème), respiratoire haut (rhinite, prurit de gorge, toux haute), une atteinte conjonctivale, ou autre (nausées, goût métallique, mal de tête).
- Grade 2 : plus d'un système évoqué dans le grade 1 est atteint, ou il existe une atteinte respiratoire basse (crise d'asthme avec chute < 40 % du DEP et répondant aux bronchodilatateurs), gastro-intestinale (crampes abdominales, vomissements, diarrhée) ou autre (spasmes utérins).
- Grade 3 : il existe une atteinte respiratoire basse (crise d'asthme avec chute  $\geq$  40 % du DEP et ne répondant pas aux bronchodilatateurs) ou haute (atteinte laryngée, œdème de la luette, œdème de la langue avec ou sans stridor).
- Grade 4 : il y a une atteinte respiratoire haute ou basse (insuffisance respiratoire) ou cardiovasculaire (hypotension) avec ou sans perte de conscience.
- Grade 5 : Décès.

### c. Epidémiologie des effets indésirables de la désensibilisation

Les résultats<sup>58</sup> d'une méta-analyse publiés en 2017 ont notamment étudié les EI de l'immunothérapie. Il s'agit de l'analyse de diverses études et d'essais cliniques randomisés. Cela a permis de montrer que :

Le risque d'EI augmente significativement pour les voies sublinguales et sous-cutanées (RR : 1,74 et IC 95% [1,38 – 2,2]), l'excès de risque étant plus important avec l'immunothérapie SC (RR : 2,22 et IC 95% [1,48 – 3,33]).

La voie SC entraîne également un risque accru de réaction systémique (RR : 1,92 et IC 95% [1,19 – 3,09]).

De plus, la fréquence d'EI sévères systémiques reste extrêmement rare (quatre décès recensés<sup>59</sup> sur un total de 28,9 millions d'injections aux Etats-Unis entre 2008 et 2013).

### d. Contre-indications de la désensibilisation aux acariens

- Asthme sévère non contrôlé : en raison du risque d'exacerbation de l'asthme, l'immunothérapie allergénique ne doit s'envisager chez les patients asthmatiques que si le VEMS est  $\geq 70\%$  de la valeur théorique et en l'absence d'exacerbation sévère d'asthme au cours des 3 derniers mois.
- Hypersensibilité à l'un des constituants du traitement
- Déficit immunitaire grave
- Immunodépression
- Maladies auto-immunes évolutives ou mal contrôlées
- Affections néoplasiques
- Age < 5 ans
- Traitement par  $\beta$ -bloquant : les  $\beta$ -bloquant peuvent augmenter la sensibilité aux allergènes et la sévérité des réactions anaphylactiques.
- Traitement par des antidépresseurs tricycliques ou par des Inhibiteurs de Monoamine Oxydase (IMAO) : en effet, l'utilisation d'adrénaline peut être nécessaire pour traiter la survenue de réactions allergiques systémiques sévères. Or, avec ces traitements, les effets de l'adrénaline peuvent être potentialisés jusqu'à mettre en jeu le pronostic vital. Ce risque doit être pris en compte avant de commencer une immunothérapie spécifique.
- Grossesse : on ne débute pas un traitement de désensibilisation chez une femme enceinte. Néanmoins, la grossesse n'est pas une contre-indication à la poursuite d'une désensibilisation déjà commencée, à dose stable et bien tolérée.

e. Précautions lors de la prise en charge

Lors de l'initiation d'une immunothérapie, une évaluation du contrôle de l'asthme, un interrogatoire du patient et un examen clinique rigoureux renforcent la sécurité du traitement de désensibilisation.

De plus, le suivi du patient est indispensable. L'efficacité et la tolérance doivent être régulièrement réévaluées et il faut s'assurer de l'observance et du bon usage du produit.

## VII. Les conseils à donner aux patients à l'officine

### A. Les mesures de prévention primaire de l'allergie pendant la période périnatale

Chez la femme enceinte, certaines expositions peuvent avoir un effet majeur et durable sur le développement du système immunitaire du nourrisson. On retrouve notamment :

#### 1. Le tabagisme

Il faut proscrire le tabagisme, qu'il soit actif ou passif. Il s'agit du plus important facteur de risque modifiable de l'asthme.

#### 2. L'obésité maternelle

Il est primordial de renforcer les messages de prévention de l'obésité. Une méta-analyse a démontré que l'obésité maternelle ainsi que la prise de poids chez la femme enceinte étaient associées à un risque élevé d'asthme infantile, les résultats étant particulièrement significatifs chez les mères sans antécédents d'asthme<sup>60</sup>.

#### 3. L'allaitement

Il est important de délivrer des informations sur le bénéfice de l'allaitement maternel. En effet, même si le rôle de l'allaitement dans la prévention des allergies reste controversé, plusieurs études lui démontrent un effet protecteur. L'allaitement exclusif pendant les 3 premiers mois après la naissance est associé à un moindre risque de rhinite allergique<sup>61</sup> pendant au moins les deux à trois premières années de vie, chez les enfants avec ou sans antécédents familiaux d'atopie.

Une méta-analyse<sup>62</sup> regroupant 89 articles issus de diverses bases de données (PubMed, CINAHL et EMBASE) a montré que l'allaitement avait un effet protecteur contre l'asthme chez les enfants de 5 à 18 ans. Les effets bénéfiques sur la rhinite allergique ( $\leq 5$  ans) et sur l'eczéma atopique ( $\leq 2$  ans) étaient moins marqués.

D'autres résultats issus d'une vaste étude de cohorte<sup>63</sup> (n=1150) portant sur des enfants de 2 à 6 ans ont été publiés en 2012. Des recueils d'informations sur l'alimentation des nourrissons ont été réalisés à la naissance, 3 mois, 6 mois et 15 mois. Cette étude a mis en évidence un effet protecteur de l'allaitement maternel contre l'asthme jusqu'à l'âge de 6 ans et notamment dans le cas de l'allaitement exclusif pendant 3 mois. La protection au-delà de 3 ans était plus prononcée chez les enfants atopiques. Un effet protecteur à long terme a également été démontré.

