

**Faculté de Pharmacie**

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 17 juin 2019

Par **Eva AMILIEN**

Née le 12 Juin 1996 à Limoges

**Le rôle du pharmacien d'officine dans l'allergie aux acariens de la  
poussière de maison**

Thèse dirigée par Jeanne MOREAU,

Examineurs :

M<sup>me</sup> la Professeur Catherine Fagnere..... Présidente

M<sup>me</sup> Jeanne Moreau, Maître de Conférence.....Juge

M<sup>me</sup> Sandra Hurard, Docteur en Pharmacie ..... Juge





**Faculté de Pharmacie**

Année 2019

Thèse N°

**Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie**

Présentée et soutenue publiquement

le 17 juin 2019

Par Eva AMILIEN

Née le 12 Juin 1996 à Limoges

**Le rôle du pharmacien d'officine dans l'allergie aux acariens de la  
poussière de maison**

Thèse dirigée par Jeanne MOREAU,

Examineurs :

M<sup>me</sup> la Professeur Catherine Fagnere, ..... Présidente

M<sup>me</sup> Jeanne Moreau, Maître de Conférence.....Juge

M<sup>me</sup> Sandra Hurard, Docteur en Pharmacie ..... Juge



## Liste des enseignants

---

Le 1<sup>er</sup> septembre 2017

### **PROFESSEURS :**

<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MAMBU</b> Lengo	PHARMACOGNOSIE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOSTATISTIQUE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>PICARD</b> Nicolas	PHARMACOLOGIE
<b>ROGEZ</b> Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
<b>SAINT-MARCOUX</b> Franck	TOXICOLOGIE

### **ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>CHAUZEIX</b> Jasmine	HEMATOLOGIE (Renouvelé jusqu'au 1 <sup>er</sup> novembre 2018)
<b>JOST</b> Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE (1 <sup>er</sup> novembre 2016 pour 2 ans)

### **MAITRES DE CONFERENCES :**

<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BEAUBRUN-GIRY</b> Karine	PHARMACOTECHNIE

<b>BILLET</b> Fabrice	PHYSIOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>CHEMIN</b> Guillaume	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
<b>DELEBASSEE</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>DEMIOT</b> Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>GRIMAUD</b> Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
<b>JAMBUT</b> Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>LEGER</b> David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MARION-THORE</b> Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MERCIER</b> Aurélien	PARASITOLOGIE
<b>MILLOT</b> Marion	PHARMACOGNOSIE
<b>MOREAU</b> Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>MUSUAMBA TSHINANU</b> Flora	PHARMACOLOGIE
<b>PASCAUD</b> Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :**

**BONNET Julien** PHARMACOLOGIE  
(01.10.2016 au 31.08.2018)

**LAVERDET Betty** (1.09.2016 au 31.08.2017)  
PHARMACIE GALENIQUE

**PROFESSEURS EMERITES :**

**BUXERAUD Jacques** (jusqu'au 30/09/2019)

**DREYFUSS Gilles** (jusqu'au 30/09/2019)

**MOESCH Christian** (1<sup>er</sup> janvier 2017 - 1<sup>er</sup> janvier 2019)

## Remerciements

---

A ma directrice de thèse, Mme MOREAU Jeanne, maître de conférences en parasitologie-microbiologie-immunologie à la faculté de pharmacie de Limoges. Je vous suis extrêmement reconnaissante d'avoir accepté de diriger mes travaux et de m'avoir si gentiment guidée. Merci pour votre engagement, votre disponibilité et vos précieux conseils. Merci pour vos corrections pertinentes qui m'ont beaucoup apportée lors de la rédaction de l'écrit.

A ma présidente de jury, Mme FAGNERE Catherine, docteur en pharmacie et professeur de chimie organique et chimie thérapeutique à la faculté de pharmacie de Limoges. Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider cette soutenance de thèse. Merci pour l'ensemble de vos enseignements délivrés durant ces six années d'études.

A ma maître de stage, Mme HURARD Sandra, titulaire de la Pharmacie de l'Europe à Limoges. C'est avec une grande reconnaissance que je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci de m'avoir formée et enseignée ce métier durant ces deux années passées à vos côtés.

Au docteur BERTIN Christine, médecin allergologue, merci d'avoir fait parvenir à vos patients mes questionnaires et d'avoir répondu à mes différentes questions.

A ma famille, qui m'a permis d'arriver jusqu'ici grâce son amour et ses encouragements.

A mes ami(e)s de longue date indispensables à mon quotidien, et aux belles rencontres de la faculté qui m'auront fait passer de superbes années étudiantes.



## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Table des matières

---

Table des illustrations .....	11
Liste des abréviations.....	15
Introduction .....	17
I. Les acariens.....	18
I.1. Classification.....	18
I.2. Caractères morphologiques .....	20
I.2.1. Morphologie externe.....	20
I.2.2. Morphologie interne.....	21
I.3. Pouvoir pathogène.....	22
I.4. Localisation – Facteurs favorisants .....	24
I.4.1. Rôle de l’humidité.....	24
I.4.2. Rôle de la température .....	26
I.4.3. Rôle de la nourriture .....	26
II. L’allergie.....	28
II.1. Définition.....	28
II.2. Mécanismes moléculaires de la réaction allergique .....	29
II.2.1. Différents types d’hypersensibilités.....	29
II.2.2. L’hypersensibilité immédiate de type 1 .....	30
II.3. Epidémiologie .....	38
II.3.1. Généralités.....	38
II.3.2. Etudes scientifiques.....	39
II.3.3. Facteurs favorisant ou aggravant l’allergie aux acariens.....	42
III. Symptômes cliniques et diagnostic.....	44
III.1. Rhinite allergique .....	45
III.1.1. Epidémiologie.....	46
III.1.2. Classification .....	47
III.2. Asthme allergique .....	48
III.2.1. Définition et symptômes .....	48
III.2.2. Epidémiologie.....	49
III.2.3. Classification et diagnostic .....	50
III.3. Conjonctivite allergique .....	52
III.4. Dermatite atopique.....	52
III.4.1. Définition .....	53
III.4.2. Epidémiologie.....	54
III.4.3. Formes cliniques .....	54
III.5. Diagnostic d’une allergie aux acariens de poussière .....	57
III.5.1. Interrogatoire – Histoire clinique .....	57
III.5.2. Examen clinique .....	57
III.5.3. Tests cutanés à lecture immédiate .....	59
III.5.4. Tests biologiques.....	61
III.5.4.1. Eosinophilie sanguine .....	61
III.5.4.2. Dosage des IgE sériques totales.....	62
III.5.4.3. Dosage des IgE sériques spécifiques.....	62

IV. Prise en charge à l'officine de l'allergie aux acariens de poussière .....	64
IV.1. Mesures préventives.....	64
IV.1.1. Prévention.....	64
IV.1.2. Eviction .....	65
IV.2. Stratégies thérapeutiques .....	67
IV.2.1. Rhinite allergique .....	67
IV.2.1.1. Par voie générale.....	68
IV.2.1.2. Par voie locale .....	71
IV.2.2. Asthme allergique .....	73
IV.2.2.1. Par voie locale .....	74
IV.2.2.2. Par voie générale.....	76
IV.2.3. Conjonctivite allergique .....	77
IV.2.4. Dermatite atopique.....	79
IV.2.4.1. Par voie locale .....	79
IV.2.4.2. Par voie générale.....	82
IV.3. Immunothérapie spécifique (ITS).....	83
IV.3.1. Mécanisme immunologique.....	83
IV.3.2. Voie sous-cutanée .....	84
IV.3.3. Voie sublinguale.....	86
V. Analyse des questionnaires .....	90
Conclusion .....	98
Références bibliographiques .....	99
Serment De Galien.....	107

## Table des illustrations

---

Figure 1 : Taxonomie des acariens de poussière (2) .....	19
Figure 2 : Vue latérale schématique d'un acarien domestique d'après Bessot et Paulie (1)..	20
Figure 3 : Anatomie interne d'un acarien domestique (5).....	21
Figure 4 : Homologie en séquences des acides aminés des acariens pyroglyphides (5) .....	23
Figure 5 : Taux d'humidité relative à Marseille du 27 Décembre 2017 au 13 Juin 2018 (9)...	25
Figure 6 : Variations saisonnières des acariens, des allergènes d'acariens et des allergènes de pollen des graminées dans un canapé, suivies pendant plus d'un an dans le centre de la Virginie (34).....	25
Figure 7 : Tableau comparatif entre <i>Dermatophagoïdes pteronyssinus</i> .....	27
Figure 8 : Différence hypersensibilité - allergie – intolérance (10).....	28
Figure 9 : Classification de Gell et Coombs (14).....	29
Figure 10 : Polynucléaire basophile.....	31
Figure 11 : Polynucléaire éosinophile .....	31
Figure 12 : Médiateurs stockés dans les granules cytoplasmiques des éosinophiles (17) ....	31
Figure 13 : Dégranulation des mastocytes (22) .....	32
Figure 14 : Cinétique de relargage des médiateurs mastocytaires (19) .....	33
Figure 15 : Représentation simplifiée de l'hypersensibilité de type 1 (23) .....	35
Figure 16 : Molécule de l'histamine (24) .....	35
Figure 17 : Représentation simplifiée de la voie de biosynthèse des eicosanoïdes (19) .....	36
Figure 18 : Schéma général de la réaction allergène - dépendante.....	37
Figure 19 : Conception physiopathologique de la réaction allergique de type immédiate (22) .....	38
Figure 20 : Répartition de la population mondiale en 2015 (27).....	39
Figure 21 : Les résultats de l'enquête ISSAC (2) .....	40
Figure 22 : Répartition des allergies respiratoires en France en 2008 (39) .....	44
Figure 23 : L'évolution naturelle des maladies allergiques : la marche allergique (37) .....	45
Figure 24 : Classement des symptômes fonctionnels et signes physiques en fonction de leur fréquence d'apparition (43).....	46
Figure 25 : Classification des rhinites allergiques d'après le consensus ARIA (27) (40).....	47
Figure 26 : La bronchoconstriction pendant la crise d'asthme (27) .....	49
Figure 27 : Carte mondiale de la prévalence de l'asthme actuel chez les enfants âgés de 13-14 ans selon les résultats de l'étude ISAAC III (29) .....	50

Figure 28 : Classification de la sévérite d'un asthme en 4 stades d'après les signes cliniques et les résultats fonctionnels (2) .....	50
Figure 29 : Mécanisme de la dermatite atopique (49) .....	53
Figure 30 : Prévalence de la dermatite atopique en France chez les adultes en fonction des tranches d'âge (49).....	54
Figure 31 : Localisation de la dermatite atopique en fonction de l'âge (49).....	55
Figure 32 : Symptômes de la dermatite atopique d'après le site de la fondation pour la dermatite atopique (51) .....	56
Figure 33 : Signe du salut de l'allergique (53).....	58
Figure 34 : Exploration Fonctionnelle Respiratoire (27) .....	59
Figure 35 : Batterie usuelle des allergènes utilisés en première intention en fonction de l'âge (2).....	60
Figure 36 :Réalisation d'un prick test (54) .....	61
Figure 37 : Prick test : exemple de réaction au témoin positif (chlorhydrate d'histamine) (54) .....	61
Figure 38 : Valeur respective des différents outils diagnostiques de l'allergie .....	63
Figure 39 : Mesures d'éviction des acariens et leur possible utilité (10).....	66
Figure 40 : Traitement de la rhinite allergique par paliers (31) .....	67
Figure 41 : Antihistaminiques de 1ère génération (40).....	68
Figure 42 : Antihistaminiques de 2ème génération (40) .....	69
Figure 43 : Corticoïdes administrés par pulvérisation intranasale (40).....	72
Figure 44 : Approche par paliers du traitement de l'asthme selon la gravité de la maladie (31) .....	74
Figure 45 : Association corticoïdes/ bronchodilatateurs .....	75
Figure 46 : Collyres antidégranulants présents sur le marché français (74).....	78
Figure 47 : Forme galénique en fonction du degré de sécheresse de la peau (51) .....	80
Figure 48 : Classification des dermocorticoïdes (79) .....	81
Figure 49 : Exemple de schéma d'immunothérapie spécifique aux acariens (2) .....	85
Figure 50 : Programmes possibles pour la phase d'induction par Staloral® (84) .....	87
Figure 51 : Pourcentage de patients ayant répondu aux questionnaires selon le sexe .....	90
Figure 52 : Pourcentage de personnes allergiques en fonction de l'âge .....	91
Figure 53 : Question 1 : Y a-t-il des antécédents d'allergie aux acariens dans votre famille ? .....	91
Figure 54 : Question 2 : Est-ce que d'autres allergies sont présentes dans votre famille ? ...	92
Figure 55 : Question 3 : A quel âge votre allergie a été diagnostiquée ? .....	92
Figure 56 : Question 4 : Dans quel milieu habitez-vous ? .....	93

Figure 57 : Question 5 : A quelle période de l'année ressentez-vous une gêne aux acariens ? .....	93
Figure 58 : Question 6 : Quels sont vos symptômes ? .....	94
Figure 59 : Question 7 : Quels sont vos traitements ? .....	94
Figure 60 : Question 8 : Ressentez-vous une amélioration depuis la prise de ce traitement voire la disparition totale de vos symptômes ? .....	95
Figure 61 : Question 9 : Avez-vous subi une désensibilisation par voie sublinguale ? .....	96
Figure 62 : Question 9 bis : Les symptômes ont-ils disparu ? .....	96

## Liste des abréviations

---

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
Anti-H1	Antihistaminiques H1
APSI	Allergènes Préparés Spécialement pour un seul Individu
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact of Asthma
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
DEP	Débit Expiratoire de Pointe
Der	Dermatophagoïdes
EACII	Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique
ECP	Protéine Cationique
ECRHS	European Community Respiratory Health Survey
EFR	Exploration Fonctionnelle Respiratoire
EPO	Peroxydase
GINA	Global Initiative For Asthma
HAPs	Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques
HAS	Haute Autorité de Santé
HEPA	Haute Efficacité sur les Particules Allergéniques
HRB	Hyperréactivité Bronchique
IgE	Immunoglobine E
IgG	Immunoglobine G
IL	Interleukine
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
ITA	Immunothérapie Allergénique
ITS	Immunothérapie Spécifique
ITSL	Immunothérapie Sublinguale
IUIS	Union Internationale des Sociétés d'Immunologie
kDa	Kilo Dalton
LB	Lymphocyte B
LT	Lymphocyte T
MBP	Protéine Majeure Basique
ng	Nanogramme
NK	Cellules Natural Killer
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OPERA	Observatoire Patient Ecoute et compréhension dans la Rhinite Allergique
ORL	Ortho Rhino Laryngologiste
RA	Rhinite Allergique

RAI	Rhinite Allergique Intermittente
RANS	Rhinite Allergique Non Saisonnière
RAP	Rhinite Allergique Perannuelle
RAP*	Rhinite Allergique Persistante
RAS	Rhinite Allergique Saisonnière
RAST	Radio Allergo Sorbent Test
RFcEI	Récepteurs de Forte affinité pour le Fragment Constant des IgE
SIDA	Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquise
SMR	Service Médical Rendu
TC	Tissu Conjonctif
TMA	Test Multi-Allergénique
VEMS	Volume Expiratoire Maximal par Seconde
VMC	Ventilation Mécanique Contrôlée
VRS	Virus Syncitial Respiratoire



## Introduction

---

L'allergie est une maladie de plus en plus fréquente de nos jours dans les pays en développement. Sa prévalence ne cesse d'augmenter depuis les dernières décennies et ne s'inversera pas d'ici les années à venir. En effet, d'ici 2050 selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), une personne sur deux serait allergique. Les acariens apparaissent alors, comme la deuxième cause d'allergie après les pollens en France mais représentent la première cause d'allergie respiratoire en Europe à l'heure actuelle.

