



Allergie aux acariens : mécanismes immunologiques, prévention, stratégies thérapeutiques

Marie-Aude da Costa

► To cite this version:

Marie-Aude da Costa. Allergie aux acariens : mécanismes immunologiques, prévention, stratégies thérapeutiques. Sciences pharmaceutiques. 2020. hal-03298160

HAL Id: hal-03298160

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298160>

Submitted on 23 Jul 2021

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE 2020

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 21 Septembre 2020

sur un sujet dédié à :

**Allergie aux acariens : mécanismes immunologiques,
prévention, stratégies thérapeutiques**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Marie-Aude DA COSTA

née le 9 Août 1994 à Nancy

Membres du Jury

Président : Mme Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ, Professeur d'université
Directeur : M Mihayl VARBANOV, Maître de conférence

Juges : Mme Sandrine CAPIZZI BANAS , Maitre de conférences
M Pierre GRAVE, Docteur en allergologie

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2019-2020

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Marie-Paule SAUDER

Innovation pédagogique

Alexandrine LAMBERT

Référente ADE

Virginie PICHON

Référente dotation sur projet (DSP)

Marie-Paule SAUDER

Responsabilités

Filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Filière Industrie

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Pharma Plus ENSAIA

Xavier BELLANGER

Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Luc FERRARI

Commission d'agrément des maîtres de stage

François DUPUIS

ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Pierre LEROY

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK
 Pierre DIXNEUF
 Chantal FINANCE
 Marie-Madeleine GALTEAU
 Thérèse GIRARD
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Philippe MAINCENT
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
 Mariette BEAUD
 François BONNEAUX
 Gérald CATAU
 Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDICAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER ✕	85	<i>Chimie Physique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPPEL	82	<i>Biothérapie</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT ^H	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN ^H	86	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA ^H	86	Physiologie
Sandrine CAPIZZI BANAS	87	Parasitologie
Antoine CAROF [✕]	85	Informatique
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Natacha DREUMONT ^H	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY ^H	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS ^H	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER ^H	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD ^H	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT ^H	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN ^H	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	86	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL ^H	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET ^H	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ^H	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIOU ^H	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
------------------	----	--------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

[✕] En attente de nomination

^H Maître de conférences titulaire HDR

* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé
82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques
85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé
87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques
11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

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

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

De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION
AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A mon Président de thèse, le professeur Bensoussan-Lejzerowicz,

Je vous suis très reconnaissante de me faire l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse et vous remercie pour l'intérêt que vous portez à mon travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

A mon Directeur de thèse, Monsieur Varbanov,

Je tenais à vous remercier pour votre implication et votre disponibilité tout au long de la réaction de ma thèse.

Au Docteur Grave,

Je vous remercie d'avoir accepté en temps qu'allergologue de participer à mon jury de thèse.

A madame Capizzi-Banas,

Je vous adresse mes remerciements pour votre participation à mon jury de thèse ainsi que pour votre disponibilité lors de vos enseignements durant ces six années d'études.

A Nicole Ehrenfeld,

C'est grâce à vous que j'ai eu ma première expérience officinale. J'ai énormément apprécié travailler à vos côtés. Merci de m'avoir transmis votre amour pour cette profession.

A toute l'équipe de la pharmacie de la Marine,

Merci pour tout ce que vous m'avez appris lors de mon stage de 6^{ème} année, la bonne ambiance au sein de l'équipe, tous les moments passés avec vous et les futurs à venir.

Vous êtes une super équipe !

A toute l'équipe de la pharmacie Gérard,

C'était avec beaucoup de plaisir que je suis venue travailler avec vous durant toutes mes études. Merci à toute l'équipe pour toutes les connaissances que vous m'avez apportées.

A mes parents,

Si j'en suis là aujourd'hui c'est grâce vous, merci de m'avoir soutenu durant ces années et de m'avoir donné la possibilité de faire ces études ! Vous avez toujours été là pour moi, à mon écoute, à m'encourager et me réconforter dans les moments difficiles. Merci pour tout.

À mon frère,

Merci pour ton soutien et tous les bons moments qu'on peut passer ensemble. Je suis fière de toi mon petit véto !

À toi Flo,

Merci pour ton soutien que tu m'apportes au quotidien ! Pour tous les bons moments qu'on a passé ensemble et aux nombreux autres à venir.

A mes grands-parents,

Vous avez toujours suivi de près mon cursus et vous m'avez toujours soutenu durant ces 7 années.

Solange et René, merci pour tous les bons petits plats du mercredi midi et les bons moments qu'on a pu passer ensemble et ceux à venir.

Simone et Dédé, merci pour tous les souvenirs qu'on a pu avoir ensemble et les futurs.

A tous les membres de ma famille qui ont suivi de près ou de loin mes études.

A Inès,

Merci pour tous les moments qu'on a passé ensemble depuis le lycée, ton soutien dans les moments difficiles en PACES et nos journées de révisions à la BU

Malgré la distance on a su rester en contact !

À mes amis de la fac, Marion, Julien et Pauline,

Pour ces 6 années d'étude qu'on a passé ensemble.

Table des matières

I. LES ALLERGIES	6
1. ÉPIDÉMIOLOGIE	6
2. GENERALITES	9
1. <i>Définitions</i>	9
2. <i>Historique</i>	10
3. <i>Facteurs prédisposants aux allergies</i>	11
3. RETENTISSEMENT SUR LA QUALITE DE VIE	13
II. LES ACARIENS	14
1. DESCRIPTION DU PARASITE	14
2. CYCLE DE DEVELOPPEMENT	20
3. HABITAT	21
4. LES ALLERGENES	23
1. <i>Généralités</i>	23
2. <i>Classification</i>	23
3. <i>Allergènes des acariens</i>	28
III. MECANISMES IMMUNOLOGIQUES	30
1. CLASSIFICATION DE GELL ET COOMBS	31
2. REACTION IMMUNOLOGIQUE.....	32
1. <i>Phase de sensibilisation</i>	33
2. <i>Phase effectrice</i>	35
3. STRATEGIE DIAGNOSTIQUE	38
4. EVOLUTION DE L'ALLERGIE	45
IV. MANIFESTATIONS CLINIQUES	46
1. L'ASTHME D'ORIGINE ALLERGIQUE	47
2. RHINITE ALLERGIQUE	55
3. CONJONCTIVITE ALLERGIQUE	57
4. FORMES INHABITUELLES DE LA REACTION ALLERGIQUE AUX ACARIENS	59
V. PREVENTION.....	59
1. MESURES D'HYGIENE DOMESTIQUE.....	60
2. REDUCTION DE L'HUMIDITE RELATIVE	63
3. ACARICIDES	63
VI. PRISE EN CHARGE DU PATIENT	64
1. STRATEGIE THERAPEUTIQUE	64
1. <i>Anti-histaminique</i>	64
2. <i>Immunothérapie</i>	71
3. <i>Nouvelle recherche</i>	83
2. CONSEILS A L'OFFICINE	84
1. <i>Prévention primaire</i>	84
2. <i>Observance</i>	87
3. <i>Accompagnement du patient</i>	89
4. <i>Les autotests disponibles en officine</i>	91
3. APPLICATION MOBILE.....	93
VII. FICHE POUR LES PATIENTS TRAITES PAR ACARIZAX®	94

Table des Figures

Figure 1 : épidémiologie des réactions allergiques en France (3)	7
Figure 2 : Prévalence des symptômes de l'allergie (4)	8
Figure 3 : classification des Acariens (6)	16
Figure 4 : schéma d'un acarien domestique en vue latérale (23)	17
Figure 5 : vue "microscopique" <i>D. pteronyssinus</i> (21)	19
Figure 6 : Eczéma de contact d'une boucle d'oreille en nickel (32)	26
Figure 7 : Les deux phases de la réaction allergique (16)	33
Figure 8 : Activation des mastocytes et libération de médiateurs (43)	36
Figure 9 : préparation de l'avant-bras avec les solutions allergéniques (46)	40
Figure 10 : Technique du Prick-Test (47)	41
Figure 11 : Détermination du diamètre de la papule et de l'érythème (48)	41
Figure 12 : Répartition des allergènes de l'asthme chez l'enfant en pourcentage (8)	47
Figure 13 : Prévalence de l'asthme en Europe (source 2)	48
Figure 14 : Stratégie diagnostic d'une suspicion clinique de syndrome obstructif (60)	51
Figure 15 : Prise en charge de l'asthme sévère de grade 5 chez l'adulte et l'adolescent selon le rapport GINA 2019 (59)	54
Figure 16 : prévalence de la rhinite allergique en Europe (source 2)	56
Figure 17 : Classification de la rhinite allergique selon Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (40)	57
Figure 18 : Différents types de réaction d'hypersensibilité oculaire (68)	58
Figure 19 : Ultrasons utilisés par le dispositif médical ALLERBED (70)	61
Figure 20 : Évolution en pourcentage du nombre d'acariens sur 3 mois (70)	62
Figure 21 : structure de l'histamine (73)	65
Figure 22 : Structure de la glycoprotéine (77)	69
Figure 23 : Évolution du TCRS en fonction du temps (90)	80
Figure 24 : Évolution en fonction du temps de la probabilité d'exacerbation d'asthme durant la phase de réduction de CSI (90)	81

Table des Tableaux

Tableau I : Allergie alimentaire : symptômes et aliments en cause	25
Tableau (33) : Classification des réactions anaphylactiques suite à une piqure d'hyménoptères selon H. L. Müller (34).....	27
Tableau III : principaux caractères des allergènes retrouvés dans les dix premiers groupes des acaraiens pyroglyphides (12).....	29
Tableau IV : Index de prédiction de l'asthme modifié utilisé chez les enfants de moins de 36 mois (7).....	50

Abréviations

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

BACDA : bêta-agonistes à courte durée d'action

BHE : barrière hémato-encéphalique

BCR : B-cell receptor

CE : conformité européenne

CSI : Corticostéroïdes inhalés

DMDIV : dispositif médicaux de diagnostic in vitro

GINA : Global Initiative for Asthma

HSIA : Hypersensibilité immunologique allergique

HSINA : Hypersensibilité immunologique non allergique

HSNI : Hypersensibilité non immunologique

IgE : immunoglobuline E

ILIT : Immunothérapie intralymphatique

IRSL : L'immunothérapie par voie sublinguale

ISAAC : International Study of Asthma and Allergies in Childhood

PAC : Conjonctivite allergique perannuelle

PAR : protéase-activated-receptors

P-gp : glycoprotéine P

PNE : polynucléaires éosinophiles

SNC : système nerveux central

TCR : T-cell receptor

TCRS : daily total combined rhinitis score

TROD : Test de dépistage rapide à orientation diagnostique

Introduction

Autrefois appelée « allergie à la poussière de maison », l'allergie aux acariens est responsable de la majeure partie des allergies respiratoires dans le monde. Cette allergie se manifeste par des conjonctivites allergiques, des rhinites, des dermatites atopiques ainsi que des symptômes respiratoires tel que l'asthme.

Dans le monde, entre 65 et 130 millions d'individus y seraient sensibilisés. Cette sensibilité est dépendante de la zone géographique, du niveau de développement économique, de la tranche d'âge de la population ainsi que de leur mode de vie.

En France, plus de cinq pourcent de la population souffrirait d'une rhinite allergique per annuelle aux acariens. Les deux principales espèces présentes sur notre territoire, responsables de ces symptômes sont *Dermatophagoïdes pteronyssinus* ainsi que *Dermatophagoïdes farinae*.

Ces micro-organismes, appartenant au genre *Dermatophagoïdes*, se développent dans les endroits chauds et humides, notamment dans les poussières de maison qui est une source majeure et per-annuelle d'allergènes.

De par leur importante prévalence, leur impact négatif sur la qualité de vie, leur retentissement économique qu'elles engendrent, les maladies allergiques nécessitent un diagnostic précis afin d'instaurer une stratégie thérapeutique bénéfique pour le patient. (1)

Dans cette thèse bibliographique, des notions générales sur les acariens et les allergies seront exposées dans un premier temps. Ensuite, une partie de ce travail sera consacrée au mécanisme immunologique à l'origine de la réaction allergique immédiate et une autre partie sera consacrée à la symptomatologie de cette allergie. Pour finir, la stratégie de prise en charge complète du patient sera détaillée.

I. Les allergies

1. Épidémiologie

Les maladies allergiques étaient observées de manière marginale ces dernières décennies mais connaissent actuellement une augmentation très importante. L'allergie est actuellement présentée comme le mal du XXI^e siècle.

Les allergies constituent le trouble le plus fréquent du système immunitaire. Il s'agit d'une maladie chronique qui touche actuellement entre 20 et 30% de la population et cette proportion ne cesse d'augmenter dans les pays industrialisés. La prévalence des maladies atopiques dans le monde, et plus particulièrement dans les pays développés, est importante et la principale cause de ces affections est la présence des acariens domestiques.

L'augmentation rapide de la prévalence de ces pathologies allergiques depuis les années 60 ne s'explique pas uniquement par des facteurs génétiques. Elle est causée par l'urbanisation et l'industrialisation rapide qui ont considérablement augmenté la pollution atmosphérique et l'exposition de la population.

En effet, de nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence un lien entre l'exposition à la pollution atmosphérique et les maladies respiratoires. Ces polluants peuvent entraîner une diminution de la fonction respiratoire, une inflammation des bronches ainsi qu'une irritation des voies aériennes supérieures ce qui, à terme, peut aboutir à de l'asthme.

De plus, un lien a été mis en évidence entre la pollution atmosphérique et l'augmentation du risque de sensibilisation et de l'exacerbation des symptômes sur les personnes atopiques. Cela a été confirmé par des études in vitro et animales. (2)

Selon l'OMS, les réactions allergiques figurent au quatrième rang des causes de maladies au monde, derrière le cancer, les maladies cardio-vasculaires et le sida. Chez l'enfant, les allergies arrivent au premier rang des maladies chroniques.

Toutes étiologies confondues, les allergies touchent en France 20 à 30% de la population et leur prévalence a été multipliée par deux au cours des 50 dernières années. Leur prévalence est plus élevée dans les pays occidentaux cependant leur fréquence est en progression sur tous les continents. L'OMS estime qu'en 2050, 50% de la population mondiale sera touchée par au moins une maladie allergique. Dans la population mondiale, on dénombre

actuellement plus de 300 millions de personnes asthmatiques et plus de 500 millions de personnes touchées par une allergie. (3)

Les allergies sont responsables de nombreuses pathologies. En effet, sur les quatre millions de personnes asthmatiques, 80% sont d'origine allergique.

Les allergies sont des maladies qui peuvent survenir à la petite enfance mais également à tous les âges. (3)



Figure 1 : épidémiologie des réactions allergiques en France (3)

1 personne sur 3 atteinte de rhinite allergique est susceptible de développer un asthme dans les 10 ans.

La réaction allergique peut se manifester de différentes façons. Actuellement la prévalence des dermatites atopiques s'élève à 15-20% tout comme celle de la conjonctivite allergique, la prévalence de l'asthme est d'environ 7 à 10% et celle des allergies alimentaires serait proche de 4%. (4)

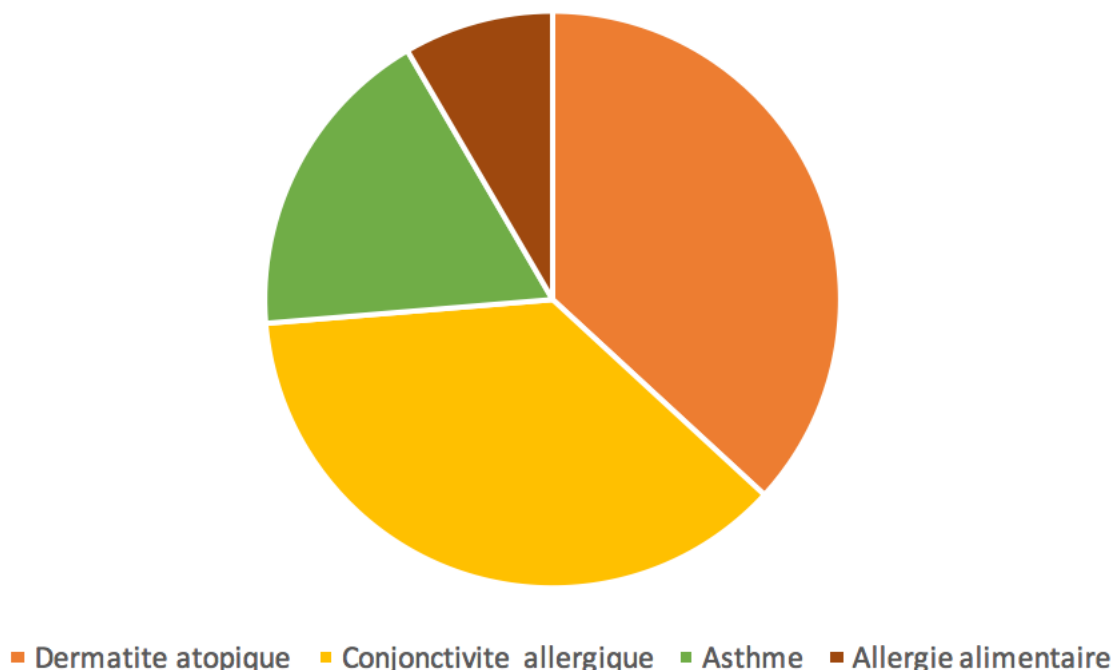


Figure 2 : Prévalence des symptômes de l'allergie (4)

Les causes de l'allergie sont multiples : 4% des patients adultes présentent une allergie alimentaire, près de 9% des patients présentent une allergie d'origine médicamenteuse (5), l'allergie aux pollens est à elle seule responsable de 20% des allergies en France. (6)

Selon de nombreuses études, les acariens présents dans la poussière de maison étaient en cause dans près de 50% des réactions asthmatiques chez les enfants de plus de 3 ans. De plus, dans 90% des cas l'asthme pédiatrique était d'origine allergique, toutes origines confondues. L'asthme allergique est également très fréquent chez l'adulte puisque plus de 60% des réactions asthmatiques sont d'origine allergique.

La synthèse de ces études épidémiologiques montre que plus de 30% de la population française est atteinte de symptômes allergiques comme la rhinite et l'asthme et que plus de la moitié ont une sensibilisation aux acariens de poussière de maison. Ces études mettent en évidence le lien entre la sensibilisation aux acariens et la gravité de l'asthme. (7)

Suite à l'augmentation et la gravité des cas d'allergie dans le monde, de nombreuses études épidémiologiques ont été réalisées notamment au Royaume-Uni, en Australie ainsi qu'en Nouvelle Zélande. L'étude ISAAC, International Study of Asthma and allergies in Childhood, est l'une des premières études internationales portant sur l'asthme et les allergies, elle a débuté dans les années 90 et s'est terminée en 2004. Cette étude internationale avait pour

but de cartographier la prévalence mondiale des maladies allergiques infantiles et de définir les facteurs de risque de ces affections.

L'étude ISAAC a été réalisée en trois phases. La première phase a permis de déterminer, en s'appuyant sur un questionnaire, la prévalence de l'asthme, de la rhinite allergique ainsi que de l'eczéma sur des échantillons de 700 000 enfants de 56 pays différents de 13-14 ans et de 6-7 ans. Dans une deuxième phase, les facteurs de risques de maladies allergiques ainsi que leur modalité de prise en charge ont été évalués. La dernière phase a été réalisée au moins cinq ans après la phase initiale afin d'analyser l'évolution de la prévalence de ces allergies. (8)(9)

Les résultats de cette étude ont montré que la prévalence et la gravité de l'asthme chez l'enfant sont inégales d'un pays à l'autre et d'une région du monde à l'autre. En effet, ces résultats montrent une prévalence de la réaction allergique plus élevée dans les pays développés, cependant la gravité des symptômes est plus élevée dans les pays du tiers monde. De plus, ils montrent qu'il existe également un gradient de prévalence en Europe Nord-Sud ainsi que d'Ouest en Est. D'après cette étude, la vie dès le plus jeune âge en milieu rural diminuerait la prévalence des allergies de par la stimulation du système immunitaire face à une exposition précoce aux différents allergènes (pollens, présence d'animaux). (10) Grace à cette étude, la prévalence de la dermatite atopique a été estimée à 14,4%, celle de la rhinoconjonctivite à 13,6% et celle de l'asthme à 6,2%, de plus un quart des enfants de l'enquête étaient atteints d'au moins une de ces affections. (11)

2. Généralités

1. Définitions

On définit une allergie comme : « une réaction anormale, exagérée et inadaptée du système immunitaire consécutive au contact itératif avec un substance étrangère ». Cette substance étrangère est appelée allergène, elle est responsable chez la personne dite « allergique » des différents symptômes comme l'asthme, l'urticaire, l'eczéma, la rhinite ou la conjonctivite allergique alors qu'elle sera complètement inoffensive chez une personne non-allergique. La réaction allergique est donc une réaction normale du système immunitaire vis à vis d'un allergène. L'intensité de la réaction allergique est individu-dépendante. Ces symptômes sont non spécifiques et apparaissent de nouveau après chaque exposition.

L'allergie est le terme qui désigne la clinique alors que l'hypersensibilité désigne le mécanisme impliqué dans le phénomène allergique. (12)

2. Historique

Les premières notions sont connues dès l'antiquité et ont été décrites parfois avec une grande précision. L'un des cas le plus connu date de 2650 avant J.-C et concerne le Pharaon Ménès de Memphis qui serait mort à l'âge de quatre vingt ans, tué par une piqûre de « keb » qui signifie hippopotame ou guêpe. Selon les allergologues, le pharaon serait décédé suite à un choc anaphylactique consécutif à l'allergie au venin d'hyménoptère.

Le second cas est celui de l'empereur Britannicus en 41 après J.-C qui présentait les symptômes d'une réaction allergique aux squames de chevaux. (13)

Cependant l'allergie telle qu'on la connaît actuellement est une notion récente qui a été introduite par le pédiatre Autrichien Clemens Von Pirquet et sa collaboratrice Bella Schick en 1906. Le docteur Von Pirquet a donné une définition de l'allergie qui reste actuellement inchangée : « L'allergie est une réaction anormale, exagérée et inadaptée du système immunitaire consécutive au contact itératif avec une substance étrangère. » . (14) Ce mot a été créé par l'association de 2 termes grecs « allos » et « ergos » ce qui signifie « autre façon de réagir ».

Autrefois appelée « allergie à la poussière de maison », cette allergie est reconnue comme une entité clinique depuis les années 1920. (15) À partir des années 1950, un lien a été établi entre la poussière de maison et les réactions allergiques à type de conjonctivite allergique et de rhinite sans mettre en évidence la présence d'acariens.

La mise en évidence des acariens dans les poussières de maison date de la fin des années 1960 par Voorhost et Spielsma-Boezeman. Ces deux chercheurs ont montré le rôle des acariens dans l'asthme atopique grâce à un filtre mis au point par Storm Van Leeuwen aux Pyas-Bas en 1920. Ce filtre permettait d'améliorer considérablement les symptômes des patients asthmatiques. De plus, l'étude de ces filtres a montré que les poussières prélevées en altitude étaient moins allergisantes que celles recueillies en plaine. En France, leurs travaux ont permis d'identifier les acariens de la famille des pyroglyphides, et notamment *Dermotophagoïdes pteronyssinus* et *farinae*. (12)

Un lien a alors été établi entre ces micro-organismes et les symptômes respiratoires tel que l'asthme. Ce n'est que dans les années 1980 que l'équipe de Platts-Mills mettait en évidence des antigènes majeurs dans les selles de ces acariens.

La sensibilité aux allergies est dépendante de la zone géographique, du niveau de développement économique, de la tranche d'âge des personnes touchées ainsi que de leur mode de vie.

Les allergies aux acariens représentent 60% des allergies respiratoires. Les acariens sont à l'origine de divers symptômes dont l'asthme, la rhinite allergique ainsi que la dermatite atopique. D'après des études sur la prévalence de sensibilisation, entre 65 et 130 millions d'individus dans le monde seraient sensibilisés aux acariens et près de 50% des personnes asthmatiques. Il s'agit d'une réaction immunitaire inadaptée de l'organisme au contact de l'allergène qui est ici un microscopique arachnide.

En 1964, les travaux de R. Voorhorst ont pu mettre en évidence que ces acariens appartenaient au genre *Dermatophagoïdes* et qu'ils étaient responsables, au même titre que leurs produits d'excrétions ou de sécrétions, de phénomènes allergiques suite à leur inhalation dans la poussière de maison. Les deux principaux responsables en France sont : *Dermatophagoïdes pteronyssinus* et *Dermatophagoïdes farinae* qui sont tous deux présents dans les poussières domestiques. (12)

3. Facteurs prédisposants aux allergies

La réaction allergique résulte d'une hypersensibilité immédiate. Les causes de ces allergies sont en général multifactorielles et dépendent de l'association des facteurs génétiques, des facteurs environnementaux et des facteurs propres à l'allergène.

➤ Les facteurs génétiques

Il existe un caractère génétique dans la survenue des allergies. En effet, des études ont montré un taux de concordance plus élevé chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes ainsi qu'un taux d'hérédité de plus de 75% dans certaines familles. Cependant, l'expression clinique peut être différente d'une personne à l'autre dans une même famille.

Le risque de développer une allergie pour un nouveau né est plus important s'il se trouve dans une famille présentant un terrain allergique. En effet, une future maman sensible à un

allergène a plus de risque que son enfant soit allergique. En moyenne, 70% des enfants nés de couples allergiques et 33% des enfants nés d'un parent allergique développeront au moins une allergie dans leur vie. (3)

L'ethnie d'un individu peut également être un facteur protecteur ou un facteur de risque de développer une allergie. En effet, des études ont montré que la fréquence d'allergies alimentaires et notamment des anaphylaxies étaient plus importantes dans la population afro-américaine.

Des modifications épigénétiques influencées par les facteurs environnementaux sont à l'origine de l'augmentation des allergies durant les cinq dernières décennies.

➤ Facteurs environnementaux

Le type d'allergène rencontré est dépendant de la zone géographique d'habitation. C'est le cas par exemple dans les allergies aux pollens, certaines espèces végétales comme les cyprès sont présentes dans les régions méditerranéennes alors que le bouleau est retrouvé sous des climats continentaux. Les saisons sont également impliquées dans ce type de réaction allergique.

Le type de maison peut également avoir un impact sur les manifestations allergiques. Les maisons modernes ainsi que les revêtements en moquette favorisent le développement d'acariens.

Les polluants extérieurs dont les principales sources sont la combustion de carburant, les exploitations agricoles, les industries ainsi que les polluants intérieurs tels que le tabac ou les produits d'entretien sont des facteurs qui favorisent le développement d'allergies. (3)

En milieu rural, l'allergie alimentaire est cependant moins fréquente que dans les milieux urbains. Les habitudes alimentaires influencent également la prévalence des allergies. D'après certaines études, l'allaitement maternel serait un facteur protecteur contre les allergies.

➤ Mode de vie

Dans les pays occidentaux, l'exposition aux allergènes est présente dès les premiers mois de la vie (acariens, moisissures, squames d'animaux) ce qui conduit à une hypersensibilisation et contribue au risque de développer des allergies. De plus, dans les

pays industrialisés, les mesures d'hygiène, mises-en place pour limiter le risque infectieux durant les premières années de vie des nouveau-nés, seraient à l'origine de l'augmentation des maladies allergiques.

Le microbiote humain joue également un rôle au niveau du système immunitaire et donc potentiellement dans les réactions allergiques. En effet il a été décrit que les personnes allergiques présentaient une flore microbienne moins riche et diversifiée que les personnes saines, la richesse de ce microbiote étant directement dépendante de l'environnement.

➤ Autres facteurs

D'autres facteurs peuvent être pris en compte dans le risque de développer des allergies comme le tabac, l'alcool, la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et la prise d'antibiotiques. Ces éléments interviennent sur le microbiote intestinal. Certains polluants comme le diesel peuvent modifier la structure de certains pollens, les rendant plus allergéniques. (16)

3. Retentissement sur la qualité de vie

Les allergies sont des maladies chroniques qui nécessitent un diagnostic précoce ainsi qu'une prise en charge efficace afin d'améliorer la qualité de vie des patients atteints. En effet, l'errance thérapeutique concernant les maladies allergiques est estimée en France à sept ans en moyenne.

Il existe encore actuellement un manque d'information sur les thérapeutiques disponibles sur le marché. En effet, d'après l'association Asthme et Allergies 39% des Français pensent qu'« il faut apprendre à vivre avec l'allergie car cela ne se soigne pas ».

Le manque de thérapeutique n'est pas sans effet car les personnes allergiques interrogées dans cette enquête estiment que leur pathologie détériore leur qualité de vie (27%), que l'allergie demande une attention particulière au quotidien (20%) et qu'elle est source de stress (11%). (3)

En effet, les symptômes physiques de la réaction allergique tels que l'écoulement nasal, les éternuements, la toux ou les difficultés respiratoires peuvent être à l'origine d'une asthénie. Ce qui peut nettement altérer la qualité de vie des patients. De plus, chez les enfants, les

réactions allergiques peuvent affecter les capacités scolaires du patient allergique en réduisant son attention et chez l'adulte, sa productivité au travail. (17)

D'après une étude réalisée à l'occasion de la 11^{ème} édition de la Journée Française de l'allergie, l'IFOP en collaboration avec l'association Asthme et allergie a réalisé un sondage afin de comprendre la perception de la maladie par le patient lui même et le reste de la population. Pour 47% des personnes interrogées, l'allergie ne constitue par une « vraie » maladie. De plus, pour 61% des personnes allergiques interrogées, leur entourage a tendance à banaliser la maladie.