## B. Les mesures d'éviction des acariens

### 1. Les différentes actions à mettre en œuvre par le patient

Les mesures d'éviction des acariens doivent être globales, précoces et prolongées pour prétendre à être efficaces<sup>64</sup>. Il faut non seulement éviter de créer un environnement propice au développement des acariens, notamment dans les pièces où l'on passe beaucoup de temps (chambre, salon...) mais aussi éliminer ceux qui sont déjà présents dans la maison.

Les mesures prises peuvent associer :

- L'utilisation d'un aspirateur avec un filtre HEPA (Haute Efficacité pour les Particules Aériennes). Il a été prouvé que l'utilisation d'un tel aspirateur permettait de diminuer significativement la quantité d'allergènes libérés<sup>65</sup> dans l'air.
- Le nettoyage soigneux de la poussière (avec un chiffon humide de préférence afin que la poussière ne vole pas), des poils d'animaux et des moisissures.
- La réduction des tapis, moquettes, rideaux lourds...
- L'aération quotidienne des pièces 2 x 15 minutes ainsi que l'entretien régulier de la VMC (Ventilation Mécanique Contrôlée). Cela permet de réduire l'humidité relative qui est un facteur de croissance essentiel des acariens.
- La régulation de l'humidité et de la température notamment dans la chambre (19°C à 20°C). Les déshumidificateurs n'ont toutefois pas fait preuve de leur utilité<sup>66</sup>.
- Il faut privilégier les sommiers à lattes ainsi qu'une literie en synthétique (dont le lavage à haute température est plus aisé que les plumes).
- L'utilisation de housses dites « anti acariens » validées. En revanche, même si l'utilisation de ces housses permet de diminuer la charge allergénique de

la literie, l'effet sur les symptômes<sup>67</sup> n'est pas établi s'il s'agit de l'unique mesure d'éviction mise en place.

- Les acaricides ont une efficacité limitée.
- Le lavage au minimum à 40°C et tous les 1 à 3 mois des couettes, oreillers et de l'ensemble des éléments de la literie.
- Le lavage régulier (chaque semaine) du linge de lit à 60°C et, dans la mesure du possible, un séchage en machine.
- L'entretien des peluches est réalisé idéalement 1 fois par semaine par un lavage à 60°C. 1 fois par mois, il est préconisé de sécher la peluche en machine, ou, à défaut, de la mettre dans un sac et la laisser au congélateur pendant 24 heures, puis de la broser afin d'éliminer les acariens.
- Les acariens sont rarement rencontrés au-delà de 1200 mètres d'altitude et, à partir de 1500 mètres d'altitude, les acariens ne survivent pas, principalement en raison des diminutions de température et d'humidité.

Ces mesures d'éviction sont aussi guidées par les résultats de l'Acarex-test® (test à la guanine).

Par exemple, les recommandations<sup>68</sup> du service de pneumologie des hôpitaux de Strasbourg concernant les mesures d'éviction des acariens indiquent que pour les tapis et moquettes :

Si l'Acarex-test® est négatif (-) : il ne faut rien faire.

Si l'Acarex-test® est positif (+) : il faut utiliser un acaricide tel que Acardust® et vérifier tous les 6 mois l'absence d'infestation.

Si l'Acarex-test® est très positif (++) ou (+++) : il est nécessaire d'enlever la moquette (choisir un revêtement lessivable) et les tapis.

Enfin, à l'officine il est possible d'orienter les patients vers des produits élaborés dans une démarche de prévention des allergies et bénéficiant de la mention « recommandé par l'AFPRAL (Association Française de Prévention des Allergies) ».

## 2. L'adhésion des patients

L'un des points essentiels reste néanmoins l'adhésion thérapeutique des patients et notamment pour la mise en œuvre de ces mesures d'évictions. En effet, celle-ci est généralement moindre chez les personnes les plus défavorisées.

C'est l'une des raisons pour laquelle, depuis une dizaine d'années, il est possible de bénéficier de l'expertise de Conseillers Médicaux en Environnement Intérieur (CMEI). Les CMEI sont soutenus par la Direction Générale de la Santé et la

profession est intégrée dans le Plan National Santé Environnement (PNSE), notamment dans le cadre du « Plan Asthme »<sup>69</sup>.

Il est recommandé de réaliser un bilan allergologique avant l'intervention d'un CMEI. D'ailleurs, le CMEI est la plupart du temps sollicité par les médecins et allergologues, afin de réaliser un audit de l'environnement intérieur d'un patient (enquête, réalisation de mesures et prélèvements) et de donner des conseils sur l'éviction des allergènes et polluants intérieurs ainsi que sur l'adaptation de l'habitat si nécessaire.

### 3. Les bénéfices des mesures d'éviction dans la littérature scientifique

Les résultats de cette éviction dépendent de plusieurs facteurs :

- Le degré de sensibilisation du patient
- L'importance de l'exposition aux acariens
- Les mesures de lutte contre les acariens utilisées
- Les autres allergènes (cas des poly-allergies et allergies croisées) et polluants intérieurs (tabac, formaldéhyde, composés organiques volatils, fumées de cuisine...)

#### a. La prévention primaire

Les mesures de prévention primaire visent principalement les nourrissons et jeunes enfants. Une anamnèse familiale permet de déterminer les enfants à risque d'allergie.

Une étude<sup>70</sup> parue en 2012 visait à évaluer l'efficacité d'une modification de l'environnement pendant les 12 premiers mois de vie sur la prévalence de l'asthme de personnes à haut risque (antécédents familiaux d'asthme, taux d'IgE totales du cordon élevé). 120 enfants ont été inclus dans un essai contrôlé randomisé en simple aveugle. La présence d'un asthme et/ou d'une atopie chez ces enfants a été évaluée à l'âge de 1, 2, 4, 8 et 18 ans.

L'ensemble des mesures montre qu'il y a une réduction globale de la prévalence de l'asthme jusqu'à l'âge de 18 ans dans le groupe prévention qui avait mis en œuvre des mesures d'éviction globales des acariens et un allaitement maternel avec un régime à faible teneur en allergènes.