Le pharmacien d'officine est quotidiennement sollicité, que ce soit lors de la délivrance des différentes molécules thérapeutiques prescrites sur l'ordonnance ou lors de l'automédication des patients qui est plus ou moins récurrente. Il est donc indispensable que le pharmacien d'officine, possède et maîtrise les compétences nécessaires sur la pathologie, les traitements ainsi que les mesures préventives pour éradiquer les acariens, afin de pouvoir dialoguer et conseiller sa patientèle en fonction des différents cas rencontrés. Les différentes stratégies de désensibilisation sont également une connaissance indispensable avec notamment la commercialisation à l'officine, depuis 2017, d'un médicament de désensibilisation par voie orale pour l'allergie aux acariens.

Cette thèse d'exercice relate dans une première partie, les généralités concernant les acariens : leur classification, caractère morphologique ainsi que leur pouvoir pathogène seront évoqués. Puis, nous aborderons ensuite dans une seconde partie, le mécanisme immunologique de l'allergie ainsi que la prévalence de l'allergie aux acariens. Dans une troisième partie, seront évoqués les symptômes cliniques ainsi que les différentes étapes du diagnostic. Pour terminer ensuite, par le rôle du pharmacien d'officine avec ses différents conseils sur les mesures préventives et les stratégies thérapeutiques existantes.

Grâce à des questionnaires déposés dans le cabinet d'un médecin allergologue de février à septembre 2018, j'ai pu réaliser un état des lieux sur le ressenti des patients vis-à-vis de l'efficacité de leur traitement et des différents moyens de désensibilisation existants de nos jours.

# I. Les acariens

---

## I.1. Classification

Dans les années 60, les scientifiques hollandais, Voorhorst et Spieksma découvrent les acariens de la poussière de maison et leur rôle dans l'asthme bronchique.

Ces acariens appelés « house dust mites » en anglais appartiennent :

- au domaine des eucaryotes (leurs cellules possèdent un noyau et des organites délimités par une membrane)
- au règne animal
- à l'embranchement des arthropodes (Fig 1) (invertébrés avec un exosquelette constitué de chitine et possédant des pattes articulées)
- au sous embranchement des chélicérates (une paire de chélicères pour se nourrir et une paire de pédipalpes)
- à la classe des arachnides (quatre paires de pattes, absence d'ailes et d'antennes)
- à la sous classe des acariens
- à l'ordre des astigmatés (pas de stigmatés, la respiration se fait à travers les téguments)

Quatre familles d'acariens sont majoritairement impliquées dans les allergies respiratoires : les Pyroglyphidés, les Acaridés, les Glycyphagidés et les Echymiopopidés. Les acariens de la poussière de maison appartiennent à la famille des Pyroglyphidés, elle-même subdivisée en sous-familles qui totalisent 18 genres et 48 espèces dont 13 sont présents dans la poussière de maison. (1) (2)

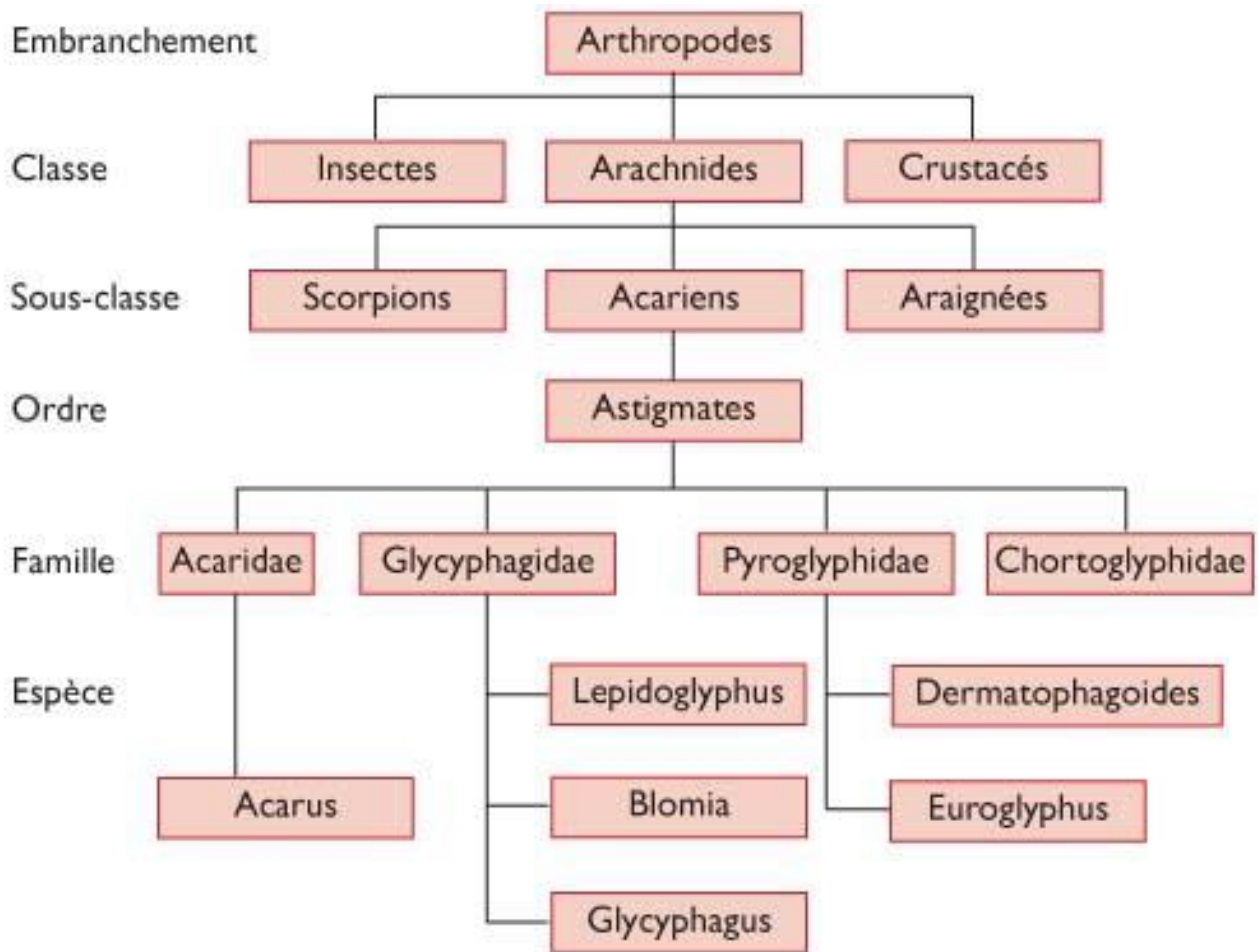


Figure 1 : Taxonomie des acariens de poussière (2)

Les espèces d'acariens les plus impliquées en France dans les allergies sont *Dermatophagoïdes pteronyssinus* et *Dermatophagoïdes farinae* qui appartiennent à la famille des Pyroglyphidés. *Euroglyphus maynei* fait également parti de cette famille et est de plus en plus rencontré dans les zones se situant en semi-altitude (entre 400 et 1500m). Certaines espèces non présentes en France, sont retrouvées dans les zones tropicales et subtropicales, telles que *Dermatophagoïdes siboney* ou encore *Blomia tropicalis*. (3)



## I.2. Caractères morphologiques

### I.2.1. Morphologie externe

Les acariens à l'état adulte ont un corps globuleux recouvert d'un exosquelette formant une carapace et d'une cuticule variant selon les espèces : lisse, striée, ou recouverte de spicules. Leur taille varie de 200µm à 500µm, les femelles ayant une taille plus importante que les mâles. Ils sont translucides et incolores, ce qui explique leur invisibilité à l'œil nu. Ils n'ont aucune odeur et ne font pas de bruit.

Leur corps se divise en deux parties (Fig 2) : une antérieure, le gnathosome, sorte de groin semi-mobile et une postérieure, l'idiosome formant le thorax et l'abdomen. Le gnathosome porte une paire de chélicères, une paire de palpes et c'est à ce niveau que s'ouvre la bouche et les pièces buccales. Ces dernières sont adaptées à l'alimentation, spécifiques de chaque espèce d'acariens. Les appendices des chélicères forment une sorte de pince composée de mords ou de harpons tandis que les appendices des palpes ont un rôle essentiellement tactile mais elles pourraient également intervenir dans la capture des proies ou des aliments. (1) (2)

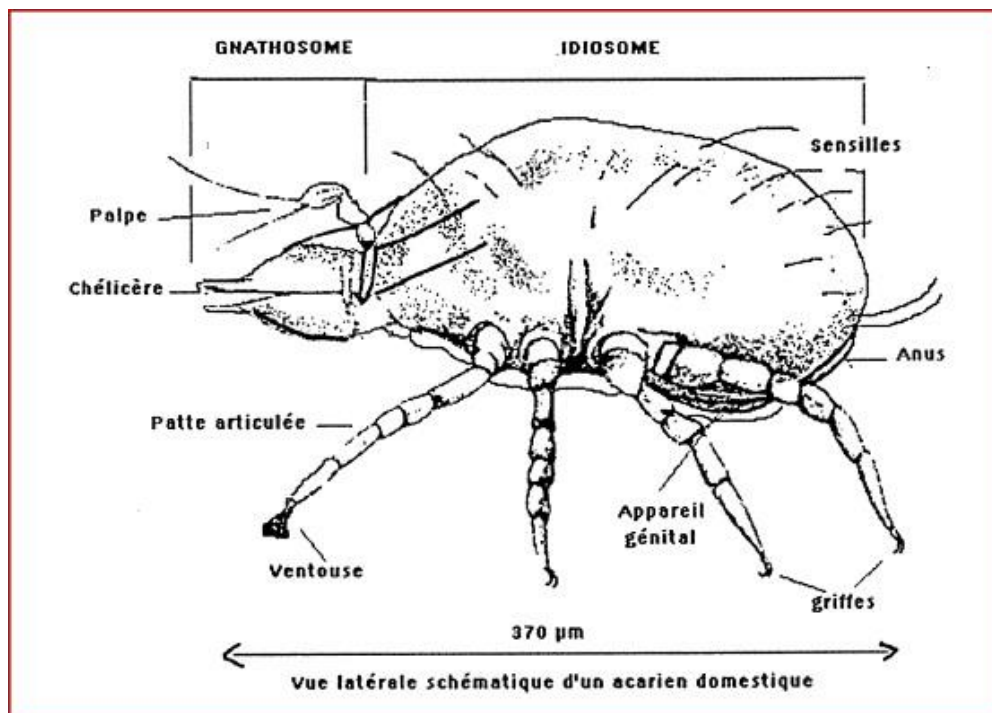


Figure 2 : Vue latérale schématique d'un acarien domestique d'après Bessot et Paulie (1)

Au niveau de l'idiosome, s'insèrent quatre paires de pattes articulées constituées de six segments. La première paire de pattes assure une fonction exploratrice tandis que les trois autres paires servent pour la locomotion. Leur vitesse moyenne de déplacement est de 1 cm par minute. Cette vitesse peut être majorée lorsque les conditions environnementales des acariens sont défavorables. Sur le dernier segment des pattes se trouvent des griffes, des ventouses ou encore des soies également appelés sensilles. Les griffes et les ventouses permettent aux acariens de se fixer sur les fibres textiles. Les sensilles quant à elles ont un rôle sensoriel très important. En effet, les acariens sont dépourvus de cerveaux, ce sont donc les sensilles qui transmettent des influx à un système nerveux constitué de ganglions. L'odorat et le goût sont également assurés par des sensilles olfactives et gustatives.

Les acariens ne possèdent pas de yeux mais ils peuvent percevoir les différences de luminosité. Ces animaux fuient la lumière et vivent dans l'obscurité. (4)

### I.2.2. Morphologie interne

L'anatomie interne des acariens (Fig 3) est moins bien connue. Les acariens appartenant à l'ordre des astigmatés, les échanges gazeux et la fonction respiratoire s'opèrent à travers la cuticule. La cavité générale est remplie d'hémolymphe, maintenant la paroi sous tension, ce qui rend l'acarien très résistant à l'écrasement.

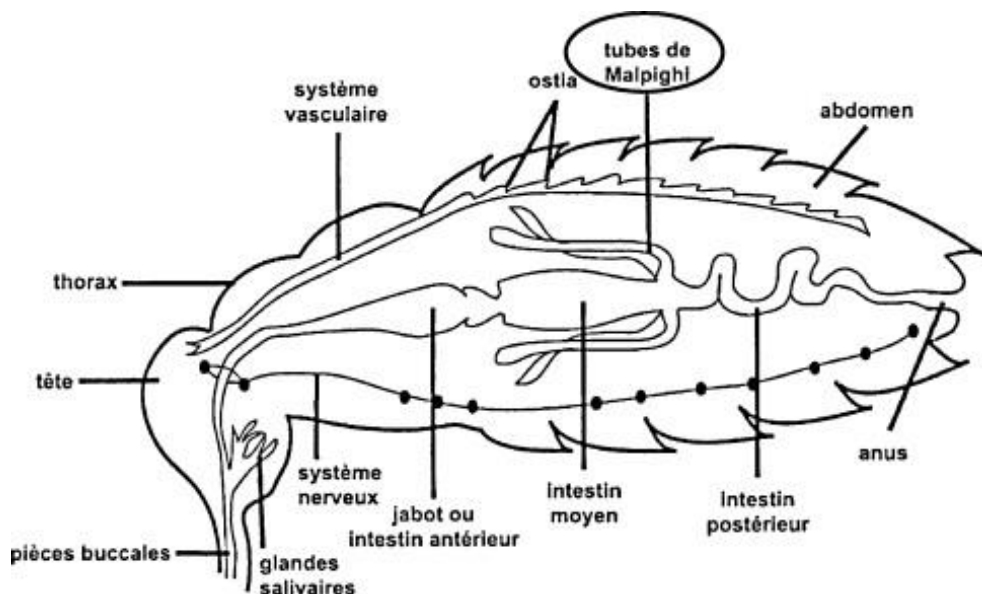


Figure 3 : Anatomie interne d'un acarien domestique (5)

L'appareil digestif qui est à la source de la majorité des allergènes enzymatiques joue un rôle important chez les acariens pyroglyphides. Il débute au niveau du pharynx. Le pharynx, avec les glandes salivaires, se situe dans la partie antérieure. Les glandes salivaires sont doubles, en grappes, débouchent dans la cavité buccale et permettent la sécrétion des glycosidases. La salive véhicule une substance antihistaminique qui inhibe les réactions allergiques locales de défense de l'hôte. Puis l'appareil digestif se poursuit par l'intestin antérieur ou jabot, moyen et postérieur pour ensuite déboucher dans un rectum ampullaire qui reçoit les tubes de Malpighi et se prolonge jusqu'à l'orifice anal. (4) (5)

### **I.3. Pouvoir pathogène**

Les allergènes des acariens de poussière sont nombreux, même si tous n'ont pas été identifiés ou leurs activités biologiques découvertes. C'est dans la famille des Pyroglyphidés que sont retrouvés le plus grand nombre d'allergènes. En effet, plus d'une vingtaine ont été isolés et séquencés pour *Dermatophagoïdes pteronyssinus* et *Dermatophagoïdes farinae*. (2)

Grâce au programme international de standardisation initié par l'Union Internationale des Sociétés d'Immunologie (IUIS), une codification a été proposée afin de faciliter la dénomination des différents allergènes. C'est ainsi, qu'un allergène est nommé par les trois premières lettres du genre de la source d'allergènes (Der pour *Dermatophagoïdes* par exemple), par la première ou la deuxième lettre de l'espèce (p pour *pteronyssinus*) et par un nombre arabe reflétant soit l'ordre dans lequel l'allergène a été découvert, soit son importance clinique, soit les deux (Der p1). Lorsque les allergènes présentent des homologies importantes et une même fonction biochimique, ils appartiennent à un même groupe. C'est ainsi que les allergènes des acariens *Dermatophagoïdes pteronyssinus* (Der p 1), *Dermatophagoïdes farinae* (Der f 1) et *Euroglyphus maynei* (Eur m 1) sont rattachés au groupe 1. Treize groupes ont été décrits, numérotés de 1 à 13, auxquels s'ajoutent d'autres allergènes récemment découverts. (6) (7)

Les allergènes des acariens *D. pteronyssinus* et *D. farinae* présentent une forte homologie de structure (> 85%, Fig 4) en particulier pour les groupes 1,2,3,7 et 10 qui croisent parfaitement.