Chez les personnes âgées, les allergies sont souvent non diagnostiquées. Les symptômes d'asthénie sont souvent attribués à tort à leur âge. Il est à noter que les personnes âgées passent beaucoup plus de temps que la population active dans leur habitation et que l'air intérieur est 5 à 10 fois plus pollué que l'air extérieur, ce qui accentue davantage leur symptomatologie. (3)

Chez les patients asthmatiques, la qualité de vie peut être évaluée par le questionnaire respiratoire de Saint-Georges. Ce questionnaire prend en compte les symptômes au cours des 12 derniers mois, le retentissement sur l'activité quotidienne ainsi que l'impact sur l'état de santé ressenti du patient. Ce questionnaire permet de refléter l'impact de l'asthme sur la qualité de vie du patient. Il doit être réalisé régulièrement afin de juger l'efficacité de la prise en charge. (18)

II. Les acariens

1. Description du parasite

Il existe plus de 50 000 espèces d'acariens mais seulement une vingtaine d'entre eux sont susceptibles de coloniser les habitats. (19) Les acariens peuvent être retrouvés dans différents environnements : les sols, la terre, les mousses, les plantes ou les eaux stagnantes.

Dans l'environnement extérieur, les acariens ont un rôle dans la décomposition et dans le recyclage des matières organiques. Les acariens peuvent être des parasites stricts, accidentels ou intermittents ou des commensaux comme les acariens domestiques. (20)

➤ Taxonomie

Les acariens, appelés « house dust mites » en Anglais appartiennent au domaine des eucaryotes, au règne animal : à l'embranchement des arthropodes et à la classe des arachnides comme les scorpions et les araignées, de la sous classe des Acariens et de l'ordre des Astigmates. (21)

En terme d'allergies respiratoires, quatre familles sont les plus fréquemment représentées : les *Pyroglyphidae*, les *Acaridae*, les *Glycyphagidae* ainsi que les *Echymyopopidae*. Dans la poussière de maison la famille prédominante est celle des *Pyroglyphidae*. Cette famille comprend dix huit genres et quarante huit espèces dont treize sont présentes dans la poussière de maison. Les pathologies ORL et respiratoires sont fréquemment dues aux phanérophages appartenant aux *Dermatophagoïde* et *Euroglyphus*, à savoir : *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *D. microceras* ainsi que *E. maynei*..(20)

Les acariens retrouvés dans la poussière de maison représentent une minorité parmi l'ensemble des acariens. Parmi les autres espèces d'acariens il faut citer les acariens dits « de stockage » présents dans les milieux céréaliers ou fourragers mais également les acariens parasites de végétaux qui sont responsables d'allergies respiratoires professionnelles. (12)

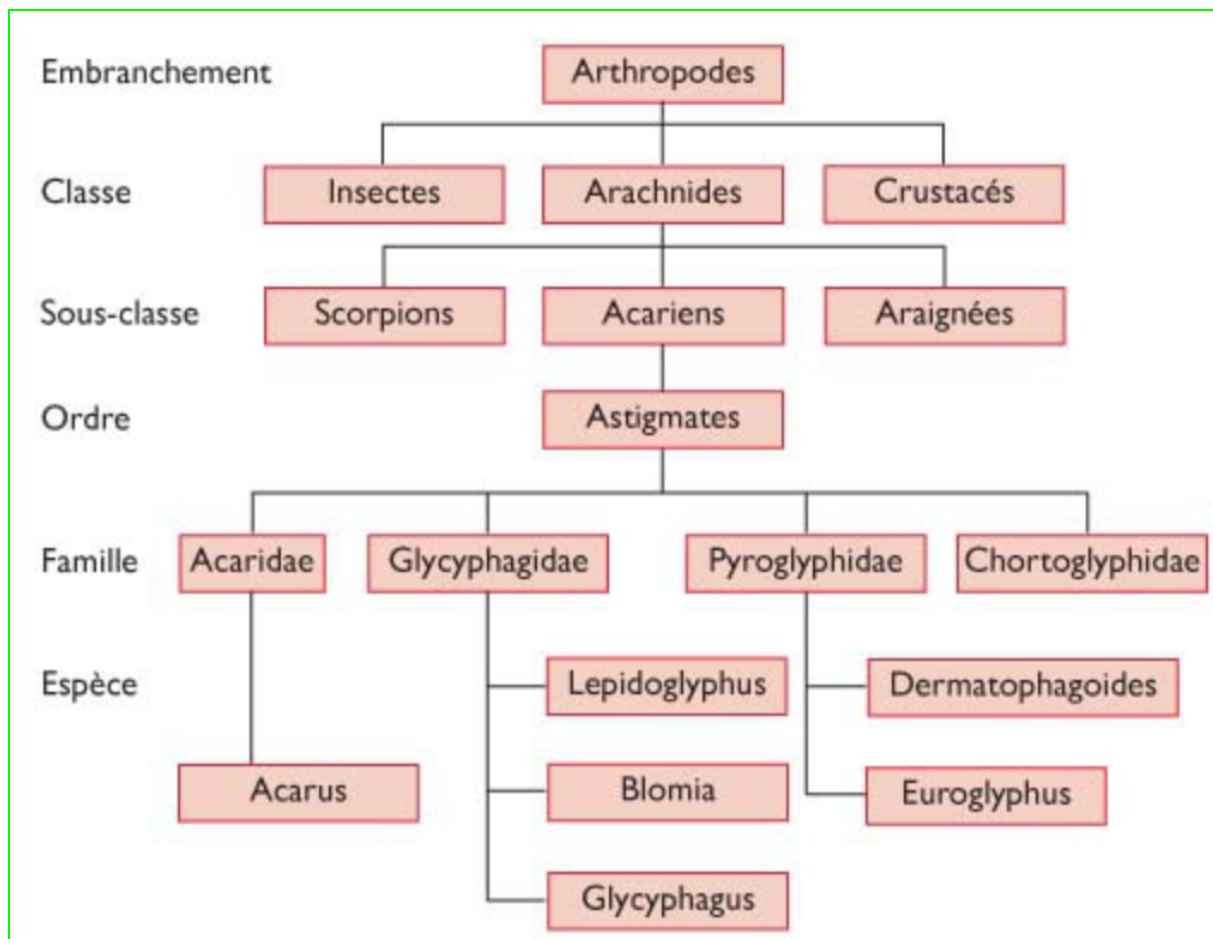


Figure 3 : classification des Acariens (6)

➤ Description morphologique

Le genre *Dermatophagoïde* possède à l'état adulte un exosquelette, des appendices articulés ainsi qu'une paire d'appendices buccaux ou chélicères qui prennent la forme de crochets. Il possède également quatre paires de pattes avec à l'extrémité de la dernière paire des griffes ou des ventouses. Cependant les acariens ne possèdent pas d'ailes. (22)

Le corps des ces micro-organismes est composé de deux parties : le gnathosome et l'idiosome.

- Le gnathosome : organe semi-mobile situé dans la région la plus antérieure du corps. En forme de rostre, il est le support des chélicères des pédipalpes (pièces buccales) ainsi que le capitulum qui est la zone d'insertion des pattes.
 - Les chélicères : de longueur plus importante chez la femelle que chez le mâle, ils sont composés de trois segments. Ils ont un rôle tactile dans l'alimentation

- Les pédipalpes : ils sont composés de deux segments, ont un rôle essentiellement tactile mais également dans la capture des aliments et des proies.
- L'idiosome : zone thoraco-abdominale de l'acarien, il est composé de deux pièces soudées :
 - Podosoma : partie antérieure de la zone thoraco-abdominale également appelée céphalo-thorax. Il comprend la zone articulaire des pattes qui sont composées de six segments
 - Opisthosome : partie postérieure du corps qui est l'équivalent de l'abdomen chez les insectes. Comporte au niveau de sa partie postérieure l'orifice génital (antéro-ventral) et anal (postéro-ventral).

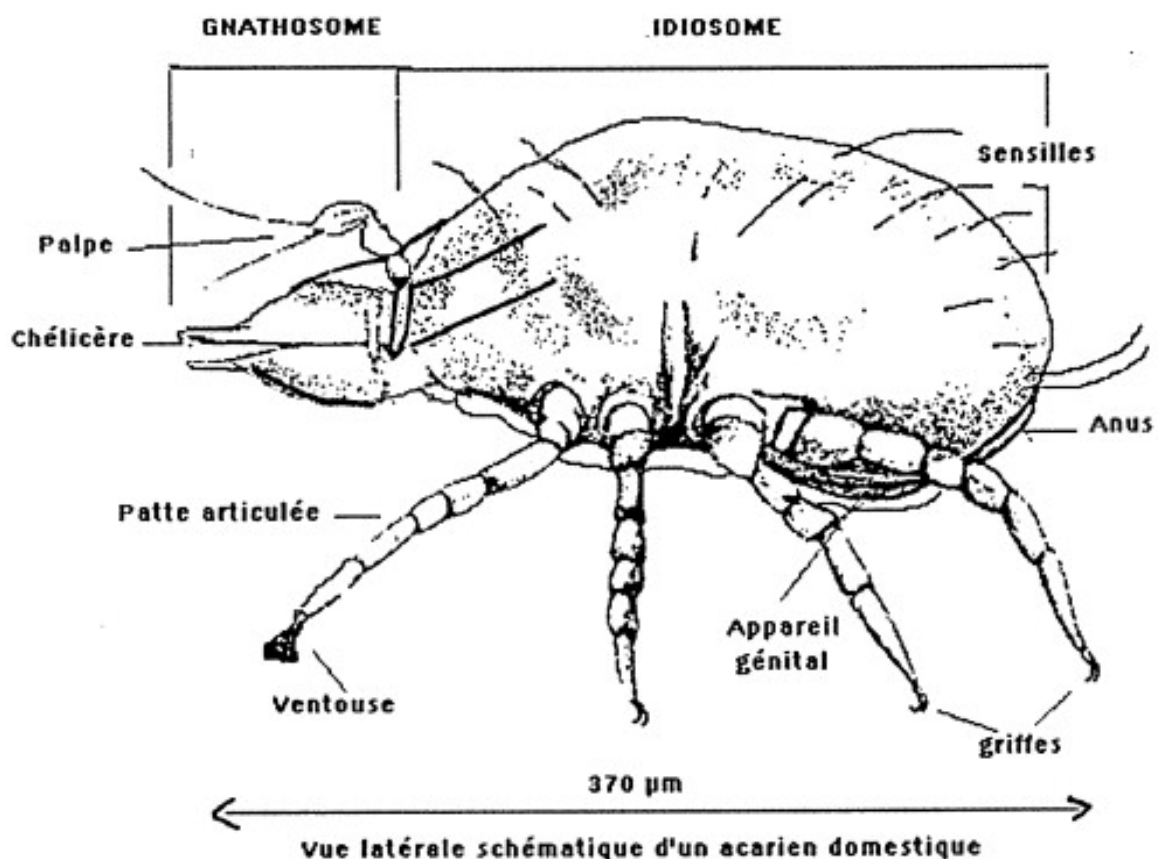


Figure 4 : schéma d'un acarien domestique en vue latérale (23)

Les acariens ne possèdent pas de cerveau mais interagissent avec leur environnement grâce à des sensilles qui sont des poils sensoriels. Les sensilles olfactives et gustatives permettent aux phanérophages de percevoir les goûts et odeurs. De plus, ils ne possèdent pas d'œil, cependant ils fuient la lumière en percevant les variations de luminosité. (20) (24)

Les acariens peuvent communiquer par l'intermédiaire de phéromones. En moyenne, la vitesse de déplacement d'un acarien est de 1 cm par minute et cette vitesse est dépendante des conditions du milieu. (20)

Les acariens ont un système respiratoire trachéal qui est proche de celui retrouvé chez les insectes. (24) L'hémolymphe correspond au sang des invertébrés, il est incolore chez les acariens et de type lacunaire, cependant il peut également exister un vaisseau dorsal contractile jouant le rôle de cœur.

Chez les acariens, le système nerveux est très condensé et se limite à une masse ganglionnaire appelée synganglion qui entoure le tube digestif, d'où partent les nerfs transmettant l'influx nerveux aux différents muscles. (22)

L'appareil digestif est composé d'un œsophage qui fait suite au pharynx et qui aboutit à l'intestin moyen ou estomac puis de l'intestin postérieur qui débouche dans le rectum (proctodéum). Les glandes salivaires sont très développées et débouchent dans l'arrière-cavité buccale. La salive présente une action anticoagulante, vasodilatatrice et cytolytique.

L'appareil génital de la femelle est composé d'un ovaire unique en forme de U en situation médio-ventrale ainsi que deux oviductes qui drainent l'ovule vers l'utérus.

L'appareil génital mâle se situe également dans la région médio-ventrale. Il est composé de deux testicules soudés à leur extrémité distale et sont reliés par des canaux déférents à la vésicule séminale aboutissant au canal éjaculateur. Le mâle n'a pas de pénis externe et doit l'insérer dans les voies génitales femelles, le spermatophore à l'aide de ses chélicères. (24)

La taille des acariens varie d'une espèce à l'autre, elle est d'environ 300 à 400 μm de long et 200 à 250 μm de large. De plus, la taille des femelles est un peu plus importante que celle des mâles. La femelle comme le mâle possède un corps ovalaire court ainsi qu'un bord postérieur arrondi, une cuticule molle, mince et finement striée.

Ces micro-organismes sont non visibles à l'œil nu car ils sont de très petite taille et sont translucides et incolores. Ces arachnides peuvent survivre en moyenne trois mois et se nourrissent essentiellement de débris cutanés.

Le métabolisme des acariens est différent de celui des insectes, ils excrètent dans leur matière fécale de la guanine qui est le catabolite final du métabolisme des bases azotées,

contrairement aux insectes qui produisent de l'acide urique. (20) La différence de métabolisme confère aux acariens une certaine résistance vis-à-vis des insecticides et des régulateurs de croissance habituellement utilisés pour les insectes. (25)

Les acariens se développent principalement dans les endroits chauds entre 25 et 30 degrés Celsius et avec une humidité de 50 à 80%. C'est pour ces raisons que les tapis, la literie et plus particulièrement les matelas sont des endroits de prédilection pour ces micro-organismes. Leur taille et leur capacité de déplacement sont espèce dépendante. Dans les pays tempérés, les acariens sont présents toute l'année. Il est possible de retrouver dans un gramme de poussière jusqu'à dix mille acariens.



Figure 5 : vue "microscopique" *D. pteronyssinus* (21)

Les allergènes issus des acariens sont retrouvés en faible quantité dans l'air du fait de leur taille importante de 10 à 35 μm de diamètre. Ils sont avant tout inhalés la nuit dans le lit ou lors d'activités ménagères car ils se retrouvent à proximité des voies respiratoires.

2. Cycle de développement

Chez les acarïens, la reproduction est uniquement sexuelle et nécessite l'accouplement du mâle adulte avec une tritonymphe femelle ou une femelle adulte. (26)

Les Pyroglyphides présentent après l'œuf 6 stades de développement : une prélarve, une larve, trois nymphes (protonymphe, deuteronymphe, tritonymphe) puis le stade adulte ou imago.

➤ L'accouplement

L'accouplement peut durer jusqu'à 48 heures, le mâle s'attache à la femelle par des ventouses anales alors que la femelle reste mobile durant la période. Le pénis du mâle est inséré dans la bourse copulatrice et le sperme est transféré à la femelle.

Les spermatozoïdes sont alors stockés chez la femelle au niveau de la vésicule séminale puis transférés par l'oviducte afin de féconder l'œuf. (26)

La femelle sera fertile uniquement durant la première moitié de sa vie, contrairement au mâle qui sera fertile sa vie durant. (20)

➤ Ponte des œufs et développement

Suite à l'accouplement (reproduction sexuée) qui a lieu une ou deux fois au stade adulte, la femelle produit en moyenne 20 à 80 œufs pour les *Dermatophagoïdes pteronyssinus* et entre 200 à 300 œufs pour la femelle *Dermatophagoïdes farinae*. Ces œufs éclosent six jours après la ponte. Cette éclosion donnera lieu à la formation d'une prélarve qui évoluera en une larve, puis une nymphe après une première mue (protonymphye, deutronymphe puis tritonymphe) puis à un adulte après une seconde mue qui sera capable de se reproduire dans les trois jours suivants. (20)

➤ Facteurs de développement

Le cycle de développement de l'œuf jusqu'au stade adulte dure environ vingt cinq jours et dépend de trois facteurs :

- La température : Des études ont montré que la température de développement optimale se situait entre 26°C et 32°C en culture et de 20 à 25°C dans le matelas. Cependant les acarïens sont capables de supporter d'importantes variations de

température, de -15°C à +40°C. En dessous de 15°C et au dessus de 35°C les *Pyroglyphides* ne prolifèrent que très rarement

- L'humidité : L'humidité relative optimale est comprise entre 60% et 80%.
- La nourriture : essentiellement des desquamations épidermiques. (20)

De plus, la présence de moisissures dans l'environnement favorise le développement des acariens en assurant une meilleure assimilation digestive de la kératine.

Cependant, l'acarien domestique présente des capacités d'adaptation à des conditions moins favorables comme une hygrométrie faible de 40%, des températures extrêmes entre -15°C et + 40°C ainsi qu'à un manque de nourriture. (12)

La durée de vie moyenne de l'adulte est de deux à trois mois et demi. Cette durée de vie dépend des conditions de température ambiante.

Les Acariens *Pyroglyphides* dont notamment *D. pteronyssinus*, *D. farinae* et *E. maynei* qui sont les trois espèces les plus fréquemment retrouvées dans les poussières de maison, sont des phanérophages. En effet ils se nourrissent essentiellement de produits de desquamation épidermique se détachant de la peau humaine (l'homme perd en moyenne chaque jour 0,7 à 1,4 gramme de squames cutanées). D'autres substances cornées d'origine animale, ainsi que les champignons, les grains de pollen présents dans l'air peuvent être également une source d'alimentation pour les acariens.

Dans les pays tempérés, le développement des acariens est perannuel, cependant il est toujours plus abondant en fin d'été ou en fin d'automne, lors de la mise en marche des chauffages. (15)

3. Habitat

La répartition de ces micro-organismes dans leur environnement est étroitement liée aux conditions nécessaires à leur développement (chaleur, humidité, nourriture).

Le lieu de prédilection des acariens est la literie surtout si elle n'est pas largement aérée. En effet, elle retient la sudation et contient une quantité importante de squames essentiels à leur développement. Ils sont également retrouvés en grande quantité au niveau du sommier, des couvertures, des draps ou des oreillers. Leurs réservoirs secondaires peuvent se situer au niveau des tapis, moquettes, peluches ou canapés. Les foyers présentant un grand nombre

d'occupants dans un espace restreint sont susceptibles de présenter un taux plus important d'allergènes liés aux acariens. (20)

Les manifestations allergiques sont d'autant plus fréquentes et intenses durant les mois froids de l'année (automne et hiver) car l'environnement chaud des maisons est favorable à leur développement.

En effet, le degré le plus bas toléré pour leur développement serait de 15°C et la température la plus haute supportée serait de 30 voire 35°C pendant un court moment. Si des températures aussi importantes persistent, leur développement sera altéré. Les climats secs, les hivers prolongés ou l'altitude supérieure à 1500 mètre, sont défavorables au développement des acariens.

Dermatophagoïdes pteronyssinus et *Dermatophagoïdes farinae* sont essentiellement retrouvés dans les régions aux climats tempérés et humides. Ces acariens de la poussière colonisent préférentiellement la literie mais également les tapis et moquettes alors que *Euroglyphus maynei* et *Blomia tropicalis* sont retrouvés respectivement dans le sud des Etats-Unis et dans les régions tropicales et sub-tropicales. (15)

Dans nos régions les *Dermatophagoïdes* sont présents obligatoirement dans toutes les maisons, le micro-climat présent dans les matelas, à savoir chaud et humide, avec une présence importante de desquamation épidermique qui leur sert de nourriture constitue une niche écologique favorable au développement des acariens.

Les desquamations, les phanères ainsi que les débris kératinisés constituent l'alimentation des acariens de la poussière de maison. Les desquamations humaines sont d'environ 100 mg par jour, ce qui permet de nourrir des milliers d'acariens pendant plusieurs mois. De plus la présence d'*Aspergillus* favoriserait le développement des acariens en prédisposant les squames. (20)

Il est également à noter que chez les acariens se sont ses excréta et ses sécréta qui sont responsables des réactions allergiques par inhalation.

4. Les allergènes

1. Généralités

Un allergène est un antigène qui induit une réponse allergique chez les patients génétiquement prédisposés. Il s'agit de protéines ou de glycoprotéines ayant un poids moléculaire de 15 000 à 40 000 Daltons, qui sont reconnus par les IgE. Ces allergènes peuvent être de diverses origines.

Il existe différentes classifications, en fonction des molécules chimiques identifiées, selon leur prévalence (majeure ou mineure) ou selon leur voie de pénétration dans l'organisme (trophallergènes et pneumallergènes). (27)

2. Classification

➤ Pneumallergènes

Les pneumallergènes sont des allergènes aéro-portés susceptibles de pénétrer dans l'organisme par voie aérienne et respiratoire. Ces principaux allergènes sont les déjections d'acariens de poussière de maison, les pollens (graminées, herbacées ou arboracées), les allergies aux animaux domestiques (chat et chien) ainsi que les moisissures.

Les acariens de poussière de maison sont les pneumallergènes les plus fréquents, ils sont responsables d'allergie perannuelle. La rhinite allergique ainsi que la toux sèche au réveil ou nocturne sont des symptômes évocateurs.

Les grains de pollens sont les gamètes mâles des végétaux supérieurs. Les pollens anémophiles sont libérés en quantité importante et sont responsables de réactions allergiques saisonnières et leur symptomatologie est fonction des saisons et des conditions climatiques. Les réseaux sentinelles comme POLLIN'AIR renseignent dans trois régions actuellement (Corse, Grand est et Hauts-de-France) en temps réel sur la répartition des pollens. (28)

Les allergies aux animaux domestiques, chat et chien, sont également fréquemment retrouvées. Ces allergènes d'animaux proviennent des glandes sébacées, des cellules cutanées ainsi que de la salive c'est pour cette raison qu'ils sont retrouvés sur le poil de l'animal. Chez les individus sensibles au chat, on retrouve dans 80% des cas une réactivité IgE vis-à-vis de Fel d1 qui est l'allergène majeur du chat. Chez le chien, les allergènes

majoritaires sont Can f1 et Can f2, ils sont également retrouvés au niveau de la salive, des poils et des phanères. (29)

Les moisissures peuvent être retrouvées à l'intérieur ou à l'extérieur de l'habitat. L'espèce prédominante en extérieur en période estivale est les spores d'*Alternaria* alors que l'espèce prédominante dans la poussière de maison est *Aspergillus*.

➤ Trophallergènes

Les Trophallergènes sont des allergènes qui sont responsables d'allergies après ingestion. Tous les aliments sont potentiellement allergisants, cependant certains d'entre eux sont plus fréquemment rencontrés dans ce type de réaction comme la protéine du lait de vache (chez le nourrisson), les œufs de poule, l'arachide, les fruits de mer et le poisson, les fruits à coque ou le kiwi par exemple.

La fréquence des allergènes retrouvés dans les allergies alimentaires varie en fonction de l'âge. En effet, chez le jeune enfant la protéine du lait de vache, l'œuf de poule et l'arachide sont les aliments les plus fréquemment en cause alors que chez l'adulte ce sont les poissons, les fruits et les légumes.

Parmi les aliments les plus souvent responsables de réactions allergiques sévères, c'est à dire de choc anaphylactique sévère, on retrouve l'arachide, les lentilles et le soja (à eux trois responsables de 20% des réactions sévères) puis les fruits à coque (14%) et les crustacés (10%). (10)

Trois quarts des allergies pendant l'enfance régressent avec l'âge, comme l'allergie aux protéines du lait de vache, à l'œuf, au blé ou au soja alors que d'autres comme à l'arachide ou aux crustacés persistent. (30)

Le symptôme évocateur de l'allergie alimentaire est le syndrome oral ou syndrome de Lessof qui est un signe pathognomonique caractérisé par un prurit buccal, pouvant être accompagné d'œdème des lèvres. La réaction allergique alimentaire peut également se caractériser immédiatement après l'ingestion par un choc anaphylactique ou peut se manifester dans un délai plus long par une dermatite atopique. (10)

Tableau I : Allergie alimentaire : symptômes et aliments en cause
(d'après kanny G et al. Population study of food allergy in France. J Allergy Clin Immunol 2001 ;108 : 133-40)

Symptômes	Aliments en cause
Urticaire : 57%	Rocasées (pomme, pêche) : 14%
Angio-œdème : 26%	Légumes : 9%
Symptômes digestifs : 22%	Lait : 8%
Eczéma : 22%	Crustacés : 8%
Rhinite 6,5%	Fruits de mer : 7%
Syndrome oral : 6,5%	Aliments du groupe latex : 5%
Asthme : 5,7%	Œuf : 4%
Choc anaphylactique : 2,7%	Noix d'arbres : 3%
Conjonctivite : 1,4%	Cacahuètes : 1%

De par le nombre important de substances potentiellement allergisantes dans l'alimentation, la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) rappelle que tout produit contenant des allergènes (liste de quatorze substances ou produits allergisants disponible sur le site de la DGCCRF) doit faire l'objet d'un étiquetage obligatoire et doit être mis en exergue (gras italique ou souligné).

Il en est de même depuis le 17 avril 2015 pour les produits non préemballés. En effet, la présence d'allergènes doit obligatoirement se faire par écrit à proximité du produit concerné.
(31)

➤ Les allergènes de contact

Ces types de réactions cutanées sont fréquemment rencontrés mais souvent sous-estimés chez l'enfant et l'adolescent. Elles se développent lorsque la substance allergisante est placée au contact de la peau. Nous pouvons citer les accessoires contenant du nickel ou du chrome (bouton jeans, bijoux, fermeture éclair ...) ainsi que les parfums ou certains composants des produits cosmétiques.



Figure 6 : Eczéma de contact d'une boucle d'oreille en nickel (32)

Il est à noter que depuis quelques années la prévalence de l'allergie et notamment professionnelle (personnel soignant) au latex est en constante augmentation. Actuellement le latex est par conséquent de moins en moins utilisé. En effet le latex entraine dans la composition de nombreux produits du quotidien comme les gants jetables, le matériel médical, les préservatifs ou certains jouets. (33) (4)

➤ Le venin d'hyménoptères

Les allergies suite à l'inoculation de venin d'hyménoptère sont fréquentes et potentiellement graves, voir létales. Elles peuvent aussi bien être responsables de réactions cutanées locales bénignes que de choc anaphylactique pouvant être mortel.

Les réactions locales sont les plus fréquentes, elles se manifestent par une petite papule associée à un prurit et une douleur qui disparaît en quelques heures. Dans certains cas, chez 20 à 25% des individus piqués, la papule peut être plus importante (10 mm), et peut s'accompagner dans quelques cas d'un malaise et d'un état fébrile. Les réactions locales ne nécessitent en général aucune intervention spécifique.

Les réactions systémiques peuvent aller d'une atteinte cutanée jusqu'au choc anaphylactique. Ces réactions peuvent survenir rapidement dans l'heure qui suit la piqûre et jusqu'à 24 heures. Ces réactions médiées par IgE sont classées en quatre stades suivant la classification de H. L Müller

Tableau II : Classification des réactions anaphylactiques suite à une piqûre d'hyménoptères selon H. L. Müller (34)

Stade	Symptômes
I	Urticaire généralisé, prurit, malaise, anxiété
II	Angioedème, oppression thoracique, vertiges, symptômes digestifs (nausée, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales) : avec ou sans les symptômes du stade précédent
III	Dyspnée, sibilances, stridor, dysphagie dysarthrie, dysphonie, faiblesse, confusion, sensation de mort imminente : avec ou sans les symptômes des stades précédents
IV	Hypotension, état de choc, perte de connaissance, perte de selles/urines, cyanose : avec ou sans les symptômes des stades précédents

Parmi les hyménoptères responsables d'allergies on retrouve : les abeilles, les guêpes, les fourmis ainsi que les frelons et les bourdons.

Dans nos régions, les réactions anaphylactiques aux venins d'hyménoptères sont essentiellement dues aux piqûres de guêpes et d'abeilles. (34)

Ces réactions sont rares chez le jeune enfant et sont dépendantes de la localisation géographique. (33) (4)

➤ Les médicaments

Les principaux médicaments responsables de réactions allergiques sont les antibiotiques et plus particulièrement les bêta-lactamines du fait de leur importante utilisation, suivis par les anti-inflammatoires non stéroïdiens puis les curares.

Les médicaments peuvent être responsables de réaction allergiques immédiate ou non. En cas de lien établi entre un médicament et une réaction allergique, il est important de le signaler à tout professionnel de santé. (33) (4)

3. Allergènes des acariens

Les acariens domestiques sont responsables de la production de nombreux allergènes, c'est à dire des antigènes qui sont capables d'induire des réactions d'hypersensibilités immédiates.