De même, à 18 ans, la prévalence de l'asthme était significativement plus faible dans le groupe prévention par rapport au groupe témoin qui suivait des conseils standards. La prévalence de l'atopie ne montre cependant pas de différence significative dans les deux groupes.

Ainsi, en prévention primaire, l'éviction des allergènes au cours de la première année de vie est efficace et persiste jusqu'à l'âge adulte notamment en prévention d'un asthme chez les personnes ayant une prédisposition familiale.

#### b. La prévention secondaire et la prévention tertiaire

Les bénéfices des mesures de prévention secondaire (prévention de l'apparition de la maladie allergique chez le sujet sensibilisé ou de l'asthme chez le sujet allergique) et de prévention tertiaire (prévention de l'aggravation de la maladie allergique et/ou asthmatique) suscitent des débats<sup>71</sup>.

En effet, ils sont souvent considérés comme trop faibles dans la littérature et restent controversés. C'est notamment le cas d'une méta-analyse<sup>72</sup> publiée en 2008 incluant 54 essais dont les conclusions sont qu'il n'existe pas de différence significative du contrôle de l'asthme et de l'allergie et que les méthodes d'éviction des acariens ne sont en conséquence pas recommandées. Cependant, cette étude incluait des sujets mettant en œuvre une mesure d'éviction de façon isolée, ce qui peut expliquer les résultats obtenus.

Cette méta-analyse est le reflet des multiples études<sup>73,74</sup> menées mais dont les données sont disparates et difficilement analysables.

Actuellement, les recommandations<sup>75</sup> sont que les mesures d'éviction doivent être globales et prolongées et incluent également la suppression des allergènes domestiques tels que le tabac et les composés organiques volatils.

### C. Les autotests IgE disponibles à l'officine

Ces dernières années, l'offre des autotests en pharmacie s'est beaucoup développée, visant notamment à impliquer davantage le patient dans sa pathologie et à rendre plus accessible le dépistage avant la confirmation par un examen de biologie médicale.

En décembre 2017, l'Académie de Pharmacie a publié un rapport<sup>76</sup> sur les autotests et les Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD), à la demande de la Direction Générale de la Santé. Cela a permis de soulever de multiples problématiques telles que la pertinence clinique de ces tests, la précision des allégations présentées par les fabricants et le rôle du pharmacien d'officine dans le parcours de soins.

Dans ce rapport, les autotests marqués CE vendus en officine ont été classés en trois groupes : le groupe 1 (tests utiles), le groupe 2 (à valider) et le groupe 3 (à éviter). Les tests sanguins de dépistage – diagnostic des IgE totales ont été inclus dans le groupe 3 (à éviter) et ne présentent donc pas d'intérêt médical avéré dans le cadre de l'allergie.

En effet, un dosage des IgE totales négatif (c'est-à-dire inférieur au seuil de détection de la méthode) est insuffisant pour exclure que la personne ait un terrain atopique ou une allergie, de même qu'un résultat « positif » n'implique pas que la personne présente une allergie. Une élévation du taux des IgE totales sanguines ne constitue pas une preuve d'un mécanisme IgE-dépendant et ne permet donc pas de conclure à une réactivité IgE dépendante (sensibilisation) ni à une allergie<sup>77</sup>.

Ainsi, le pharmacien se doit d'inciter le patient concerné à consulter un médecin qui décidera des investigations à réaliser.

## D. L'éducation thérapeutique du patient dans le cadre de la maladie asthmatique

La sévérité de la maladie allergique aux acariens réside dans l'apparition et la persistance ou l'aggravation d'un asthme.

A l'officine, la prise en charge et l'accompagnement des patients asthmatiques s'est améliorée notamment avec la mise en place des entretiens pharmaceutiques. Les entretiens visent à évaluer les connaissances du patient sur son traitement, à promouvoir le bon usage de ses médicaments (notamment pour l'utilisation des dispositifs d'inhalation) et à améliorer son adhésion thérapeutique. Ces séances éducatives sont aussi une opportunité pour évaluer avec le patient le contrôle et la sévérité de son asthme, obtenir un environnement adapté en identifiant les facteurs déclenchant les crises et maintenir l'activité physique.

Les entretiens pharmaceutiques sont proposés à tous les patients asthmatiques, adultes et adolescents.

Voici quelques exemples de compétences et capacités à développer avec le patient :

### ➤ Le traitement des crises

Le patient doit avoir en permanence un traitement d'urgence avec lui en cas d'asthme, de rhinite, conjonctivite, démangeaisons, toux (bronchodilatateur, antihistaminique, corticoïdes).

### ➤ Le traitement de fond de la maladie asthmatique

En cas d'asthme et de désensibilisation, le patient doit comprendre la nécessité d'être observant. En effet, dans le cas contraire, son asthme risque de progresser et de s'aggraver et la désensibilisation serait inefficace et éventuellement à risque de complications dans le cas d'un asthme non contrôlé.

### ➤ L'utilisation correcte des dispositifs d'inhalation

C'est le cas par exemple du dispositif bronchodilatateur Ventoline®, utilisé en traitement de la crise d'asthme : le patient doit avoir une bonne « coordination main-poumon ».

➤ L'activité professionnelle et les loisirs

Il est important de privilégier un environnement non poussiéreux, aéré et pas trop humide. Il est essentiel de maintenir une activité physique adaptée (par exemple, dans le cas de l'asthme, la natation est un sport recommandé alors que la plongée est contre-indiquée).

➤ Le suivi médical

La mesure du Débit Expiratoire de Pointe (DEP) est recommandée lors des consultations de suivi. C'est d'ailleurs un outil utilisé dans les séances d'éducation thérapeutique, afin d'aider le patient à évaluer son asthme et comprendre sa maladie.

La spirométrie permet de tester la fonction pulmonaire et regroupe divers tests.