<i>Allergènes des acariens</i>	<i>Identité de séquence en AA</i>	<i>Réactivité croisée probable</i>
Der p 1 et Der f 1	80-85 %	Oui
Der p 1, Der f 1 et Der m 1	80 %	Oui
Der p 1, Der f 1 et Eur m 1	76 %	Oui
Der p 1, Der f 1 et Blo t 1	36 %	Non
Der p 2 et Der f 2	88 %	Oui
Der p 2, Der f 2, Eur m 2	82 %	Oui
Der p 3 et Der f 3	81 %	Oui
Der p 3, Der f 3 et Eur m 3	81 %	Oui
Der p 7 et Der f 7	86 %	Oui
Der p 10 et Der f 10	98 %	Oui
Der p 10 et Lep d 10	94 %	Oui

Figure 4 : Homologie en séquences des acides aminés des acariens pyroglyphides (5)

Le premier allergène majeur de *D. farinae* qui a été mis en évidence est le Der f 1 en 1981 conjointement à la mise en évidence de l'allergène majeur de *D. pteronyssinus*, Der p 1, en 1980. 50 à 70% des Immunoglobines E (IgE) spécifiques des patients allergiques à un extrait global de *D. pteronyssinus* ou de *D. farinae* se lient à Der p 1. Der p 1 et Der f 1 sont abondants et fréquemment retrouvés dans les poussières domestiques. (8)

Les allergènes des acariens ont été mis en évidence grâce à des techniques d'immunochimie telles que l'immunoempreinte. Ce sont des glycoprotéines avec un poids moléculaire variant de 11 à 190 kDa. Ces allergènes sont retrouvés dans les particules fécales des acariens, les sécrétions salivaires, les débris de cuticule ou encore les débris cellulaires. Ce sont soit des enzymes, soit des protéines de liaison à l'actine, aux acides gras, au calcium ou soit des protéines de fonction inconnue.

La majorité des allergènes de la famille des Pyroglyphidés sont des enzymes : cystéine-protéases, amylases, collagénase etc... Ces enzymes digestives sont sécrétées par les cellules bordantes de l'intestin moyen des acariens et permettent la dégradation et la digestion des squames humains et des aliments protéiques. Elles sont alors retrouvées dans les fèces des acariens. Les acariens excrètent entre 20 et 40 particules fécales par jour et chaque particule fécale contient des taux de Der p 1 variant de 0,1 ng à 10ng. Environ 90% des allergènes du groupe 1 proviennent des particules fécales.

Les allergènes persistent même après la mort des acariens. De plus, les larves et les œufs sont aussi des sources d'allergènes. (7) Les allergènes du groupe 1 sont thermolabiles, ils sont détruits à une température de 60°C contrairement aux allergènes du groupe 2 thermorésistants qui ne s'altèrent pas jusqu'à une température de 100°C. Les allergènes du groupe 2 ont un poids moléculaire inférieur à ceux du groupe 1.

#### **I.4. Localisation – Facteurs favorisants**

La durée de vie des acariens pyroglyphides est en moyenne de deux à trois mois et dépend énormément des conditions environnementales dans lesquelles ils se développent. Les acariens s'accouplent en moyenne une à deux fois dans leur vie et pondent des œufs surtout au cours de la période chaude et humide de l'année (août à début octobre), d'où la recrudescence des réactions allergiques à cette période.

A partir de l'œuf, l'ontogénèse comporte six stases : une pré-larve, une larve, trois nymphes : protonympe, deutéronympe et tritonympe, et la forme adulte ou imago. Chaque transformation donne naissance à un individu actif susceptible de déclencher des réactions allergiques. La durée de développement des acariens pyroglyphides est en moyenne d'un mois et dépend de la température et de l'humidité ambiante. Lorsque ces dernières sont défavorables, les acariens peuvent stopper leur processus de développement en intercalant un nouveau stade après celui de la deutéronympe qui est un stade de résistance avec arrêt des processus de nutrition et de reproduction. Ce stade se nomme hypope. (1) (6) (7)

Trois facteurs sont primordiaux pour le développement des acariens : l'humidité, la température et la nourriture.

##### **I.4.1. Rôle de l'humidité**

Les conditions optimales de développement à 25°C pour *Dermatophagoïdes pteronyssinus* sont de 70 à 80% d'humidité relative et de 60% pour *Dermatophagoïdes farinae*. L'humidité relative de l'air correspond à la quantité de vapeur d'eau dans l'air par rapport à la capacité maximale que l'air peut en contenir. Elle dépend donc de la température et de la pression. L'humidité relative critique, c'est-à-dire le pourcentage d'humidité relative en dessous duquel les acariens ne peuvent pas survivre serait en théorie de 73% pour *D. pteronyssinus* et de 70% pour *D. farinae*. Ces valeurs sont théoriques car avec une humidité relative de 40%, les Pyroglyphides survivraient encore pendant 8 à 9 mois.

Les Dermatophagoïdes peuvent coloniser des zones microclimatiques plus humides comme à la périphérie des matelas. L'humidité relative dépend également du taux de renouvellement de l'air par ventilation.



Il est recommandé d'aérer les pièces deux fois par jour pendant 15 minutes sauf dans les régions où l'humidité relative extérieure est en permanence élevée (Marseille Fig 5) (1) (7) (9)

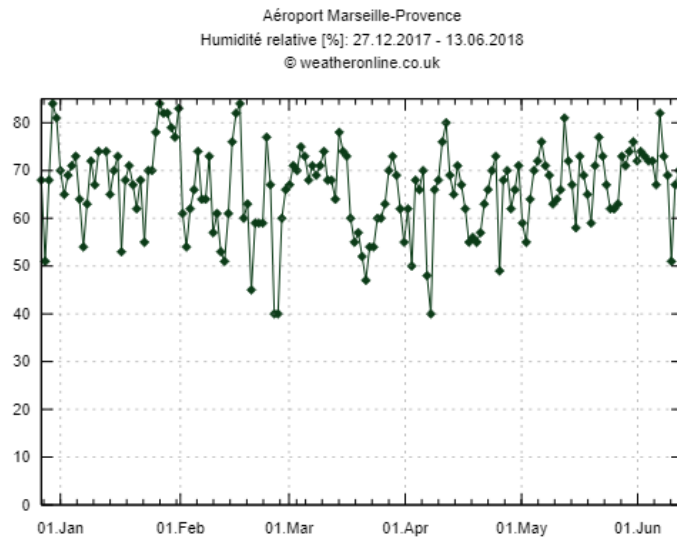


Figure 5 : Taux d'humidité relative à Marseille du 27 Décembre 2017 au 13 Juin 2018 (9)

Les apports hydriques des acariens sont obtenus par trois mécanismes : l'ingestion de nourriture, le métabolisme d'oxydation des hydrates de carbone et des lipides, et l'absorption passive de l'eau à travers la cuticule. Les pertes hydriques se font par la transpiration mais également au cours de la défécation, la reproduction et l'excrétion. L'apport hydrique pour les acariens est majeur car lorsqu'ils sont déshydratés, la sécrétion des glandes qui lubrifient les plis de la cavité buccale se solidifie et les empêche de s'alimenter. (1)

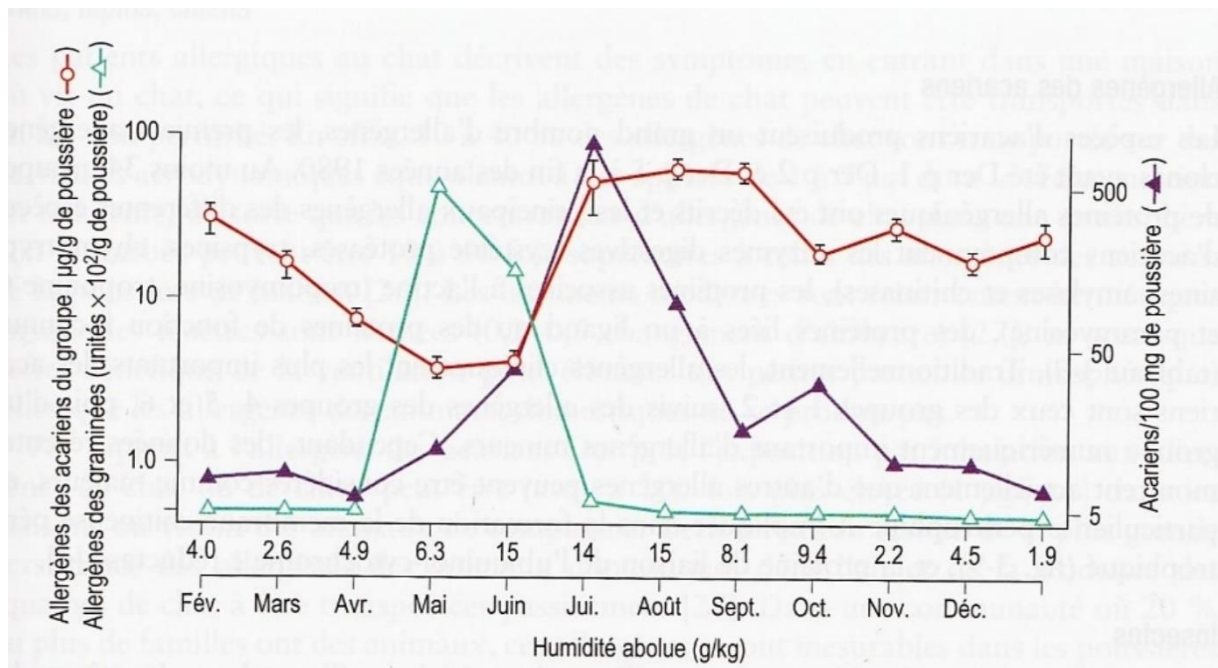


Figure 6 : Variations saisonnières des acariens, des allergènes d'acariens et des allergènes de pollen des graminées dans un canapé, suivies pendant plus d'un an dans le centre de la Virginie (34)

Grâce à la figure ci-dessus, nous pouvons constater que la forte augmentation du nombre d'acariens fait suite à l'augmentation de l'humidité absolue extérieure. Les niveaux d'allergènes d'acariens augmentent pendant l'été mais restent élevés jusqu'à Noël.

#### **I.4.2. Rôle de la température**

La température optimale requise pour le développement des acariens est de +26°C à +32°C mais les acariens survivent de -15°C à +40°C. En dessous de -15°C, ils ne prolifèrent que difficilement et au dessus de +35°C, ils survivent mais se développent mal. Grâce à l'apport calorifique humain, la température dans la literie peut passer de 20°C à 25°C ±3 ce qui correspond aux conditions idéales de développement des acariens. Les acariens pyroglyphides n'aiment pas les sols lisses et froids et mettent plus de temps à se développer dans les tapis, moquettes qui recouvrent ce type de sols que dans la literie et les canapés. (10)

#### **I.4.3. Rôle de la nourriture**

Les besoins de *Dermatophagoïdes pteronyssinus* se limitent aux phanères d'origine humaine ou animale, aux squames, ou encore aux débris kératinisés. Ce sont des acariens phanérophages. La desquamation journalière d'un être humain, soit environ 70 à 140mg suffit à nourrir plusieurs milliers d'acariens pendant 3 mois. *Dermatophagoïdes farinae* en plus des précédents aliments peut se nourrir de farine, gélatine.

La nourriture est un facteur qui se place en second plan par rapport à l'hygrométrie et la température. En effet, les prélèvements de poussière réalisés dans les résidences secondaires partiellement occupées, ont montré une abondance d'acariens alors qu'il n'y avait pas de phanères humains réguliers. De plus, les prélèvements en altitude sèche sont pauvres en acariens alors que la nourriture y est abondante. (1) (10)

En résumé, *Dermatophagoïdes farinae* possède de nombreux avantages pour se développer par rapport à *Dermatophagoïdes pteronyssinus*.

	<i>Dermatophagoïdes pteronyssinus</i>	<i>Dermatophagoïdes farinae</i>
<b>Humidité relative</b>	70-80%	50-60% → <b>Inférieure</b>
<b>Nourriture</b>	Phanères d'origine humaine ou animale, squames, débris kératinisés	Phanères d'origine humaine ou animale, squames, débris kératinisés, farine, gélatine → <b>Plus diversifiée</b>
<b>Fécondité</b>	20 à 80 œufs par ponte	200 à 300 œufs par ponte → <b>Plus importante</b>
<b>Longévité</b>	31 jours	100 jours → <b>Plus longue</b>

Figure 7 : Tableau comparatif entre *Dermatophagoïdes pteronyssinus* et *Dermatophagoïdes farinae* (1) (3)

## II. L'allergie

### II.1. Définition

Les maladies allergiques sont connues depuis l'Antiquité mais la définition exacte du terme date de 1906 grâce au pédiatre autrichien Clemens von Pirquet (1874-1929). L'allergie est alors définie comme « une réaction anormale, exagérée et inadaptée du système immunitaire consécutive au contact répété avec une substance étrangère. » Cette substance qualifiée d'allergène par la suite, est totalement inoffensive chez les non-allergiques mais chez les personnes allergiques elle sera responsable de divers signes cliniques tels que la rhinite allergique, l'asthme, l'urticaire, l'eczéma, la conjonctivite...

On différencie les allergies consécutives à la reconnaissance de l'allergène par les IgE (allergies IgE dépendantes) de celles qui ne sont pas liées aux IgE. (Fig 8) L'allergie à la poussière de maison est une allergie IgE dépendante. (10) (11) (12)

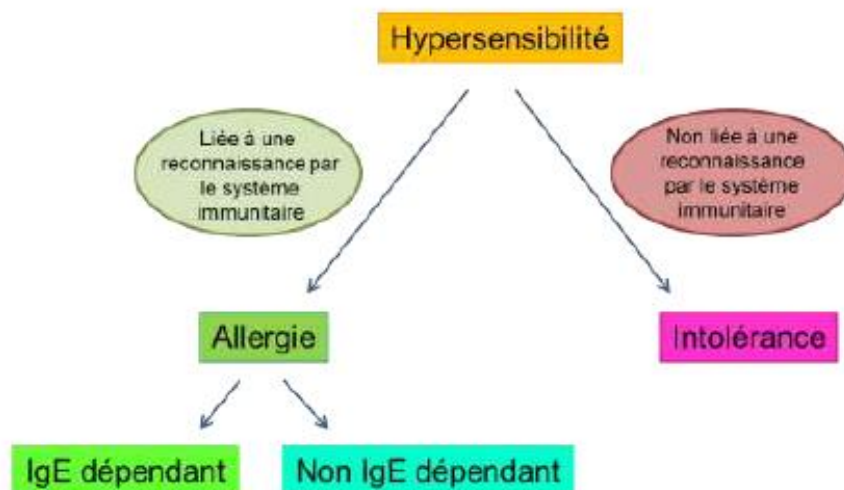


Figure 8 : Différence hypersensibilité - allergie – intolérance (10)

L'anaphylaxie a été découvert en 1902 par deux scientifiques français Charles Richet et Paul Portier lors de leurs études sur les réponses des baigneurs méditerranéens aux piqûres des méduses portugaises (*Physalia physalis*). Ils ont démontré que l'agent toxique dans la piqûre est une petite protéine. Ils ont alors supposé que le fait de générer une réponse anticorps capable de neutraliser la toxine devrait pouvoir protéger les hôtes. C'est pourquoi, ils injectèrent de faibles doses de la toxine à des chiens pour provoquer une réponse immunitaire, puis après quelques semaines ils firent une seconde injection de rappel.