Les principaux allergènes domestiques impliqués dans l'asthme allergique sont les allergènes des acariens de poussière et les moisissures qui cohabitent dans les logements. (19)

Les allergènes des acariens sont des protéases de masse moléculaire comprise entre 11 et 190 kDa ainsi que des enzymes tels que les cystéine-protéases, les trypsines et chymotrypsines, les amylases, les collagénases ou les chitinases. Ces enzymes protéolytiques nécessaires à la dégradation et à la digestion des squames humaines sont issues des cellules bordantes de l'intestin moyen, des sécrétions salivaires, des débris du corps, de la cuticule. Les allergènes sont responsables des différents symptômes de la réaction allergique et asthmatique, notamment les enzymes qui entraînent une inflammation de l'épithélium respiratoire induisant une augmentation de la perméabilité épithéliale aux allergènes. (20) (23)

Cependant, toutes les protéines ne sont pas des allergènes, on compte uniquement 5% des familles protéiques contenant des allergènes prouvés. Grace aux techniques d'immunochimie et notamment l'immuno-empreinte, des séquences protéiques liées aux IgE chez les patients « allergiques aux acariens » ont pu être mises en évidence. On parle d'allergène majeur quand un épitope est reconnu par des IgE présents chez plus de 50% des patients allergiques. A contrario, un allergène est dit mineur quand moins de 50% des patients allergiques présentent des IgE spécifiques. Une même source d'allergène peut contenir à la fois des allergènes majeurs et mineurs. (35)

Les allergènes des réactions d'hypersensibilités immédiates liées aux acariens sont classés parmi les pneumallergènes ou aéro-allergènes car ils pénètrent dans l'organisme par l'intermédiaire des voies aériennes et respiratoires. Les allergènes induisent la libération de médiateurs pro-inflammatoires et majorent la production de récepteurs des chimiokines qui induisent le recrutement de cellules dendritiques. L'activité pro-inflammatoire est liée à l'activation des PAR (protéase-activated-receptors) de type 2 qui est surexprimée au niveau de l'épithélium bronchique des patients asthmatiques. (20)

Chaque jour en moyenne 20 à 40 particules fécales sont excrétées par les acariens. Ces allergènes vont ensuite s'accumuler dans la poussière. Les particules fécales ont une taille importante de l'ordre de 10 à 30 μm de diamètre, contrairement aux allergènes d'origine animale dont la taille est de 5 μm de diamètre ce qui leur permet une suspension prolongée dans l'atmosphère. De ce fait les allergènes issus des acariens ne sont dispersés qu'à la suite de manipulations ou d'activités ménagères et la durée de leur dispersion dans l'air est limitée à quelques minutes. (15)

Les allergènes des acariens sont classés dans vingt-quatre groupes différents selon leurs caractéristiques biochimiques, leur poids moléculaire ainsi que leur capacité de fixation aux IgE. Les allergènes appartenant aux groupes un et deux sont les plus représentés et sont essentiellement issu du système digestif et plus principalement de l'intestin moyen. En effet, 80% des personnes allergiques aux acariens présentent des IgE se fixant sur les allergènes de ces deux groupes. Actuellement on dénombre 21 groupes d'allergènes recombinants.

Tableau III : principaux caractères des allergènes retrouvés dans les dix premiers groupes des acaraiens pyroglyphides (12)

Groupes	Allergènes	PM	Fonction biologique
1	Der p 1, Der f 1	25–40	Cystines protéases(enzymes <i>papain-like</i>)
2	Der p 2, Der f 2	14–18	
3	Der p 3, Der f 3	30	<i>Trypsine-like</i>
4	Der p 4, Eur m 4	60	Amylases (alpha-amyladse)
5	Der p 5, Blo t 5	15	?
6	Der p 6, Der f 6	25	Chymotrypsine
7	Der f 7	22	?
8	Der p 8	Polypeptide	Glutathion-S- transférase
9	Der p 9	28	Sérine protéase collagénolytique
10	Der p 10, Der f 10, Blo t 10		Tropomyosine ^a

Cette identification du profil de sensibilisation permet chez les enfants comme que chez les adultes de prédire la symptomatologie future. En effet, des études ont montré que les personnes allergiques présentant une sensibilité contre les allergènes des acariens du groupe un ou deux avaient un risque plus élevé de développer un asthme et que ce risque était d'autant plus important si la personne présentait une double sensibilisation aux allergènes des groupes 1 et 2. (36)

Il est fréquent de retrouver chez une personne allergique aux acariens une réactivité cutanée et sérique positive pour les blattes, les crustacés ainsi que pour les gastéropodes (escargots, bulots, limpets). En effet, on parle de réaction allergique croisée dans ce cas. (37)

La connaissance de la structure moléculaire des allergènes d'acariens a permis de mettre en évidence les allergies croisées qui sont le reflet d'une homologie de structure moléculaire entre ces allergènes. La tropomyosine est la molécule commune à ces quatre substances allergisantes.

Chez les patients allergiques aux escargots une sensibilisation ou une allergie aux acariens est présente dans 8 à 17% des cas. D'après plusieurs études, l'apparition d'une réaction allergique aux escargots serait précédée par la mise en place d'une immunothérapie spécifique aux acariens. De ce fait une immunothérapie aux acariens est contre-indiquée chez les individus allergiques aux escargots. (38) Ces réactions croisées sont rarement violentes et sont souvent à type d'asthme. (39)

III. Mécanismes immunologiques

L'hypersensibilité immunologique allergique (HSIA) également appelée allergie repose sur des mécanismes immunologiques qui dépendent des récepteurs de l'immunité adaptative que sont les *B-cell receptor* (BCR) ou *T-cell receptor* (TCR). Ce type de réaction est à opposer à l'hypersensibilité immunologique non allergique (HSINA) qui repose sur un mécanisme dépendant de l'immunité innée non spécifique d'antigène. L'hypersensibilité non immunologique (HSNI) implique des mécanismes toxiques, pharmacologiques ou enzymatiques. Il est cependant difficile de faire cliniquement la différence entre ces différents types d'hypersensibilités. (40)

Cette réaction d'hypersensibilité résulte d'une réponse immunitaire excessive et indésirable vis-à-vis d'un antigène. Les symptômes résultant de la réaction allergique sont multiples et non spécifiques mais ils sont reproductibles systématiquement après chaque nouvelle

exposition à l'allergène. Ces symptômes n'apparaissent qu'après une première exposition asymptomatique de l'individu à l'allergène, cette phase est alors appelée phase d'immunisation ou de sensibilisation. (16)

La réaction allergique résulte de l'association entre des facteurs génétiques, des facteurs environnementaux tel que le type d'habitation (les maisons modernes favorisent la sensibilité aux acariens) ainsi que des facteurs en lien avec l'allergène en lui même.

1. Classification de Gell et Coombs

La classification de Gell et Coombs a été créée en 1963 par deux immunologistes. Elle permet de différencier les quatre types d'allergies responsables des symptômes cliniques.

Type	I	II	III	IV
	Immédiate	Semi-retardée	Semi-retardée	Retardée
Délais	Moins de 30 minutes	5 – 8 heures	8 – 16 heures	24 à 48 heures
Effecteurs	IgE spécifiques	IgG, IgM	IgG, IgM	Lymphocytes T
Médiateurs	Histamine Leucotriène	Complément ADCC	Complément	Cytokines
Cellules	Monocytes, polynucléaires basophiles	phagocyte	Phagocyte	Lymphocytes Macrophage
Manifestation clinique	Réaction locale ou Anaphylaxie systémique, bronchospasmes	Réactions transfusionnelles, Anémie hémolytiques auto- immunes	Maladie sérique, Urticaire, réaction d'Arthus	Dermatite de contact, test à la tuberculine, rejet de greffe

En règle générale, les allergies médiées par les IgE c'est à dire de type I sont responsables de symptômes aigus, les symptômes apparaissent dans les minutes suivant l'exposition. Dans le cas des hypersensibilités non-IgE dépendantes, les symptômes sont semi retardés pour les allergies de type III ou retardés pour les allergies de type IV après exposition à l'allergène (35)

Ici ne seront traitées que les hypersensibilités immédiates de type I, qui sont mises en cause dans l'allergie aux acariens.

2. Réaction immunologique

La réaction allergique aux acariens est une hypersensibilité de type I, c'est à dire une hypersensibilité immédiate. Les réactions d'hypersensibilités immédiates surviennent chez les individus ayant un terrain atopique, c'est à dire un terrain génétiquement prédisposé.

Il s'agit d'une production exagérée d'IgE face à l'exposition aux allergènes de l'environnement. Suite à l'activation IgE-dépendante des mastocytes, ces derniers libèrent des médiateurs vaso-actifs et constricteurs des fibres musculaires lisses à l'origine des symptômes de la phase précoce de la réaction allergique. La phase tardive de la réaction allergique de type I est responsable d'une réaction inflammatoire des organes et tissus cibles. (41)

Les personnes souffrant de réactions d'hypersensibilités immédiates dépendantes des IgE sont appelées « patients atopiques ».

Les hypersensibilités immédiates peuvent toucher différents tissus avec des degrés différents suivant les personnes. La principale expression clinique de l'allergie aux acariens, sont des symptômes de types rhinite ou une atteinte respiratoire de type asthmatique.

Ce type de réaction décrit deux phases successives, à savoir une phase de sensibilisation suivie d'une deuxième phase dite effectrice.

La réaction d'hypersensibilité commence par l'activation des cellules th2 et des Tfh (T auxiliaires folliculaires) qui sécrètent l'IL-4, stimulant la production IgE en réponse à un contact avec un antigène. Les IgE se lient ensuite sur le récepteur Fc des mastocytes. Suite à un second contact avec l'allergène, la fixation de l'antigène au niveau de l'IgE entraîne la dégranulation des mastocytes et la libération des médiateurs, provoquant une augmentation de la perméabilité vasculaire ainsi que la contraction des muscles lisses à l'origine des symptômes de la réaction allergique.

Ces symptômes apparaissent dans les minutes qui suivent la réintroduction de l'allergène chez une personne préalablement sensibilisée, d'où son nom d'hypersensibilité immédiate.

D'autres médiateurs libérés par les mastocytes, les cytokines, sont responsables de la phase tardive de la réaction. En effet pendant plusieurs heures, des neutrophiles et des éosinophiles sont recrutés dans les différents sites de la réaction. L'hypersensibilité immédiate provoque une fuite vasculaire et des sécrétions muqueuses qui sont souvent suivies d'une inflammation. Suite à ces crises répétées cette réaction tardive est à l'origine des lésions tissulaires.

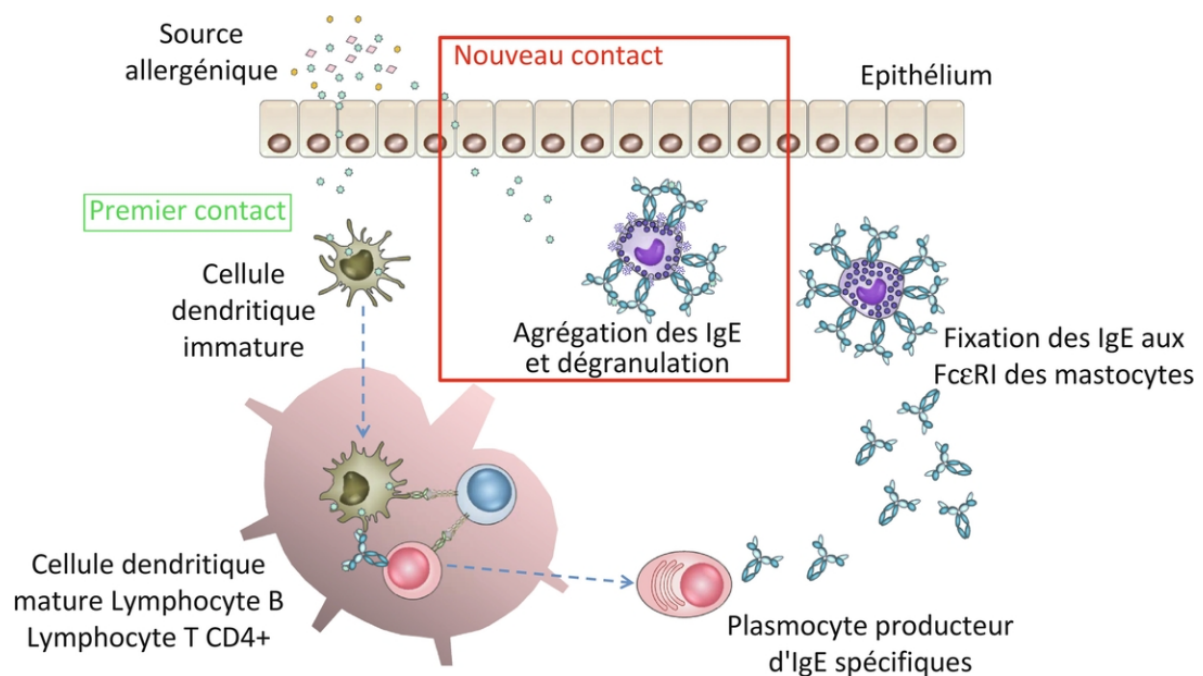


Figure 7 : Les deux phases de la réaction allergique (16)

1. Phase de sensibilisation

Cette phase de sensibilisation survient dès le premier contact avec l'allergène, il s'agit d'une réaction immunitaire classique. Cette première phase est asymptomatique, c'est à dire que le sujet ne présente pas de signe clinique.

➤ Présentation de l'allergène

Les tissus en contact avec l'extérieur tels que les muqueuses respiratoires ou la peau constituent l'interface entre l'environnement et le système immunitaire, ce qui leur confère une fonction de défense anti-infectieuse ainsi qu'une fonction de maintien de la tolérance vis-à-vis des antigènes environnementaux.

Les cellules dendritiques présentes au niveau de ces tissus ont une action phagocytaire vis-à-vis de ces allergènes. Après la phagocytose, ces cellules dendritiques migrent vers les ganglions lymphatiques locorégionaux où elles vont achever leur maturation. De ce fait, les cellules dendritiques induisent une réponse immunitaire cellulaire par interaction avec les lymphocytes T ainsi qu'une réponse B spécifique.

➤ Différenciation cellulaire Th2

Dans ce type d'hypersensibilité, il existe une production préférentielle des IgE par les plasmocytes B suite à un environnement particulier en cytokines. Cet environnement riche en IL-4, IL-5 et IL-13 (hyperpolarisation Th2), pauvre en IL-10 et TGF bêta et déficitaire en IL-12 et en Interféron gamma (Défaut de polarisation Th1) est à l'origine de l'augmentation du nombre de mastocytes, de polynucléaires basophiles et éosinophile dans les tissus et le sang. Ces dernières possèdent de nombreux récepteurs aux IgE à leur surface.

➤ Production des IgE

Les IgE produites sont retrouvées à l'état libre dans le sang et les tissus ou fixées à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles et éosinophiles. La concentration plasmatique en IgE est d'environ 10^{-9} molaire. Ces IgE se fixent aux cellules par l'intermédiaire de leur fragment constant Fc à la sous unité alpha du récepteur de forte affinité pour les IgE FcεRI, en laissant la région Fab libre pour la reconnaissance de l'allergène correspondant.

Les IgE ne persistent que quelques jours sous forme libre dans le sang circulant mais peuvent persister plusieurs mois à la surface des cellules.

Il existe un second récepteur pour les IgE. Il s'agit du récepteur FcεRII ou CD23 qui présente une faible affinité pour les IgE. Ces récepteurs à faible affinité ne se lient aux IgE que quand ces derniers sont couplés à leur allergène c'est à dire lorsque les IgE sont engagés dans des complexes immuns IgE-allergène. Malgré une faible affinité, l'expression cellulaire de ces récepteurs est très large, d'où un rôle important de ces récepteurs dans la réaction d'hypersensibilité.

La phase de sensibilisation aboutit donc à la production d'IgE spécifique de l'allergène donné. Cette phase peut durer quelques semaines à quelques années, peut intervenir dès le premier contact avec l'allergène ou plusieurs années après le premier contact, par rupture de la tolérance naturelle.

Chez les personnes non atopiques, les mastocytes portent à leur surface des IgE de spécificité variée, de ce fait de nombreux antigènes peuvent déclencher de faibles réponses, cependant la quantité d'IgE n'est pas suffisante pour causer une réaction d'hypersensibilité immédiate. (42)

2. Phase effectrice

Cette phase également nommée phase révélatrice clinique intervient lors du deuxième contact entre l'allergène et le sujet sensibilisé. Dans cette étape l'allergène se fixe aux IgE spécifiques présents à la surface des mastocytes ou des polynucléaires basophiles, ce qui entraîne une cascade d'activation intra-cellulaire ayant pour conséquence la libération du contenu des granules sécrétoires des mastocytes ou des polynucléaires basophiles.

La libération du contenu de ces granules est à l'origine des symptômes de l'allergie. Cette phase est donc cliniquement symptomatique.

➤ Les principaux effecteurs cellulaires : les mastocytes et polynucléaires basophiles

Cette phase effectrice met en jeux principalement les IgE et les mastocytes et dans certains cas les polynucléaires basophiles. Les mastocytes sont présents dans tous les tissus conjonctifs et notamment sous les épithéliums proches des vaisseaux sanguins.

Cette phase survient après la phase de sensibilisation en cas de nouveau contact avec l'allergène suite à la reconnaissance du même allergène par les IgE fixés sur les FcεRI à la surface des mastocytes ou des polynucléaires basophiles, ce qui conduit à une activation en cascade de ces cellules.

Afin de permettre cette activation, l'allergène doit être divalent ou multivalent de façon à permettre un phénomène de « pontage » ou agrégation des IgE par l'allergène. L'agrégation de quelques dizaines de molécules de FcεRI par les allergènes induit un signal transmis et amplifié par les sous-unités du récepteur du fragment constant des IgE (FcεRI).

Le FcεRI se trouve à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles. Il est sous forme d'un tétramère composé d'une chaîne alpha, d'une chaîne bêta et de deux chaînes gamma et présente des motifs ITAM (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif) qui est couplé aux tyrosine-kinase lyn et syk.

Une fois amplifié, le signal provoque la migration des granules sécrétoires au niveau de la membrane plasmique ainsi que l'exocytose du contenu granulaire dans le milieu extracellulaire. Ce phénomène d'exocytose des mastocytes est rapide et brutal.

Des phénomènes de fusion des granules entraînent la formation de canaux qui permettent au contenu granulaire de cheminer jusqu'à la membrane plasmique par l'intermédiaire des granules ayant déjà fusionnés avec la membrane plasmique.

Ce type de réaction d'hypersensibilité est caractérisé de « réaction immédiate » car le phénomène d'exocytose atteint son maximum 15 minutes après le contact avec l'allergène.

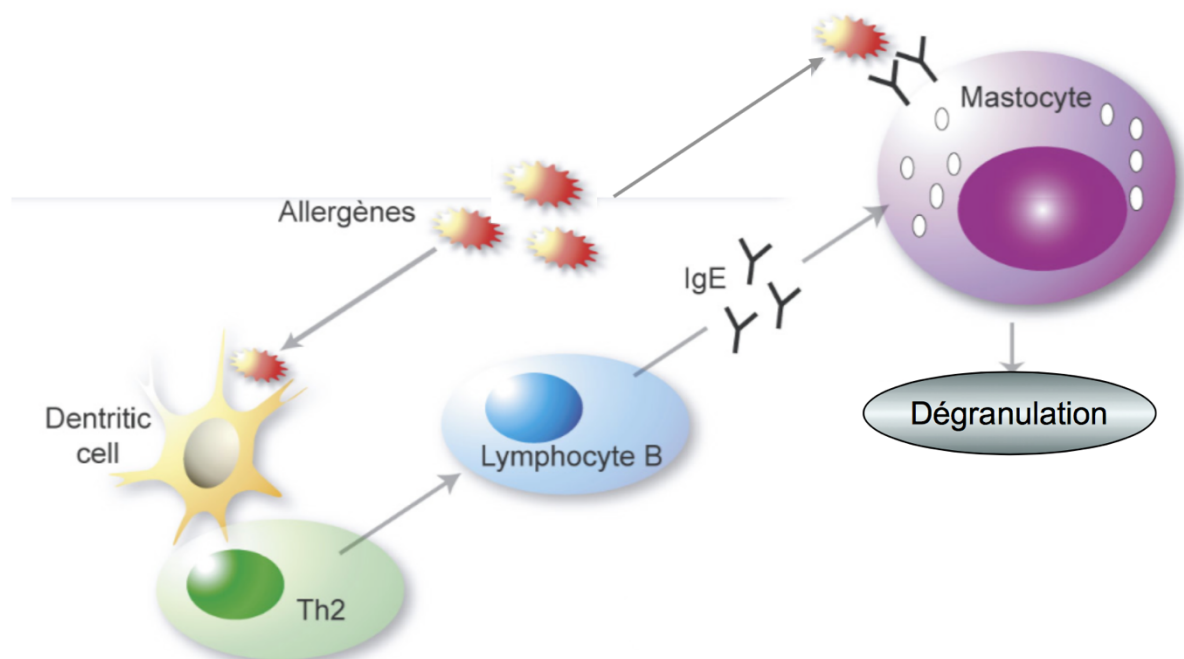


Figure 8 : Activation des mastocytes et libération de médiateurs (43)

➤ Rôle des mastocytes dans la phase effectrice

Deux types de mastocytes sont présents dans la réaction d'hypersensibilité immédiate :

- Les mastocytes T sont situés principalement dans les muqueuses et contiennent dans leur granulation la tryptase.
- Les mastocytes TC sont localisés au niveau des sous-muqueuses et de la peau, leurs granulations contiennent la typtase ainsi que la chymase.

➤ Les médiateurs de l'hypersensibilité immédiate

Dans cette seconde phase appelée phase effectrice, la fixation de l'allergène aux IgE présents sur les mastocytes déclenche des signaux biochimiques à partir de la chaîne de transduction des signaux du récepteur FcεRI. Ces signaux provoquent une activation en cascade des mastocytes ainsi que l'exocytose mastocytaire. (42)

Médiateurs primaires préformés

Ces médiateurs interviennent durant la phase précoce de la réaction allergique et sont à l'origine des symptômes immédiats qui peuvent être potentiellement très sévères. Ces médiateurs sont issus de la dégranulation des mastocytes et favorisent le phénomène inflammatoire par augmentation de la perméabilité vasculaire.

Ces principaux médiateurs sont les amines vasoactives, les protéases ainsi que des facteurs chimiotactiques pour les polynucléaires.

La principale amine vasoactive est l'histamine, elle est responsable de l'augmentation de la perméabilité vasculaire ainsi que de la vasodilatation et une augmentation de la contraction des muscles lisses.

Trois protéases interviennent dans les mécanismes allergiques, à savoir : la tryptase, la nosynthase et la bêta-hexosaminidase ; elles sont à l'origine du phénomène inflammatoire, de la dégradation tissulaire locale ainsi que de l'augmentation de la sécrétion du mucus bronchique.

Ces médiateurs sont à l'origine de nombreuses manifestations cliniques comme l'urticaire, les bronchospasmes ou les œdèmes.

Médiateurs secondaires

Les médiateurs secondaires interviennent lors de la phase retardée de la réaction allergique, de l'inflammation chronique et du remodelage tissulaire. Ces médiateurs entraînent des lésions anatomiques irréversibles et auto-entretenu. En effet, il s'agit de médiateurs lipidiques, qui sont libérés lors de la dégranulation ou par resynthèse protéique.

Ces médiateurs secondaires sont des agents broncho-constricteurs, algogènes ou pro-inflammatoires.

Ces médiateurs lipidiques sont synthétisés et relargués six heures après la dégranulation des mastocytes. Puis une seconde vague de médiateurs contenant principalement des cytokines et des facteurs de croissance est mesurée douze à vingt-quatre heures après la première.

Les principaux médiateurs retrouvés sont :

- Le facteur d'activation plaquettaire : responsable de la bronchoconstriction
- Les leucotriènes et la bradykinine : Favorisent la contraction des muscles lisses et la perméabilité vasculaire.
- Les prostaglandines : responsables de la vasodilatation et d'une contraction des muscles lisses.
- Les cytokines pro-inflammatoires qui provoquent une anaphylaxie systémique : TNF, IL-1, IL-6.
- Les cytokines favorisant le recrutement et l'activation des PNE : IL-5.
- Les interleukines induisant la différenciation des lymphocytes Th0 en lymphocytes Th2 : IL-10, IL-4, IL-13
- Facteurs de croissance : Stem Cell Factor (mastocytes), GM – CSF (cellules myéloïdes) (44)

3. Stratégie diagnostique

L'interrogatoire ainsi que les tests cutanés et biologiques sont les trois examens essentiels pour poser le diagnostic d'hypersensibilité allergique. L'allergie aux acariens est recherchée quand les symptômes de l'allergie, l'asthme et la rhinite allergique sont exacerbés la nuit et lors d'une activité ménagère.

➤ Interrogatoire : Orientation

L'interrogatoire est un élément incontournable du diagnostic d'allergie, il doit revenir sur les circonstances de la survenue de la réaction, la saison, les différents types de symptômes et leur délai de survenue ainsi que sur la prise de traitements antérieurs. Les antécédents familiaux au premier degré sont également pris en compte dans l'établissement du diagnostic de l'hypersensibilité. En effet, des antécédents familiaux d'allergies chez un parent au premier degré est synonyme de terrain génétiquement prédisposé, cependant cette absence d'antécédent ne permet pas d'éliminer le diagnostic d'allergie.

Ces différents paramètres anamnestiques et cliniques sont recueillis au moyen de questionnaires.

L'interrogatoire a pour but de faire le lien entre les symptômes observés et l'exposition à un allergène. Si l'interrogatoire ne permet pas de mettre en évidence cette relation, il sera demandé au patient de faire une liste référençant les différentes expositions environnementales liées à la région d'habitation, l'habitat, au métier, aux loisirs et aux consommations alimentaires, au cours des vingt quatre heures précédant la symptomatologie.

Dans le cas des allergies aux acariens (réaction allergique de type I médiée par les IgE) les symptômes apparaissent avec l'allergène dans un délai court et sans effet dose. (1)

Suite à l'interrogatoire, des examens cliniques et biologiques complémentaires peuvent être réalisés.

➤ Test cutané = Prick-test

Les examens cliniques sont des tests cutanés qui visent à provoquer localement une réaction de sensibilisation vis-à-vis de l'allergène. Une réaction positive des tests cutanés met en évidence une réaction d'hypersensibilité à l'allergène mais pas forcément une allergie. Le diagnostic d'allergie est posé uniquement si une symptomatologie est concordante avec les résultats du test.

Le prick-test est indiqué dans les réactions d'hypersensibilités immédiates comme l'asthme ou les rhino-conjonctivites qui peuvent être causés par les acariens mais également dans les eczémas ou les symptômes digestifs. Cette technique a été rapportée pour la première fois en 1924 par Lewis et Grant pour les pneumallergènes puis développée dans les années 1970 par Pepys. (45)

Dans ce test cutané, une goutte de la solution allergénique est déposée à même la peau puis sera introduite au niveau du derme à l'aide d'une aiguille stérile. La mise en contact au niveau du derme de l'allergène et des IgE fixés aux mastocytes entraînera la libération de médiateurs tel que l'histamine provoquant une papule ou une rougeur cutanée. (46)

Cet examen cutané peut être réalisé sur l'avant-bras en position de supination ou sur le dos, sur une peau saine avec une distance minimale de deux à trois centimètres entre deux allergènes recherchés. La zone choisie est préalablement nettoyée avant la réalisation du test. (45)

Pour réaliser cet examen, deux solutions témoins sont utilisées, à savoir une solution témoin positif contenant du chlorhydrate d'histamine à une concentration de 10 mg/ml ou une solution de phosphate de codéine à 9%, ainsi qu'un témoin négatif contenant uniquement du sérum physiologique. Afin de tester la sensibilité du patient au pneumallergène, des solutions standardisées sont utilisées.

Sur la face antérieure de l'avant-bras les sites d'applications sont marqués à l'aide d'un stylo avec l'abréviation de l'allergène testé. Une goutte de chaque solution allergénique testée ainsi que le témoin négatif et le témoin positif sont déposés en regard du repère correspondant sur l'avant-bras. (Figure 9) (46)



Figure 9 : préparation de l'avant-bras avec les solutions allergéniques (46)

Une aiguille hypodermique stérile ou une lancette à usage unique pour prick-test est alors introduite avec une inclinaison de 45° à une profondeur de 1 millimètre afin de soulever la peau et d'introduire la solution au niveau sous-cutané (Figure 10). L'excédant des solutions allergéniques est éliminé à l'aide d'un mouchoir en papier.

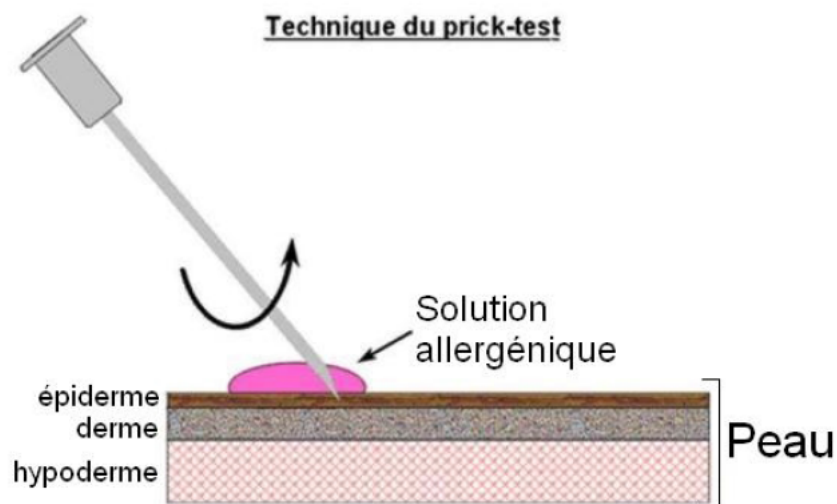


Figure 10 : Technique du Prick-Test (47)

L'interprétation des résultats du prick-test est réalisée 15 à 20 minutes après la pose du test. Il s'agit d'une évaluation semi-quantitative qui est basée sur le diamètre moyen de la papule (Figure 11). Un test est considéré comme positif si la papule érythémateuse présente un diamètre supérieur à trois millimètres ou d'un diamètre supérieur à la moitié du témoin positif. La papule issue du témoin positif doit avoir un diamètre de 3 millimètres minimum. (47)

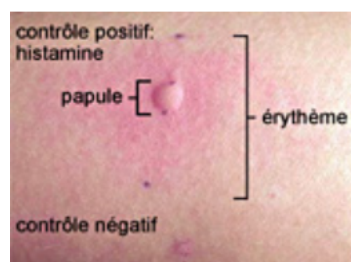


Figure 11 : Détermination du diamètre de la papule et de l'érythème (48)

Les avantages du prick-test sont multiples, notamment de par sa simplicité et sa rapidité de réalisation mais également de par la multiplicité des substances testées. De plus, il s'agit d'un test sensible et spécifique car la valeur prédictive négative de ce test est de 87%. (46)

Il est nécessaire cependant d'arrêter tout traitement anti-histaminique durant cinq à sept jours (suivant l'anti-histaminique considéré) avant le test ainsi que les corticoïdes à forte dose afin de ne pas fausser la lecture des résultats du test. Les β -bloquants doivent être, avec l'accord du médecin, arrêtés quarante huit heures avant la réalisation du test car ils risquent de diminuer, en cas de choc anaphylactique, l'efficacité de l'adrénaline.