Les Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR) sont réalisées dans le suivi des patients asthmatiques. On mesure notamment le Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS), la Capacité Vitale Lente (CVL) et la Capacité Vitale Forcée (CVF) pour apprécier le retentissement fonctionnel de l'asthme.

➤ Les signes d'exacerbation

Le patient asthmatique doit connaître ces signes et savoir les traiter. La prise en charge est réalisée au domicile du patient ou en hospitalisation selon la sévérité.

On parle d'exacerbation lorsque la crise d'asthme dure plusieurs heures à plusieurs jours malgré l'utilisation répétée des traitements de la crise.

Certains facteurs favorisent les épisodes d'exacerbation : l'arrêt du traitement de fond, l'exposition importante à des allergènes ou au tabagisme, une infection virale...

➤ Le carnet de suivi

Il permet d'évaluer le niveau d'observance du patient. L'objectif est d'y relater les traitements pris, le plus fidèlement possible.

➤ Le tabagisme

En particulier chez le patient asthmatique, le tabagisme actif et le tabagisme passif sont à proscrire.

➤ Les polluants de l'air intérieur

Ces derniers peuvent avoir des effets délétères sur la santé et sont susceptibles d'aggraver l'asthme. Il est préférable d'éviter les parfums d'ambiances et bougies qui libèrent des Composés Organiques Volatils et sont allergisants.

Il faut aussi limiter au maximum l'utilisation de produits d'entretien. En effet, ces derniers sont responsables de la dispersion de particules dans l'air ambiant car ils

contiennent, dans l'immense majorité, des substances irritantes pour les voies respiratoires (telles que l'éthoxydiglycol, le phénoxyéthanol, le méthylisothiazolinone...).

En France, le contrôle de la qualité de l'air intérieur des lieux accueillant du public est rendu progressivement obligatoire : un décret du Ministère de la Transition écologique et solidaire du 17 août 2015 a fixé comme échéance le 1<sup>er</sup> janvier 2018 pour les écoles maternelles, élémentaires et crèches, le 1<sup>er</sup> janvier 2020 pour les accueils de loisirs et les établissements d'enseignement du second degré et le 1<sup>er</sup> janvier 2023 pour les autres établissements.

# Conclusion

L'allergie constitue un réel problème de santé publique et concernera près de 50% de la population mondiale, adultes et enfants confondus, d'ici 2050 d'après l'OMS.

L'allergie est responsable d'une altération significative de la qualité de vie des patients concernés. La prise en charge des patients allergiques est globale et associe mesures d'environnement, traitements médicamenteux et immunothérapie allergénique si nécessaire.

Les mesures d'éviction des allergènes sont souvent insuffisantes ou difficiles à mettre en place et restent sujettes à de nombreuses controverses dans la littérature scientifique. Le patient peut également avoir recours aux traitements symptomatiques antiallergiques standards dont les différents schémas thérapeutiques sont définis selon les recommandations ARIA pour la rhinite et les recommandations GINA pour l'asthme. Le contrôle de l'asthme est une priorité dans le système de santé car ses conséquences peuvent être importantes aussi bien sur le plan clinique qu'économique.

Ces dernières années, de nombreuses études ont été réalisées et la prise en charge des patients par immunothérapie évolue. La voie sous-cutanée, auparavant très utilisée et dont l'efficacité est reconnue, peut être responsable d'effets indésirables sévères et a progressivement laissé la place à la voie sublinguale, présentant une meilleure tolérance. Toutefois, ces deux voies, bien qu'efficaces, imposent un traitement relativement contraignant pour le patient.

Jusqu'à présent, les extraits allergéniques utilisés pour l'immunothérapie allergénique aux acariens étaient préparés pour un seul individu (APSI). Ayant obtenu une AMM dans la rhinite allergique aux acariens et dans l'asthme allergique aux acariens, ACARIZAX® est disponible à l'officine depuis 2018. D'une part, ce médicament implique une amélioration de l'observance en raison de sa facilité d'administration (comprimé sublingual). D'autre part, en tant que professionnel de santé de proximité, cela renforce l'implication du pharmacien d'officine, notamment son rôle en matière d'accompagnement thérapeutique et de suivi du patient allergique et/ou asthmatique, car il s'agit de la première immunothérapie allergénique aux acariens disponible à l'officine.



# Liste des figures

- Figure 1.** Image représentant des acariens de la poussière de maison<sup>14</sup>
- Figure 2.** Représentation latérale schématique d'un acarien domestique<sup>14</sup>
- Figure 3.** Cycle des acariens<sup>18</sup>
- Figure 4.** Position taxonomique des principaux acariens domestiques<sup>13</sup>
- Figure 5.** Tableau de synthèse : Ressemblances et différences entre acariens pyroglyphides et acariens de stockage<sup>13</sup>
- Figure 6.** Structure et détail des différentes régions d'une immunoglobuline (ici une IgG)<sup>22</sup>
- Figure 7.** Représentation schématique des différents domaines d'une immunoglobuline de type E<sup>23</sup>
- Figure 8.** Physiopathologie de l'hypersensibilité à l'immunoglobuline E (IgE)<sup>24</sup>
- Figure 9.** Activation des mastocytes<sup>22</sup>
- Figure 10.** Classification de la rhinite allergique d'après le consensus ARIA<sup>25</sup>
- Figure 11.** Les gènes de susceptibilité communs associés à l'allergie, la sensibilisation allergique, à l'asthme et à l'eczéma dans les études d'association pangénomiques<sup>32</sup>
- Figure 12.** Illustration des différentes étapes d'un prick-test<sup>33</sup>
- Figure 13.** Réaction à la suite d'un prick-test<sup>34</sup>
- Figure 14.** Principe du RIST : dosage des IgE sériques totales<sup>35</sup>
- Figure 15.** Interprétation du dosage des IgE sériques totales<sup>35</sup>
- Figure 16.** Principe du RAST : dosage des IgE spécifiques d'un allergène<sup>35</sup>
- Figure 17.** Immunothérapie par voie sublinguale : extraits allergéniques des laboratoires ALK<sup>41</sup>
- Figure 18.** ACARIZAX®, le premier lyophilisat oral extrait d'allergènes d'acariens<sup>46</sup>
- Figure 19.** Evaluation des différents stades de contrôle des symptômes de l'asthme selon la classification GINA<sup>51</sup>
- Figure 20.** Classification GINA détaillant les stades de sévérité de l'asthme<sup>51</sup>
- Figure 21.** Graphique représentant les critères de motivation décisifs pour suivre le traitement de désensibilisation : patients asthmatiques et non asthmatiques