Les chiens ont alors immédiatement réagi à cette nouvelle injection par des diarrhées, vomissements et jusqu'à la mort dans certains cas.

Richet a alors inventé le terme « anaphylaxie ». Il s'agit de la capacité de l'organisme à réagir suite à une sensibilisation à cette substance lors d'un nouveau contact avec cette substance. Cette réaction qui peut être locale (asthme, rhinite) ou générale (choc anaphylactique) est due à la dégranulation des mastocytes et basophiles. Cette découverte a permis à Charles Richet d'obtenir le Prix Nobel de physiologie et médecine en 1913. L'allergie désigne la clinique tandis que l'hypersensibilité désigne plutôt les différents mécanismes impliqués. (13) (14)

## II.2. Mécanismes moléculaires de la réaction allergique

Au contact de l'allergène, l'organisme des personnes allergiques déclenche une réponse immunitaire qui est à l'origine de troubles respiratoires, cutanés ou encore oculaires.

### II.2.1. Différents types d'hypersensibilités

Deux immunologistes R.R.A Coombs et P.G.H Gell ont décrit en 1961 quatre types de mécanismes responsables de symptômes allergiques, ce qui a engendré la création d'une classification critiquée, mais qui est encore largement utilisée de nos jours. (Fig 9)

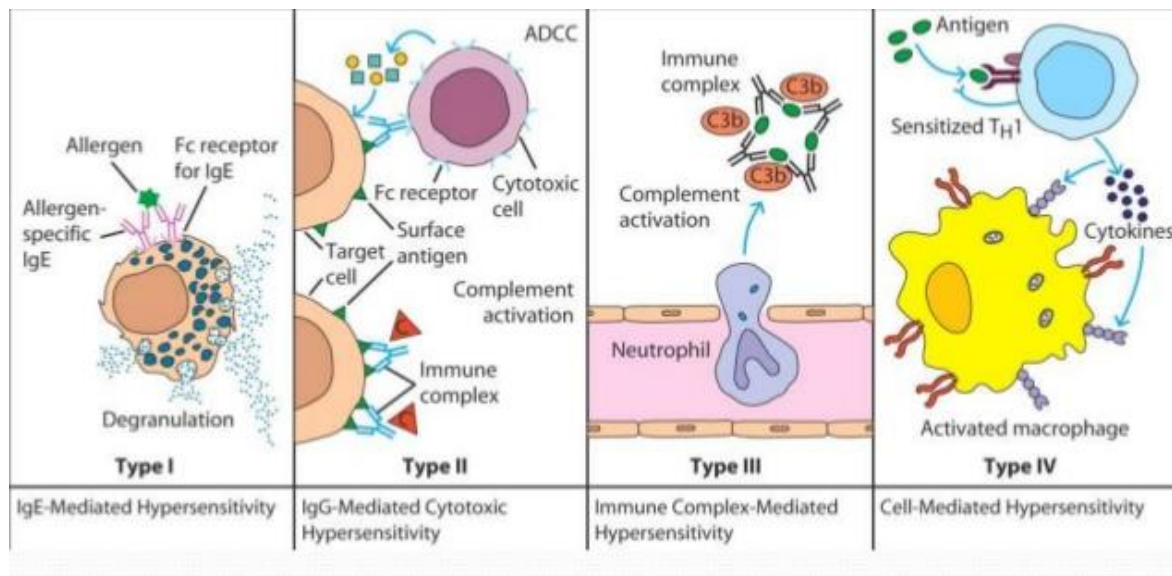


Figure 9 : Classification de Gell et Coombs (14)

L'hypersensibilité de type I ou immédiate est en augmentation constante à cause de la modification des modes de vie. Elle se caractérise par une production excessive d'IgE après le contact avec l'allergène. Cette hypersensibilité est prédominante dans l'allergie à la poussière de maison. Son mécanisme sera donc détaillé dans une deuxième partie.

L'hypersensibilité de type II fait partie des réactions intermédiaires. Cependant, les anticorps mis en jeu sont différents, il s'agit des IgG. Ces derniers détruisent des cellules et réagissent contre des membranes cellulaires. L'exemple le plus connu est celui des transfusions sanguines incompatibles.

L'hypersensibilité de type III également appelée semi-retardée est due au dépôt des complexes immuns (complexes antigènes-anticorps) dans les vaisseaux sanguins des différents tissus engendrant une inflammation et des lésions tissulaires.

L'hypersensibilité de type IV ou hypersensibilité retardée résulte d'une activation inappropriée des lymphocytes T. Les manifestations cliniques apparaissent généralement entre 24 et 48h et mettent du temps pour s'estomper. Cette hypersensibilité est responsable de l'eczéma de contact. (13) (14)

## **II.2.2. L'hypersensibilité immédiate de type 1**

Cette hypersensibilité regroupe l'ensemble des manifestations cliniques qui surviennent chez les individus génétiquement prédisposés par un terrain dit « atopique ». Ce terrain se caractérise par une production exagérée d'anticorps, des IgE, lors du contact avec les allergènes, les antigènes.

### **II.2.2.1 Les acteurs**

**Les polynucléaires basophiles** (Fig 10) sont les globules blancs les plus rares de la circulation sanguine, ils représentent moins de 1% des leucocytes circulants. Cependant, ils sont impliqués dans les réactions systémiques comme le choc anaphylactique. C'est une cellule ronde de 10 à 14µm de diamètre avec un noyau polylobé. Lors de leur implication dans une réaction allergique, ils relarguent rapidement différents médiateurs chimiques tels que l'histamine, les cytokines interleukine-4 (IL-4) et interleukine-13 (IL-13). L'IL-4 est produite dans les 4h suivant l'activation antigénique et joue un rôle surtout dans l'initiation de la réponse allergique tandis que l'IL-13, produite plus tardivement, permet le maintien et l'amplification de la réponse inflammatoire allergique. (15) (16) (17)

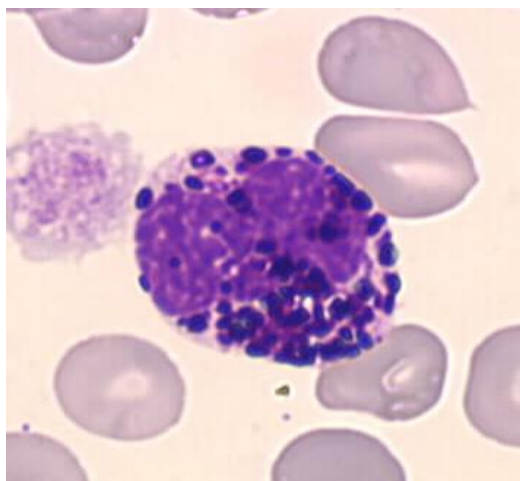


Figure 10 : Polynucléaire basophile

**Les polynucléaires éosinophiles** (Fig 11) représentent moins de 3% des leucocytes circulants. Tout comme les neutrophiles, ce sont des cellules phagocytaires avec de nombreux médiateurs inflammatoires (Fig 12), mais leur rôle phagocytaire est nettement moins important. Ils sont impliqués dans les réactions allergiques surtout dans la phase tardive de l'asthme ainsi que dans les parasitoses. Ses granules contiennent essentiellement des molécules bactéricides et/ou cytotoxiques comme les protéines MBP et ECP. Ces protéines engendrent la destruction des tissus bronchiques notamment dans le contexte de l'asthme et de l'inflammation pulmonaire. La peroxydase EPO permet la transformation du peroxyde d'hydrogène en dérivés chlorés fortement cytotoxiques. (18)



Figure 11 : Polynucléaire éosinophile

#### Eosinophiles

##### *Granules primaires*

Protéine du Cristal de Charcot-Leyden

##### *Granules secondaires*

Protéine basique majeure MBP

Peroxydase EPO

Protéine cationique ECP

Neurotoxine EDN

##### *Petits granules*

Phosphatase acide,

aryl sulfatase B

##### *Corps lipidiques*

Acide arachidonique

Cyclooxygenase

5-lipoxygenase

Figure 12 : Médiateurs stockés dans les granules cytoplasmiques des éosinophiles (17)

**Les mastocytes** sont des cellules essentielles dans la phase effectrice de la réponse allergique. Ces cellules immunitaires d'origine hématopoïétique possèdent de nombreux médiateurs chimiques libérés lors de leur activation. Il existe deux sous-types de mastocytes : les mastocytes T (muqueux) et les mastocytes TC (conjonctif). (21)

Les mastocytes T expriment notamment dans leur granulation, une enzyme, la tryptase, et se localisent au niveau des muqueuses et des poumons. Les mastocytes TC expriment simultanément la tryptase et la chymase. La tryptase constitue un marqueur de l'activation des mastocytes et peut être dosée en cas de choc anaphylactique. Les mastocytes TC sont présents dans la peau au niveau du derme et dans les sous-muqueuses.

Suite à la fixation des allergènes sur les IgE portées par les récepteurs membranaires RFcεI (récepteurs de forte affinité pour le fragment constant des IgE) présents sur la membrane des mastocytes et basophiles, l'activation de ces derniers se produit. Cette activation entraîne alors une libération rapide des médiateurs vaso-actifs et constricteurs des fibres musculaires lisses, tels que l'histamine, les prostaglandines et les leucotriènes qui sont responsables des symptômes aigus lors de la phase immédiate (Fig 13). Environ six heures après la dégranulation des mastocytes, se déroule la production des métabolites de l'acide arachidonique et l'induction de la synthèse des cytokines et des chimiokines, conduisant aux phases retardées avec afflux et activation des cellules effectrices secondaires (éosinophiles, basophiles...) et risque de transition vers l'inflammation allergique chronique. A plus ou moins long terme, les médiateurs et les enzymes libérés sont susceptibles d'induire des lésions irréversibles : destruction des cellules épithéliales, fibrose. (19) (20) (21)

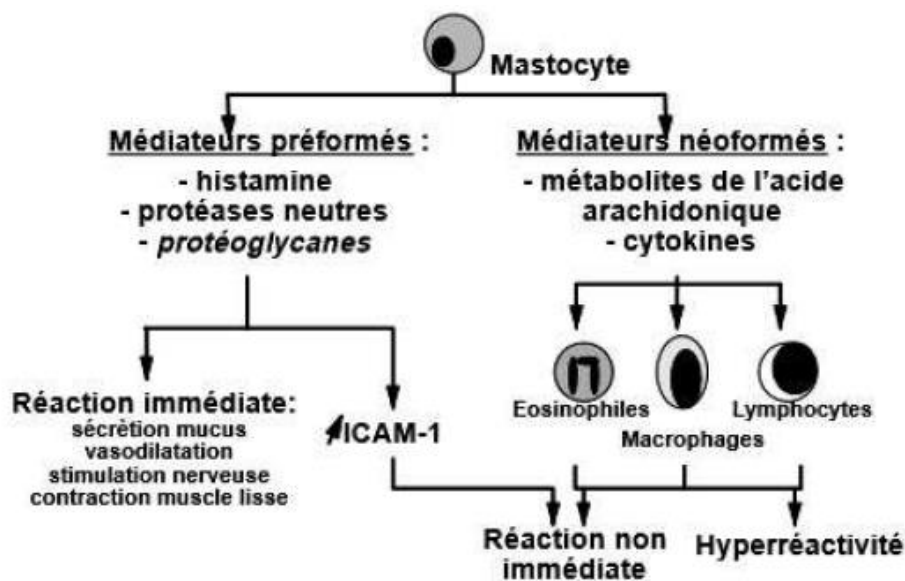


Figure 13 : Dégranulation des mastocytes (22)



Un mastocyte peut libérer en une fois jusqu'à 100% du contenu de ses granules sécrétoires. Le temps de régénération des granules étant de 72h, un mastocyte peut participer à de multiples épisodes de dégranulation. (21)

Lors de la dégranulation du mastocyte, de nombreux médiateurs sont libérés. (Fig 14)

	Dégranulation	Dérivés des phospholipides membranaires	Induction de la synthèse de cytokines et de chimiokines
<b>Délai d'apparition</b>	Quelques minutes	Dizaines de minutes	Quelques heures
<b>Médiateurs impliqués</b>	Histamine, tryptase sérotonine, chymase, héparine, TNF $\alpha$ , IL-8	Prostaglandines, leucotriène, PAF	IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TNF $\alpha$
<b>Effets</b>	Effets immédiats responsables des symptômes classiques d'hypersensibilité immédiate : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasodilatation</li> <li>• Augmentation de la perméabilité vasculaire</li> <li>• Bronchoconstriction</li> <li>• Augmentation de l'adhésion des leucocytes</li> </ul>	Effets semi-retardés par rapport au début des symptômes : Prolongation des effets immédiats de la dégranulation et initiation de la phase retardée grâce à l'attraction locale et à l'activation des leucocytes	Effets retardés par rapport au début des symptômes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maintien de l'inflammation</li> <li>• Recrutement, activation et survie des leucocytes</li> <li>• Orientation de la réponse lymphocytaire (Th1 ou Th 2...)</li> <li>• Remodelage tissulaire</li> </ul>

Figure 14 : Cinétique de relargage des médiateurs mastocytaires.(19)

**Les lymphocytes** sont les principaux acteurs de la réponse immunitaire adaptative. Ils représentent 20 à 40% des globules blancs circulant dans le sang. En fonction de leurs différences phénotypiques et fonctionnelles ils peuvent être divisés en trois populations : les lymphocytes T, les lymphocytes B et les cellules Natural Killer (NK). Les lymphocytes T sont eux-mêmes séparés en deux grands types cellulaires : les cellules T auxiliaires ( $T_H$ ) et les cellules T cytotoxiques ( $T_C$ ). Les cellules  $T_H$  expriment à leur surface les glycoprotéines  $CD4^+$ . Lorsque les  $T_H$  naïves reconnaissent à leur surface un complexe CMH-peptide, elles peuvent s'activer, proliférer et se différencier en cellules T auxiliaires de type 1 ( $T_{H1}$ ), cellules T auxiliaires de type 2 ( $T_{H2}$ ), de type 9 ( $T_{H9}$ ) et celles T auxiliaires de type 17 ( $T_{H17}$ ).

Ce sont majoritairement les lymphocytes  $T_{H2}$  qui sont impliqués dans les allergies grâce à la production des interleukines IL-4, IL-5 et IL-13 qui stimulent la production des IgE par les lymphocytes B. Les IgE, une fois fixées sur leurs récepteurs membranaires à la surface des mastocytes, réagissent avec l'allergène et provoquent la libération des médiateurs actifs impliqués dans la bronchoconstriction et l'inflammation des voies aériennes. Grâce aux prostaglandines  $D_2$  et leucotriènes  $C_4$ , libérés lors de l'activation mastocytaire, les lymphocytes  $T_{H2}$  sont activés.