Bien que des effets indésirables comme les chocs anaphylactiques soient rarissimes avec ces tests cutanés, il est nécessaire de faire ces tests en présence d'un médecin ou d'une infirmière. De plus, une évaluation du bénéfice risque doit être réalisée au préalable chez les patients présentant une réaction clinique sévère ou souffrant de pathologies cardiovasculaires, respiratoires ou étant traités par des bêta-bloquants.

On ne note pas de différence significative en terme de positivité en fonction du sexe, cependant une différence est mise en évidence en fonction de l'âge. Les enfants seraient moins réactifs aux tests cutanés que les adultes. Néanmoins des tests cutanés peuvent être réalisés à n'importe quel âge, dès les premiers mois de vie du nourrisson, dès lors que la peau réagit aux témoins positifs.

Le prick test, associé à une symptomatologie évocatrice de l'allergie aux acariens permet à lui seul de poser le diagnostic d'hypersensibilité aux acariens ; cependant l'exploration biologique peut être envisagée dans le cas où le rôle des acariens n'est pas formellement démontré. (1)

➤ Tests biologiques

En cas de test de dépistage positif, des tests sanguins d'identification d'allergènes pourront être réalisés par le dosage des IgE spécifiques d'une source allergénique donnée. Dans le cas des allergies aux acariens, un dosage des IgE contre les sources naturelles de *D. pteronyssinus* et de *D. farinae* peuvent être réalisés.

Ce dosage permet de confirmer la présence d'une allergie aux acariens suite à une symptomatologie évocatrice et un prick test positif, d'autant plus que ce test présente une spécificité ainsi qu'une sensibilité supérieure à 80 – 90% et que le taux de faux négatifs est rare.

Un résultat est dit positif quand le taux d'IgE est strictement supérieur à 0,1 kUA/L. Ce taux peut varier entre 0,1 et des valeurs supérieures à 100 kUA/L. Le risque d'allergie est proportionnel au taux IgE, cependant ce taux n'est pas proportionnel au risque de gravité.

Ces tests sanguins peuvent être réalisés à tout âge et ne présentent pas d'interaction avec les traitements notamment les anti-histaminiques.

Ces tests biologiques sont essentiellement utilisés en complément des données cliniques et des données recueillies lors de l'interrogatoire ; ils permettent de confirmer ou d'exclure l'étiologie allergique. De par leur valeur prédictive négative proche de 90%, ces tests permettent d'éviter des traitements par anti-histaminiques ou des mesures d'évictions strictes inutiles et inefficaces.

La mesure des IgE totales consiste à vérifier la concentration de tous les IgE sans en connaître leur spécificité. Le dosage des IgE sérique total n'est pas nécessaire au dépistage de l'allergie, cependant ce dosage présente un intérêt dans les poly sensibilisations, la dermatite atopique et chez les enfants de moins de 3 ans chez qui une maladie atopique sans orientation étiologique est suspectée. De plus, il s'agit d'un dosage peu spécifique. En effet près de 20% des sujets sains présentent un taux d'IgE élevé et 50% des patients allergiques présentent des taux normaux d'IgE totaux.

La recherche des IgE spécifiques est un examen complémentaire qui n'est pas réalisé systématiquement et qui ne peut être réalisé en première intention. Il l'est en cas de discordance entre les symptômes cliniques et les résultats des tests cutanés mais également quand il s'agit d'allergènes rares qui ne sont pas disponibles en test cutané ou lorsque que les tests cutanés sont irréalisables ou ininterprétables (patient sous antihistaminiques).

La recherche d'IgE spécifique peut également se faire par l'intermédiaire de mélanges d'allergènes groupés. Ces tests permettent de tester de manière globale un panel de pneumallergènes, ils apporteront un résultat global pour un groupe d'allergène qui sera positif ou négatif. ImmunoCAP® Phadiatop est utilisé dans le dépistage des allergies aux pneumallergènes courants comme les acariens, pollens, moisissures et animaux. De nombreux autres tests de dosage des IgE spécifiques sont commercialisés pour les pneumallergènes comme Alatop, Stallertest. Si le test s'avère positif, il devra être complété par la recherche d'IgE spécifiques vis-à-vis d'un allergène particulier. (49)

➤ Test d'orientation

Le test CLA 30 est un test d'orientation in vitro indispensable au médecin généraliste qui permet, en plus de l'interrogatoire, d'orienter le patient vers une consultation d'allergologie. (50)

Le kit CLA est une méthode de dosage semi-quantitative des IgE spécifiques d'allergènes dans le sérum humain. Ce test permet la détermination simultanée d'un grand nombre d'allergènes spécifiques. (51)

En effet, il permet de cibler les pneumallergènes séparément des trophallergènes ou les deux en même temps. Ce test permet de tester jusqu'à 30 allergènes simultanément. (52)

Le sérum du patient est placé en incubation dans la cuve de dosage contenant des fils de celluloses sur lesquels un allergène spécifique ou un mélange d'allergènes est fixé de manière covalente. Durant cette incubation, les IgE spécifiques des allergènes contenus dans le sérum du patient se fixent aux allergènes présents sur les fils de cellulose. La cuve est ensuite lavée par une solution tampon afin d'éliminer tous les composants non liés du sérum.

Dans un second temps, des anticorps anti-IgE couplés à une enzyme sont introduits dans la cuve de dosage et vont se fixer sur les IgE du sérum. La cuve est ensuite de nouveau lavée et remplie d'une solution photo réactive qui réagit avec les anticorps couplés à l'enzyme afin de produire une réaction de chimioluminescence dont l'intensité est mesurée par un luminomètre. Cette quantité de lumière émise est corrélée à la quantité d'IgE spécifiques présents dans le sérum du patient. (51)

➤ Autres tests

D'autres tests comme les tests de provocations conjonctivaux, nasaux ou bronchiques peuvent être réalisés, ils sont cependant plus risqués et nécessitent d'être réalisés dans des centres spécialisés.

Les tests de provocation conjonctivaux (TPC) ont été décrits par Abelson en 1990, ils sont réalisés par un ophtalmologiste qui instille dans l'œil droit, tous les quarts d'heure, une goutte de 40µL contenant l'extrait allergénique. Le témoin négatif est une goutte de sérum physiologique instillé dans l'œil gauche. Un examen est réalisé quinze minutes avant et après l'installation de chaque goutte, à la lampe à fente.

Cette examen permet d'établir un score qui sera positif si le score cumulé a doublé par rapport au score basal ou s'il atteint le score de 5. Cependant un patient présentant une pathologie allergique non équilibrée ne pourra prétendre à ce type de test. (53)

➤ Détection des acariens dans l'environnement

La détection des acariens dans l'environnement repose sur des tests domestiques dont Acares test® et ACARITest®, qui sont disponibles en France. Ces tests permettent d'apprécier la concentration de la charge allergénique en acariens présente dans les poussières de maisons à partir de poussières recueillies dans l'habitat grâce au recueil par l'aspirateur.

L'Acares test® repose sur des méthodes colorimétriques semi-quantitatives visant à détecter la guanine (produit final du métabolisme azoté des acariens) présente dans les déjections d'acariens. Les résultats du test sont répartis en quatre classes, la classe 0 représente une très faible concentration et les classes 2 et 3 qui sont synonymes d'une forte concentration en allergènes. (20)

L'ACARITest® est un test immuno-chromatographique semi quantitatif basé sur la recherche des protéines Der p1 et Der f1. (54)

Ces deux tests permettent d'apprécier la quantité d'acariens présente dans l'environnement au niveau des moquettes, des tapis ou des matelas dans le but de mettre en place des mesures d'éviction des acariens. Dans le cas où le test est négatif, il est important de le renouveler au bout de trois à six mois afin de vérifier l'absence de colonisation du milieu. Si le test est positif, il faudra prendre des mesures au niveau de l'environnement afin de réduire au maximum la concentration d'acariens, comme supprimer les moquettes au profit de revêtements lavables (vinyle, carrelages ...) ou envelopper le sommier dans un revêtement en plastique.

4. Evolution de l'allergie

Les symptômes de la réaction allergique évoluent avec l'âge. Les premiers symptômes surviennent chez le nourrisson et se manifestent par des dermatites atopiques ou des allergies alimentaires. Les symptômes évoluent vers une symptomatologie pulmonaire à l'âge de 3 ou 4 ans, puis une rhinite ou conjonctivite allergique à partir de l'adolescence.

Certaines allergies peuvent se déclarer à l'adolescence ou à l'âge adulte sans symptôme préalable durant l'enfance. Dans certains cas, les symptômes cessent spontanément alors que dans d'autres cas ils persistent durant toute la vie. Dans les allergies respiratoires dues aux acariens, les symptômes persistent dans 30% des cas après l'adolescence, les

symptômes sont l'asthme, la rhinite allergique qui peut être associée à une conjonctivite allergique.

Il est important d'évaluer l'intensité de la symptomatologie. L'asthme est classé selon les critères du Global Initiative for Asthma et les symptômes de la rhinite allergique sont évalués selon les critères de l'Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma.

IV. Manifestations cliniques

La réaction allergique évolue en fonction de l'âge, elle s'inscrit dans un schéma dit de « marche allergique ». Les premiers symptômes apparaissent lors de la petite enfance et sont des symptômes gastro-intestinaux, ensuite apparaissent les dermatites atopiques, puis les symptômes de la sphère ORL avec la rhinite allergique et l'asthme. (55)

Les acariens présents dans la poussière de maison sont depuis 40 ans reconnus comme responsables de réactions allergiques et notamment de l'exacerbation des symptômes de l'asthme et de la rhinite allergique.

S'agissant d'un allergène aéroporté, les organes cibles de la manifestation allergique aux acariens sont la sphère oto-rhino-laryngée c'est à dire les yeux, le nez, les poumons et plus rarement la peau. Les symptômes qui en résultent sont donc une rhino-conjonctivite chronique perannuelle qui peut se compliquer d'un asthme bronchique et plus rarement une dermatite atopique. Cette sensibilisation apparaît et augmente avec l'âge.

Une étude de cohorte américaine met en évidence que les symptômes sont dépendants du niveau d'exposition à l'allergène. En effet, une exposition précoce et importante (plus de 10µg/g) à l'allergène d'acarien augmente le risque d'asthme chez les enfants alors qu'un niveau plus faible d'exposition (entre 2 et 10 µg/g) serait responsable d'un risque accru de rhinite allergique. (2)

En France, les acariens sont la deuxième source d'allergie respiratoire après les pollens et représentent près de la moitié des ces allergies. Ces micro-organismes sont responsables de 60 à 90% des asthmes de l'enfant. (56)

1. L'asthme d'origine allergique

➤ Définition

L'asthme allergique est une inflammation chronique des bronches qui résulte d'une hypersensibilisation à un aéroallergène comme les acariens. Un patient asthmatique sur deux est concerné par l'allergie aux acariens.

De nos jours, l'hypersensibilité aux acariens reste la première cause d'asthme bronchique mondiale. L'allergène majeur, reconnu par près de 90% des patients allergiques, est le peptide Der p2. Cette maladie est caractérisée par des crises, des sifflements respiratoires ainsi que des gênes respiratoires suite à l'inhalation des pneumallergènes. En effet après une exposition répétée à ces allergènes, on note une inflammation des voies aériennes ainsi qu'une constriction des bronches, ce qui provoque des crises d'asthme.

L'origine allergique de l'asthme est identifiée en cas de déclenchement brutal des symptômes simultanément à l'exposition aux allergènes. L'asthme est une maladie chronique qui est liée à une allergie dans près de 85% des cas. Les principaux allergènes responsables d'asthme, quel que soit l'âge, sont les acariens devant les pollens et les animaux. (Figure 12)

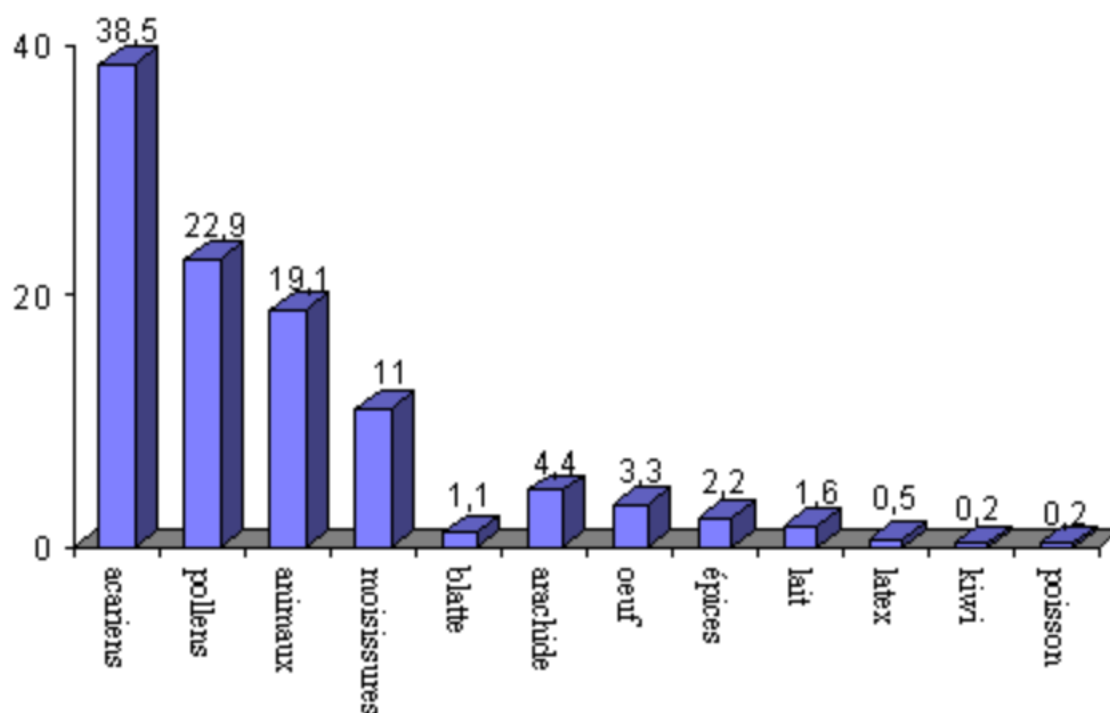


Figure 12 : Répartition des allergènes de l'asthme chez l'enfant en pourcentage (8)

➤ Epidémiologie

L'asthme est une pathologie fréquente puisque 300 millions de personnes dans le monde en souffrent. L'asthme est la pathologie chronique la plus fréquente chez les enfants, environ 7% des enfants âgés de quatre ans reçoivent un diagnostic d'asthme. (57) Cette pathologie est responsable de près de 250 000 décès par an dans le monde avec une inégalité de répartition dans les différents pays. En effet, d'après une étude ISAAC, la prévalence de l'asthme d'origine allergique a tendance à augmenter davantage dans les zones urbaines.

En Europe, l'asthme est diagnostiqué chez 30 millions d'enfants et d'adultes de moins de 45 ans et d'après des estimations ce chiffre pourrait passer à 100 millions supplémentaires d'ici 2015. (2) (Figure 13)

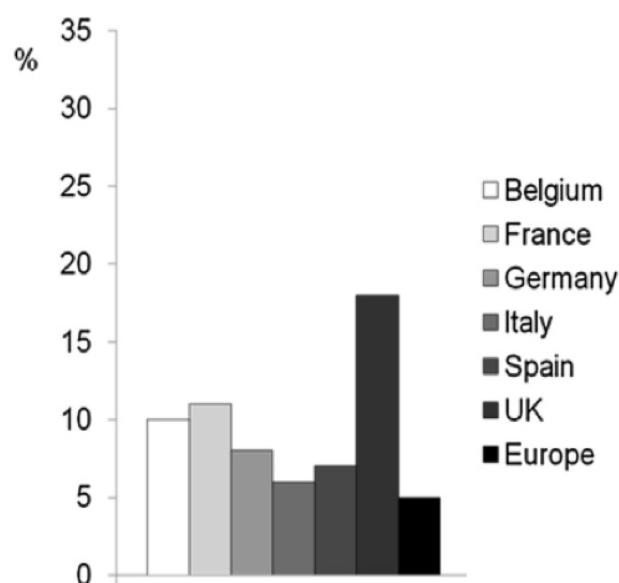


Figure 13 : Prévalence de l'asthme en Europe (2)

➤ Symptomatologie

Les différents symptômes retrouvés dans l'asthme allergique sont la toux sèche irritative, avec parfois une impression de serrement au niveau de la gorge, l'oppression thoracique avec une sensation d'étouffement, la dyspnée avec sifflements expiratoires ainsi que des difficultés à parler ou à respirer. Chez le nourrisson l'asthme se caractérise par des épisodes répétés de dyspnée sifflante expiratoire alors que chez l'enfant il peut se caractériser comme chez l'adulte par des crises d'asthme typique ou uniquement une toux nocturne. Les

symptômes sont avant tout retrouvés en fin de nuit et peuvent être exacerbés la journée en cas de forte exposition.

Des études épidémiologiques ont également montrés que la rhinite coexistait chez 70% des personnes asthmatiques. De plus cette rhinite allergique constitue un facteur de risque d'asthme. (2)

➤ Classification selon le rapport « Global Initiative for Asthma »

Depuis 2019, les lignes directives de classification de la sévérité de l'asthme selon la « Global Initiative for Asthma (GINA) » ont été modifiées. Actuellement la gravité de l'asthme est évaluée rétrospectivement en fonction des traitements minimums efficaces, nécessaires au contrôle des symptômes et de l'exacerbation de la pathologie. La gravité de l'asthme peut évoluer au fil des mois ou des années. La sévérité de l'asthme se définit par l'absence de symptomatologie sur plusieurs mois suite à la prise d'un traitement de fond.

L'asthme léger est caractérisé par un contrôle des symptômes par des traitements des paliers 1 et 2 c'est à dire des CSI à faible dose ou du Montelukast par voie orale.

Les traitements utilisés en palier 3 sont synonymes d'asthme modéré, alors que l'asthme nécessitant les médicaments des paliers 4 et 5 sont associés à un asthme sévère. (58)

L'asthme sévère est défini comme un asthme non contrôlé par des traitements par corticoïdes inhalés à dose moyenne ou forte en association avec un agoniste bêta-2 de longue durée d'action. Il correspond selon le rapport GINA aux stades quatre et cinq. Son diagnostic repose sur une évaluation rigoureuse, de 6 à 12 mois, par un pneumologue afin de différencier l'asthme difficile à traiter et l'asthme sévère. (59)

➤ Diagnostic

Le diagnostic de l'asthme chez le nourrisson et le jeune enfant repose sur les critères de Tabachnik et Levison à savoir au moins trois épisodes de dyspnée expiratoire sifflante ou wheezing, quel que soient le facteur déclenchant. Crowan et Guilbert ont également proposés un index de prédiction de l'asthme (IPA) modifié qui permet de faciliter le diagnostic d'asthme. Le diagnostic est positif dès lors que l'enfant à partir de trois ans présente un critère majeur ou deux critères mineurs. (Tableau IV) Un test positif est synonyme d'un risque quatre à sept fois plus élevé de développer un asthme durant l'enfance. (7)

Tableau IV : Index de prédiction de l'asthme modifié utilisé chez les enfants de moins de 36 mois (7)

Index de prédication de l'asthme (IPA) modifié	
Critère majeurs	Critères mineurs
- Antécédents familiaux d'asthme - Dermatite atopique diagnostiquée par un médecin - Sensibilisation IgE-dépendante ≥ 1 pneumallergène	- Sensibilisation alimentaire IgE-dépendante : lait, œuf, arachide - Wheezing* non lié à une virose - Eosinophilie $\geq 4\%$

* Au moins quatre épisodes de dyspnée respiratoire, dont au moins un diagnostiqué par un médecin.

Chez l'adulte, l'investigation de l'obstruction bronchique se fait à l'aide d'une exploration fonctionnelle respiratoire par spirométrie. L'asthme se manifeste par une obstruction bronchique variable réversible spontanément ou après inhalation de bronchodilatateurs. Les principaux examens de diagnostic chez l'adulte sont : la spirométrie, le test de réversibilité aux bronchodilatateurs et le test de broncho-provocation à la méthacholine ou au mannitol. Ces examens sont essentiels au diagnostic différentiel de la broncho-pneumopathie obstructive (BPCO). (60) (Figure 14)

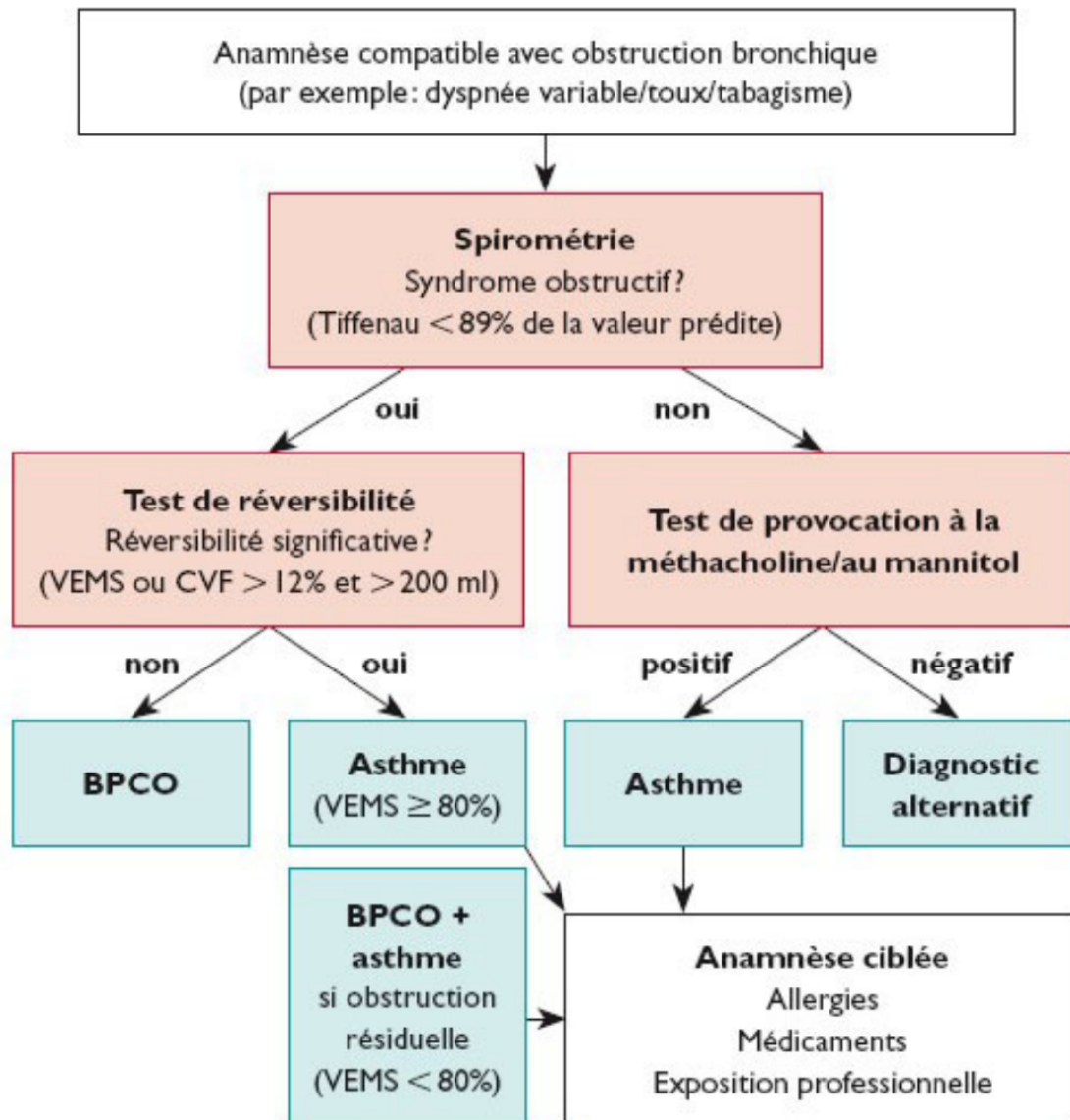


Figure 14 : Stratégie diagnostic d'une suspicion clinique de syndrome obstructif (60)

➤ Prise en charge de l'asthme

La prise en charge du patient asthmatique repose sur deux objectifs :

- Un contrôle à court terme avec une diminution des symptômes.
- Un contrôle à plus long terme avec la prévention du risque de complications comme la survenue d'exacerbation, le risque d'une obstruction bronchique chronique fixée ainsi que le développement d'effets indésirables liés au traitement. (59)

Depuis 2019, la GINA recommande de traiter les adultes et les adolescents souffrant d'asthme par des corticostéroïdes inhalés afin de maîtriser les symptômes de l'asthme et de

réduire le risque d'exacerbation grave. Elle recommande également l'utilisation de l'immunothérapie par voie sublinguale. (58)

Il existe des différences de prise en charge depuis les directives GINA 2019. En effet, avant cette actualisation, les bêta-agonistes à courte durée d'action (BACDA) en monothérapie étaient recommandés chez les patients souffrant d'asthme léger. Actuellement les corticostéroïdes inhalés (CSI) à faible dose sont utilisés dans ce type de pathologie afin de contrôler les symptômes. Cette nouvelle recommandation s'appuie sur plusieurs études qui mettent en évidence des effets indésirables suite à l'utilisation des ces BACDA en monothérapie, à savoir : une diminution de la bronchodilatation et de la bronchoprotection ainsi qu'une augmentation de la réponse allergique et inflammatoire éosinophilique des voies respiratoires. (61)

Stratégie de prise en charge du patient asthmatique (adulte et adolescent de 12 ans) selon
les recommandations du rapport GINA 2019

	Palier 1	Palier 2	Palier 3	Palier 4	Palier 5
Traitement des symptômes 1 ^{ère} intention	A la demande : Corticostéroïdes inhalés faible dose (CSI) + formotérol				
Traitement des symptômes 2 ^{ème} intention	A la demande : Bêta-2 agonistes de courte durée d'action				
Traitement de fond 1 ^{ère} intention	/	Faible dose de CSI	Faible dose de CSI + bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA)	Dose moyenne de CSI + LABA	Forte dose de CSI + LABA +/- omalizumab, benralizumab, mepolizumab, tiotropium
Traitement de fond 2 ^{ème} intention	Faible dose de CSI + Bêta-2 agoniste de courte durée d'action	Montelukast ou faible dose de CSI + bêta-2 agonistes de courte durée d'action	Dose moyenne ou faible de CSI + Montelukast	Dose forte de CSI + tiotropium ou Montelukast	+ faible dose de corticoïde par voie orale

La prise en charge du patient atteint d'asthme non contrôlé chez l'adulte et chez les enfants de plus de 6 ans, c'est à dire de palier 5, repose sur des anticorps monoclonaux. Ces traitements doivent toujours être utilisés en dernière intention en cas d'asthme sévère et en association à un corticoïde inhalé à forte dose ainsi qu'à un agoniste bêta-2 de longue durée d'action. (Figure 15)

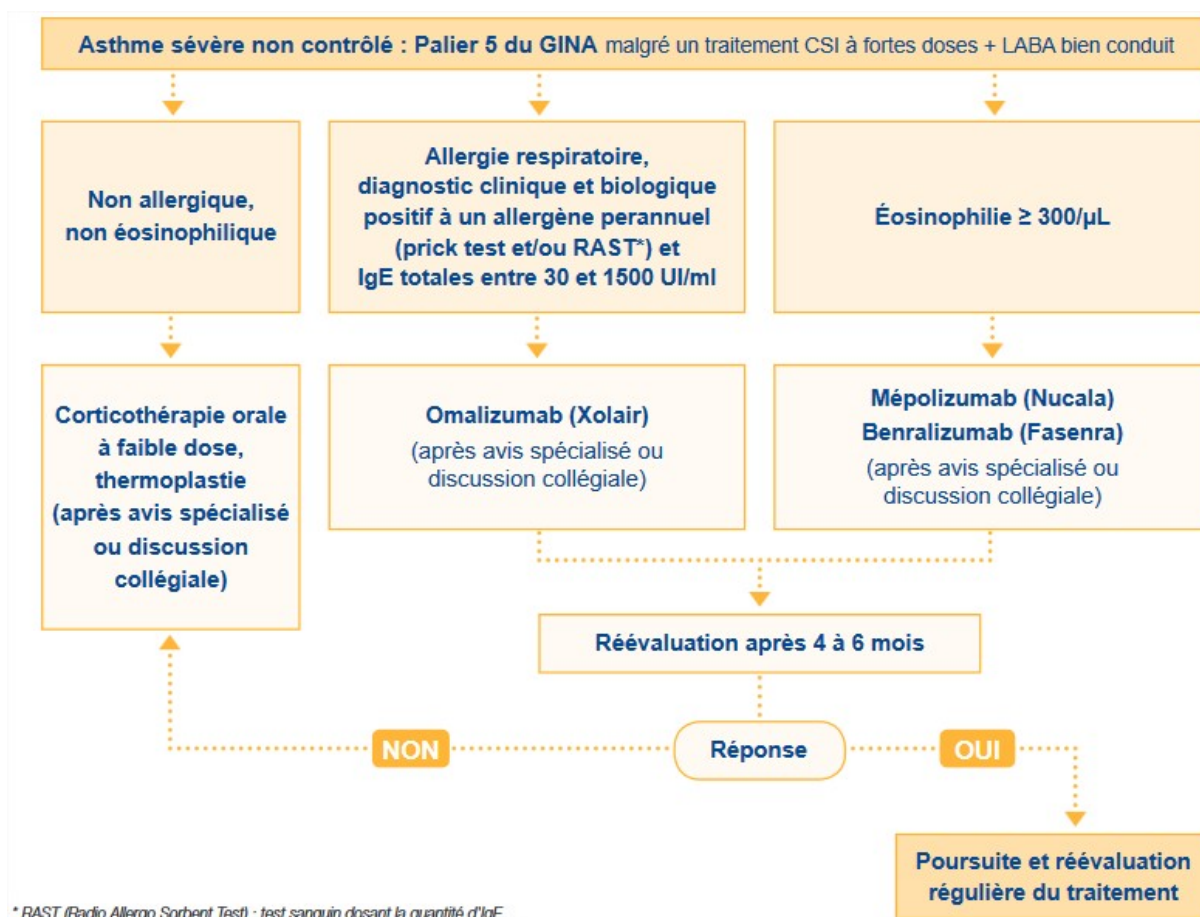


Figure 15 : Prise en charge de l'asthme sévère de grade 5 chez l'adulte et l'adolescent selon le rapport GINA 2019 (59)

Le Xolaire® (Omalizumab) est un anticorps monoclonal humanisé se fixant sur les IgE sériques. Il est indiqué chez les adultes et les adolescents souffrant d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané ou une réactivité in vitro positive à un pneumallergène perannuel, non soulagé par des CSI à forte dose associés à des bêta-2-agonistes inhalés de longue durée d'action. Ce traitement est indiqué uniquement chez les patients ayant un asthme dépendant aux IgE. La dose et la fréquence d'administration dépendent du taux initial d'IgE ainsi que du poids corporel du patient. Il s'agit d'un médicament injecté par voie sous cutanée, dont les principaux effets indésirables sont : une réaction au point d'injection, des céphalées ainsi qu'une asthénie. (62)

Le Nucala® (Mépolizumab) ainsi que le Fasenra® (Benralizumab) sont les traitements additionnels dans la prise en charge de l'asthme sévère réfractaire à éosinophile défini par un taux de polynucléaires éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{L}$.