# Bibliographie

1. Charpin J, Penaud A, Nourrit J, Autran P, Razzouk H. Allergie aux poussières domestiques et Dermatophagoides. *Rev Fr Allergol.* 1971;11(4):315-328. doi:10.1016/S0035-2845(71)80059-8
2. Didier A, Chartier A, Démonet G. Immunothérapie spécifique sublinguale : ODISSEE un an après. Résultats préliminaires d'ODISSEE (Observatoire de l'indication, du choix de prise en charge par Immunothérapie spécifique sublinguale ainsi que de l'adhésion et de l'observance au traitement chez les patients souffrant d'allergie respiratoire – rhinite et/ou conjonctivite et/ou asthme allergique). *Rev Fr Allergol.* 2011;51(5):476-484. doi:10.1016/j.reval.2011.07.008
3. Bessot J-C, Pauli G. Les acariens domestiques et leurs allergènes. *Rev Mal Respir.* 2011;28(4):475-495. doi:10.1016/j.rmr.2011.02.006
4. Meyer P, Co Minh H, Demoly P. Nomenclature révisée des termes d'allergologie A revised nomenclature for allergy. doi:10.1016/S0929-693X(04)00081-8
5. Johansson SG., O'B Hourihane J, Bousquet J, et al. Révision de la nomenclature de l'allergie (version longue). *Rev Française d'Allergologie d'Immunologie Clin.* 2004;44(2):218-230. doi:10.1016/j.allerg.2003.12.005
6. Vandenplas Y, Abuabat A, Al-Hammadi S, et al. Middle East Consensus Statement on the Prevention, Diagnosis, and Management of Cow's Milk Protein Allergy. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2014;17(2):61-73. doi:10.5223/pghn.2014.17.2.61
7. Barnes KC. Atopy and asthma genes - where do we stand? *Allergy.* 2000;55(9):803-817. doi:10.1034/j.1398-9995.2000.00123.x
8. Laitinen T, Daly MJ, Rioux JD, et al. A susceptibility locus for asthma-related traits on chromosome 7 revealed by genome-wide scan in a founder population. *Nat Genet.* 2001;28(1):87-91. doi:10.1038/88319
9. Klossek J-M, Annesi-Maesano I, Pribil C, Didier A. Un tiers des adultes ont une rhinite allergique en France (enquête INSTANT). *Presse Med.* 2009;38(9):1220-1229. doi:10.1016/j.lpm.2009.05.012
10. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet.* 2008;372(9643):1049-1057. doi:10.1016/S0140-6736(08)61446-4
11. Sunyer J, Jarvis D, Pekkanen J, et al. Geographic variations in the effect of atopy on asthma in the European Community Respiratory Health Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:1033-1039. doi:10.1016/j.jaci.2004.05.072
12. Baldacci S, Maio S, Cerrai S, et al. Allergy and asthma: Effects of the exposure to particulate matter and biological allergens. *Respir Med.* 2015;109:1089-1104. doi:10.1016/j.rmed.2015.05.017
13. Bessot J-C, Metz-Favre C, de Blay F, Pauli G. Acariens de stockage et acariens

- pyroglyphides : ressemblances, différences et conséquences pratiques. *Rev Fr Allergol.* 2011;51(7):607-621. doi:10.1016/J.REVAL.2011.04.006
14. Coineau Y., Cléva R. DCG. Acarien: définition et explications. <https://www.aquaportail.com/definition-9930-acarien.html>. Published 1997. Accessed September 17, 2018.
  15. Resch Y, Weghofer M, Seiberler S, et al. Molecular characterization of Der p 10: a diagnostic marker for broad sensitization in house dust mite allergy. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(10):1468-1477. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03798.x
  16. Shafique RH, Klimov PB, Inam M, Chaudhary FR, OConnor BM. Group 1 Allergen Genes in Two Species of House Dust Mites, *Dermatophagoides farinae* and *D. pteronyssinus* (Acari: Pyroglyphidae): Direct Sequencing, Characterization and Polymorphism. *PLoS One.* 2014;9(12):e114636. doi:10.1371/journal.pone.0114636
  17. Bessot J-C, Pauli G. Les acariens domestiques et leurs allergènes. Biologie et écologie des acariens. *Rev Mal Respir.* 2011;28(2):227-239. doi:10.1016/j.rmr.2010.09.029
  18. R. Sarrasin. Weblet Importer. <http://technodidacte.com/bonair/web/acariens.html>. Accessed June 15, 2018.
  19. Duvallet G, Fontenille D (1958-. . . .), Robert V (1956-. . . .). *Entomologie Médicale et Vétérinaire.* 2017th ed. Institut de recherche pour le développement; 2017. [https://books.google.fr/books?id=ljYoDwAAQBAJ&pg=PA531&lpg=PA531&dq=espèces+pyroglyphidae&source=bl&ots=wFgUhXKXXb&sig=9bjldShQajUUQmTnniFAIFg-aHs&hl=fr&sa=X&ved=0ahUKEwj69tzj9f\\_YAhWnLcAKHUiCAwUQ6AEIVjAN#v=onepage&q=espèces+pyroglyphidae&f=false](https://books.google.fr/books?id=ljYoDwAAQBAJ&pg=PA531&lpg=PA531&dq=espèces+pyroglyphidae&source=bl&ots=wFgUhXKXXb&sig=9bjldShQajUUQmTnniFAIFg-aHs&hl=fr&sa=X&ved=0ahUKEwj69tzj9f_YAhWnLcAKHUiCAwUQ6AEIVjAN#v=onepage&q=espèces+pyroglyphidae&f=false). Accessed January 30, 2018.
  20. Griffiths DA, Cunnington AM. *Dermatophagoides microceras* sp. n. : A Description and Comparison with Its Sibling Species, *D. farinae* Hughes, 1961. *J s&red Prod Res.* 1971;7. [https://ac.els-cdn.com/0022474X71900324/1-s2.0-0022474X71900324-main.pdf?\\_tid=747e1b38-05ca-11e8-827d-00000aab0f01&acdnat=1517322953\\_8859fe58bae64ff9752df4dcf281ab93](https://ac.els-cdn.com/0022474X71900324/1-s2.0-0022474X71900324-main.pdf?_tid=747e1b38-05ca-11e8-827d-00000aab0f01&acdnat=1517322953_8859fe58bae64ff9752df4dcf281ab93). Accessed January 30, 2018.
  21. Colloff MJ, Stewart GA, Thompson PJ. House dust acarofauna and Der p I equivalent in Australia: The relative importance of *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Euroglyphus maynei*. *Clin Exp Allergy.* 1991;21(2):225-230. doi:10.1111/j.1365-2222.1991.tb00834.x
  22. Carnoy C. Anticorps : structures, fonctions. [https://www.google.fr/search?q=carnoy+anticorps+structure+fonction&rlz=1C1CHBD\\_frFR784FR784&source=Inms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjRkGer8LdAhUEQRoKHdbGDnYQ\\_AUICigB&biw=1536&bih=759#imgsrc=6UAYmpe8aFcpMM](https://www.google.fr/search?q=carnoy+anticorps+structure+fonction&rlz=1C1CHBD_frFR784FR784&source=Inms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjRkGer8LdAhUEQRoKHdbGDnYQ_AUICigB&biw=1536&bih=759#imgsrc=6UAYmpe8aFcpMM): Published 2013. Accessed September 17, 2018.