L'implication des lymphocytes  $T_{H17}$  a également été mis en évidence. L'IL-17 et l'IL-18 produites par ce lymphocyte stimulent la production des chimiokines par les cellules épithéliales pulmonaires, entraînant ainsi le recrutement des neutrophiles. (14) (18) (23)

Les plasmocytes, retrouvés en faible proportion, correspondent à des lymphocytes B matures et synthétisent les IgE. Ces anticorps peuvent se trouver sous deux formes : libres dans le sérum et donc par conséquent facilement dosables, ou fixées sur les récepteurs membranaires de différentes cellules cibles. La demi-vie des IgE dans le sérum est relativement courte (2 à 3 jours seulement). Cependant lorsqu'elles sont liées à leurs récepteurs sur les cellules innées, les IgE sont stables pendant plusieurs semaines. (2) (13)

### **II.2.2.2 Le mécanisme**

**La première phase** de l'hypersensibilité de type 1 est une phase de sensibilisation (Fig 15). Cette phase durant laquelle le patient ne ressent aucun signe clinique permet au système immunitaire de garder en mémoire la substance étrangère. Lors du premier contact avec l'allergène, les cellules dendritiques le capturent et le clivent pour ensuite l'acheminer dans les ganglions et pour le présenter aux lymphocytes T notamment les  $T_{H2}$ . Les lymphocytes B produisent alors des anticorps, les IgE, qui reconnaîtront spécifiquement l'allergène en le mémorisant.

Ces IgE se fixent ensuite à la surface des mastocytes tissulaires grâce à leurs récepteurs de haute affinité (RFcεI). Si les anticorps fixés rencontrent une seconde fois l'allergène, ils enverront un signal afin que les mastocytes réagissent. (23) (24)

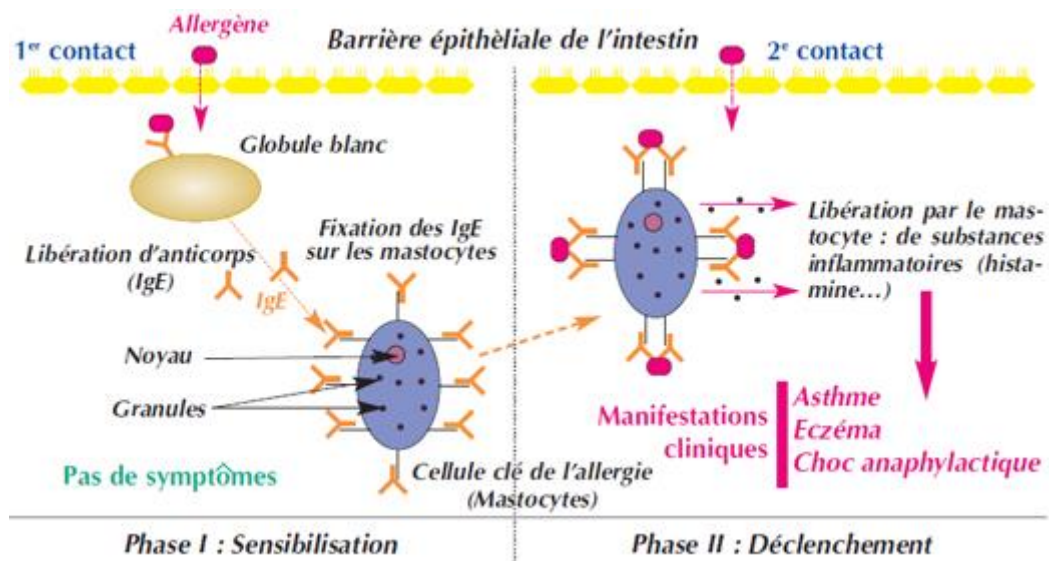


Figure 15 : Représentation simplifiée de l'hypersensibilité de type 1 (23)

**La deuxième phase** correspondant à la réaction allergique, peut ensuite se diviser en une phase précoce immédiate et une phase retardée ou tardive.

La phase précoce, a lieu dans les minutes qui suivent au moins la deuxième exposition à l'allergène. En effet, la signalisation est activée lorsqu'un allergène lie plusieurs IgE fixées (au minimum deux) sur les récepteurs RFcεI localisés à la surface des mastocytes dans les tissus et des basophiles dans le sang.

Cette liaison aboutit à la libération rapide des médiateurs vaso actifs et constricteurs des fibres musculaires lisses par les mastocytes et les basophiles, notamment l'histamine (Fig 16). En effet, l'histamine est un composant majeur des granules des mastocytes où elle représente environ 10% du poids d'un granule. La plupart des effets biologiques de l'histamine lors des réactions allergiques sont dus à la liaison de ce médiateur aux récepteurs H<sub>1</sub>. Cette liaison engendre la contraction des muscles lisses de l'intestin et des bronches, augmente la perméabilité des veinules et augmente la sécrétion du mucus. Les signes cliniques qui arrivent rapidement (10 minutes) peuvent alors être des démangeaisons, éternuements, larmoiements, œdèmes, rougeurs et un bronchospasme. Cette phase se caractérise donc par des phénomènes vasculaires (exsudations, rougeurs, œdèmes) et par la contraction des fibres musculaires lisses (bronchospasme dans l'asthme). (13) (22)

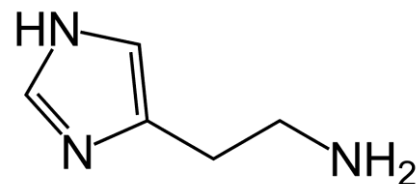


Figure 16 : Molécule de l'histamine (24)

**La phase tardive** survient progressivement 4 à 6h après le contact avec l'allergène et résulte d'une réaction inflammatoire lente à régresser.

Après la dégranulation des mastocytes, grâce au signal donné par les RFcεI, la dégradation de l'acide arachidonique de la membrane phospholipidique des granules permet de synthétiser des médiateurs lipidiques : les prostaglandines et leucotriènes (Fig 17). Ces médiateurs ont des effets de plus longue durée que l'histamine notamment sur la contraction des muscles lisses pulmonaires. En effet, lors d'une réponse asthmatique liée à une hypersensibilité de type 1, la contraction initiale des muscles lisses des bronches et de la trachée est due à l'histamine. Cependant, son effet s'atténue après 30 à 60 secondes et de nouvelles contractions sont commandées par les leucotriènes et les prostaglandines. Ces derniers sont des bronchoconstricteurs au moins 1000 fois plus puissants que l'histamine, les leucotriènes étant actifs à des concentrations nanomolaires.

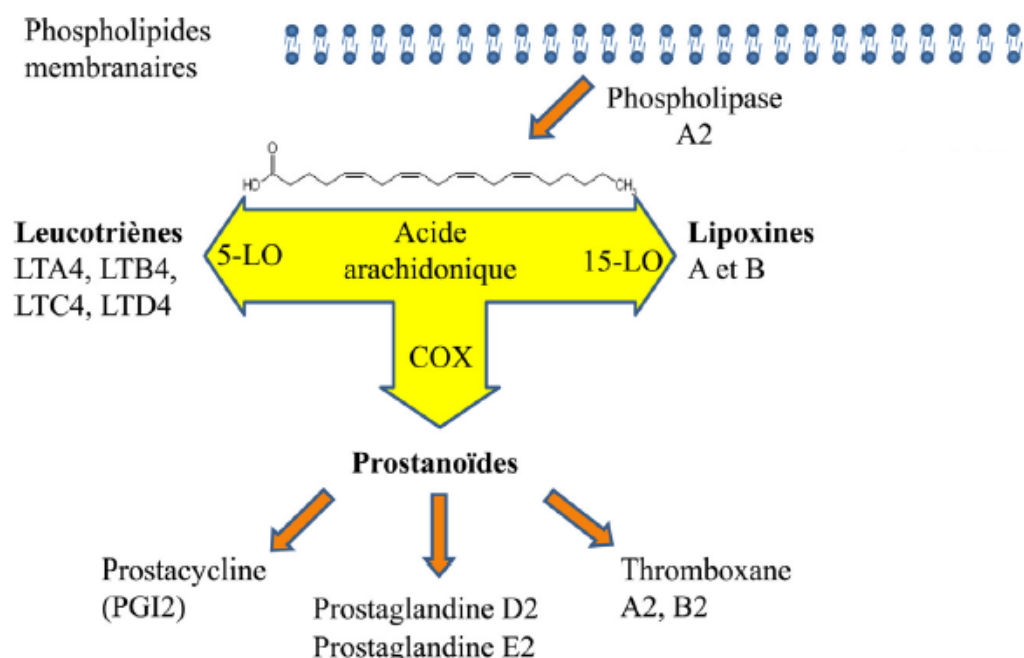


Figure 17 : Représentation simplifiée de la voie de biosynthèse des eicosanoïdes (19)

La synthèse de ces médiateurs pro-inflammatoires permet un afflux local et une activation des cellules effectrices secondaires, éosinophiles, basophiles, macrophages sur le site de la réaction allergique.

Le signal donné par les RFcεI permet également la synthèse et la sécrétion de cytokines inflammatoires par les mastocytes et les basophiles. Les cytokines relarguées par les mastocytes, en particulier le TNF-α et l'IL-1, augmentent l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales veineuses, facilitant ainsi l'afflux des neutrophiles, éosinophiles et des lymphocytes T<sub>H</sub>2.

Les cytokines produites par les lymphocytes T<sub>H2</sub> (IL-4, IL-5, IL-13) sont responsables de la sécrétion d'IgE spécifiques par les lymphocytes B et de la prolifération, la différenciation, la survie, le recrutement et l'activation des cellules effectrices impliquées dans la réaction allergique (mastocytes, éosinophiles, basophiles).

La plupart des cellules effectrices présentes sur le site de la réaction allergique sont capables de produire des cytokines du type T<sub>H2</sub> (IL-4, IL-5) mais aussi non spécifiquement T<sub>H2</sub> (IL-1, IL-8, TNF $\alpha$ , GM-CSF). Ces cytokines ont alors des concentrations élevées sur le site de la réaction allergique, ce qui serait corrélé avec la sévérité de la réaction selon certaines études.

Lors de la dégranulation des mastocytes pendant la phase précoce, le facteur chimio-attractant des éosinophiles permet de recruter un nombre important d'éosinophiles sur le site affecté. Grâce aux cytokines relarguées comme l'IL-3, l'IL-5 et le GM-CSF, les éosinophiles se différencient et s'activent. Il se produit alors à nouveau un relargage des médiateurs inflammatoires qui contribuent aux destructions importantes des tissus avoisinants, typiques des réactions tardives.

Les neutrophiles sont également recrutés sur le site affecté grâce au facteur chimio-attractant des neutrophiles produit lors de la dégranulation des mastocytes. Une fois activés, ils libèrent le contenu de leurs granules dont les enzymes lytiques, le facteur activant les plaquettes et des leucotriènes.

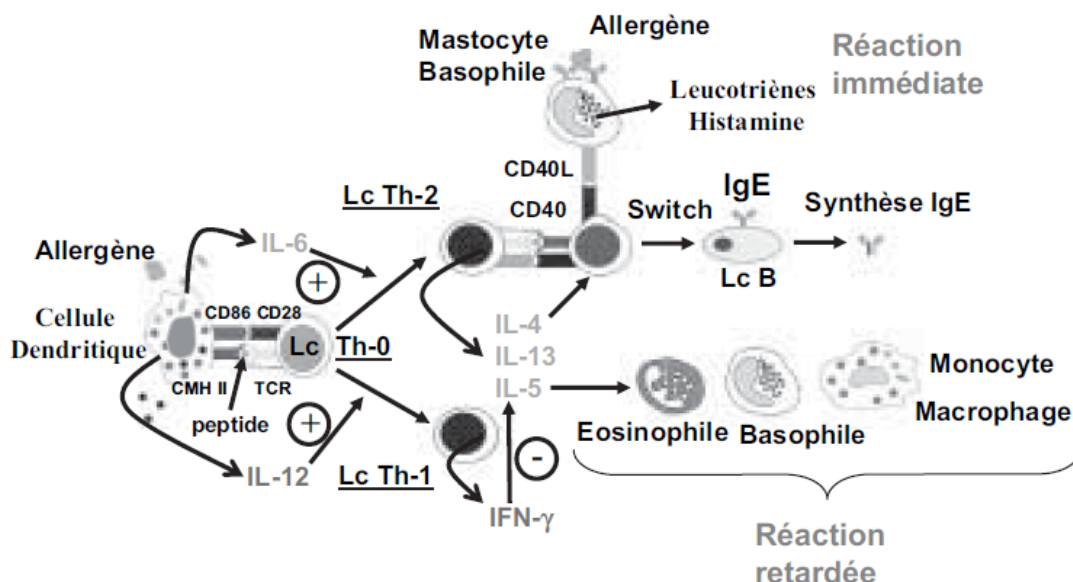


Figure 18 : Schéma général de la réaction allergène - dépendante

L'activation des mastocytes et des basophiles entraîne donc une libération de leucotriènes et d'histamine et une synthèse d'IgE responsables de la réaction immédiate. Les cellules dendritiques activent principalement la voie T<sub>H</sub>2 qui entraîne une synthèse d'IgE par l'intermédiaire des lymphocytes B.

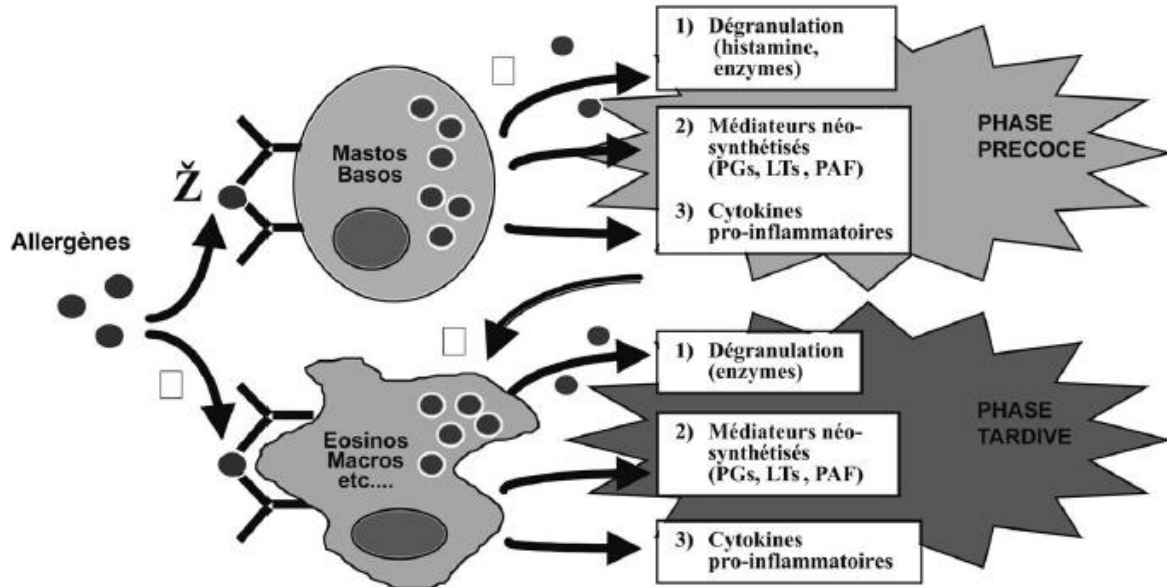


Figure 19 : Conception physiopathologique de la réaction allergique de type immédiate (22)