La prescription de Fasenra® chez l'adulte et du Nucala® chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de six ans est réservée aux spécialistes en pneumologie et nécessite une prescription initiale hospitalière. Cette prescription se fait uniquement selon les critères suivants :

- Taux d'éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{L}$
- La survenue durant les 12 derniers mois d'au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatique nécessitant la prise de corticoïdes par voie orale pendant une durée de trois jours au minimum, malgré la prise d'un traitement de fond par CSI à forte dose et un agoniste bêta-2 adrénergique de longue durée d'action (LABA) ou la prise de corticoïdes par voie orale durant au moins 6 mois sur les 12 derniers mois. (63)

Le Mépolizumab Nucala® est un anticorps monoclonal humanisé ciblant l'interleukine-5. Le Nucala® inhibe l'activité des IL-5, qui sont les principales cytokines, par blocage de la liaison de l'IL-5 à la chaîne alpha du récepteur à l'IL-5 présent à la surface des éosinophiles. Ces cytokines interviennent dans la croissance, la différenciation, le recrutement ainsi que l'activation et la durée de vie des PNE. (64)

Le Fasenra® est un anticorps monoclonal humanisé anti-éosinophiles qui se lie à la sous unité alpha du récepteur humain de l'interleukine 5. Ce récepteur est retrouvé à la surface des polynucléaires basophiles et éosinophiles, ce qui permet de réduire l'inflammation par l'apoptose des éosinophiles. (65)

Les principaux effets indésirables de ces deux anticorps monoclonaux sont des céphalées, ainsi des réactions au point d'injection.

Ces trois produits doivent être conservés au réfrigérateur entre deux et huit degrés dans leur emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Les produits doivent être ramenés à température ambiante trente minutes avant leur injection par voie sous-cutanée par un professionnel de santé. (63)

2. Rhinite allergique

➤ Définition

Il s'agit de l'ensemble des manifestations fonctionnelles nasales qui font suite à l'exposition à un allergène et qui sont provoquées par le développement d'une inflammation de la muqueuse nasale IgE-dépendante. Cette manifestation clinique est l'une des maladies atopiques parmi les plus fréquentes avec une augmentation constante sur les quarante

dernières années. En effet, les rhinites allergiques touchent 15% de la population et altèrent nettement la qualité de vie des patients. Les rhinites allergiques sont un facteur de risque d'asthme : en effet le risque de développer un asthme est huit fois plus important chez un patient présentant une rhinite allergique. (40)

➤ Epidémiologie

Depuis 1990, l'incidence ainsi que la prévalence mondiale de la rhinite allergique augmentent de façon importante et la population touchée double tous les dix ans. Cela fait suite à l'augmentation de la pollution atmosphérique et de l'environnement intérieur ainsi qu'au changement climatique.

On estime en Europe la prévalence de la rhinite allergique de l'ordre de 15 à 30% de la population. De plus, la moitié des rhinites sont d'origine allergique. (2) (Figure 16)

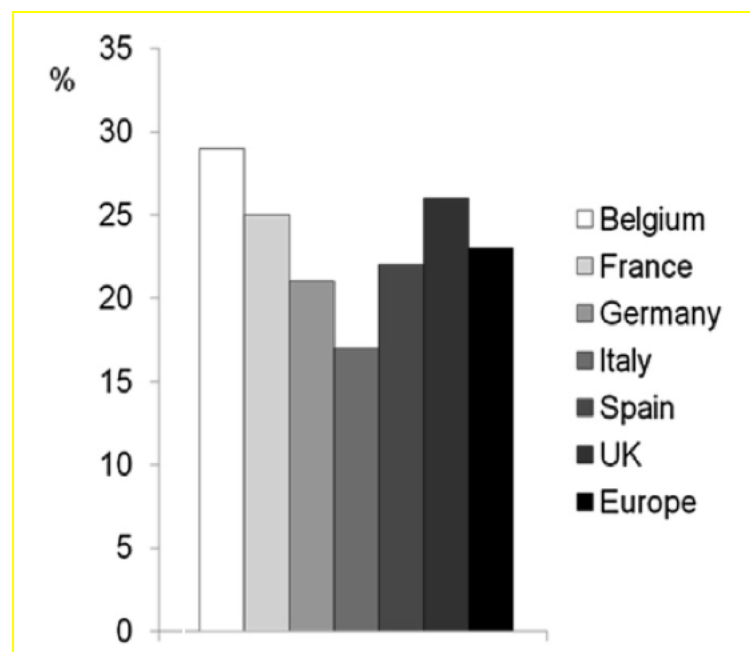


Figure 16 : prévalence de la rhinite allergique en Europe (2)

➤ Symptomatologie

Les symptômes de la rhinite allergique se déclenchent et durent plusieurs heures après l'exposition aux acariens. La rhinite allergique se caractérise par des rhinorrhées claires, des éternuements répétés, un prurit nasal, du palais ou des conduits auditifs externes avec une possible obstruction nasale. Ses symptômes sont essentiellement de survenue matinale mais peuvent également réveiller le patient la nuit, avec une exacerbation le matin au réveil

puis les symptômes s'estompent au cours de la matinée. Ces symptômes peuvent être associés à des symptômes oculaires ou bronchiques. Il est toujours nécessaire de rechercher un asthme allergique associé. (66)

➤ Classification

Il faut distinguer la rhinite intermittente qui dure moins de 4 semaines par an et la rhinite persistante qui perdure plus de 4 semaines par an. La forme légère et la forme sévère se distinguent par l'intensité de la gêne occasionnée par les symptômes, la perturbation du sommeil, de la vie professionnelle ou scolaire, des activités sociales et des loisirs. Cette classification repose sur les critères de : « Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma » (40) (Figure 17)

Rhinite intermittente Symptômes présents < 4 semaines/an	Rhinite persistante Symptômes présents > 4 semaines/an
Rhinite légère (tous les symptômes suivants) – Sommeil normal – Activités quotidiennes normales – Activités professionnelles et/ou scolaires normales – Pas de symptômes gênants	Rhinite légère (un ou plusieurs symptômes suivants) – Sommeil perturbé – Activités quotidiennes perturbées – Activités professionnelles et/ou scolaires perturbées – Présence de symptômes gênants

Figure 17 : Classification de la rhinite allergique selon Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (40)

➤ Prise en charge

Il est important de mettre en place des mesures d'éviction de l'allergène (comme décrit dans la partie : stratégie thérapeutique). Les anti-histaminiques par voie orale ou par voie nasale ainsi que des glucocorticoïdes par voie nasale constituent le traitement de référence de la rhinite allergique. (67)

3. Conjonctivite allergique

La conjonctivite allergique est un symptôme qui est fréquemment retrouvé dans les réactions allergiques. En effet, on estime qu'environ 50% des patients allergiques présentent des signes oculaires.

Elle se caractérise par un prurit intermittent pouvant être associé à un larmoiement, une rougeur de la conjonctive, un œdème palpébral, des hypertrophies papillaires de la conjonctive. L'intensité et la persistance de ces symptômes sont liées à la présence et à la concentration en allergène dans l'environnement de l'individu.

Les acariens sont responsables de la conjonctivite allergique perannuelle (PAC), qui est médiée par les IgE et causée par des allergènes présents une grande partie de l'année. Il existe d'autres types d'hypersensibilités oculaires qui peuvent être médiées ou pas par des IgE. (68) (Figure 18)

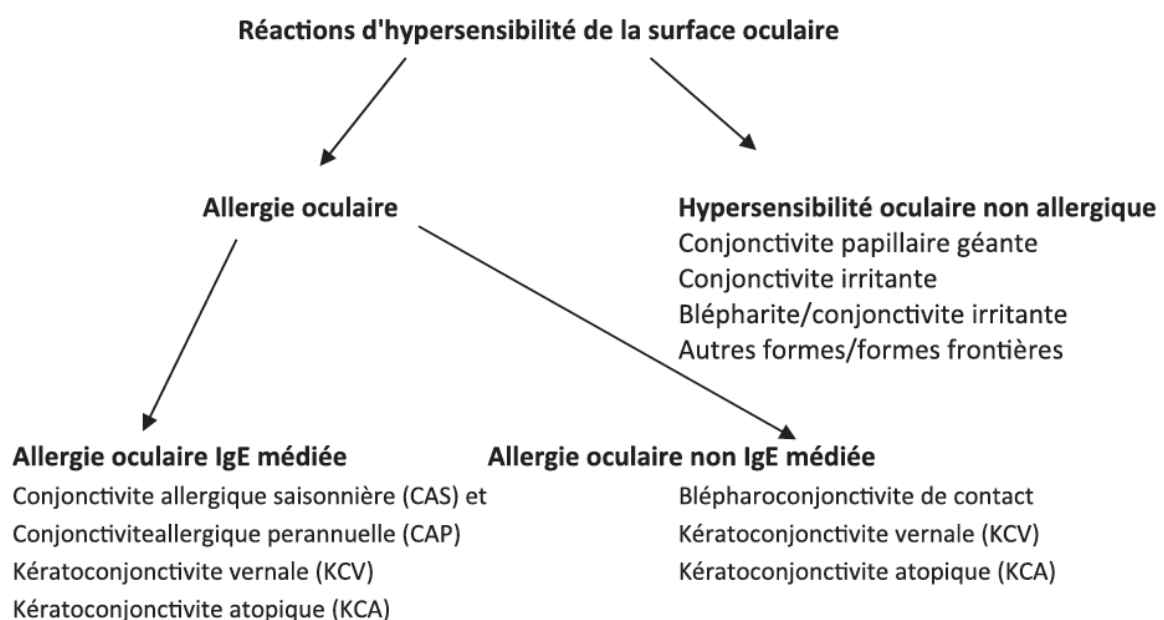


Figure 18 : Différents types de réaction d'hypersensibilité oculaire (68)

Les symptômes de la conjonctivite allergique sont souvent associés à d'autres manifestations allergiques et notamment la rhinite allergique.

Le diagnostic est essentiellement clinique et repose sur l'analyse de l'anamnèse du patient. D'autres examens peuvent être réalisés, comme le prick test qui est réalisé pour les pneumallergènes les plus fréquents ou le dosage des IgE sériques spécifiques qui est réalisé en cas de contre indication au prick test ou en cas de défaut d'interprétation des résultats. Un test de provocation conjonctival peut également être réalisé, il permet de déterminer ou de confirmer l'implication du ou des allergènes dans la réaction allergique.

Les traitements classiques reposent sur l'utilisation d'anti-histaminiques par voie topique et cutanée, les anti-inflammatoires non stéroïdien par voie locale, les corticostéroïdes topiques. (68)

4. Formes inhabituelles de la réaction allergique aux acariens

L'asthme et la rhinite allergique sont les deux manifestations les plus fréquentes de la réaction allergique aux acariens, cependant il existe d'autres types de symptômes beaucoup moins fréquents.

L'expression clinique peut être variable et peut se manifester sous forme : d'eczéma vésiculaire, d'urticaire généralisé, de bronchospasmes, de tachycardie et de malaise général pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.

De plus, certaines denrées alimentaires peuvent être contaminées par les acariens de « stockage » comme la farine par exemple.

Les acariens tiennent une place importante en terme de pathologies respiratoires et extra-respiratoires. (69)

V. Prévention

Les trois principales approches permettant le contrôle du développement des acariens de poussière domestique sont : la mise en place de mesures d'hygiène, une réduction du taux d'humidité ainsi que l'utilisation d'acaricides efficaces.

En effet l'exposition aux allergènes tels que les acariens est un facteur d'aggravation de la sensibilisation et des symptômes. C'est pour cette raison que l'éviction des allergènes est une méthode thérapeutique à privilégier en première ligne. Il est donc important de créer autour du patient allergique un environnement favorable et notamment dans sa chambre.

Cependant l'efficacité de cette éviction n'a pas été démontrée dans la prévention tertiaire des symptômes chez les patients atopiques. En effet, aucune efficacité n'a été démontrée dans la prévention primaire ni dans la prévention secondaire.

1. Mesures d'hygiène domestique

Ces mesures d'hygiène doivent être appliquées de manière stricte et prolongée dans le temps dans le but de diminuer la teneur en acariens et par conséquent d'améliorer la clinique du patient allergique.

Pour aider les personnes allergiques à mettre en œuvre ces mesures d'éviction, une nouvelle activité professionnelle a été créée : « conseillers médicaux en environnement intérieur ». Il s'agit de conseils personnalisés adaptés au patient en fonction du niveau d'exposition aux allergènes ainsi que de ses habitudes de vie.

➤ Aspiration régulière de la poussière

La poussière dans laquelle se logent les acariens doit être aspirée régulièrement avec un aspirateur puissant muni d'un filtre HEPA et en l'absence du patient allergique. Cependant une aspiration méticuleuse de quarante minutes ne permet de réduire que de 20% le nombre d'acariens. Cette mesure est essentielle mais insuffisante seule.

➤ Entretien des sols

Les acariens de poussière sont plus facilement éliminables sur les sols lisses que sur les moquettes, il est donc conseillé de se séparer des moquettes. Le Test Acares-test permet de détecter les fortes infestations.

Cependant si la contamination est faible, il est possible d'utiliser des acaricides. Actuellement les industriels traitent préalablement avec des acaricides les fibres des moquettes, cela permet de bloquer le développement des acariens durant trois années.

➤ Entretien du linge de maison

Le lavage du linge de maison (draps, housses de couette et taies d'oreillers) doit être réalisé le plus régulièrement possible. Le lavage à faible température associé à une lessive contenant du benzoate de benzyle ou un nettoyage à une température de 60°C permet une réduction importante du nombre d'acariens.

Il est également recommandé de laver fréquemment les peluches des enfants de moins de 3 mois à haute température ou, le cas échéant, de les placer au congélateur dans un sac hermétique durant une nuit et de les aspirer le lendemain. De plus, une aération régulière de

la chambre et si possible, le maintien de la température de la pièce en dessous de vingt degrés permettent une limitation de la prolifération de ces micro-organismes. (15)

➤ ALLERBED

Allerbed est un dispositif paramédical disponible en France et mis au point par des allergologues, des vétérinaires et des entomologistes, visant à diminuer voire supprimer les acariens présents dans l'environnement.

Les acariens se multiplient très rapidement : près de vingt à quatre-vingt fois en deux à trois mois, d'où la nécessité de limiter leur prolifération. Les zones à traiter en priorité sont les matelas, les couvertures, les tapis, les moquettes ainsi que les rideaux ou les housses de canapés.

Allerbed® est un dispositif branché sur une prise électrique qui n'utilise pas de produits chimiques mais uniquement des ultrasons qui ne sont ni audibles ni nuisibles pour les êtres humains et les animaux. (Figure 19)

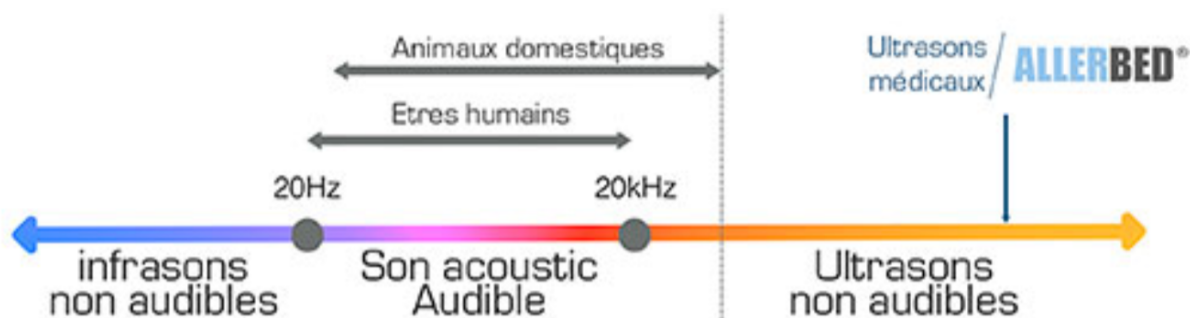


Figure 19 : Ultrasons utilisés par le dispositif médical ALLERBED (70)

Ces ultrasons non audibles ont une action sur la prolifération des acariens. En effet, ce dispositif a pour but d'empêcher l'accouplement des acariens et donc de diminuer leur concentration. Les effets sur les symptômes apparaissent à partir de 2 semaines d'utilisation de ce dispositif et ont un effet maximal au bout de 3 mois d'utilisation car la durée de vie moyenne des acariens est de 3 mois. (70) (Figure 20)

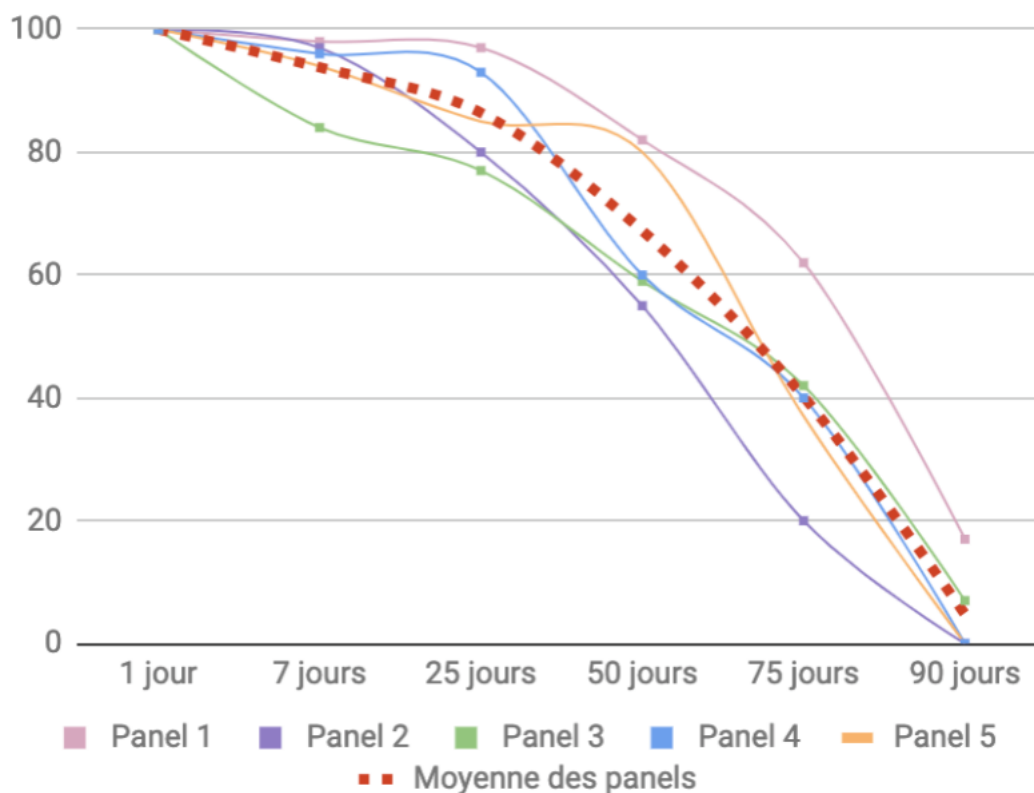


Figure 20 : Évolution en pourcentage du nombre d'acariens sur 3 mois (70)

➤ AllerHousse® (laboratoire ALK)

AllerHousse® est une gamme de housses hermétiques pour la literie conçue par le laboratoire ALK. Ces housses recouvrent les matelas, les couettes ou oreillers afin d'éviter les contacts entre la personne allergique et les acariens. De plus, ces housses limitent la prolifération de ces micro-organismes. Il est à noter que le lit est un foyer de prédilection pour les acariens et peut en contenir jusqu'à 2 millions.

Ces housses sont réalisées dans un textile de synthèse à structure microfilamentaire, composé de polyesters et de polyamides. De par ses qualités de filtration, la housse forme une barrière physique infranchissable aux acariens.

Son efficacité est assurée jusqu'à 50 cycles de lavage. (71)

➤ Limiter le contact avec les animaux

Il est important de limiter le contact avec les animaux domestiques au quotidien. Il est préférable que l'animal ne rentre pas dans la chambre du patient allergique. Cependant les

protéines allergisantes sont portées par des particules de moins de 5 micromètres ce qui leurs permettent de se disperser aisément dans toute la maison.

2. Réduction de l'humidité relative

Le développement des acariens pyroglyphides responsables des allergies et notamment respiratoires est favorisé par un taux d'humidité relative entre 55 et 75% pour une température allant de 15 à 35 degrés Celsius.

Il est important de ventiler régulièrement les pièces à vivre pour y faire entrer de l'air moins humide notamment avec une ventilation mécanique contrôlée ce qui augmente davantage l'efficacité de la ventilation en comparaison de la ventilation naturelle.

Les déshumidificateurs et climatiseurs peuvent être utilisés dans les pays les plus chauds. Par conséquent, il faut éviter les chambres en sous-sols où le taux d'humidité est plus élevé suite au risque important d'infiltration. Dans le cadre des allergies aux acariens les purificateurs d'air sont inutiles.

3. Acaricides

Les acaricides sont des substances chimiques utilisés contre les acariens de maison, dans le but de détruire les œufs, les larves (ovocides) ainsi que les formes adultes d'acariens (acaricides).

Il existe différentes formes d'acaricides, sous forme de bombe aérosol, de poudre, de mousse ou sous forme liquide. Avant toute utilisation, un nettoyage préalable de la zone à traiter sera indispensable.

Les plantes ainsi que les animaux domestiques devront être mis à l'écart. Les personnes asthmatiques ne devront pas rester dans la pièce à traiter car ces substances sont irritantes et peuvent déclencher une crise d'asthme. Après une attente de deux à quatre heures, les pièces traitées devront être largement aérées pendant plusieurs heures puis un nettoyage approfondi devra être réalisé afin d'éliminer les acariens morts. Afin de profiter d'une efficacité maximale des acaricides, cette action devra être renouvelée tous les trois à six mois. (40)

Les molécules acaricides les plus efficaces sont l'hexachlorure de c-benzène (c-BHC), le pirimiphos-méthyle, le benzoate de benzyle, le N, N-diéthyl-m-tolumide (DEET) et le phtalate de dibutyle. Il existe un risque de résistance suite à l'utilisation répétée de ces molécules. De plus le risque de répercussion sur la santé humaine et sur l'environnement n'est pas négligeable.

Une alternative aux acaricides chimiques peut être les produits végétaux qui sont abondamment utilisés en médecine traditionnelle chinoise comme le méthyleugénol qui est dérivé de l'huile de bourgeon d'Eugenia caryophyllata et qui présente une activité plus élevée que le benzoate de benzyle et le N, N-diéthyl-m-toluamide (DEET) contre Dermatophagoïdes pteronyssinus qui est une espèce cosmopolite très fréquente dans les poussières de maisons. D'autres substances utilisées dans la médecine traditionnelle chinoise présentent une activité acaricide supérieure à celle du DEET comme l'huile de fruit de Foeniculum vulgare ou les extraits du rhizome de Cnidium officinale. (72)

VI. Prise en charge du patient

La prise en charge d'un patient souffrant d'une hypersensibilité aux acariens repose sur l'éviction des acariens, un traitement symptomatique apporté par les anti-histaminique H1 ainsi que les corticoïdes locaux et l'immunothérapie sous forme injectable ou sublinguale. De par l'amélioration de ces traitements, le contrôle des symptômes de la réaction allergique est tout à fait satisfaisant.

1. Stratégie thérapeutique

1. Anti-histaminique

Les anti-histaminiques sont les traitements de première intention dans les troubles allergiques de type rhinite allergique et asthme allergique.

➤ Rôle de l'histamine

L'histamine est synthétisée à partir de la déphosphorylation de l'histidine (Figure 21), il s'agit d'un médiateur ayant un rôle essentiel dans la maladie allergique. Ce médiateur est stocké dans les mastocytes ainsi que dans les polynucléaires basophiles et sécrété par dégranulation au moment de la réaction inflammatoire et de la réaction allergique médiée par les Immunoglobulines de type E. Les mastocytes ainsi que les basophiles sont présents en

grande quantité dans les tissus conjonctifs entourant les vaisseaux sanguins et lymphatiques, les nerfs, la peau, les voies aériennes et le tube digestif

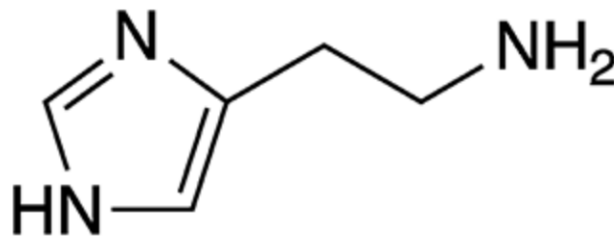


Figure 21 : structure de l'histamine (73)

L'histamine est le substrat de quatre types de récepteurs : H1, H2, H3 et H4. Dans la réaction allergique, l'histamine se fixe aux récepteurs H1. Elle est responsable : au niveau des muscles lisses d'une contraction des muscles lisses et d'une bronchoconstriction, au niveau de l'endothélium d'une vasodilatation et d'une augmentation de la perméabilité capillaire.

La première synthèse des anti-histaminiques H1 a été décrite en 1937 par Bovet et Staub. Il faudra attendre 1942 pour que Bernard Halpern développe l'Antergan® qui est le premier anti-histaminique utilisé en 1943 chez l'homme. Il décrira à partir de 1945 le rôle des anti-histaminiques dans le traitement de diverses formes allergiques et notamment leurs propriétés physiologique, thérapeutique et sédative.

Suite à ces recherches, de nombreuses molécules ont été développées notamment les antihistaminiques de première génération puis plus récemment les antihistaminiques de deuxième génération. Actuellement les anti-histaminiques par voie systémique et/ou sous forme de topiques (spray nasal, collyre) constituent le traitement de référence dans ce type de pathologie allergique. En effet, les anti-histaminiques sont très efficaces sur la rhinite séreuse, les éternuements, le prurit nasal et oculaire, cependant ils présentent une moindre efficacité sur l'obstruction nasale qui sera quant à elle traitée par corticoïdes locaux. (15)

➤ Antihistaminiques H1 classification

Il existe deux catégories distinctes d'antihistaminiques H1, à savoir ceux de première et ceux de deuxième génération.

Les anti-histaminiques H1 de première génération regroupe la Chlorphénamine, le dichlorhydrate d'hydroxyzine, la diphenhydramine ainsi que la prométhazine, ils présentent

une faible durée d'action, passent la barrière hémato-encéphalique, et présentent une faible spécificité pour ces récepteurs. De ce fait il est nécessaire d'utiliser des doses plus importantes pour obtenir l'effet recherché, ce qui entraîne de nombreux effets indésirables de type anti-cholinergique et anti-sérotoninergique.

Les anti-histaminiques H1 de deuxième génération regroupent la méquitazine, la cétirizine, l'ébastine, la terfénadine, la loratadine et la mizolastine qui présentent contrairement à ceux de première génération une durée d'action plus longue, une bonne sélectivité pour les récepteurs H1 et une action sédative moindre. La Desloratadine, la Lévocétirizine et la Bilastine sont des anti-histaminiques plus récents, ils sont considérés comme des perfectionnements pharmacologiques par rapport aux molécules déjà présentes sur le marché, du fait de leur grande sélectivité vis-à-vis des récepteurs.

Les anti-histaminiques H1 sont des agonistes inverses compétitifs des récepteurs histaminiques H1 codés sur le chromosome 3p, c'est à dire qu'ils se lient au même récepteur que l'histamine mais induisent une stabilisation du récepteur sous forme inactive. Ce sont des molécules actives par leur groupement éthanolamine qui est un analogue de la chaîne latérale de l'histamine se fixant sur les récepteurs H1 de l'histamine. (74) Ils ont également pour but d'inhiber la libération d'histamine par les mastocytes et les polynucléaires basophiles.

Les anti-histaminiques les plus récents ont d'autres mécanismes d'action, à savoir l'inhibition de l'afflux et de la survie des éosinophiles, le freinage de la production de cytokines qui sont impliqués dans leur survie ainsi que la diminution de l'expression des molécules d'adhésion comme L'ICAM1. Ces Anti-histaminiques H1 de deuxième génération ont donc un effet anti-inflammatoire élargi.

Les agonistes inverses des récepteurs H1 à l'histamine sont rapidement absorbés après administration par voie orale et leur concentration plasmatique maximale est atteinte au bout de 1 à 3 heures, avec une demi-vie longue pour les médicaments de deuxième génération d'où une administration en une prise quotidienne. Ces molécules de deuxième génération sont également plus liposolubles d'où un plus faible passage de la barrière hémato-encéphalique et par conséquent une réduction de l'effet sédatif. (75)

➤ Mécanisme d'action

Dans le cas de l'allergie aux acariens les antihistaminiques systémiques ont une action au niveau des muqueuses nasales, conjonctivales et au niveau bronchique. L'absorption des anti-histaminiques au niveau digestif est correcte et leur diffusion est ubiquitaire. (76)

Les anti-histaminiques se fixent sur les récepteurs H1 à l'histamine et induisent un effet agoniste inverse compétitif, ce qui explique leur effet préventif et leur inefficacité dans les réactions allergiques sévères.