23. Gould HJ SB. The domain structures of IgE and IgG. Schematic representations of the... [https://www.researchgate.net/figure/The-domain-structures-of-IgE-and-IgG-Schematic-representations-of-the-polypeptide-and\\_5551805](https://www.researchgate.net/figure/The-domain-structures-of-IgE-and-IgG-Schematic-representations-of-the-polypeptide-and_5551805). Published 2008. Accessed January 31, 2018.
24. Vitte J, Bienvenu F. Allergènes moléculaires. *EMC - Biol Médicale*. 2012;7(3):1-8. doi:10.1016/S2211-9698(12)57796-4
25. Aït-Khaled N, Annesi-Maesano I, Bachert C, et al. *ARIA LA RHINITE ALLERGIQUE ET SON IMPACT SUR L'ASTHME MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL*. <http://www.rqesr.ca/stock/fra/aria-guide-poche-fr.pdf>. Accessed September 18, 2018.
26. Trian T, Allard B, Dupin I, et al. House Dust Mites Induce Proliferation of Severe Asthmatic Smooth Muscle Cells via an Epithelium-Dependent Pathway. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(5):538-546. doi:10.1164/rccm.201409-1582OC
27. Zheng M, Wang X, Ge S, et al. Allergic and Non-Allergic Rhinitis Are Common in Obstructive Sleep Apnea but Not Associated With Disease Severity. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(8):959-966. doi:10.5664/jcsm.6694
28. Hedhli A, Mbarek N, Mjid M, et al. Impact de la rhinite sur le syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil. *Médecine du Sommeil*. 2018;15(1):31. doi:10.1016/j.msom.2018.01.078
29. Ono JG, Worgall TS, Worgall S. 17q21 locus and ORMDL3: an increased risk for childhood asthma. *Pediatr Res*. 2014;75(1-2):165-170. doi:10.1038/pr.2013.186
30. Esparza-Gordillo J, Weidinger S, Fölster-Holst R, et al. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2009;41(5):596-601. doi:10.1038/ng.347
31. Bønnelykke K, Matheson MC, Pers TH, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies ten loci influencing allergic sensitization. *Nat Genet*. 2013;45(8):902-906. doi:10.1038/ng.2694
32. Bønnelykke K, Sparks R, Waage J, Milner JD. Genetics of allergy and allergic sensitization: common variants, rare mutations. *Curr Opin Immunol*. 2015;36:115-126. doi:10.1016/J.COI.2015.08.002
33. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Skin Prick Test - National Library of Medicine - PubMed Health. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHT0030660/?figure=1>. Accessed September 17, 2018.
34. C.A. Deruaz, A. von Feilitzen, A. Leimgruber P-AB et FS. Prick tests et intradermoréactions (IDR) - Service d'immunologie et allergie - CHUV. <http://www.immunologyresearch.ch/ial-prof-sante-mal-allergiques-meth-diagno-prick-tests.htm> /. Accessed June 15, 2018.
35. B. Weill. Laboratoire d'Immunologie Faculté de Médecine Cochin-Port Royal. [http://lvts.fr/Pages\\_html/Encyclopedies/Cours\\_Immuno/chapitre16.htm](http://lvts.fr/Pages_html/Encyclopedies/Cours_Immuno/chapitre16.htm). Accessed June 17, 2018.