## II.3. Epidémiologie

### II.3.1. Généralités

L'OMS a classé l'allergie au quatrième rang des pathologies mondiales après le cancer, les pathologies cardiovasculaires et le SIDA. Environ 25% de la population mondiale souffre d'allergie en 2015 (Fig 20). L'asthme et les maladies allergiques ont connu une augmentation considérable au cours de la seconde moitié du XX<sup>ème</sup> siècle. Elles constituent le troisième problème de santé publique au monde derrière les cancers et l'hypertension artérielle. Ces pathologies ne cessent de croître dans la plupart des pays et notamment dans ceux qui affichaient jusqu'à présent des niveaux bas ou moyen de fréquence. L'OMS estime qu'en 2050, une personne sur deux serait allergique. (2) (27)

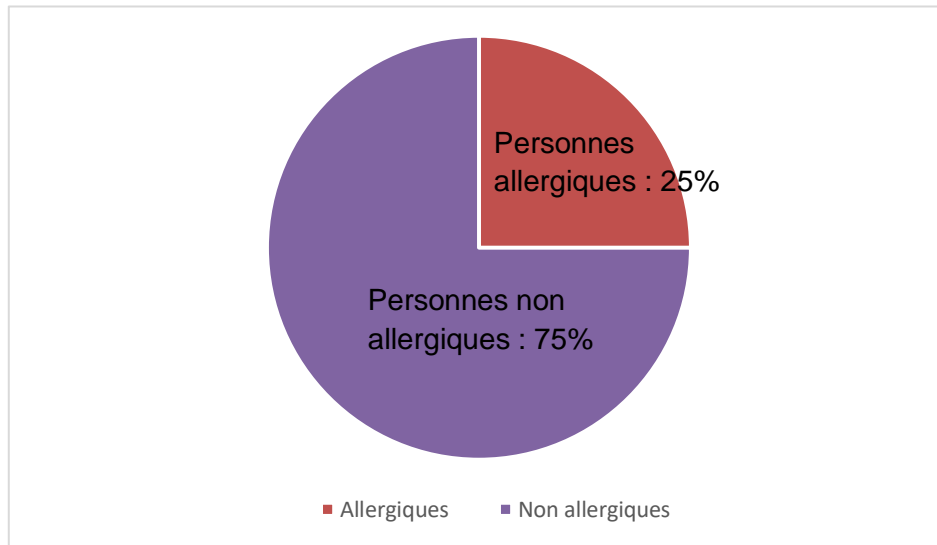


Figure 20 : Répartition de la population mondiale en 2015 (27)

Entre 65 et 130 millions d'individus sont sensibilisés aux acariens et cette sensibilisation concernerait près de 50% des asthmatiques. En France 6,7% de la population totale souffre d'asthme. Parmi cette population, une cause allergique est retrouvée chez 70 à 80% des adultes asthmatiques et chez 80 à 90% des enfants atteints. Les enfants sont plus touchés par l'asthme que les adultes, ce qui est aussi remarqué pour la rhinite allergique. Le lien entre la rhinite allergique et l'asthme a clairement été démontré : une des complications les plus sévères de la rhinite allergique est l'asthme, et en comparaison à d'autres allergènes, la sensibilisation aux acariens est associée à un risque élevé de survenue d'asthme. Le niveau d'exposition à l'allergène dès l'enfance joue un rôle essentiel dans le risque de survenue d'asthme. Une sensibilisation précoce aux acariens est plus à même de déclencher des troubles respiratoires que d'autres sensibilisations.

Un peu moins de la moitié des allergies respiratoires (44%) sont dues aux acariens, ce qui en fait la deuxième source d'allergie après les pollens. A eux seuls les acariens sont responsables de 65 à 90% des asthmes de l'enfant selon les pays. (2) (26) (27)

### **II.3.2. Etudes scientifiques**

Deux études mondiales ont été menées dans les années 90 sur la santé respiratoire des enfants et des adultes. Tout d'abord l'étude *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) a été développée en réponse à l'augmentation rapide de la prévalence des maladies allergiques pour mieux connaître leur épidémiologie (28).

L'intérêt de cette étude est le grand nombre de centres participants dans le monde entier mais également l'utilisation de méthodes standardisées. Cette étude se divise en trois phases et s'est déroulée de 1991 à 2004.

La première phase, effectuée entre 1992 et 1998, a pour but de déterminer, grâce à l'utilisation d'un questionnaire simple la prévalence de l'asthme, de la rhinite allergique et de l'eczéma dans 56 pays. Cette étude porte sur 700 000 enfants âgés de 6 à 7 ans et de 13 à 14 ans. La prévalence mondiale de l'asthme est alors de 6,2% (Fig 21), de la rhinite conjonctivite de 13,6% et celle de la dermatite atopique de 14,4%. Les pays ayant la plus forte prévalence sont la Nouvelle Zélande, l'Angleterre et l'Australie tandis que la plus faible a été retrouvée majoritairement dans les pays de l'Europe de l'Est. En France, des variations importantes ont été observées dans les prévalences des principales allergies infantiles qui pourraient être dues à des différences dans l'exposition aux facteurs de risque.

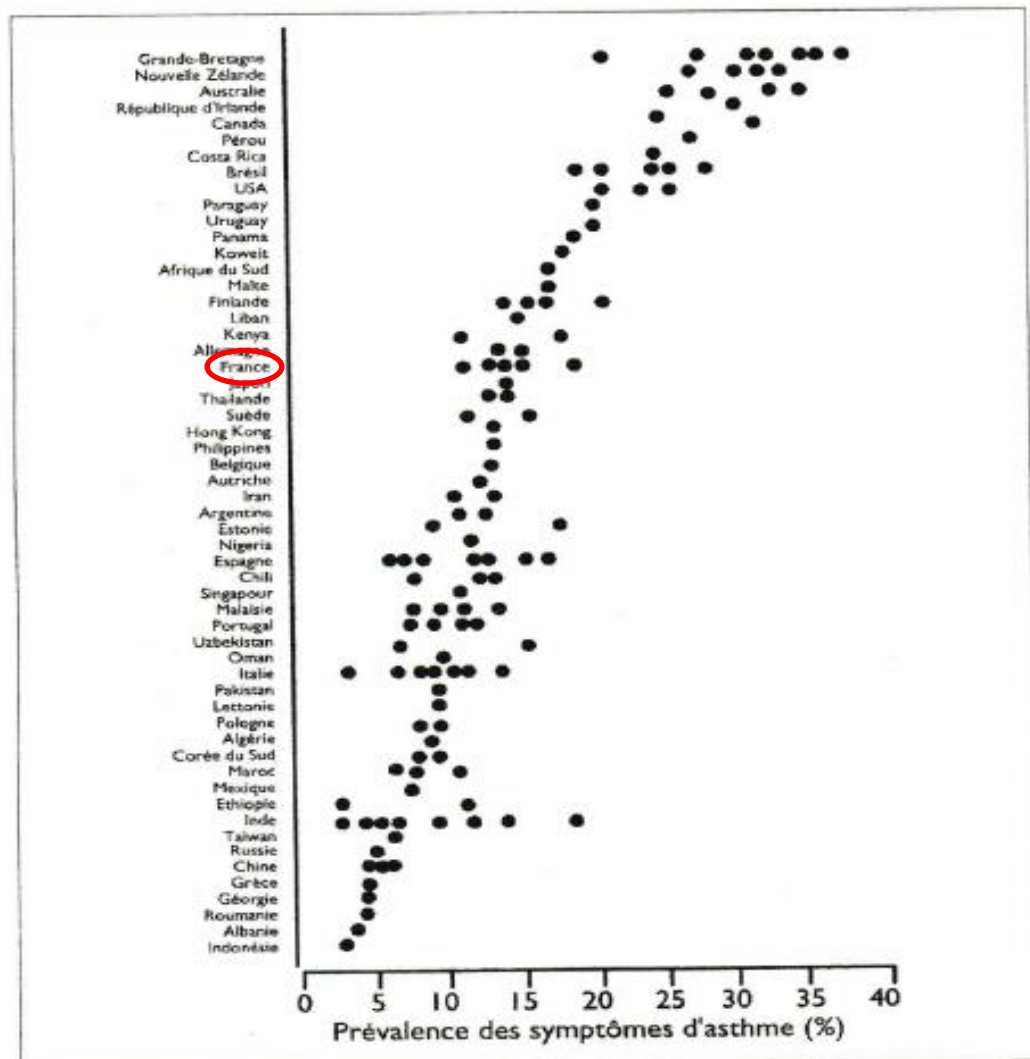


Figure 21 : Les résultats de l'enquête ISSAC (2)



C'est pourquoi la deuxième phase permet grâce à une évaluation plus approfondie des groupes sélectionnés, la mise en évidence des facteurs de risque des maladies allergiques. En France, cette étude a été réalisée sur six villes (Strasbourg, Paris, Clermont-Ferrand, Bordeaux, Marseille et Reims). A Strasbourg, 15% des enfants âgés de 12 à 13 ans, se sont sensibilisés aux acariens domestiques. Mais aucun facteur unique commun n'a émergé pour expliquer les différences de prévalence observées.

La troisième phase, identique à la première, est réalisée sept ans plus tard afin de connaître l'évolution du taux de prévalence des maladies allergiques dans le temps. Les résultats de la phase III ont montré une augmentation de la prévalence des symptômes allergiques étudiés dans les différentes classes d'âge. En effet, il y a une augmentation globale de la prévalence de l'asthme et de la rhinite de 13,2% à 13,7% chez les 13-14ans et de 11,1% à 11,6% chez les 6-7ans. Cependant de grandes variations ont été observées entre les différents centres.

L'étude ISAAC a montré que le degré de gravité des maladies allergiques est variable. Cette étude a permis de mettre en évidence que les facteurs impliqués dans la variation de la prévalence diffèrent en fonction du lieu. La sensibilisation et les maladies allergiques augmentent avec l'élévation du niveau socio-économique aussi bien dans les pays que chez les individus.

La deuxième étude menée est l'étude *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS) (30). Cette étude se divise en deux phases : la première phase de 1991 à 1993 est un auto-questionnaire tandis que la deuxième phase de 1998 à 2003 recherche les facteurs liés à l'incidence de l'asthme, de la rhinite allergique et de l'atopie. Cette étude permet donc d'estimer les variations géographiques de la prévalence, de la prise en charge et des caractéristiques de l'asthme et de l'allergie chez 140 000 personnes âgées de 22 à 44 ans dans 22 pays différents. Cette étude a pu démontrer que grâce au rassemblement des dosages d'IgE spécifiques dirigées contre les allergènes les plus courants chez plus de 13 000 adultes répartis dans seize pays différents, la prévalence de la sensibilisation à l'acarien *Dermatophagoïdes pteronyssinus* varie de 6,5 à 35% avec une moyenne de 20,3%. (1) (28) (29) (30) (31)

### **II.3.3. Facteurs favorisant ou aggravant l'allergie aux acariens**

La part de la génétique (prédisposition avec un terrain atopique) a toujours été admise dans les maladies allergiques. L'atopie est une caractéristique anatomo-fonctionnelle de la peau et des muqueuses respiratoires et digestives qui conduit à favoriser l'acquisition d'allergies. Un enfant dont les deux parents serait allergique à un risque de 60% d'être lui-même allergique. Si un seul parent est allergique, le risque diminue à 30%. Tandis que si aucun parent n'est allergique, l'enfant ne développera une allergie que dans 15% des cas. La connaissance des variations génétiques associées à l'allergie progresse aujourd'hui grâce aux analyses sur le génome complet ou sur des gènes pré-sélectionnés. Ces études ont comme objectif de déterminer les variations génétiques associées aux maladies allergiques. Les gènes qui pourraient être impliqués correspondent à des molécules qui interviennent dans la réaction inflammatoire, les défenses contre les infections ou encore l'intégrité de la peau. Comprendre les mécanismes génétiques de l'allergie pourrait ouvrir des perspectives de prévention ou de nouveaux traitements ciblés sur les mécanismes en cause. (27)

Cependant, l'augmentation de la prévalence des maladies allergiques est bien trop importante sur une période trop courte (doublé dans les 20 dernières années) pour être expliqué exclusivement par la génétique. Les facteurs environnementaux ont alors une importance capitale.

Dès 1991, la pollution est identifiée comme un facteur favorisant l'apparition de l'allergie. Les polluants aéroportés qu'ils soient particulaires (diesel) ou gazeux (monoxyde de carbone, ozone, oxyde de soufre) représentent un facteur environnemental majeur favorisant la sensibilisation allergique et l'expression de la maladie allergique. La qualité de l'air affecte donc le développement de ces maladies et contribue à l'apparition de nouveaux cas d'asthme, de rhinite allergique et d'atopie. Plus les particules sont fines, plus elles sont dangereuses car elles se déposent profondément au niveau pulmonaire.

Les émanations de diesel et les gaz, notamment l'ozone, ont un effet adjuvant sur le développement et l'intensité de la réaction allergique inflammatoire. Les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAPs) présents dans les émanations de diesel induisent une inflammation pulmonaire par le recrutement des neutrophiles et des lymphocytes. Ils sont capables de stimuler la réponse inflammatoire en agissant sur la sécrétion des cytokines (IL-8, IL-6), jouant un rôle dans des pathologies telles que l'asthme. En présence de particules polluantes, le taux d'IL-8 a été multiplié par deux.

L'augmentation des cas d'asthme et des allergies est associée de plus en plus fréquemment à l'urbanisation. Indépendamment de la pollution atmosphérique, certaines habitudes urbaines favoriseraient le contact avec les acariens comme le confinement et le manque d'activité physique avec le développement des jeux vidéos. Les citadins passent jusqu'à 80% de leur temps à l'intérieur des locaux où ils sont de plus en plus exposés à la pollution atmosphérique chimique ou biologique. Le confinement, l'augmentation de la température (> 19-20°C) et de l'hygrométrie des maisons (>60%) expliquent le développement accru des acariens. (2) (26) (30) (32) (33)

L'augmentation des maladies allergiques serait également due à l'accroissement de la susceptibilité individuelle. Certaines personnes sont fragilisées par certains événements de la vie précoce, par le régime alimentaire, la prise de médicaments ou encore l'exposition à la pollution. La prise d'hormones ou de médicaments par la mère pendant la grossesse ainsi qu'une souffrance fœtale agissent sur la fragilité individuelle. L'allaitement maternel joue un rôle important. En effet le lait maternel modifie la composition de la flore intestinale du nourrisson et permet une bonne maturation du système immunitaire pour lutter contre les infections. L'allaitement maternel pourrait favoriser l'induction de la tolérance immunitaire à l'encontre de l'antigène transféré et prévenir le développement de ces maladies. Dans le sang maternel, l'allergène majeur des acariens Der p1, et les anticorps de type IgG et IgA spécifiques des allergènes d'acariens ont été retrouvés dans le sérum des mères atopiques et non atopiques. L'allergène Der p1 a récemment été mis en évidence dans les colostrums et laits humains à des taux allant de 10 à 1000 pg/ mL. Cependant les mécanismes qui sous-tendent que l'allaitement maternel est protecteur vis-à-vis des maladies allergiques ne sont pas clairement élucidés et certaines études montrent le contraire. (26) (34) (35)

### III. Symptômes cliniques et diagnostic

---

Depuis les années 1920, la communauté scientifique a reconnu l'allergie aux acariens de poussière. Leur rôle dans l'apparition de la rhinite et de l'asthme a été mis en évidence depuis plus de 40 ans. Selon une étude menée en France en 2008, sur 505 patients consultant pour une allergie respiratoire, les acariens sont responsables de 71,3% des allergies respiratoires (Fig 22). La fréquence de sensibilisation aux acariens de poussière dans la population générale se situe entre 10 et 20% et cette fréquence augmente avec l'âge. (27) (39)