Les anti-histaminiques H1 de première génération possèdent une structure très lipophile, ce qui leur permet de passer la barrière hémato-encéphalique et donc d'interagir avec les récepteurs présents au niveau du système nerveux central. De plus, ce type d'anti-histaminique possède une faible sélectivité pour les récepteurs à l'histamine. De ce fait, le médicament bloque les récepteurs d'autres amines biologiques tels que les catécholamines, la sérotonine ainsi que les récepteurs muscariniques à l'acétylcholine. La fixation sur ce type de récepteurs est responsable des effets secondaires et majore l'effet sédatif des anti-histaminiques de première génération.

Ces anti-histaminiques de première génération sont appelés anti-histaminiques « sédatifs », contrairement aux anti-histaminiques de deuxième génération qui sont appelés anti-histaminiques « à sédation minimale ».

En effet, ces anti-histaminiques de deuxième génération sont moins sédatifs que les plus anciens, en provoquant une dépression du SNC moindre, ils sont alors mieux tolérés par les patients.

Cette sédation moindre vient du fait que les anti-histaminiques de deuxième génération sont des substrats de la P-gp. Au niveau de la BHE, cette glycoprotéine est exprimée au pôle apical des cellules endothéliales. Le rôle essentiel de cette protéine est d'éliminer les composés endogènes ou exogènes tels que les médicaments, hors du SNC. Elles ont donc un rôle de détoxification.

De nombreuses études réalisées sur des souris ont montré que les anti-histaminiques « à sédation minimale » présentaient une concentration plus faible au niveau du SNC grâce aux P-gp, ce qui entraîne une sédation très faible, voire nulle.

D'autres analyses par TEP (tomographie par émission de positons) mettent en évidence le taux d'occupation des récepteurs H1, ce qui permet d'évaluer les effets sur le SNC des xénobiotiques. La TEP montre que les anti-histaminiques de première génération passent facilement la BHE et se lient aux récepteurs H1 au niveau du SNC alors que les anti-histaminiques de deuxième génération tels que la loratadine, la cétirizine et l'ébastine par exemple ont une pénétration plus limitée de la BHE et ne peuvent se lier aux récepteurs H1. (77)

Ces molécules présentent un métabolisme hépatique, à l'exception de la Fexofénadine, ainsi qu'une élimination urinaire. (76)

➤ Mécanisme d'action de la P-gp

La P-gp est une glycoprotéine transmembranaire de 170 kDa appartenant à la superfamille des transporteurs ABC (ATP-binding cassette). Elle est produite par le gène MDR₁(Multi Drug Resistance), localisée sur la région chromosomique 7q21.

La P-gp se situe au pôle apical de nombreux tissus comme les intestins, les reins, le foie, le système immunitaire, la barrière placentaire et la barrière hémato-encéphalique. Cette glycoprotéine a tout d'abord été décrite au niveau des cellules tumorales, où elle était responsable de nombreuses résistances aux chimiothérapies anti-cancéreuses en expulsant les xénobiotiques hors des cellules tumorales.

Il s'agit du transporteur le plus impliqué dans la biodisponibilité des médicaments chez l'homme. Elles ont pour but de limiter l'absorption des xénobiotiques à partir du tractus gastroduodéal et de favoriser leur élimination dans les urines ou la bile. Cette protéine présente également un rôle protecteur au niveau de la barrière hémato-encéphalique.

La P-gp agit avec les antihistaminiques comme une pompe d'efflux au niveau de la barrière hémato-encéphalique. Cette protéine possède quatre domaines, deux domaines permettent la liaison aux nucléotides cytoplasmiques qui hydrolysent l'ATP nécessaire à la génération de l'énergie pour le mécanisme d'efflux des médicaments et deux domaines transmembranaires, composés de six hélices alpha transmembranaires formant une cavité qui permet au médicament de traverser la membrane. (77) (Figure 22)

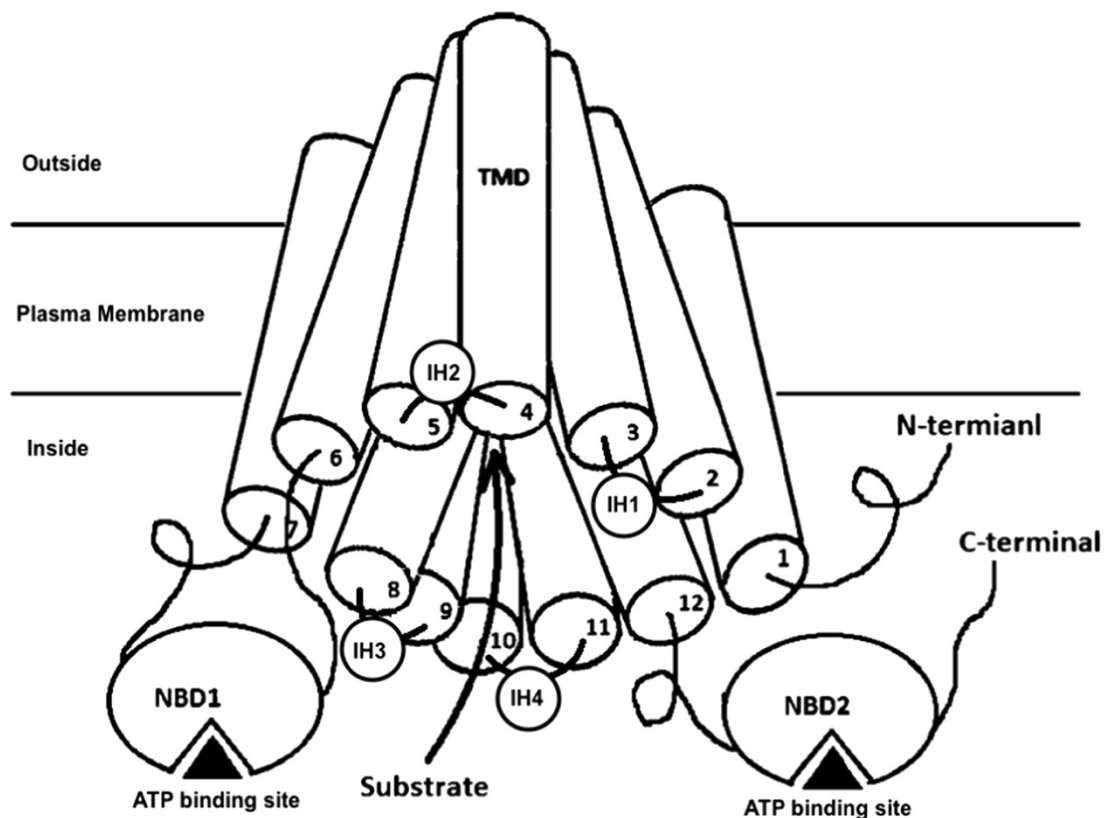


Figure 22 : Structure de la glycoprotéine (77)

Les glycoprotéines ont pour but de protéger l'organisme contre les substances étrangères et dans le cas des antihistaminiques de deuxième génération, de les exporter hors de la barrière hémato-encéphalique. Ce système d'efflux au niveau de la barrière hémato-encéphalique, permet de réduire les concentrations en anti-histaminiques au niveau du SNC, ce qui a pour effet de diminuer l'effet sédatif des anti-histaminiques de type deux.

Les anti-histaminiques de deuxième génération présentent une forte affinité pour la P-gp en comparaison avec les anti-histaminiques H1 de première génération qui ne sont pas des substrats de cette glycoprotéine. De ce fait les inducteurs ou les inhibiteurs de la P-gp peuvent modifier la biodisponibilité des anti-histaminiques au niveau central.

La Cétirizine étant l'anti-histaminique qui présente la plus forte affinité pour la P-gp, sa biodisponibilité au niveau du SNC est donc très faible, ce qui lui confère un effet sédatif moindre. (77) (78)

➤ Effets indésirables

Les anti-histaminiques H1 de première génération présentent un plus grand nombre d'effets indésirables que ceux de deuxième génération. En effet, ils présentent des effets sédatifs

beaucoup plus marqués comme la somnolence, la fatigue, une altération des fonctions cognitives comme la mémoire et les performances psychomotrices.

Contrairement aux molécules de première génération, les anti-histaminiques de deuxième génération présentent beaucoup moins d'effet indésirable de type sédatif, l'effet sédatif étant minimal grâce à la fonction d'efflux de la glycoprotéine P (P-gp). Toutefois, une somnolence peut être retrouvée chez les personnes les plus sensibles. D'autres facteurs interviennent pour minimiser l'effet de sédation des anti-histaminiques de deuxième génération comme les enzymes, les énantiomères, le poids moléculaire et le pKa des molécules.

En plus de l'effet sédatif, les anti-histaminiques de première génération présentent des effets anti-cholinergiques.

De plus l'hydroxyzine, anti-histaminique de première génération, pourrait être à l'origine d'un syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal suite à une consommation à forte dose sur une période prolongée. (79)

➤ Contre-indication et précaution d'emploi

Les deux principales contre-indications, en plus d'une hypersensibilité connue, sont le glaucome à angle fermé ainsi que l'adénome prostatique pour les anti-H1 à effet anticholinergique.

➤ Interactions

Les médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT, tels que :

- certains antiarythmiques (amiodarone, sotalol, dronédarone, disopyramide, quinidine)
- certains neuroleptiques (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sulpride, tiapride, zuclopenthixol)
- certains anti-infectieux (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine, moxifloxacine, pipéraquine)
- des antidépresseurs (citalopram, escitalopram)
- des antihistaminiques (Hydroxyzine, méquitazine, mizolastine)
- la Dompéridone, l'hydroxychloroquine, la méthadone, l'lvabradine ou la igoxine (80) (81)

L'association de deux médicaments torsadogènes est contre-indiquée.

De plus, sa prise concomitante avec l'alcool entraîne une majoration de l'effet sédatif.

➤ Cas de la femme enceinte

Chez la femme enceinte, les antihistaminiques H1 tel que la Cétirizine, la Desloratadine, la Fexofénadine, la Levocétirizine et la Loratadine sont utilisables quel que soit le terme de la grossesse. L'allaitement est également possible en cas de prise de ces anti-histaminique H1 d'autant plus que ces substances présentent un faible taux de passage dans le lait maternel. (82) (83) En cas de rhinite allergique, le lavage de nez au sérum physiologique ou avec un spray d'eau de mer sera privilégié. Le cromogliclate de sodium pourra également être utilisé quel que soit la voie utilisée et le terme de la grossesse. (84)

2. Immunothérapie

L'immunothérapie date aujourd'hui de plus d'un siècle, en effet les premiers travaux datent de 1911, engagés par Leonard Noon. Anciennement appelée « désensibilisation », l'immunothérapie spécifique de l'allergène dit ITS a pour objectif de restaurer une immunité normale vis à vis des allergènes afin de réduire ou de supprimer les symptômes liés aux hypersensibilités allergiques tout en diminuant la prise de médicaments dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients allergiques.

Il s'agit actuellement du seul traitement curatif dans la prise en charge de l'hypersensibilité immédiate en s'attaquant à la cause même de la maladie. Ce traitement a pour but de rediriger le système immunitaire en administrant des doses répétées d'allergènes afin d'induire une tolérance spécifique au long cours. (85) Cette thérapie offre des avantages durables en terme de diminution des symptômes allergiques, d'amélioration de la qualité de vie des patients et permet de réduire le risque de développement de pathologie asthmatique. (86)

Ce traitement est mis en place après l'application des mesures d'éviction ainsi que des traitements symptomatiques.

L'objectif de l'immunothérapie allergénique est multiple. Il s'agit du seul traitement permettant de traiter la cause de l'allergie respiratoire, il permet également d'éviter l'exacerbation des symptômes ainsi que le développement d'une polysensibilisation. (17)

La mise en place du traitement repose sur l'administration de doses répétées d'un allergène par voie sous-cutanée ou, plus récemment, par voie sublinguale à un individu allergique afin

de modifier sa réponse immunitaire vis-à-vis des allergènes et d'induire une tolérance clinique.

Cette ITS concerne uniquement les hypersensibilités de type I médiées par les IgE. L'immunothérapie allergénique cible le système immunitaire mais actuellement le mécanisme d'action exact à l'origine de la tolérance clinique n'est pas encore totalement connu. Des études ont mis en évidence une augmentation de la production des IgG4 spécifiques anti-acariens suite à l'administration répétée d'un extrait standardisé d'allergène ainsi que la production d'anticorps circulants qui peuvent entrer en compétition au niveau de la liaison des IgE avec les allergènes d'acariens.

L'allergène utilisé dans le cadre de cette thérapie est un extrait standardisé d'un allergène, il peut également s'agir de composants allergéniques ou de molécules recombinantes qui peuvent être associés à des composés microbiens agonistes des récepteurs TLR (Toll-like receptors) afin d'améliorer l'efficacité de la réponse anti-allergique.

L'amélioration des symptômes peut apparaître dès les premières semaines de traitement. Cependant, afin d'atteindre une efficacité maximale, cette immunothérapie spécifique doit être suivie avec rigueur pendant 3 à 5 ans. (17)

1. Reprogrammation du système immunitaire

Chez le patient atopique la réponse immunitaire est caractérisée par une production excessive par les lymphocytes T CD4⁺ de cytokines de type Th2 (IL4, IL5 et IL13). Cette production élevée de cytokine a pour conséquence une sécrétion d'IgE spécifiques par les lymphocytes B ainsi qu'une activation des polynucléaires basophiles et éosinophiles ainsi que de mastocytes qui libèrent au niveau des organes cibles des médiateurs de l'inflammation comme l'histamine, la tryptase, les prostaglandines ou les leucotriènes.

L'immunothérapie agit sur les mécanismes humoraux ainsi que sur les mécanismes cellulaires du système immunitaire. Cette thérapeutique induit une baisse du ratio IgE/IgG4 ainsi qu'une induction des IgA sériques. Les IgG et les IgA ont pour but d'inhiber la réaction inflammatoire en entrant en compétition avec les IgE vis-à-vis de l'allergène, ce qui prévient la dégranulation des mastocytes. Ces immunoglobulines peuvent être à l'origine de signaux inhibiteurs de l'activation des mastocytes et des basophiles.

L'immunothérapie par voie sublinguale (ITSL) induit également une diminution du recrutement des cellules pro-inflammatoires au niveau de la peau, du nez, des yeux et de la muqueuse bronchique, ce qui a pour conséquence de réduire la libération des médiateurs pro-inflammatoires. (85)

L'allergène est capté par les cellules présentatrices d'antigènes après pénétration (voie-sublinguale ou sous-cutanée). Ce mécanisme fait intervenir les cellules dendritiques plasmacytoïdes et myéloïdes qui ont un rôle essentiel dans l'activation des lymphocytes T ainsi que dans leur polarisation en Th1, Th2, Th17 ou Treg.

Dans le cadre de l'immunothérapie spécifique, la peau est un site privilégié pour l'administration de l'allergène. En effet, elle a une grande capacité à présenter l'antigène car elle est riche en cellules dendritiques myéloïdes. Les muqueuses de la cavité buccale sont également riches en cellules dendritiques de type Langerhans, c'est pour cette raison que la voie sub-linguale est actuellement très utilisée dans ce type de thérapie.

Suite à l'administration sublinguale ou sous-cutanée, l'allergène est pris en charge par les cellules dendritiques de la cavité buccale (voie sublinguale) ou de la peau (sous-cutanées) par des mécanismes de pinocytose, phagocytose ou endocytose par l'intermédiaire des Toll-like receptors 4 dans le cas des acariens.

2. Processus de fabrication des immunothérapies

Le premier laboratoire mondial dans ce type d'immunothérapie est le laboratoire ALK qui assure la production et la distribution des spécialités directement aux patients suivant une prescription.

Le processus de fabrication est défini en quatre étapes :

- La production de matière première : le laboratoire cultive et récolte chaque année différents types d'allergènes naturels tels que des pollens, des acariens ou des poils d'animaux. Cette production répond à de nombreuses normes de qualité.
- Extraits des allergènes : l'une des premières étapes est l'extraction des matières premières biologiques. Cette étape est suivie par des étapes de centrifugation, filtration et ultrafiltration afin de purifier et concentrer les extraits en allergènes.
- Produit fini : les extraits allergiques actifs sont purifiés puis transformés en solution injectable, en solution sublinguale ou en comprimé sublingual.

- Conditionnement et distribution : les produits finis sont contrôlés, conditionnés, étiquetés puis envoyés chez les patients (APSI) ou en pharmacie (pour les spécialités comme ACARIZAX®). (87)

3. Allergènes préparés spécialement pour un individu (APSI)

➤ Introduction

L'immunothérapie allergénique (ITA) utilise des produits regroupés sous l'appellation d'allergènes préparés spécialement pour un individu (APSI). Il s'agit d'un traitement de 2ème intention après échec des traitements symptomatiques et quand les spécialités sous forme de comprimés sublinguaux de type ACARIZAX (allergie aux acariens) ou GRAZAX (allergie aux graminées) ne peuvent être utilisées ou sont mal tolérées.

Le principe de cette thérapie consiste en l'administration répétée de doses croissantes d'un extrait allergénique à un patient atopique. L'ITA a pour but de réduire la sensibilité individuelle d'un patient à un allergène donné comme les acariens afin d'en réduire la symptomatologie.

Les allergènes préparés spécialement pour un individu sont utilisés en cas de réponse immunitaire sévère du patient sous forme de rhinite et/ou d'asthme allergique pouvant altérer la qualité de vie du patient ou lorsqu'il est susceptible d'entraîner des complications notamment chez le patient asthmatique.

Les essais cliniques et les méta-analyses considérés dans cette évaluation ont mis en évidence une faible efficacité de l'immunothérapie allergique en comparaison avec un groupe témoin. En effet des études réalisées par les laboratoires ont mis en évidence une légère réduction du score de symptômes dans la rhinite allergique (6.07 contre 7.49 pour le groupe placebo) la première année de traitement.

Cette thérapeutique peut être administrée par voie sublinguale ou par voie sous-cutanée.

Par voie sous-cutanée, le programme de désensibilisation nécessite jusqu'à 80 injections d'allergènes pendant au moins 3 ans. Cette méthode est responsable de nombreux effets indésirables pouvant être sévères et parfois même létaux. Pour éviter la survenue d'incidents ou d'accidents retardés, le patient doit rester sous la surveillance d'un professionnel de santé durant les 45 minutes suivant l'injection. De plus, l'injection est un geste douloureux chez

l'enfant. En raison des injections fréquentes, de la durée du traitement et des effets indésirables, moins de cinq pour cent des patients souffrant d'une rhinite allergique ont recours à ce type de thérapeutique.

La voie sublinguale est actuellement la voie prédominante dans l'ITA, elle est utilisée dans 80% des traitements par immunothérapie. De par sa facilité de prise, l'absence de douleur et l'absence d'effet indésirable grave, il s'agit de la voie exclusive chez l'enfant. (7)

Cette forme de désensibilisation peut également se faire par voie sublinguale. Le laboratoire ALK a commercialisé le premier traitement de désensibilisation sous forme de gouttes sublinguales en 1990. Cette méthode faisait appel à des solutions liquides administrées par voie sublinguale qui sont délivrées directement au domicile du patient conformément à une prescription après commande auprès du laboratoire producteur. Les effets indésirables avec ce type de désensibilisation administrée par voie sublinguale sont en général bénins, cependant des effets indésirables rares et graves ont été plus fréquemment observés par voie sous-cutanée. (86)

➤ Contexte réglementaire

Les APSI sont des solutions qui répondent à une prescription médicale. Ces solutions sont réalisées à partir de préparations mères autorisées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Il ne s'agit pas de spécialités pharmaceutiques faisant l'objet d'une AMM.

Actuellement les APSI sont pris en charge à hauteur de 30% par l'assurance maladie pour les formes sublinguales et déremboursées pour les formes injectables. (88)

➤ Indications

Les APSI ne répondent à aucune indication thérapeutique au sens réglementaire du terme car elles ne sont pas soumises à une autorisation de mise sur le marché.

La prescription se fait par un médecin allergologue chez les adultes et les enfants présentant un ou plusieurs des symptômes suivants :

- Une rhinite, rhino-conjonctivite
- Un asthme allergique

La posologie dépend de la réactivité de l'individu vis-à-vis de l'allergène. Le traitement commence par une phase initiale avec des doses progressives puis se poursuit par un traitement d'entretien à dose constante. Cette instauration progressive permet une diminution des effets indésirables locaux qui sont fréquents à l'instauration du traitement.

Dans le cas des allergies aux acariens, le traitement par ITA sera perannuel. En moyenne ce traitement est poursuivi pendant 3 ans, dès lors qu'une efficacité est observée. (88)

➤ Composition

La prescription de l'APSI est adaptée au patient : sa composition, sa concentration et sa posologie sont fixées par l'allergologue. La posologie est fonction de la réactivité propre à chaque individu, elle ne varie donc pas en fonction de l'âge du patient.

Les extraits standardisés présentent une activité allergénique exprimée en indice de réactivité par millilitre. (88)

Concernant l'allergie aux acariens, en France deux espèces sont prédominantes dans la poussière de maison. Il s'agit de *D. pteronyssinus* et *D. farinae*. De par la double sensibilisation à ces deux espèces, il est préférable d'utiliser un extrait de mélange de ces deux Dermatophagoïdes pour réaliser l'ITA aux acariens domestiques aussi bien chez les enfants que chez les adultes. (7)

➤ Efficacité

Pour évaluer l'efficacité de ces traitements, des méta-analyses ainsi que des essais randomisés contrôlés en double aveugle ont été réalisés, afin de déterminer le bénéfice clinique apporté aux patients.

L'étude randomisée en double aveugle VO55 réalisée en Chine de 2007 à 2009 portait sur l'efficacité et la tolérance des APSI chez les patients souffrant d'asthme allergique : elle n'a pas montré de différence significative entre le groupe recevant le traitement et le groupe recevant le placebo en terme de contrôle des symptômes de l'asthme. (88)

4. Immunothérapie sublinguale, ACARIZAX®

➤ Définition

ACARIZAX® 12 SQ-HDM est une nouvelle forme d'immunothérapie par voie orale sous forme de lyophilisat, SQ étant une méthode de standardisation de la puissance biologique, de la teneur en allergènes majeurs ainsi que la complexité de l'extrait allergénique. HDM étant l'abréviation de « hous dust mite » signifiant acariens de poussière de maison.

Il s'agit de la première immunothérapie allergénique aux acariens disponible en officine commercialisée par le laboratoire ALK. (89) Son autorisation de mise sur le marché date du quinze janvier 2016.

ACARIZAX® est composé d'extraits allergéniques standardisés d'acariens issus de la poussière de maison *Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae*, les deux espèces prédominantes dans la poussière domestique.

➤ Indications

ACARIZAX® est un traitement d'immunothérapie sublinguale sous forme de lyophilisat oral indiqué chez les adultes de 18 à 65 ans.

La mise en place du traitement repose sur le diagnostic réunissant une histoire clinique évocatrice ainsi que la positivité d'un test de sensibilisation aux acariens de la poussière de maison, c'est à dire un prick test cutané et/ou la mise en évidence d'IgE spécifiques.

Le diagnostic clinique repose sur :

- Une rhinite allergique modérée à sévère aux acariens, persistante malgré la mise en place d'un traitement symptomatique.
- Un asthme allergique aux acariens persistant et non contrôlé par les CSI pouvant être associé à une rhinite allergique légère à sévère. (90)

D'après les protocoles de traitement mises en place par les allergologues, les traitements par immunothérapie sont largement utilisés chez les patients atteints de rhinite allergiques. Cependant leur utilisation chez les patients atteints d'asthme allergique ou de rhinite allergique associé à un asthme allergique reste controversée, compte tenu de son niveau d'efficacité, de ses effets indésirables et de son coût. Son utilisation est réservée en dernière intention en cas d'échec des traitements symptomatiques. (91)

➤ Instauration de traitement

Le traitement de désensibilisation aux acariens par ACARIZAX® doit être mis en place par un médecin expérimenté dans le traitement des allergies. Le choix de ce traitement se fait en fonction de données cliniques du patient ainsi qu'en s'appuyant sur les résultats des tests allergologiques tels que le prick-test ou le dosage des IgE spécifiques.

La prise du premier lyophilisat oral se fera sous surveillance médicale et sera suivie d'une surveillance d'au moins trente minutes afin d'évaluer et de traiter la survenue éventuelles d'effets indésirables d'apparition immédiate.

A l'instauration du traitement, les anti-histaminiques H1 devront être maintenus afin d'augmenter la tolérance clinique de l'immunothérapie allergénique. Il en est de même pour les traitements de fond de l'asthme.

Leur diminution sera envisagée de façon progressive et sous contrôle médical selon les recommandations de prise en charge de l'asthme. (90)

➤ Administration

L'ouverture de la plaquette thermoformée se fera avec des doigts bien secs afin de libérer le lyophilisat d'ACARIZAX®. Le lyophilisat devra être immédiatement placé sous la langue où il sera dissous. Aucune déglutition ne devra avoir lieu dans la minute qui suit et aucun aliment ne devra être ingéré dans les cinq minutes suivant la prise du médicament. (35)

En cas d'arrêt du traitement pour une période inférieure à sept jours, le patient peut reprendre le traitement de lui-même. Cependant si le traitement est interrompu pendant une période de plus de sept jours, le patient devra en avertir son prescripteur et définir avec lui les modalités de reprise du traitement. (90)

➤ Conduite de l'immunothérapie

Le traitement par l'ITA doit être per-annuel, la durée minimale de la désensibilisation doit être d'au moins trois ans et peut se poursuivre pendant quatre à cinq ans afin de consolider les bénéfices acquis au cours des trois premières années. Selon certaines études une ITA prolongée (de 5 ans) permettrait d'induire une efficacité plus durable de l'immunothérapie.

Afin d'assurer une efficacité optimale de l'ITA par voie sublinguale, la dose d'entretien doit être de 300 IR par jour.

Il est important, à l'issue de la première année de traitement, de faire le point sur l'efficacité de l'ITA (contrôle des symptômes de la réaction allergique), de la tolérance, et de l'observance du patient. (7)

➤ Efficacité

Son efficacité ainsi que son niveau de tolérance ont permis d'inscrire l'ACARIZAX® dans les recommandations internationales GINA dans la prise en charge de l'asthme insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés et notamment lorsqu'il est associé à une rhino conjonctivite.

Il s'agit d'un traitement au long cours, les premiers effets cliniques sont attendus huit à quatorze semaines après la mise en place du traitement. D'après les recommandations thérapeutiques, le traitement par immunothérapie doit être poursuivi pendant trois années afin de modifier l'évolution de la maladie. (89)

Cependant si aucune amélioration des symptômes n'a été observée au terme de la première année de traitement, la poursuite de l'immunothérapie n'est pas justifiée.

L'administration d'ACARIZAX® au long cours a permis une amélioration et un contrôle des symptômes et de la qualité de vie chez les patients atteints d'allergie respiratoire aux acariens ainsi qu'une diminution des besoins en traitement symptomatique et une réduction du risque d'exacerbations.

L'étude MERIT (MT-06) avait pour but d'évaluer l'efficacité du traitement par ACARIZAX® chez les patients présentant une rhinite allergique. Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo menée sur 992 adultes présentant une rhinite allergique modérée à sévère aux acariens malgré la prise de traitements symptomatiques.

Les patients étaient répartis en trois groupes recevant respectivement une prise quotidienne d'ACARIZAX® 12 SQ-HDM, de 6 SQ-HDM ou d'un placebo pendant une durée d'un an avec la prise concomitante, si le patient le désirait, d'un traitement symptomatique de la rhinite allergique. Des examens cliniques ont été réalisés tous les deux mois par des spécialistes durant toute la durée de l'étude.

Les critères d'évaluation reposaient sur le score total combiné quotidien moyen de rhinite (daily total combined rhinitis score, TCRS). Le TCRS résulte de la somme du score des symptômes de rhinite (rhinorrhée, obstruction nasale, prurit nasal, éternuements) et du score médicamenteux de la rhinite (prise d'un corticoïde nasal et la prise d'antihistaminique oral). L'échelle du TCRS pouvant aller de 0 à 24.

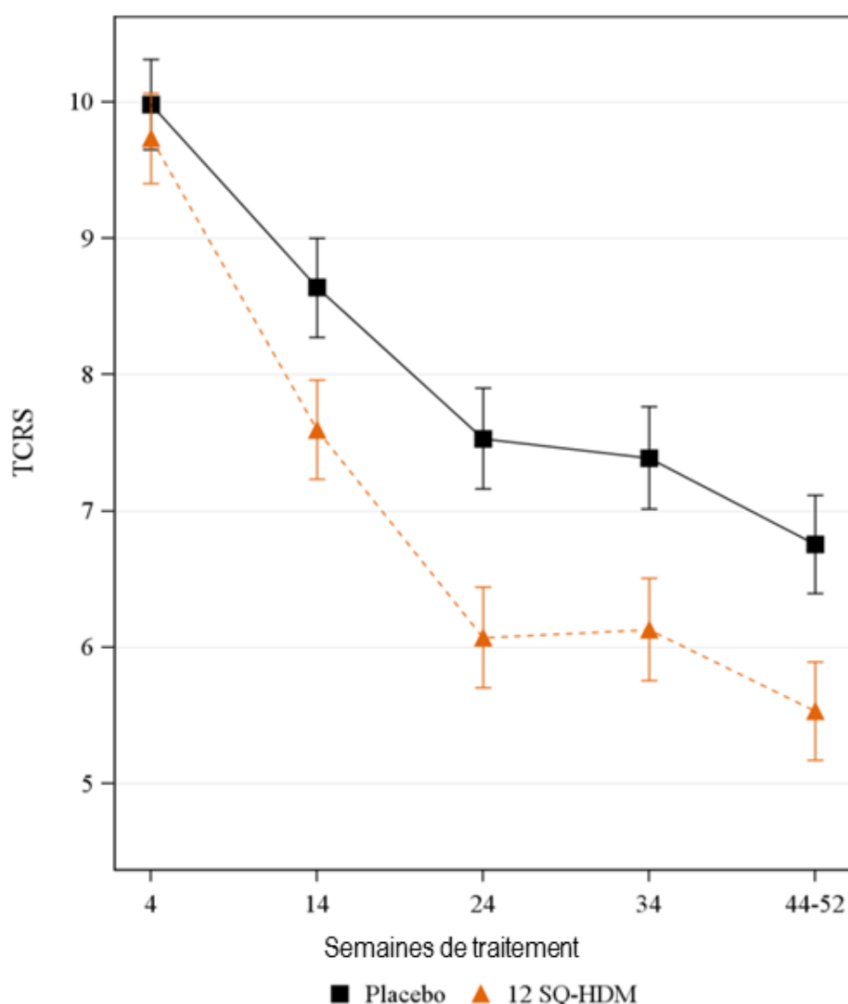


Figure 23 : Évolution du TCRS en fonction du temps (90)

Ces résultats de l'étude MERIT montrent un TCRS nettement plus faible au terme de l'étude (durant les 8 dernières semaines de traitement) (Figure 23) chez les patients traités par ACARIZAX® 12 SQ-HDM en comparaison de ceux inclus dans le groupe placebo. La prise d'ACARIZAX® améliore donc les symptômes de la rhinite allergique et contribue à diminuer la prise de médicaments symptomatiques.