36. Supakthanasiri P, Klaewsongkram J, Chantaphakul H. Reactivity of allergy skin test in healthy volunteers. *Singapore Med J.* 2014;55(1):34-36. doi:10.11622/SMEDJ.2014007
37. Bodtger U, Poulsen LK, Malling H-J. Asymptomatic skin sensitization to birch predicts later development of birch pollen allergy in adults: a 3-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(1):149-154. doi:10.1067/MAI.2003.37
38. Guide de poche 2018 sur la gestion et la prévention de l'asthme - Initiative mondiale de lutte contre l'asthme - GINA. <https://ginasthma.org/2018-pocket-guide-for-asthma-management-and-prevention/>. Published 2018. Accessed October 16, 2018.
39. Didier A, Chartier A, Démonet G. Immunothérapie sublinguale : pour quel profil de patients en pratique ? Analyse intermédiaire d'Odissee (observatoire de l'indication, du choix de prise en charge par immunothérapie spécifique sublinguale ainsi que de l'adhésion et de l'observance au traitement chez les patients souffrant d'allergie respiratoire [rhinite et/ou conjonctivite et/ou asthme allergique]). *Rev Fr Allergol.* 2010;50(5):426-433. doi:10.1016/j.reval.2010.07.001
40. Ring J, Gutermuth J. 100 years of hyposensitization: history of allergen-specific immunotherapy (ASIT). *Allergy.* 2011;66(6):713-724. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02541.x
41. Borry A. Photo personnelle. [https://www.google.fr/search?q=photo&rlz=1C1CHBD\\_frFR784FR784&oq=photo&aqs=chrome..69i57j0l5.3535j0j8&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.fr/search?q=photo&rlz=1C1CHBD_frFR784FR784&oq=photo&aqs=chrome..69i57j0l5.3535j0j8&sourceid=chrome&ie=UTF-8). Published 2018. Accessed September 17, 2018.
42. Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. *Clin Allergy.* 1986;16(5):483-491. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3536171>. Accessed February 26, 2018.
43. Wilson D, Torres-Lima M, Durham S, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. In: Wilson D, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003:CD002893. doi:10.1002/14651858.CD002893
44. Aboshady OA, Elghanam KM. Sublingual immunotherapy in allergic rhinitis: efficacy, safety, adherence and guidelines. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2014;7(4):241-249. doi:10.3342/ceo.2014.7.4.241
45. has. CTEVAL278\_APSI\_PROJET\_RECOMMANDATION\_CT\_CD\_20171213. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-12/cteval278\\_apsi\\_projet\\_recommandation\\_ct\\_cd\\_20171213.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-12/cteval278_apsi_projet_recommandation_ct_cd_20171213.pdf). Accessed February 26, 2018.
46. Le Quotidien du pharmacien. Acarizax sublingual - Allergie aux acariens. [https://www.lequotidiendupharmacien.fr/pharmacie-et-medecine/article/2018/03/12/allergie-aux-acariens\\_271268](https://www.lequotidiendupharmacien.fr/pharmacie-et-medecine/article/2018/03/12/allergie-aux-acariens_271268). Accessed June 15, 2018.

47. apegorier. HAS -Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15325\\_ACARIZAX\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT15325.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15325_ACARIZAX_PIC_INS_Avis3_CT15325.pdf). Accessed March 2, 2018.
48. Demoly P. Allergie aux acariens. Diagnostic, prise en charge et modalités de l'ITA chez les patients poly-allergiques. *Rev Fr Allergol*. 2017;57(2):83-90. doi:10.1016/j.reval.2017.02.004
49. Burks AW, Calderon MA, Casale T, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(5):1288-1296.e3. doi:10.1016/j.jaci.2013.01.049
50. Gayraud J, Refabert L, Chartier A. Modalités et motivations dans la prise en charge par immunothérapie spécifique d'une allergie aux acariens. Conséquences de la présence d'un asthme associé. Enquête observationnelle AdArA. *Rev Fr Allergol*. 2013;53(5):458-467. doi:10.1016/J.REVAL.2013.07.003
51. (\*NEW) 2017 GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention | Global Initiative for Asthma – GINA. <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>. Accessed February 26, 2018.
52. Demoly P, Emminger W, Rehm D, Backer V, Tommerup L, Kleine-Tebbe J. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):444-451.e8. doi:10.1016/j.jaci.2015.06.036
53. Daboussi S, Mhamdi S, Aichaouia C, et al. Immunothérapie allergénique sublinguale en Tunisie : profil de tolérance et d'efficacité. *Rev Fr Allergol*. 2018;58(4):299-303. doi:10.1016/j.reval.2017.11.002
54. Daboussi S, Mhamedi S, Moetemri Z, Aichaouia C, Khadraoui M, Cheikh R. Prise en charge de l'allergie aux acariens chez une population tunisienne. *Rev Fr Allergol*. 2018;58(3):236. doi:10.1016/j.reval.2018.02.034
55. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy*. 2004;59(11):1205-1210. doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00508.x
56. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):1-52. doi:10.1186/1939-4551-7-6
57. Amat F, Bourgoïn-Heck M, Tallon P, Paluel-Marmont C, Lambert N, Just J. Épidémiologie des effets secondaires de l'immunothérapie allergénique. *Rev Fr Allergol*. 2018;58(3):215-217. doi:10.1016/j.reval.2018.02.185
58. Asamoah F, Kakourou A, Dhimi S, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic overview of systematic reviews. *Clin Transl Allergy*.

2017;7(1):25. doi:10.1186/s13601-017-0160-0

59. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. Risk factors for fatal and nonfatal reactions to subcutaneous immunotherapy. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2016;116(4):354-359.e2. doi:10.1016/j.anai.2016.02.001
60. Forno E, Young OM, Kumar R, Simhan H, Celedon JC. Maternal Obesity in Pregnancy, Gestational Weight Gain, and Risk of Childhood Asthma. *Pediatrics.* 2014;134(2):e535-e546. doi:10.1542/peds.2014-0439
61. Mimouni Bloch A, Mimouni D, Mimouni M, Gdalevich M. Does breastfeeding protect against allergic rhinitis during childhood? A meta-analysis of prospective studies. *Acta Paediatr.* 2002;91(3):275-279. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12022298>. Accessed October 14, 2018.
62. Lodge C, Tan D, Lau M, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015;104:38-53. doi:10.1111/apa.13132
63. Silvers KM, Frampton CM, Wickens K, et al. Breastfeeding Protects against Current Asthma up to 6 Years of Age. *J Pediatr.* 2012;160(6):991-996.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2011.11.055
64. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, et al. Results of a Home-Based Environmental Intervention among Urban Children with Asthma. *N Engl J Med.* 2004;351(11):1068-1080. doi:10.1056/NEJMoa032097
65. Hegarty JM, Rouhbakhsh S, Warner JA, Warner JO. A comparison of the effect of conventional and filter vacuum cleaners on airborne house dust mite allergen. *Respir Med.* 1995;89(4):279-284. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7597267>. Accessed September 17, 2018.
66. Custovic A, Taggart SC, Kennaugh JH, Woodcock A. Portable dehumidifiers in the control of house dust mites and mite allergens. *Clin Exp Allergy.* 1995;25(4):312-316. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7600376>. Accessed September 17, 2018.
67. Terreehorst I, Hak E, Oosting AJ, et al. Evaluation of Impermeable Covers for Bedding in Patients with Allergic Rhinitis. *N Engl J Med.* 2003;349(3):237-246. doi:10.1056/NEJMoa023171
68. De Blay F, Casel S, Colas F, Spirlet F, Pauli G. *Eviction Des Pneumallergènes de L'environnement Domestique.*; 2018. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/showarticlefile/143162/index.pdf>. Accessed September 17, 2018.
69. Ministère de l'écologie, de l'énergie du développement durable. Santé Environnement 2e plan national 2009-2013. 2009. <http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnse2.pdf>. Accessed June 15, 2018.
70. Scott M, Roberts G, Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Nove A, Arshad SH. Multifaceted allergen avoidance during infancy reduces asthma during childhood with the effect persisting until age 18 years. *Thorax.*