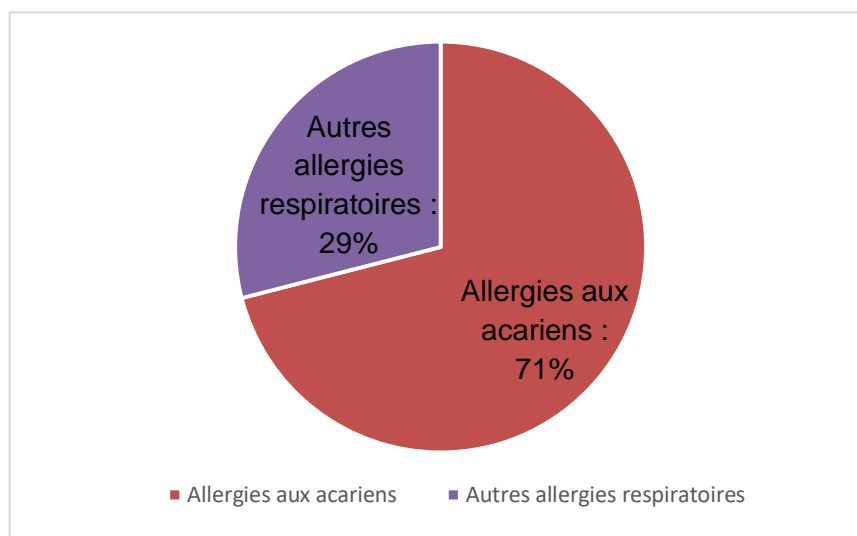


Figure 22 : Répartition des allergies respiratoires en France en 2008 (39)

Les allergies commencent dans la plupart des cas chez les jeunes enfants de 4-5 ans. Le bébé atopique est principalement sensibilisé au lait de vache, il peut alors développer des symptômes gastro-intestinaux. L'allergie aux acariens, aux poils d'animaux, apparaît plus tardivement notamment à l'âge préscolaire et scolaire : la rhinite allergique saisonnière et la sensibilisation aux allergènes polliniques apparaît alors à ce moment-là. Les manifestations cliniques de l'allergie varient en fonction de l'âge (Fig 23). Elles peuvent évoluer vers la guérison, l'amélioration (spontanément ou grâce au traitement) et l'aggravation. Cette évolution est nommée « marche allergique », « marche atopique » ou encore « carrière allergique ». Le passage d'une maladie allergique à une autre est possible ainsi que l'association de ces dernières. (27) (37)

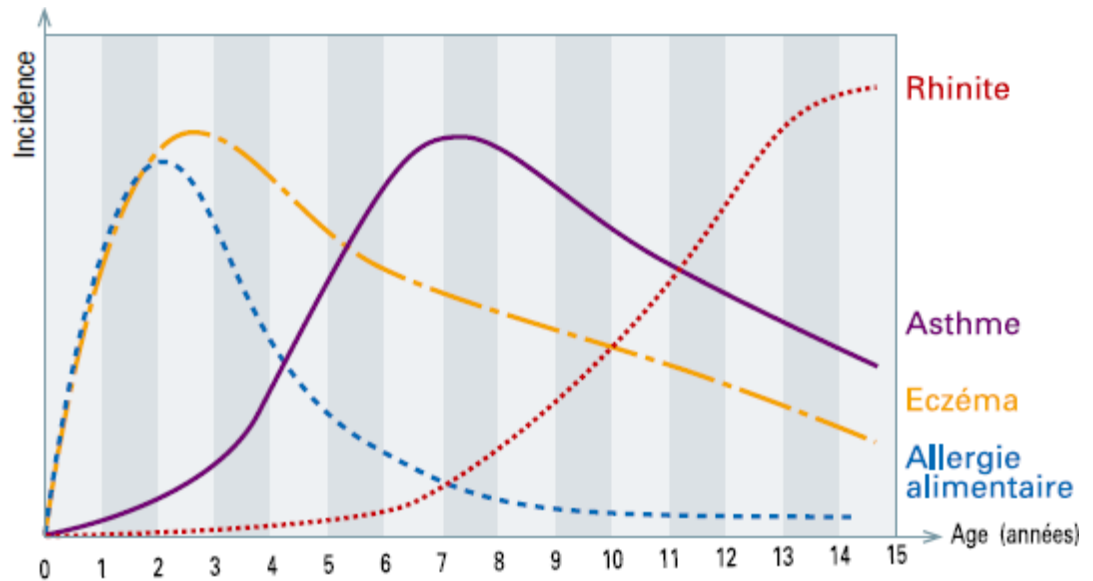


Figure 23 : L'évolution naturelle des maladies allergiques : la marche allergique (37)

### III.1. Rhinite allergique

La rhinite allergique (RA) aux acariens de poussière est souvent décrite comme une maladie symptomatique du nez. Elle correspond à l'ensemble des manifestations fonctionnelles nasales engendrées par le développement d'une inflammation IgE-dépendante de la muqueuse nasale en réponse à l'inhalation des allergènes. Elle se caractérise par une triade de symptômes : un écoulement permanent d'un liquide souvent clair par les deux narines (rhinorrhée), des éternuements en salves et une obstruction nasale. Ces symptômes peuvent être associés à des larmoiements ainsi qu'à des démangeaisons du nez, du palais et de la gorge. Les personnes qui en sont atteintes ont un risque plus élevé de rhinosinusite chronique ou d'asthme. La rhinorrhée claire d'apparition rapide après la stimulation allergénique, résulte de l'augmentation de la sécrétion et de la perméabilité vasculaire. Tandis que l'obstruction nasale présente dans 60% des rhinites allergiques résulte de l'augmentation de la résistance au passage de l'air suite à la congestion veineuse de la muqueuse nasale. (2) (27) (38) (40)

Selon une étude menée par l'Observatoire Patient Ecoute et compréhension dans la Rhinite Allergique (OPERA), sur 1817 patients en France diagnostiqués depuis plus ou moins 8 ans comme souffrant d'une rhinite allergique, les symptômes les plus fréquemment rencontrés sont la triade caractéristique. (Fig 24). (43)

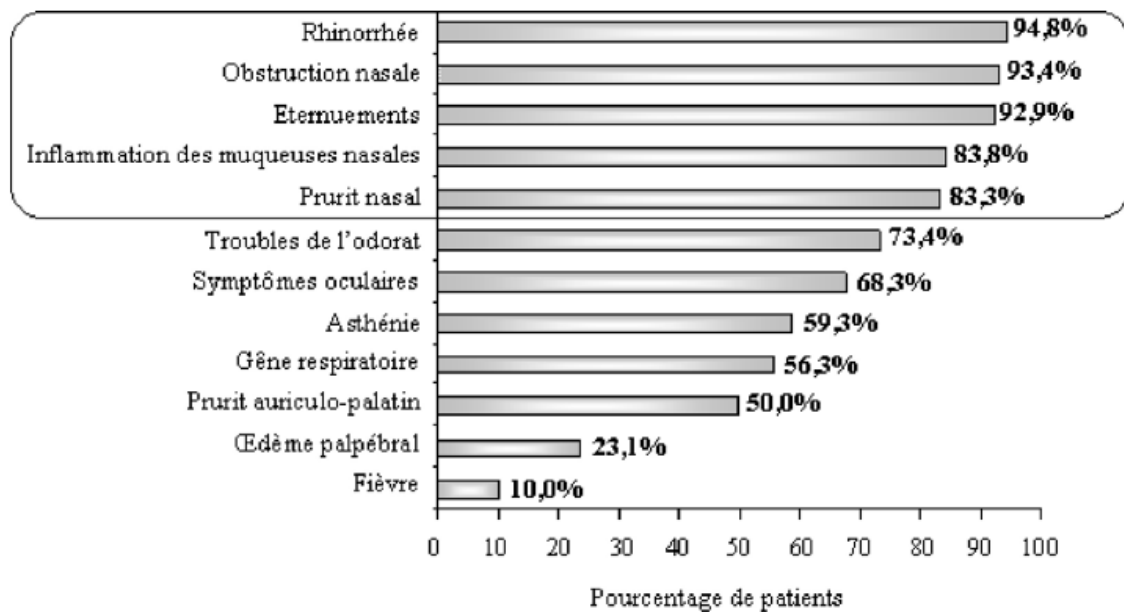


Figure 24 : Classement des symptômes fonctionnels et signes physiques en fonction de leur fréquence d'apparition (43)

### III.1.1. Epidémiologie

La rhinite allergique constitue un problème de santé majeur en raison de sa fréquence et de son retentissement sur la vie sociale, scolaire et professionnelle. En effet, les symptômes même s'ils sont bénins altèrent la qualité de vie des patients en réduisant notamment les capacités d'apprentissage des enfants et des adolescents à l'école ou les performances au travail des adultes. Elle touche plus de 600 millions de personnes dans le monde, elle est aussi fréquente chez les adultes que chez les enfants. Sa prévalence varie selon l'âge et le pays et touche aujourd'hui environ 23% de la population en Europe, soit près d'un français sur quatre. Sa fréquence est certainement sous-estimée en raison de ses signes très banaux qui peuvent facilement passer inaperçus.

Selon l'étude ECRHS, la prévalence de la rhinite allergique varie de 9,5% en Algérie à 40,9% en Australie. Les pays à forte prévalence sont les Pays-Bas, la Belgique, la France, la Suisse, l'Australie ou encore les Etats-Unis. A Paris, chez les jeunes adultes, la prévalence est passée de 3,3% en 1968 à 13,9% en 1992, soit un quadruplement en 24 ans. (2) (27) (31) (37)

### III.1.2. Classification

L'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique (EAACI) distinguait les rhinites allergiques saisonnières, principalement dues aux pollens, et les rhinites allergiques per annuelles, principalement dues aux acariens et aux phanères d'animaux. Depuis 2001, en partenariat avec l'OMS, le consensus *Allergic Rhinitis and its Impact of Asthma* (ARIA) a publié une nouvelle classification permettant de mieux classer les rhinites allergiques selon la fréquence des symptômes et la présence (ou non) de symptômes associés à la rhinite. Cette classification a été mise à jour en 2008 et 2010. Ainsi, il faut différencier selon la fréquence des symptômes les rhinites intermittentes et les rhinites persistantes. Puis selon la présence des symptômes, les praticiens différencient les rhinites allergiques légères, des rhinites allergiques modérées à sévères. En regroupant ces deux classifications, quatre « types » de rhinite allergique peuvent être observés (Fig 25) (2) (27) (40)

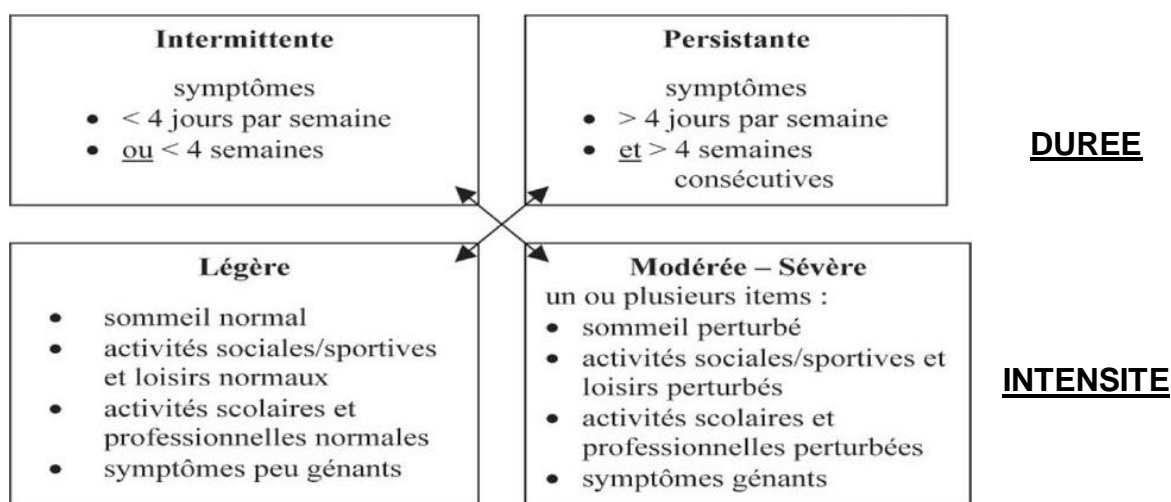


Figure 25 : Classification des rhinites allergiques d'après le consensus ARIA (27) (40)

## **III.2. Asthme allergique**

Les allergies respiratoires dépendent d'une interaction multifactorielle complexe entre les facteurs génétiques, l'exposition à des allergènes dans un environnement intérieur et extérieur et à des cofacteurs non spécifiques. Tous les asthmes ne sont pas allergiques. Néanmoins, chez l'enfant et l'adulte jeune, l'asthme est fréquemment associé à une allergie qui représente alors un facteur aggravant des allergies respiratoires.

La fréquence de l'asthme allergique chez les patients atteints de rhinite est 4 à 10 fois plus élevée que celle qui est observée dans la population générale. En effet, les études montrent que 19 à 38% des patients atteints de rhinite ont également un asthme. Les pneumallergènes intérieurs (acariens, blattes, phanères d'animaux) sont le plus souvent mis en cause dans l'association asthme et rhinite. L'asthme est la complication la plus grave de la rhinite allergique. (41) (44)

Les aspects cliniques, étiologiques et évolutifs de l'asthme varient en fonction des périodes de la vie. Il y a quelques différences qui peuvent être mises en évidence entre l'asthme du nourrisson, de l'enfant d'âge préscolaire, du grand enfant, de l'adolescent et de l'adulte.

### **III.2.1. Définition et symptômes**

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes, associée à une hyperréactivité bronchique (HRB). Elle se caractérise par des crises qui surviennent le plus souvent la nuit, ou après un effort physique ou suite à un facteur déclenchant (l'allergène). La crise d'asthme commence généralement par une sensation d'oppression dans la poitrine avec des difficultés à respirer et la perception de sifflements à chaque inspiration. En effet, pendant une crise, le muscle lisse de la paroi des bronches se contracte, c'est la bronchoconstriction (Fig 26). Le calibre des bronches diminue aussi du fait d'un œdème et d'une inflammation, les cellules des bronches sécrètent alors du mucus de manière plus importante. La manifestation clinique de l'asthme est très variée : il peut s'agir de toux sèche irritative, d'une oppression thoracique, d'une sensation de manque d'air et d'avoir la gorge serrée, la respiration peut également être sifflante.



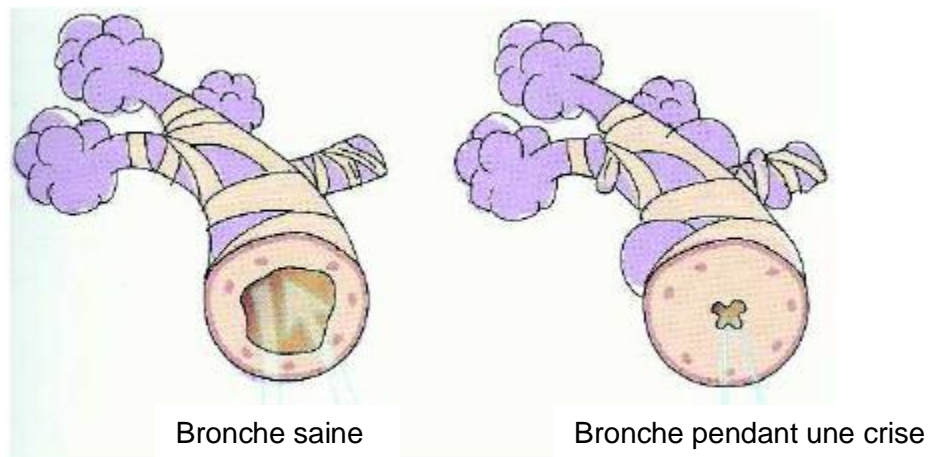


Figure 26 : La bronchoconstriction pendant la crise d'asthme (27)

Le caractère récidivant des symptômes est important pour orienter le diagnostic, la respiration redevient alors normale entre chaque crise. L'inflammation bronchique doit être combattue le plus tôt possible par des corticoïdes inhalés sinon un remodelage des voies aériennes peut avoir lieu. En effet, il peut se produire une régénération cellulaire et une fibrose cicatricielle, ce qui engendrerait une nouvelle anatomie bronchique. Cette dernière se traduira par une gêne lors du passage de l'air et conduira à une hyperréactivité bronchique. (2) (27)

### **III.2.2. Epidémiologie**

La fréquence de l'asthme est en forte augmentation depuis 20-25 ans. En effet, selon l'OMS, plus de 300 millions de personnes dans le monde seraient asthmatiques. L'asthme concerne donc entre 2,5 et 3 millions de français. Cette prévalence a au moins doublé au cours des vingt dernières années.