Une seconde étude portant sur l'asthme allergique a été réalisée. Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle MITRA (MT-04). Cette étude incluait 834 adultes recevant un traitement de sept à douze mois de traitement par ACARIZAX® en complément de la prise

quotidienne de corticostéroïdes inhalés (CSI) ainsi que d'un bêta 2 agoniste de courte durée d'action. L'efficacité du traitement par ACARIZAX® a été évaluée par le délai de survenue de la première exacerbation d'asthme modérée à sévère durant la phase de réduction de la posologie des CSI. À partir de 90 jours, les traitements par CSI étaient complètement arrêtés chez les personnes n'ayant pas présenté d'exacerbation durant ces trois premiers mois.

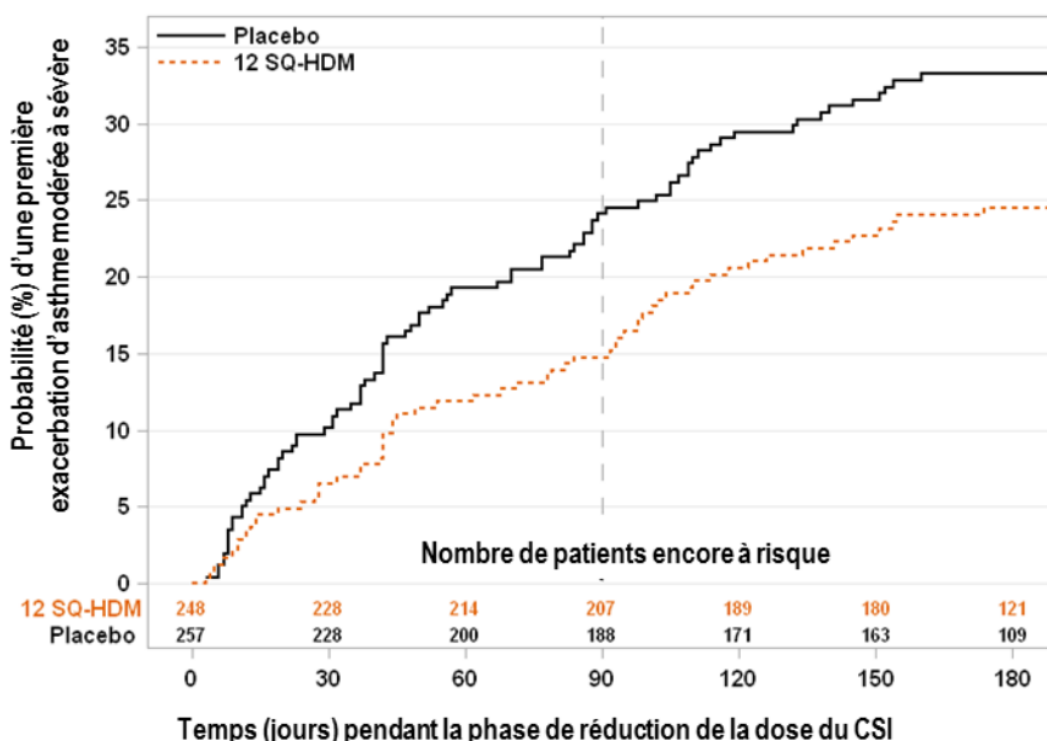


Figure 24 : Évolution en fonction du temps de la probabilité d'exacerbation d'asthme durant la phase de réduction de CSI (90)

Les résultats de l'étude ont pu montrer que le risque d'exacerbation était nettement moindre pour les patients traités par ACARIZAX® 12 SQ-HDM et notamment lors de l'arrêt des CSI. (Figure 24) De plus la bonne tolérance de ce traitement permet une administration du traitement à domicile. (90) (92)

➤ Interactions médicamenteuses et grossesse

Aucune interaction médicamenteuse potentielle n'a été rapportée à ce jour.

Aucune donnée clinique n'est disponible en ce qui concerne l'utilisation de cette immunothérapie par voie orale chez la femme enceinte. Cependant les études chez l'animal ne rapportent pas de risque accru pour le fœtus. Par précaution aucun traitement par ACARIZAX® ne devra être mis en place pendant la grossesse. En cas de grossesse pendant le traitement par immunothérapie, la décision de poursuivre ou d'arrêter le

traitement devra se faire en fonction de l'état clinique de la patiente ainsi que de ses antécédents de réactions apparues lors des précédentes prises. (90)

➤ Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment décrits (fréquence supérieure à un cas sur dix) sont la survenue de réactions allergiques locales légères à modérées durant les premiers jours de traitement et qui disparaissent dans les trois premiers mois de traitement. Dans la majorité des cas, ces réactions locales de type œdème labial, buccal, ou prurit oral apparaissent dans les cinq minutes suivant la prise et disparaissent dans les minutes ou heures qui suivent.

D'autres effets indésirables très fréquents ont été décrits tels que des rhinopharyngites, un prurit auriculaire ou des irritations de la gorge.

De rares cas de réactions allergiques systémiques sévères ont été décrites suite à la prise d'ACARIZAX®, dans ce cas le traitement devra être interrompu et nécessitera un avis médical immédiat. L'administration d'Adrénaline pourra être nécessaire en cas de réaction anaphylactique. Les signes annonciateurs de ce type de réaction peuvent être de différente nature tels que des bouffées vasomotrices (flushs), un prurit, une sensation de chaleur, un malaise général, une agitation ou une anxiété.

De rares cas d'œsophagites à éosinophiles ont été décrites suite à l'administration d'ACARIZAX®. (90)

5. Immunothérapie intralymphatique (ILIT)

Depuis quelques années une nouvelle méthode d'immunothérapie a vu le jour : il s'agit de l'immunothérapie intralymphatique qui consiste en l'administration d'extrait d'allergènes directement dans les ganglions lymphatiques. Cette méthode nécessite trois administrations d'une très faible quantité d'allergènes réparties sur trois mois dans les ganglions inguinaux ou cervicaux qui sont actuellement préférés.

Une étude prospective de cohorte a été réalisée afin de mesurer l'efficacité et l'innocuité de cette méthode. Les patients inclus dans cette étude présentaient des symptômes de type rhinite allergique. Ils ont reçu 3 injections d'extrait normalisé d'acariens au niveau cervical

puis ont été suivis pendant un an. Des scores reposant sur la symptomatologie, la qualité de vie ainsi que le recours aux médicaments ont été recensés avant et après le traitement par immunothérapie.

Les résultats ont montré une tolérance induite par l'ILT cervical. En effet, les patients inscrits dans cette étude ont été amenés à comparer leurs symptômes allergiques (éternuements, rhinorrhée, démangeaisons nasales et oculaire, congestion nasales, larmolement ainsi que les symptômes respiratoires) un mois après chaque injection et un an après la fin du traitement par rapport à la symptomatologie avant le traitement. Cela a permis d'évaluer l'effet thérapeutique à court terme et à long terme. Suite à cette étude, les symptômes nasaux et oculaires ont été significativement réduits 1 mois après chaque injection ainsi qu'un an après le traitement.

De plus, les sujets inclus dans l'étude ont tous présenté une amélioration de leur qualité de vie ainsi qu'une nette diminution de l'utilisation des médicaments tels que les anti-histaminiques, les glucocorticoïdes et les corticoïdes par voie nasale suite à l'immunothérapie.

Actuellement, l'évaluation de l'efficacité de ce type de traitement repose principalement sur des indicateurs subjectifs évalués par les patients eux-mêmes tels que les scores de symptômes, de qualité de vie ainsi que la fréquence d'utilisation des médicaments symptomatiques. (86)

3. Nouvelle recherche

Les traitements de l'asthme allergique sont basés actuellement sur les bronchodilatateurs, les corticoïdes et parfois l'immunothérapie spécifique ; ce sont des traitements au long cours qui sont parfois insuffisants avec des effets secondaires fréquents dans le cas de la désensibilisation.

Les chercheurs de l'Inserm ainsi que ceux de l'Inra, en collaboration avec des chercheurs de l'université de Vienne, ont développé à l'aide du génie génétique des peptides dits hypoallergéniques qui sont dérivés d'allergènes d'acariens afin de mettre au point un vaccin.

Le peptide Der p2 est le peptide qui est responsable de près de 90% des réactions allergiques aux acariens. C'est pour ces raisons que ces chercheurs se sont penchés sur le

sujet, dans le but de développer un vaccin contre l'allergène le plus fréquemment retrouvé dans la population générale.

Des études ont alors été réalisées sur des souris qui ont été vaccinées contre l'allergène le plus fréquent, à savoir le peptide Der p2. Suite à la vaccination, la souris souffrant d'asthme allergique ne présente plus de réactivité bronchique suite à l'exposition au peptide Der p2.

Il a été également démontré que ce peptide avait des propriétés anti-inflammatoires en diminuant l'activation des lymphocytes T ainsi que la sécrétion des IgE responsables de la réaction allergique.

Il s'agit d'une nouvelle voie d'immunothérapie qui pourrait être utilisée dans l'asthme allergique lié aux acariens. Les avantages de cette nouvelle stratégie thérapeutique sont une efficacité rapide, une protection prolongée dans le temps ainsi qu'une diminution des effets secondaires liés à une désensibilisation. (93)

D'autres équipes de recherche comme la fondation de recherche médicale (FRM) et plus particulièrement A. Magnan et son équipe, situées à l'institut du Thorax à Nantes, sont également à la recherche d'une nouvelle prise en charge pour le patient atteint d'asthme allergique aux acariens sous forme de vaccin. Ce « vaccin anti-acariens » a fait l'objet d'un dépôt de brevet, des études sont actuellement encore en cours pour le développement de cette nouvelle thérapeutique. (94)

2. Conseils à l'officine

Le pharmacien d'officine est positionné en première ligne dans la prise en charge du patient. En effet, de par son rôle de professionnel de santé de proximité, le pharmacien a un rôle de conseil, d'écoute, d'accompagnement et d'orientation du patient dans son parcours de soin.

1. Prévention primaire

La prévention primaire a pour but de diminuer l'incidence des nouveaux cas d'allergie alors que la prévention secondaire cherche à limiter la durée et l'évolution des maladies allergiques déjà installées. Quant à la prévention tertiaire, elle permet de diminuer les invalidations fonctionnelles induites par la maladie allergique.

Il est important de faire la différence entre la prévention de la sensibilisation aux allergènes et la prévention du développement de manifestations allergiques. En effet, la prévention

d'une sensibilisation à un allergène ne permet pas d'éviter le développement des manifestations allergiques. De ce fait, un enfant qui sera exposé précocement aux acariens, ne présentera pas pour autant un risque supérieur d'asthme.

La prévention primaire s'appuie sur un blocage des mécanismes immunologiques de sensibilisation IgE-dépendant. (95)

La prévention primaire repose dans un premier temps sur l'identification des enfants qui risquent de développer une réaction allergique par analyse de l'anamnèse familiale. (96) En effet, si l'un des parents ou un membre de la fratrie est atteint de maladie allergique, le risque pour l'enfant à naître de développer des manifestations allergiques est de 20 à 40%, ce risque s'élève jusqu'à 80% si les deux parents sont atteints. (95)

➤ Régime alimentaire durant la grossesse

Selon les dernières études, les régimes « drastiques » souvent conseillés pendant la grossesse n'ont pas montré d'efficacité quant à la diminution de l'incidence des allergies chez les nouveau-nés. Ces régimes alimentaires ne sont donc pas justifiés pendant la grossesse.

➤ Allaitement

Il existe un bénéfice certain de l'allaitement dans la prévention de l'eczéma en retardant son apparition et en limitant son extension et sa sévérité. Le bénéfice de l'allaitement sur les signes respiratoires est moins marqué, il est fonction des symptômes de la mère, si elle est asthmatique ou non ainsi que de la durée de l'allaitement. Cet effet protecteur de l'allaitement disparaît au fur et à mesure que l'enfant grandit.

L'allaitement du nouveau-né doit donc être encouragé chez les mères désirant allaiter. Cependant de par l'effet préventif transitoire et inconstant de l'allaitement maternel, il ne faut pas culpabiliser les mères ne souhaitant pas allaiter d'autant plus qu'il existe des alternatives. (95)

➤ Pneumallergènes

Pendant de nombreuses années, l'éviction des allergènes était conseillée dans la prévention primaire car on pensait à une relation entre le développement d'une allergie et l'exposition précoce aux pneumallergènes.

Cependant de récentes études ont montré qu'il n'existait pas de relation entre la présence d'acariens dans le domicile du nouveau-né et le développement ultérieur d'un asthme. En effet, selon cette étude le développement d'une sensibilisation aux acariens et le développement de l'asthme infantile sont déterminés par des facteurs indépendants de l'exposition précoce aux pneumallergènes. (97)

D'autant plus que l'exposition aux pneumallergènes peut avoir un effet opposé en fonction de la maturité du système immunitaire de l'enfant. Ainsi une exposition précoce aux acariens chez le nourrisson peut prévenir l'apparition d'une allergie (prévention primaire) alors que l'exposition chez un enfant ou un adolescent déjà allergique peut être nuisible (prévention secondaire et tertiaire). (95)

Concernant les acariens, l'utilisation de housses anti-acariens peut prévenir la sensibilisation aux antigènes d'acariens, cependant aucune de ces mesures n'a démontré son efficacité en terme de prévention de développement des réactions allergiques. (96)

➤ Tabac

Le tabagisme a un impact sur le développement des allergies et l'exacerbation des symptômes tel que l'asthme et ce, dès la grossesse.

En effet, le tabagisme de la mère durant la grossesse est responsable d'une augmentation des sensibilisations allergéniques. Cette exposition précoce est responsable de sifflements précoces et d'un risque accru d'infection des voies respiratoires. (95)

Il est également important de réduire l'exposition au tabagisme passif de l'enfant, qui est un co-facteur déclenchant des manifestations allergiques tel que l'asthme. (33)

➤ Surpoids maternel et prise de poids pendant la grossesse

Selon une étude longitudinale datant de 2001, l'exposition intra-utérine à l'obésité maternelle ou une importante prise de poids durant la grossesse peut influencer le développement de l'asthme durant la petite enfance.

Il est donc primordial de lutter contre l'obésité maternelle et la prise de poids importante durant la grossesse. (57)

2. Observance

➤ Généralités

L'observance des patients vis-à-vis de leur traitement et des mesures hygiéno-diététiques a une importance considérable dans leur qualité de prise en charge. La non-observance ou le défaut d'observance peut avoir des conséquences négatives importantes sur l'efficacité et les effets indésirables des traitements mais peut avoir également un impact négatif sur la qualité de vie du patient. (98)

➤ Définitions

L'observance est définie selon l'Académie nationale de Pharmacie par : « *Observation fidèle, par un patient, des prescriptions concernant, par exemple, un régime et/ou un traitement. Est conditionnée par différents facteurs d'ordre émotionnel, cognitif, comportemental et social. Improprement désignée sous le nom de compliance.* »

L'observance médicamenteuse peut être définie par l'adhésion au traitement. Elle peut se définir comme le pourcentage de conformité observable chez le patient par rapport à la prescription.

Le non-respect d'une prescription peut être défini comme un défaut d'observance, d'inobservance ou de non-observance. Ce degré d'inobservance est très variable, il peut aller du simple oubli ponctuel à un arrêt plus ou moins long d'un traitement.

Classiquement, on considère qu'un patient est observant quand il atteint un taux d'observance de 80%. Ce taux d'inobservance est dépendant de la pathologie. (98)

Dans le traitement de l'asthme, toute étiologie confondue, on estime que 70% des adultes et 50% des enfants en Europe sont inobservants. (99)

➤ Risques, conséquences et raison de l'inobservance

Dans le cas des traitements de l'asthme et de la réaction allergique, l'inobservance peut engendrer un mauvais contrôle des symptômes ce qui peut aboutir à l'altération de la qualité de vie du patient ainsi qu'à l'augmentation de la morbidité et de la mortalité. Ce manque d'observance est responsable de complications médicales et psychosociales.

En cas d'asthme allergique, ce défaut d'observance peut entraîner des exacerbations d'asthme, une augmentation du nombre de visites aux urgences ainsi que l'augmentation du nombre et de la durée des hospitalisations.

En règle générale l'inobservance est responsable de surcoûts pour la société à la fois directs et indirects qui sont estimés à 207 millions d'euros par an selon l'étude OMS 2014. (100)

Les principales causes de l'inobservance sont la mauvaise utilisation des dispositifs inhalés dans le traitement de l'asthme ainsi que l'incompréhension du caractère chronique de la maladie. (99)

En raison de la longueur de la durée des traitements (3 à 5 ans), des effets secondaires provoqués, de la contrainte de conservation entre deux et huit degrés (pour les APSI) et de la persistance des symptômes nécessitant de continuer les traitements symptomatiques, l'observance des patients sous immunothérapie est faible.

➤ Rôle du pharmacien d'officine

De par sa proximité avec le patient et de par sa fonction de dispensateur final, le pharmacien d'officine a un rôle clef dans l'amélioration de l'observance.

Le rôle du pharmacien d'officine dans l'observance thérapeutique est multiple, que ce soit au niveau de la détection de l'inobservance, de l'éducation thérapeutique et de l'information du patient.

Grace au lien étroit de confiance qu'il entretient avec ses patients, le pharmacien contribue à la solide alliance qui unit le patient et son traitement, notamment dans ce type de pathologie chronique. (98)

L'une des clefs de l'observance est la bonne compréhension du traitement par le patient. Il est donc primordial que le pharmacien s'assure, lors de la dispensation des traitements, que le patient connaisse le but de son traitement, les modalités de prise ainsi que les conséquences de la non observance de la prescription.

Afin de limiter le risque de non observance, le pharmacien doit donner des conseils au patient. Enregistrer des rappels de prise sur son téléphone à l'aide d'applications (AllerTmoi), intégrer la prise de médicaments à des activités routinières (après s'être lavé les dents ou

juste avant de se coucher) ou utiliser un pilulier sont des conseils qui peuvent améliorer l'observance des patients. (17)

Les entretiens pharmaceutiques, dans le cadre de la prise en charge du patient asthmatique traité par corticoïdes inhalés, permettent d'améliorer l'observance des patients. Cet accompagnement permet au patient de s'approprier son traitement et d'y adhérer, ce qui contribue à améliorer son observance. (101)

Le pharmacien peut repérer le caractère inobservant d'un patient au comptoir. En effet, quand ce dernier ne vient pas régulièrement rechercher son traitement ou quand le patient ne prend pas l'intégralité de son ordonnance par exemple. Ces comportements doivent alerter le professionnel de santé, qui ne doit en aucun cas avoir un discours moralisateur envers son patient mais doit l'aider à améliorer son niveau d'observance en comprenant les raisons de sa non-adhésion thérapeutique.

3. Accompagnement du patient

L'asthme est une pathologie chronique ayant une prévalence importante dans les pays industrialisés. Cette pathologie pour laquelle il existe des traitements efficaces est responsable d'un grand nombre d'hospitalisations, d'une mortalité importante souvent évitable et d'un surcoût économique. C'est pour toutes ces raisons que l'asthme, toutes origines confondues, est un enjeu majeur de santé publique. C'est pour cette raison que l'éducation thérapeutique des patients (ETP) a été mise en place. (102)

➤ Education thérapeutique

Selon l'OMS, l'éducation thérapeutique du patient vise à aider le patient à acquérir ou conserver les compétences et les capacités dont il a besoin pour vivre au mieux avec une maladie chronique. (103)

Le but de l'ETP est de placer le patient au centre de son traitement, de le rendre acteur de sa prise en charge afin que le patient se sente impliqué et actif dans sa prise en charge.

L'éducation thérapeutique s'adresse aux patients souffrant de pathologies chroniques dans le but de les aider à acquérir ou à maintenir des compétences dont ils ont besoin afin de gérer au mieux leur vie avec leur maladie chronique.

L'éducation thérapeutique a été inscrite au code de la santé publique en juillet 2009. Cette loi a confié de nouvelles missions aux pharmaciens d'officines comme les entretiens pharmaceutiques pour les patients atteints de pathologies chroniques.

Les officinaux sont placés au centre de ce dispositif visant à éduquer et accompagner le patient vis à vis de sa pathologie. Leur mise en place a débuté en janvier 2014

Ces séances d'éducation permettent aux patients de comprendre leur maladie et le rôle de leurs traitements, d'adopter les bons gestes techniques pour utiliser leurs médicaments (notamment les aérosols dans le traitement de l'asthme) mais également de reconnaître les signes d'alertes tels que les symptômes d'exacerbations ou les effets indésirables des médicaments. (104)

Lorsqu'il y a des manifestations allergiques et plus particulièrement en cas d'asthme, l'éducation thérapeutique du patient et ou de son entourage est un élément important dans sa prise en charge.

De plus, dans le cas des enfants allergiques, il est nécessaire de mettre en place un projet d'accueil individualisé qui permet d'informer le personnel scolaire sur les traitements à donner en cas de réaction allergique et notamment en cas de crise d'asthme. (33)

De par leur proximité avec leur patient et leur facilité d'accès, les pharmaciens d'officines sont des acteurs essentiels dans l'éducation thérapeutiques des patients asthmatiques.

➤ Prise en charge globale du patient

L'accompagnement du patient commence dès la première prise en charge. Le rôle du pharmacien est d'expliquer chaque traitement au patient afin qu'il comprenne l'utilité de chacun d'entre eux dans le but d'assurer une bonne observance de la prescription.

Par exemple, le traitement de fond et de crise de l'asthme repose fréquemment sur l'administration de médicaments par voie inhalée. Cependant, ils ne sont pas toujours administrés correctement. L'équipe officine a donc un rôle primordial dans l'apprentissage de la manipulation de l'aérosol. Afin de faciliter cette démonstration au comptoir, l'utilisation de dispositifs inhalés factices est recommandée. Il est important pour cela que toute l'équipe officinale ait une bonne connaissance pratique de ces inhalateurs. Il est essentiel d'encourager le patient à manipuler son inhalateur directement au comptoir afin de s'assurer

de sa bonne manipulation. Cette qualité de manipulation ainsi que l'observance du patient doivent être réévaluées régulièrement. En cas de mauvaise coordination « main poumon » lors de l'utilisation des aérosols doseurs notamment chez les enfants, il est nécessaire d'utiliser une chambre d'inhalation.

Les conseils d'administration et d'hygiène font également partie des conseils à donner à la personne asthmatique comme :

- Posologie des différents traitements
- Administration du traitement de la crise : en position assise ou semi-allongée de préférence, attendre une dizaine de mouvements respiratoires avant la seconde bouffée.
- Nettoyage de l'embout buccal à l'aide d'un chiffon sec.
- Nettoyage de la chambre d'inhalation à l'eau savonneuse puis la laisser sécher à l'air libre.
- Se rincer la bouche après inhalation des CSI.

Evoquer les potentiels effets indésirables comme le risque de mycose en l'absence de rinçage de bouche suite à l'administration de CSI, sans inquiéter le patient fait également partie de la prise en charge du patient.

4. Les autotests disponibles en officine

1. Définition des autotests

Les autotests sont des tests qui recueillent ou traitent des signaux biologiques. Ils sont utilisés par le patient lui même ou pour son entourage, il ne s'agit ni d'un test de dépistage rapide à orientation diagnostique (TROD), ni d'un examen de biologie médicale. Les autotests n'apportent pas un diagnostic mais uniquement une orientation au diagnostic.

Ces autotests sont des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) de type B, c'est à dire qu'ils comportent la mention « CE » et relèvent du monopole pharmaceutique, ils ne peuvent donc être vendus qu'en officine (à l'exception des tests de grossesse, d'ovulation et de détection des maladies infectieuses transmissibles). (105)

Les autotests de dépistage de la sensibilité allergique sont actuellement disponibles en officine et directement accessibles au grand public sans prescription médicale. Ces tests ne sont pas spécifiques d'un allergène en particulier mais permettent de détecter une

concentration sanguine trop élevée en IgE. Ils mettent donc en évidence une sensibilisation à un allergène.

2. Exemple de MyTest Allergie (Laboratoire Mylan)

➤ Principe du test

Ce test reconnaît spécifiquement les immunoglobulines de type E totaux sériques à partir d'une goutte de sang. Ce test sanguin est fiable, il présente une spécificité de 86,9% et une sensibilité de 100%. Ce test ne permet pas de mettre en évidence une allergie mais une hypersensibilité de l'organisme à un allergène. (106)

➤ Indications

D'après la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM), ce test mesurant l'augmentation de la concentration des immunoglobulines E totales sériques ne peut constituer un test de dépistage de l'allergie. Cependant, l'augmentation de ces IgE peut constituer la confirmation d'un diagnostic ou le suivi thérapeutique des polysensibilisations, des parasitoses, des urticaires chroniques ou des dermatites atopiques, les aspergilloses broncho-pulmonaires et de certains déficits immunitaires de l'enfant et de l'adulte.

➤ Quand faire ce test ?

D'après le laboratoire Mylan®, ce test est indiqué à partir de six ans, chez les personnes présentant des symptômes pouvant être associés à une réaction allergique comme une rougeur de la peau ou une éruption cutanée, un larmolement ou des éternuements répétés en présence de contact avec des allergènes. (107)

➤ Comment

Le test est réalisé à partir d'un échantillon sanguin, recueilli à l'aide d'un autopiqueur disponible dans le kit du test. Le résultat du test doit se lire dans les 10 minutes après avoir déposé dans la cassette le sang prélevé ainsi que la solution diluante. (107)

➤ Résultats

Un résultat positif indique que la concentration sérique en anticorps de type IgE est plus élevée que la normale. Cela signifie que le patient présente une hypersensibilité à un allergène mais ne signifie pas forcément que cette personne est allergique. Un test positif peut orienter le diagnostic vers une maladie allergique si des symptômes cliniques y sont

associés. Il est donc nécessaire d'orienter le patient vers une consultation médicale. Ces résultats pourront orienter le médecin vers des examens allergologiques afin de déterminer les substances à l'origine des manifestations allergiques et de mettre en place un traitement adapté.

Un résultat négatif signifie que le taux d'immunoglobulines E est normal. Cependant, il ne permet pas d'exclure chez une personne un terrain atopique ou une pathologie allergique.

En cas de résultat non valide (absence de réaction témoin), l'interprétation du test est impossible. Il est donc recommandé de renouveler le test. (107) (105)

➤ Conclusion

D'après l'académie nationale de pharmacie, la détection de l'élévation des IgE totales ne présente pas d'intérêt médical avéré dans le dépistage d'une allergie. De ce fait, cette académie ne préconise pas l'utilisation de ces tests, mais encourage le pharmacien d'officine à orienter le patient vers un médecin qui jugera de la poursuite ou non d'examens complémentaires. (105)

3. Application mobile

Ces deux applications ont été mises au point par le laboratoire ALK dans le but d'améliorer la prise en charge du patient souffrant d'allergies respiratoires. Elles sont directement téléchargeables gratuitement sur smart phone.

➤ Ma vie d'ALLERGIK

Cette application a pour objectif d'accompagner les patients allergiques dans le suivi de leur pathologie respiratoire. (108)

Ce logiciel mobile est spécifique des allergies respiratoires. Il permet au patient de trouver des informations sur les différents allergènes (pollens et acariens), sur les mesures d'éviction, notamment des acariens ainsi que sur les thérapeutiques disponibles. Toutes ces informations sont adaptées au grand public.

Il est également possible avec cette application de saisir jour par jour les symptômes allergiques ressentis (rhinite et asthme), l'impact sur la vie quotidienne ainsi que la prise de médicaments et la prise de rendez-vous.

➤ AllerTmoi

Il s'agit d'une application gratuite sur téléphone qui vise à améliorer l'observance des patients vis-à-vis de leur traitement. Cette application propose des rappels de prise, des rappels de rendez-vous médicaux et de renouvellement de traitement. (17)

Une fonction de synthèse de suivi de l'adhérence au traitement est également disponible à partir de cette application. Cette fonction permet de suivre la régularité de prises de chacun des traitements. Des statistiques d'observance sont calculées par l'application en fonction des réponses apportées par le patient aux différentes alertes de prise de médicaments (pris / pas pris / plus tard). (109)

VII. Fiche pour les patients traités par ACARIZAX®

L'un des points essentiels dans les traitements de désensibilisation est l'adhésion thérapeutique des patients. En effet, il s'agit d'une prise en charge globale qui dure entre 3 et 5 ans et qui repose sur un traitement médicamenteux ainsi que sur la mise en œuvre de mesures d'éviction.