2012;67(12):1046-1051. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202150

71. Platts-Mills TAE. Allergen avoidance in the treatment of asthma: Problems with the meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(4):694-696. doi:10.1016/j.jaci.2008.07.045
72. Gøtzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma: systematic review. *Allergy.* 2008;63(6):646-659. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01690.x
73. Nurmatov U, van Schayck CP, Hurwitz B, Sheikh A. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis: an updated Cochrane systematic review. *Allergy.* 2012;67(2):158-165. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02752.x
74. Sheikh A, Hurwitz B, Sibbald B, Barnes G, Howe M, Durham S. House dust mite barrier bedding for childhood asthma: randomised placebo controlled trial in primary care [ISRCTN63308372]. *BMC Fam Pract.* 2002;3:12. doi:10.1186/1471-2296-3-12
75. Wright LS, Phipatanakul W. Environmental Remediation in the Treatment of Allergy and Asthma: Latest Updates. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(3):419. doi:10.1007/s11882-014-0419-7
76. Académie Nationale de Pharmacie Autotests-TROD. [http://www.acadpharm.org/dos\\_public/Rapport\\_autotests\\_TROD\\_VF9\\_2018.03.22.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_autotests_TROD_VF9_2018.03.22.pdf). Accessed September 20, 2018.
77. HAS Haute Autorité de Santé. *Indications Du Dosage Des IgE Spécifiques Dans Le Diagnostic et Le Suivi Des Maladies Allergiques.*; 2005. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Dosage\\_IgE\\_synth.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Dosage_IgE_synth.pdf). Accessed September 20, 2018.



**Faculté des Sciences  
Pharmaceutiques et Biologiques**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 Lille Cedex  
Tél. 03.20.96.40.40 - Fax 03.20.95.90.09



**Dépôt du sujet**

**Thèse d'Exercice**

**Internat**

Ces renseignements **dactylographiés** sont à fournir au bureau des thèses, **minimum 2 mois avant la date prévue de soutenance.**

Nom : BORRY Prénom : Alex

Année d'étude : 5A

Adresse : 105 Boulevard de la Liberté  
59000 Lille

**SUJET**

**Thèmes abordés et mots clés :**

Acariens, allergie, conseils à l'officine, immunothérapie

**Titre prévu :**

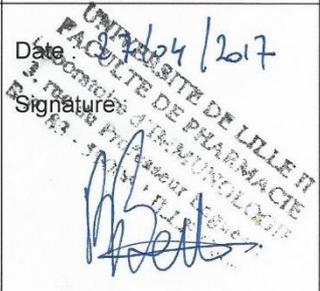
L'allergie aux acariens: mécanisme immunologique, stratégies thérapeutiques et conseils à l'officine

**DESIGNATION ET AVIS DU CONSEILLER OU DIRECTEUR DE THESE**

Nom : BERTIN Prénom : Benjamin

Fonctions (si extérieur à la Faculté) : M.C.U.

Remarque : .....

L'étudiant	Le Conseiller ou directeur de thèse	Avis et signature du Doyen
Date : <u>27/04/17</u> Signature : <u>A. Borry</u>	Date : <u>03/05/2017</u> Signature : <u>[Signature]</u> 	<input checked="" type="checkbox"/> Avis Favorable <input type="checkbox"/> Avis défavorable Date : <u>03.05.2017</u> Signature : <u>[Signature]</u> Le Doyen  D. CUNY

UNIVERSITE DE LILLE  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2017/2018

**Nom :** BORRY

**Prénom :** Alix

**Titre de la thèse :**

**L'allergie aux acariens : mécanisme immunologique,  
stratégies thérapeutiques et conseils à l'officine**

**Mots-clés :** Acariens, allergie, asthme, conseils à l'officine, immunothérapie

---

**Résumé :** Ces dernières années, la prévalence de l'allergie n'a cessé d'augmenter. L'éviction des allergènes constitue la base du traitement de l'allergie aux acariens. Le patient peut également avoir recours aux traitements médicamenteux antiallergiques standards pour contrôler ses symptômes cliniques. Par ailleurs, une immunothérapie allergénique peut être proposée pour améliorer le contrôle de la maladie et tenter d'en limiter l'aggravation. La prise en charge par immunothérapie évolue, notamment avec la mise sur le marché d'ACARIZAX®, la première immunothérapie allergénique aux acariens disponible à l'officine. De plus, en tant que professionnel de santé de proximité, le pharmacien d'officine a un rôle clé à jouer notamment dans l'accompagnement du patient allergique et/ou asthmatique.

---

**Membres du jury :**

**Président :**

Monsieur HERMANN Emmanuel, Maître de conférences en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille 2.

**Assesseur :**

Monsieur BERTIN Benjamin, Maître de conférences en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille 2.

**Membre extérieur :**

Madame VASSET Caroline, Docteur en pharmacie, pharmacie du Square à Lille.