Afin d'assurer une prise en charge optimale du patient sous ACARIZAX®, j'ai imaginé une fiche explicative que le pharmacien pourra remettre à son patient lors de la première délivrance du traitement. Cette fiche reprend les différents éléments que le patient doit connaître sur son traitement de désensibilisation ainsi que les mesures d'éviction des acariens qu'il doit mettre en place.

Ce support ne doit en aucun cas se substituer aux explications du pharmacien ou du prescripteur mais il permet au patient de retrouver toutes ces informations, une fois rentré chez lui.

Le pharmacien s'assurera de la bonne compréhension des notions présentes sur cette fiche lors des différentes visites du patient à l'officine pour le renouvellement de son traitement par exemple.

Ma désensibilisation aux acariens par ACARIZAX®

➤ Pourquoi ce traitement m'a-t-il été prescrit ?

Diminuer les symptômes de la rhinite allergique et/ou de l'asthme allergique suite à l'exposition aux acariens de maison. Acarizax® améliore la tolérance de l'organisme vis-à-vis des acariens

➤ Quand est ce que le traitement sera-t-il efficace ?

L'efficacité du traitement est observable à partir de 8 à 14 semaines de traitement.

➤ Dois-je continuer à prendre mes autres traitements ?

Les médicaments antiasthmatiques et antihistaminiques doivent être continués au début du traitement par Acarizax®.

Votre médecin vous indiquera comment les réduire progressivement.

➤ Quelle est la durée du traitement par Acarizax® ?

La durée minimale de traitement est de 3 ans, elle peut être poursuivie pendant 4 à 5 ans

➤ Quels sont les principaux effets indésirables que je peux ressentir ?

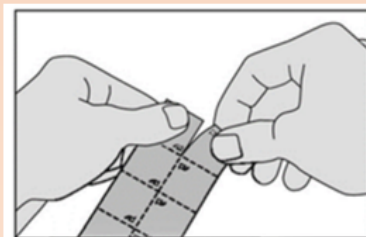
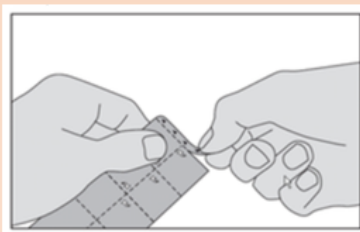
Irritation de la gorge et/ou des voies respiratoires

Gonflement de la bouche et des lèvres

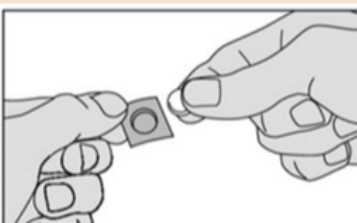
Démangeaison de la bouche et des oreilles

➤ Comment dois-je prendre le comprimé ?

1. Détacher la bande supérieure marquée de triangles, puis détacher un carré de la plaquette



2. Retirer en tirant à partir du coin marqué, la pellicule afin de ne pas endommager le comprimé en le sortant. Prendre le comprimé et le placer directement sous votre langue. Ne pas avaler pendant 1 minute. Ne pas boire ni manger dans les 5 minutes suivantes



Mesures d'éviction des acariens

Environnement

- Évitez les tapis, les moquettes et les rideaux : privilégiez des surfaces lisses facilement nettoyables
- Aérez deux fois par jour pendant 15 minutes les différentes pièces de la maison
- Maintenez une température de chambre idéale entre 18 et 19°C
- Maintenez une humidité de moins de 50% : aération, air conditionné, déshumidificateur ...)
- Évitez la présence des animaux domestiques dans la chambre

Entretien

- Passez l'aspirateur sur les tapis moquettes : plusieurs fois par semaine
- Privilégiez les chiffons humides ou en microfibres pour faire le ménage, passez régulièrement l'aspirateur dans les différentes pièces
- Entretien des peluches et des petits objets toutes les semaines :
 - Lavage en machine à 60°C puis séchage au sèche-linge
 - Pour les objets ne passant pas en machine, les placer dans le congélateur (-17° à -20°C pendant 24 heures), puis les brosser

Literie

- Utilisez des housses pour matelas, duvet et oreiller « anti-acariens »
- Lavage régulier de la literie à 60°
 - 1 fois par semaine : draps, housse d'oreillers et de couettes
 - Tous les 2 mois : oreillers, couvertures, duvets

Source

Arlan LG, Platts-Mills TAE. The biology of dust mites and the remediation of mite allergens in allergic disease. J Allergy Clin Immunol. 1 mars 2001;107(3, Supplément):S406-13.

Notice patient- ACARIZAX 12 SQ-HDM, lyophilisat oral [Internet]. Base de données publique des médicaments. 2020 [dété 11 août 2020]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67813445&typedoc=N>

Bouton C, Ducommun J. Allergie aux acariens : mythes et réalités. Rev Médicale Suisse. 15 avr 2009;5:832-6.

Conclusion

Le rôle des *Dermatophagoides pteronyssinus* et *farinae* présents dans la poussière de maison dans le développement de la rhinite allergique et de l'asthme allergique a été établi depuis une quarantaine d'années. L'allergie induite par les acariens est un problème de santé publique qui impacte grandement la qualité de vie des patients atteints.

L'allergie est une notion récente dont les connaissances ne cessent de progresser depuis cent ans et dont le futur, en terme de connaissance et de thérapeutique, est très prometteur.

La prise en charge du patient allergique est globale, elle associe des mesures d'éviction, des traitements médicamenteux antiallergiques et antiasthmatiques ainsi que l'immunothérapie allergénique. Les traitements de désensibilisation ont évolué ces dernières années avec notamment le passage de la voie sous-cutanée à la voie sublinguale sous forme de solution sublinguale puis sous forme de lyophilisat depuis son AMM en 2016.

Actuellement des études sont menées pour développer un vaccin contre l'allergène Der p2 qui est l'allergène le plus fréquemment retrouvé dans la population générale.

De par sa proximité avec les patients, le pharmacien d'officine est un maillon important dans la prise en charge pluridisciplinaire du patient allergique. Il a un rôle dans l'orientation du patient dans son parcours de soin, dans la prévention des allergies, dans l'éviction des allergènes et dans l'accompagnement du patient.

La fiche que j'ai réalisée sur la prise en charge du patient sous ACARIZAX® pourra être un support d'information pour le patient qui sera transmise par le pharmacien d'officine.

Références

1. Pradalier A. Diagnostic des maladies allergiques. Rev Prat. 30 juin 2007;57(12):1313-6.
2. Baldacci S, Maio S, Cerrai S, Sarno G, Baiz N, Simoni M, et al. Allergy and asthma: Effects of the exposure to particulate matter and biological allergens. Respir Med. sept 2015;109(9):1089-104.
3. Association Asthme & Allergies. Des Faits et chiffres pour comprendre l'allergie [Internet]. Asthme et Allergies et Urticaire. 2017 [cité 21 mai 2020]. Disponible sur: <https://asthme-allergies.org/faits-chiffres-comprendre-lallergie/>
4. INSERM Ed. Allergies, un dérèglement du système immunitaire de plus en plus fréquents [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2016 [cité 16 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/allergies>
5. Plard C, Fanello S, Paré F, Racineux J-L, Drouet M. Épidémiologie de la plainte allergique en médecine générale. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 2008;48(7):476–486.
6. DGS Céline.M. Effets des pollens sur la santé [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 20 juill 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/air-exterieur/pollens-et-allergies/article/effets-des-pollens-sur-la-sante>
7. Rancé F, Juchet A, Brémont F, Dutau G. Répartition des sensibilisations dans l'asthme de l'enfant en fonction de l'âge. Corrélation avec les données cliniques et fonctionnelles respiratoires. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 1997;37(2):160–166.
8. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet Lond Engl. 26 août 2006;368(9537):733-43.
9. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Lancet Lond Engl. 25 avr 1998;351(9111):1225-32.
10. Raffard M, Partouche H. Allergologie en pratique. EMC - Traité Médecine AKOS. 2008;3(1):1–9.
11. Ponvert C. Quoi de neuf en allergologie pédiatrique en 2009 ? Partie 1 : épidémiologie, diagnostic précoce et prévention (une revue de la littérature internationale de fin 2008 à fin 2009). Rev Française Allergol - REV FR ALLERGOL. 1 oct 2010;50:516-38.
12. Dutau G. Allergie aux acariens domestiques : du diagnostic à la prise en charge. Rev Fr Allergol. déc 2014;54(8):544-53.
13. Molckhou P. L'allergie: de l'Antiquité à la découverte de l'IgE. Rev Fr Allergol. 2011;51(5):500–505.
14. Tonnel A-B. Histoire et allergie. Rev Fr Allergol. 2014;54(3):170–172.
15. DUC J. Allergie aux acariens de la poussière de maison [Internet]. CHUV - service immunologie et allergie. 2019 [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/ial/ial-home/patients-et-familles/maladies/maladies-allergiques/allergies-respiratoires/allergie-aux-acariens-de-la-poussiere/>

16. Chevaillier A, Fournel S, Gubler B, Lelièvre J-D, Seillès E, Vitte J, et al. Immunologie fondamentale et immunopathologie : enseignements thématique et intégré : tissu lymphoïde et sanguin, immunopathologie et immuno-intervention. 2ème. Elsevier Masson; 2018. 344 p.
17. STALLEGEENES GREERLaboratoire. Immunothérapie allergénique & observance [Internet]. 2016 [cité 24 juin 2020]. Disponible sur: https://www.stallergenesgreer.fr/sites/default/files/pdf/ita_et_observance.pdf
18. Lakhdar N, El Khattabi W, Elbied B, Qassimi L, Afif MH, Aichane A. Asthme et qualité de vie. *Rev Fr Allergol*. 2014;54(3):266–267.
19. Naegele A, Roussel S, Reboux G. L'acarien transporteur d'allergènes. *Rev Fr Allergol*. févr 2016;56(1):29–33.
20. Pauli G, Bessot J-C. Les acariens : biologie, écologie et actualités des allergènes moléculaires. *Rev Fr Allergol*. 1 nov 2013;53:45-58.
21. Bouton C, Ducommun J. Allergie aux acariens : mythes et réalités. *Rev Médicale Suisse*. 15 avr 2009;5:832-6.
22. J-L CONNAT, GACHELIN G. ACARIENS [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 2 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedia/acariens/>
23. Bessot J-C, Pauli G. Les acariens domestiques et leurs allergènes. *Biologie et écologie des acariens*. *Rev Mal Respir*. 1 févr 2011;28(2):227-39.
24. Moulinier Claude. Parasitologie et mycologie médicales: éléments de morphologie et de biologie / Claude Moulinier,... Cachan] [Paris: Editions médicales internationales Lavoisier; 2002. xviii+796.
25. Arlian LG, Platts-Mills TAE. The biology of dust mites and the remediation of mite allergens in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 1 mars 2001;107(3, Supplement):S406-13.
26. Hart BJ. Life cycle and reproduction of house-dust mites: environmental factors influencing mite populations. *Allergy*. 1998;53(48 Suppl):13-7.
27. Pauli G, Bessot J-C. Les allergènes respiratoires : données actuelles. *avr 2003;59(2):89-99*.
28. Schmitt J-P. Pollin'air : Prévenir les allergies aux pollens [Internet]. Pollin'air. [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.pollinair.fr/>
29. de Blay F, Barnig C, Muti D, Schweitzer B, Purohit A. Allergie au chat et au chien. *Rev Fr Allergol*. 1 avr 2009;49(3):147-55.
30. Rancé A. Allergie alimentaire : enfant ou toute la vie ? *EM-Consulte*. juill 2007;6(14):738-40.
31. Ministère de l'économie des finances et de la relance. Allergènes alimentaires [Internet]. 2019 [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgcrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Allergene-alimentaire>
32. Wallach D. L'eczéma allergique de contact [Internet]. Fondation Eczéma. 2015 [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/espace-patients-parents-famille/actualites/eczema-allergique-de-contact>
33. CHASSAGNE P. Hypersensibilités et allergies chez l'enfant [Internet]. Université Médicale Virtuelle Francophone. 2014 [cité 15 avr 2020]. Disponible sur:

http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatric/enseignement/allergies_enfant/site/html/3.html

34. Comte D, Petitpierre S, Bart PA, Leimgruber A, Spertini F. Allergie aux venins d'hyménoptères : nouveautés diagnostiques et prise en charge. *Rev Médicale Suisse*. 20 avr 2011;7:844-9.
35. ANSM Ed. Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2016 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <http://document-rcp.vidal.fr/c2/b9a0ba9e21214c619300a18f610784c2.pdf>
36. 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.
37. Thillay A, Palussière C. Blattes et acariens : allergie croisée ou co-sensibilisation ? - AllerData - le site de l'allergologie moléculaire. [Internet]. AllerData. 2012 [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://www.allerdata.com/spip.php?article157>
38. Dutau G, Rancé F. Historique et description des principales allergies croisées. *Rev Fr Allergol*. 1 avr 2009;49(3):180-8.
39. Laboratoire ALK. Les allergies croisées [Internet]. 2020 [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://www.alk.fr/les-allergies-croisees>
40. Bonnaud G. les acaricides [Internet]. Pneumocourlancy. 2011 [cité 16 mai 2020]. Disponible sur: http://www.pneumocourlancy.fr/popup/allergie_acaricide600.html
41. Ponvert C, Jacquier J-P. Mécanismes de la réaction allergique du type immédiat : les connaissances indispensables. *EM-Consulte*. 8 déc 2003;43(5):328.
42. Abbas AK, Lichtman AHH, Masson PL. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Elsevier Health Sciences France. Vol. 1. Elsevier Health Sciences France; 234 p.
43. Kiladjian J-J. Pharmacologie de l'histamine [Internet]. Université Paris Diderot. 2017 [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: https://l2bichat2016-2017.weebly.com/uploads/9/1/0/9/91095670/cours_6_histamine_serotonine.pdf
44. Borry A. L'allergie aux acariens : mécanisme immunologique, stratégies thérapeutiques et conseils à l'officine [Internet]. [Lille]: Faculté des Sciences Pharmaceutiques et biologiques de Lille 2; 2018 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/72086338-7b9b-4081-840a-cb223afc2089>
45. Piette V, Dhivert-Donnadieu H, Demoly P. Tests cutanés aux pneumallergènes : quelles techniques, quels extraits, quelle batterie ? 2002;19:529-31.
46. Lauener R, Hitzler M. Prick-test - Conseils pratiques pour le praticien [Internet]. CK-CARE. 2015 [cité 22 avr 2020]. Disponible sur: https://www.ck-care.ch/documents/10181/14458/CKC_PrickTest_MB_franz_2015.pdf/86a2c02b-f44f-481b-b12f-727d77eb6533
47. Vandezande L-M. Bonne pratique des tests cutanés. Prick test et IDR [Internet]. 2011 [cité 28 févr 2020]. Disponible sur: https://secure.key4events.com/schedule/S3667_VAt6_IN800
48. DERUAZ CA, Von Feilitzen A, Bart PA, Marmouz F. Tests cutanés en allergologie [Internet]. CHUV. 2019 [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/ial/ial-home/professionnels-de-la-sante/maladies-allergiques/prick-tests-et-intradermoreactions-idr/>

49. Root. Les allergies respiratoires [Internet]. [cité 12 avr 2020]. Disponible sur: [/sites/Cerballiance-Medecins/home/articles-medicaux/les-allergies-respiratoires.html](https://sites/Cerballiance-Medecins/home/articles-medicaux/les-allergies-respiratoires.html)
50. Pollatschek J-M. CLA 30, un outil d'orientation pour le clinicien. *Option/Bio*. 2008;19(403):23–23.
51. HAS Ed. Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2005 [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Dosage_IgE_rap.pdf
52. Boi67. Allergologie [Internet]. Laboratoires d'analyse de biologie médicale. 2012 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: https://www.bio67.fr/sites/default/files/fiche_16-allergologie_0.pdf
53. Fauquert J-L, Mortemousque B, Brémond-Gignac D, Creuzot-Garcher C, Helleboid L, Chiambaretta F, et al. Le Test de provocation conjonctivale allergénique : recommandations pratiques pour le diagnostic des conjonctivites allergiques. *Revue Fr Allergol Immunol Clin*. 15 sept 2004;44:689-99.
54. Dupuy N, Clertant J, Habeau R, Riodel A. Comparaison de l'Acaritest® et de l'Acarex test® avec un test Elisa sur des échantillons de poussières de maison. *Rev Fr Allergol*. 2018;58(3):234–235.
55. Scheinmann P, Pham Thi N, Karila C, de Blic J. Marche allergique chez l'enfant, de la rhinite à l'asthme : prise en charge, place de la désensibilisation. *Arch Pédiatrie*. 1 mars 2012;19(3):330-4.
56. Fédération française d'allergologie. Le grand livre des allergies. Paris, France: Eyrolles; 2014.
57. Polinski KJ. Maternal Obesity, Gestational Weight Gain, and Asthma in Offspring. *Prev Chronic Dis* [Internet]. 2017 [cité 5 avr 2020];14. Disponible sur: https://www.cdc.gov/pcd/issues/2017/17_0196.htm
58. GINA Ed. Guide de poche pour le traitement et la prévention de l'asthme [Internet]. 2019 [cité 5 mars 2020]. Disponible sur: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/09/GINA-2019-main-Pocket-Guide-French-wms.pdf>
59. HAS Ed. Quelle place pour Xolair dans le traitement de l'asthme sévère ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2019 [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2804016/en/quelle-place-pour-xolair-dans-le-traitement-de-l-asthme-severe
60. Nicod P. Asthme à début tardif. *Rev Médicale Suisse*. 23 nov 2011;7(318):2278-83.
61. Mesa E. ERS 2019 – Nouvelles recommandations et priorités concernant la prise en charge de l'asthme [Internet]. ERS 2019 – Nouvelles recommandations et priorités concernant la prise en charge de l'asthme | Univadis. 2020 [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/viewarticle/ers-2019-nouvelles-recommandations-et-priorites-concernant-la-prise-en-charge-de-l-asthme-695892>
62. HAS Ed. Commission de la Transparence XOLAIR [Internet]. 2006 [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct032416.pdf>
63. HAS Ed. Fasenra (benralizumab) et Nucala (mépilizumab) dans le traitement de l'asthme sévère [Internet]. 2019 [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/cteval395_bum_fasenra_nucala_cd4072019.pdf

64. Vidal Ed. NUCALA 100 mg pdre p sol inj - Pharmacodynamie [Internet]. VIDAL. 2020 [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/nucala-166496-pharmacodynamie.htm>
65. Paitraud D. Asthme sévère à éosinophiles : FASENRA (benralizumab), nouvel anticorps monoclonal inhibiteur du récepteur de l'IL-5 [Internet]. VIDAL. 2019 [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/23105/asthme_severe_a_eosinophiles_fasenra_benralizumab_nouvel_antikorps_monoclonal_inhibiteur_du_recepteur_de_l_il_5/
66. Salvidant M, Pignat C, Bernier J-S. ORL - Rhinites allergiques [Internet]. AllergoLyon. 2015 [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: <https://allergo.lyon.inserm.fr/module-8/>
67. Vidal Ed. Les traitements de la rhinite allergique - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. 2020 [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/nez-gorge-oreilles/rhinite-allergique-rhume-foins.html>
68. Leonardi A, Bogacka E, Fauquert J-L, Kowalski M-L, Groblewska A, Jedrzejczak-Czechowicz M, et al. Allergie oculaire : reconnaître et diagnostiquer les réactions d'hypersensibilité de la surface oculaire. *Rev Fr Allergol*. 1 sept 2014;54(5):377-88.
69. Tonnel A-B. Les acariens et l'allergie. *Rev Fr Allergol*. avr 2015;55(3):115–117.
70. ALLERBED. ALLERBED FRANCE : DISPOSITIF ANTI-ACARIEN [Internet]. [cité 13 août 2020]. Disponible sur: https://traitement-anti-acariens.fr/?gclid=CjwKCAjw29vsBRAuEiwA9s-0ByZTmr-3yTCpiGwWJM3RmYs9T5HkssGlf25k3bfzZ2xQZkBU7HNC9RoCkHsQAvD_BwE
71. Laboratoire ALK. Pour une éviction efficace des acariens [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.alk.fr/sites/www.alk.fr/files/1064727_notice_allerhousses.pdf
72. Wu H, Li J, He Z, Liu Z. Acaricidal activities of traditional Chinese medicine against the house dust mite, *Dermatophagoides farinae*. *Parasitology*. 2010;137(6):975–983.
73. Histamine [Internet]. American Chemical Society. 2018 [cité 5 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.acs.org/content/acs/en/molecule-of-the-week/archive/h/histamine.html>
74. Nicolas JF. Les antihistaminiques [Internet]. AllergoLyon. 2016 [cité 16 mai 2020]. Disponible sur: http://allergo.lyon.inserm.fr/colloques/2016_PRESENTATIONS/1Les_antihistaminiques.pdf
75. Têtu L, Didier A. Traitements des maladies allergiques : thérapeutiques classiques et nouvelles. 30 juin 2007;57:1339-48.
76. Vital Durand D, Le Jeune C. DOROSZ - Guide pratique des médicaments. 39^e éd. MALOINE; 2019.
77. Hu Y, Sieck DE, Hsu WH. Why are second-generation H1-antihistamines minimally sedating? *Eur J Pharmacol*. 15 oct 2015;765:100-6.
78. Clement Jerdi M, Desmeules J, Dayer P. La glycoprotéine P : un transporteur de médicaments à ne pas négliger. *Rev Médicale Suisse* [Internet]. 31 mars 2004 [cité 17 mai 2020];2476. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2476/23776>

79. CNPM Ed. Antihistaminiques H1 [Internet]. Collège National de Pharmacologie Médicale. 2017 [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antihistaminiques-h1>
80. Brunet E. Le coeur dans tous ses états. juin 2016;(3):6-7.
81. HAS Ed. Commission de la Transparence : Méquitazine [Internet]. 2020 [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13760_PRIMALAN_PIS_RI_Avis2_CT13760&14678.pdf
82. CRAT Ed. Cétirizine - Grossesse et allaitement [Internet]. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. 2020 [cité 16 mai 2020]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=134
83. CRAT Ed. Antihistaminique H1 - Grossesse et allaitement [Internet]. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. 2020 [cité 16 mai 2020]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=19
84. CRAT Ed. Cromogliclate de sodium - Grossesse et allaitement [Internet]. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. 2019 [cité 16 mai 2020]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=99
85. Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Overtvelt L. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy*. févr 2006;61(2):151–165.
86. Wang K, Zheng R, Chen Y, Yu Q, Zhong H, Xiao P, et al. Clinical efficacy and safety of cervical intralymphatic immunotherapy for house dust mite allergic rhinitis: A pilot study. *Am J Otolaryngol*. 1 nov 2019;40(6):102280.
87. Laboratoire ALK. ALK | notre histoire [Internet]. 2020 [cité 10 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.alk.fr/qui-sommes-nous/alk>
88. HAS Ed. Allergènes préparés spécialement pour un individu (APSI) [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2017 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/cteval278_apsi_projet_recommandation_ct_cd_20171213.pdf
89. Mise à disposition d'ACARIZAX® 12 SQ-HDM directement en officine [Internet]. Celtipharm. 2018 [cité 17 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.celtipharm.com/Pages/Actualites/2018/04/Mise-a-disposition-d-ACARIZAX%C2%AE-12-SQ-HDM-directement-en-officine.aspx>
90. HAS Ed. Commission de la Transparence - Extrait allergénique standardisé d'acariens *Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae* [Internet]. 2016 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15325_ACARIZAX_PIC_INS_Avis3_CT15325.pdf
91. Calderón MA, Bousquet J, Canonica GW, Cardell L-O, Fernandez De Rojas DH, Kleine-Tebbe J, et al. Guideline recommendations on the use of allergen immunotherapy in house dust mite allergy: Time for a change? *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):41-52.
92. Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Villesen H, Ljøerring C, et al. Le comprimé d'immunothérapie sublinguale acariens SQ est efficace dans le traitement de l'asthme allergique ; résultats de l'essai de phase III MITRA. *Rev Fr Allergol*. avr 2015;55(3):266–266.

93. INSERM Ed. Un vaccin contre les allergies aux acariens ? [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2015 [cité 13 août 2020]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/un-vaccin-contre-les-allergies-aux-acariens/19104/>
94. Fondation pour la recherche médicale Ed. Asthme : bientôt un vaccin contre les allergies aux acariens ? [Internet]. Fondation pour la Recherche Médicale. 2016 [cité 13 août 2020]. Disponible sur: <https://www.frm.org/recherches-autres-maladies/asthme/asthme-bientot-un-vaccin-contre-les-allergies-aux-acariens>
95. Bidat E. Prévention primaire et secondaire des maladies allergiques. Mt Pédiatrique. févr 2007;10(1):54-9.
96. Eigenmann P. Prévention primaire de l'allergie : mythes et réalités. Rev Médicale Suisse [Internet]. 20 févr 2002 [cité 9 avr 2020];2(2380). Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2002/RMS-2380/21957>
97. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, Mutius E von, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. The Lancet. 21 oct 2000;356(9239):1392-7.
98. Académie nationale de Pharmacie Ed. Observance des traitements médicamenteux en France [Internet]. 2015 [cité 27 mars 2020]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_1_observance_medicamenteuse_VF_CORR_DGS_2016.02.09.pdf
99. Association Asthme & Allergies. Les raisons de l'inobservance : les causes avouées ou non [Internet]. Asthme & Allergies Infos. 2014 [cité 24 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.asthme-allergies.info/les-raisons-de-linobservance-les-causes-avouees-ou-non/>
100. Association Asthme & Allergies. Les conséquences et les risques de l'inobservance [Internet]. Asthme & Allergies Infos. 2014 [cité 24 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.asthme-allergies.info/les-consequences-et-les-risques-de-linobservance/>
101. Assurance maladie. Conseils et accompagnement suivi personnalisé entretien confidentiel [Internet]. 2016 [cité 5 juin 2020]. Disponible sur: https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:c1uUBoSmqbkJ:https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/2016203_EntretiensPharmaceutiques_asthme_GuideAccompagnement.pdf+&cd=3&hl=fr&ct=clnk&gl=fr&client=firefox-b-d
102. Blum S. Mise en place des entretiens pharmaceutiques pour les patient asthmatiques dans une officine [Internet] [thèse d'exercice]. [Lyon]: Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Lyon; 2014 [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: http://bibnum.univ-lyon1.fr/nuxeo/nxfile/default/aa82868f-dd1c-4903-85bc-63d95f754ae2/blobholder:0/THph_2014_BLUM_Sigrid.pdf
103. HAS Ed. Éducation thérapeutique du patient. Définition, finalités et organisation [Internet]. 2007 [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf
104. Ordre National des pharmaciens. L'éducation thérapeutique [Internet]. Ordre National des Pharmaciens. 2019 [cité 6 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/L-education-therapeutique>

105. Académie nationale de Pharmacie Ed. Autotests-TROD Rôle du pharmacien d'officine [Internet]. 2017 [cité 4 avr 2020]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_autotests_TROD_VF9_2018.03.22.pdf
106. Laboratoire Mylan. Notice utilisation MyTest Allergi [Internet]. 2017 [cité 4 avr 2020]. Disponible sur: http://framework.farmad.be/FarmadWebshop/attachments/734401/MyTest_Allergie%20FR.pdf
107. Mylan Laboratoire. MyTest Allergie [Internet]. 2016 [cité 4 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.gamme-mylanmytest.fr/produits/allergie.html>
108. Laoratoire ALK. Application mobile | Ma vie d'AllergiK [Internet]. 2020 [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://maviedallergik.fr/application-mobile>
109. STALLEGEENES GREERLaboratoire. AllerTmoi [Internet]. Stallergenes Greer. 2016 [cité 16 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.stallergenesgreer.fr/allertmoi>

N° d'identification :

TITRE

**ALLERGIES AUX ACARIENS : MECANISMES IMMUNOLOGIQUES, PRÉVENTION,
STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES**

Thèse soutenue le : 21 septembre 2020

Par DA COSTA Marie-Aude

RESUME :

Les réactions allergiques aux acariens domestiques prennent une part grandissante dans les maladies allergiques. Ce trouble du système immunitaire est responsable de rhinites et d'asthme allergique qui ont un impact important sur la qualité de vie des patients atteints. L'une des bases du traitement repose sur l'éviction des allergènes. Dans le cas où ces mesures d'éviction ne permettent pas un contrôle suffisant des symptômes, un traitement médicamenteux peut être mis en place. Le traitement symptomatique repose sur des anti-histaminiques ainsi que sur des traitements antiasthmatiques. Le traitement curatif repose sur l'immunothérapie, il permet d'induire une tolérance spécifique au long cours. Plus récemment l'évolution de l'immunothérapie a conduit au développement de la première spécialité d'immunothérapie allergénique disponible en officine. Actuellement d'autres études sont en cours avec notamment le développement de vaccins contre cet allergène. Le pharmacien d'officine a donc une place prépondérante dans la prise en charge globale du patient allergique, en terme de conseil, d'écoute, d'encouragement et d'accompagnement.

MOTS CLES : Allergies, Acariens, Immunothérapie

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Monsieur Varbanov Mihayl		Expérimentale ☐
		Bibliographique ☐
		Thème ☐

Thèmes	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
--------	--	---

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 21 septembre 2020

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par : DA COSTA Marie-Aude <u>Sujet</u> : Allergie aux acariens : mécanismes immunologiques, prévention, stratégies thérapeutiques <u>Jury</u> : Président : Mme Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ , professeur des universités Directeur : M. Mihayl VARBANOV, Maitre de conférences Juges : M Pierre GRAVE, Docteur en allergologie Mme Sandrine CAPIZZI BANAS , Maitre de conférences	Vu, Nancy, le 21/08/2020 Le Président du Jury Directeur de Thèse Mme BENSOUSSAN M. VARBANOV LEJZEROWICZ  
Vu et approuvé, Nancy, le 25.08.2020 Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,  <i>Pr. Raphaël DUVAL</i>	Vu, Nancy, le 2.09.2020 Le Président de l'Université de Lorraine,  <i>Pierre MUTZENHARDT</i> N° d'enregistrement : M321C