En France, selon l'enquête ISAAC, l'asthme est présent chez 9% des enfants et 12% des adolescents. Tandis que chez l'adulte, la prévalence de l'asthme est comprise entre 7 et 8%. A eux seuls, les acariens sont responsables de 65 à 90% des asthmes de l'enfant selon les pays. La prévalence de l'asthme semble se stabiliser dans les pays industrialisés et augmenter dans les pays en développement. L'enfant asthmatique est souvent polysensibilisé, les acariens représentent le principal allergène quel que soit l'âge. (45) (46) (47)

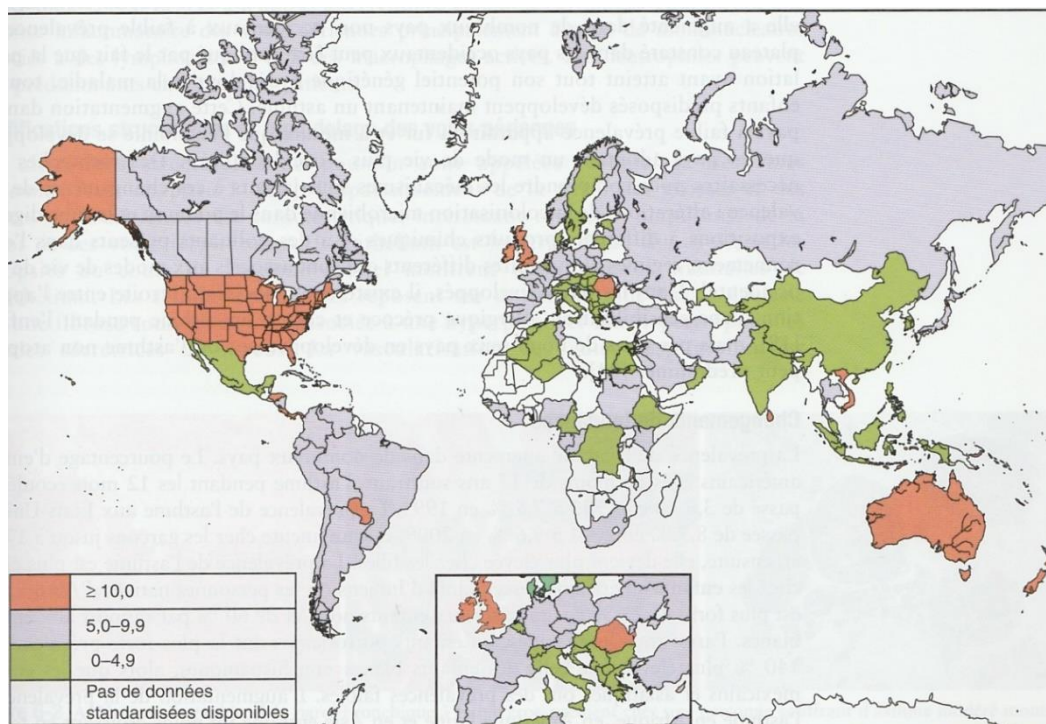


Figure 27 : Carte mondiale de la prévalence de l'asthme actuel chez les enfants âgés de 13-14 ans selon les résultats de l'étude ISAAC III (29)

### III.2.3. Classification et diagnostic

L'asthme peut être classée selon quatre stades de sévérité (Fig 28). La sévérité de l'asthme est estimée selon la consommation des béta2 stimulants de courte durée d'action, l'absentéisme scolaire, la fréquence de l'asthme d'effort ainsi que des réveils nocturnes.

Classification de la sévérité			
	Symptômes	Symptômes nocturnes	DEP ou VEMS Variabilité du DEP
<b>Palier 1</b> Intermittent	< 1 fois par semaine Asymptomatique et DEP normal entre les crises.	≤ 2 fois par mois	≥ 80% ----- < 20%
<b>Palier 2</b> Léger Persistant	≥ 1 fois par semaine mais < 1 fois par jour. Les crises peuvent Altérer les activités Normales.	> 2 fois par mois	≥ 80% ----- 20 à 30%
<b>Palier 3</b> Modéré Persistant	Quotidiens Les crises perturbent Les activités normales.	> 1 fois par semaine	60% 80 ----- > 30%
<b>Palier 4</b> Sévère Persistant	Permanents Activité physique limitée	Fréquents	≤ 60% ----- Variable > 30%

Figure 28 : Classification de la sévérité d'un asthme en 4 stades d'après les signes cliniques et les résultats fonctionnels (2)

Le Débit Expiratoire de Pointe (DEP) correspond à la vitesse maximale du souffle pendant une expiration forcée. Il est mesuré grâce au débitmètre de pointe, ou *peak flow* en anglais, qui est un appareil à la disposition des professionnels de santé et des patients. Plus le DEP est bas, plus l'obstruction des bronches est importante. Il permet de suivre l'évolution de la maladie asthmatique, d'évaluer la gravité d'une crise et l'efficacité du traitement. Le DEP du patient est comparé à une valeur théorique : si le DEP est supérieur à 80% du DEP théorique, l'asthme est bien contrôlé. Si le DEP est compris entre 50 et 80% du DEP théorique, l'asthme est mal contrôlé et un réajustement du traitement est nécessaire tandis que si le DEP est inférieur à 50% du DEP théorique, un avis médical urgent est impératif. La spirométrie est la méthode utilisée pour mesurer l'obstruction des voies aériennes grâce à la mesure du Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS) qui est la mesure absolue du volume d'air expiré pendant la première seconde d'une expiration forcée. Une diminution du VEMS indique l'obstruction des voies aériennes.

L'asthme du nourrisson (entre 1 mois et 2 ans) fait souvent suite aux bronchiolites au Virus Syncytial Respiratoire (VRS). L'infection de l'enfant par des virus fragilise sa muqueuse respiratoire et favorise ainsi la pénétration des allergènes et donc l'apparition d'une allergie. Au-delà de trois épisodes de respiration sifflante pendant les deux premières années, on parle d'asthme du nourrisson.

Chez l'enfant, les signes cliniques peuvent varier : toux, respiration sifflante, gêne à l'effort physique. Mais ils sont toujours précédés de prodromes qui annoncent la crise, toujours les mêmes chez le même enfant : toux, rhinite, conjonctivite, troubles digestifs, anxiété. Moins de 20% des enfants asthmatiques pendant leur enfance gardent un asthme actif à l'adolescence. L'adolescence est un facteur de risque de l'exacerbation de l'asthme, notamment avec une mauvaise observance des traitements ainsi qu'un passage au tabagisme actif dans certains cas.

Quelque soit l'âge du patient asthmatique, cette pathologie se répercute sur sa vie aussi bien professionnelle que personnelle du fait des réveils nocturnes, d'insomnie. L'asthme reste aujourd'hui une maladie chronique qu'on ne sait pas guérir et tue encore un millier de personnes en France chaque année. (2) (27) (46) (47)

### III.3. Conjonctivite allergique

La conjonctivite allergique correspond à une inflammation de la conjonctive. Sa prévalence a fortement augmenté depuis quelques années, dépassant 30% de la population générale en France. Elle est très souvent associée à une rhinite ou un asthme allergique. Les signes cliniques caractéristiques sont un prurit oculaire avec des rougeurs importantes, un œdème des paupières, un larmoiement bilatéral et une sensation de corps étranger (comme des grains de sable). Si une photophobie se manifeste, correspondant à un signe de gravité, une consultation avec un ophtalmologue sera impérative. Lors de l'allergie, l'activation mastocytaire spécifique de la conjonctive IgE médiée entraîne une réaction conjonctivale immédiate et persiste entre 20 et 30 minutes.

Nous pouvons distinguer la conjonctivite aigue saisonnière de la conjonctivite allergique per annuelle. La conjonctivite aigue saisonnière constitue la forme clinique la plus fréquente des allergies oculaires et se manifeste principalement lors de l'exposition aux pollens, graminées. Tandis que la conjonctivite allergique per annuelle est majoritairement due à l'exposition aux allergènes domestiques notamment les acariens. Il s'agit d'une affection chronique, avec des symptômes légers persistants, qui s'aggrave en fonction du temps d'exposition aux allergènes ou de facteurs irritants non spécifiques (tabac...). Il n'y a pas d'atteinte cornéenne mais l'impact sur la vie du patient est important.

L'examen ophtalmologique comprend un examen réalisé à l'aide de la lampe à fente auquel il faut ajouter comme pour toute allergie l'enquête allergologique classique : les symptômes fonctionnels, les antécédents oculaires, les antécédents allergiques personnels et familiaux... Des tests cutanés peuvent également être réalisés pour le diagnostic ainsi que plus rarement le test de provocation conjonctival. Ce test est effectué lorsque les prick tests et les dosages d'IgE spécifiques sont négatifs alors que le tableau clinique est évocateur d'allergie oculaire. Il est effectué en milieu spécialisé sous la direction d'un allergologue ou d'un ophtalmologiste. (2) (27) (48)

### III.4. Dermatite atopique

Lors de la nouvelle nomenclature en allergologie, le « syndrome d'eczéma-dermatite atopique » est retrouvé. La dermatite regroupe alors sous ce nom, trois formes cliniques : « l'eczéma » qui peut être atopique ou non, « la dermatite de contact » et « les autres formes de dermatite ». La dermatite atopique est alors devenue synonyme d'eczéma atopique.

De nombreuses études ont démontré que la voie respiratoire est importante dans l'induction et l'exacerbation de la dermatite atopique. Le contact direct avec les allergènes inhalés peut également entraîner des éruptions cutanées eczémateuses.

En effet, grâce aux tests épicutanés, le dermatologue Langeveld-Wildschut. démontra que des réactions positives aux acariens domestiques étaient associées aux cellules de Langerhans dans l'épiderme des patients atteints de dermatite atopique. Il y a donc un réel lien entre l'inhalation ou le contact avec les aéro-allergènes et la pathogénie de la dermatite atopique. (2) (31)

### III.4.1. Définition

La dermatite atopique est une affection chronique complexe résultant des phénomènes d'hypersensibilité immédiate de type 1. Elle correspond le plus souvent à la première manifestation clinique de l'atopie. En effet, les patients atopiques sont génétiquement prédisposés : leur système de défense immunitaire est très réactif et leur peau présente une anomalie de sa perméabilité. Les allergènes de l'environnement pénètrent plus profondément l'épiderme à cause d'un déficit en filaggrine, molécule permettant la cohésion des filaments de kératine pour assurer l'imperméabilité. Il se produit alors une inflammation cutanée due à des lymphocytes T spécifiques, dirigés contre les allergènes extérieurs ainsi qu'une augmentation du taux d'IgE spécifiques de ces allergènes lorsque la dermatite atopique est associée à d'autres symptômes (rhinite, asthme...) (Fig 29) (2) (49) (50)

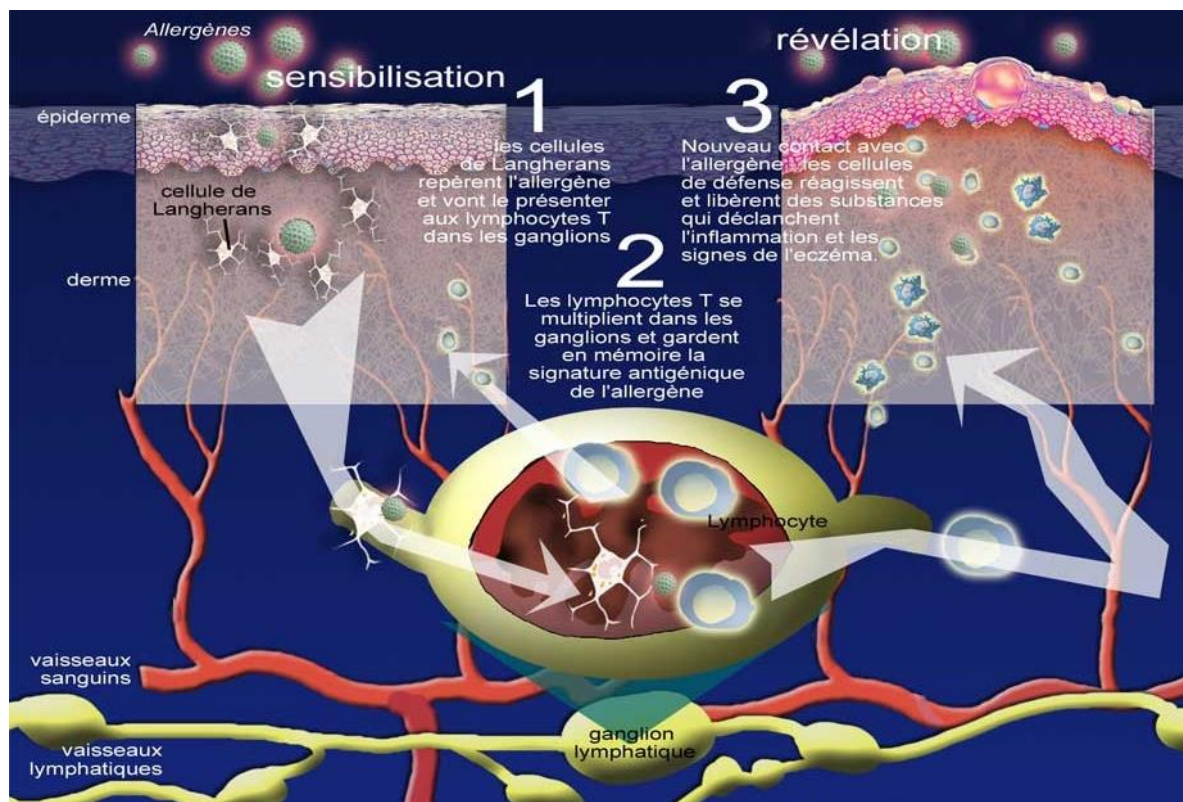


Figure 29 : Mécanisme de la dermatite atopique (49)

### III.4.2. Epidémiologie

La fréquence des maladies atopiques a triplé en trente ans dans les pays industrialisés ou à niveau socio-économique élevé notamment à cause du changement du mode de vie. Il s'agit de la pathologie dermatologique la plus fréquente chez les enfants en France. En effet, environ 20% des enfants sont touchés.

La dermatite atopique touche majoritairement les nourrissons et débute dans 80% des cas avant l'âge d'un an. Cette maladie de peau touche 20% des enfants de moins de trois ans. Elle évolue sous la forme d'une alternance de périodes de poussées et de rémissions. Majoritairement bénigne elle disparaît souvent vers l'âge de quatre ans mais peut persister à l'adolescence et l'âge adulte (Fig 30). Après l'âge de dix ans, elle est deux fois plus fréquente chez les filles. La prévalence totale de la dermatite atopique en France chez les adultes est de 3,6%. (49) (51) (52)

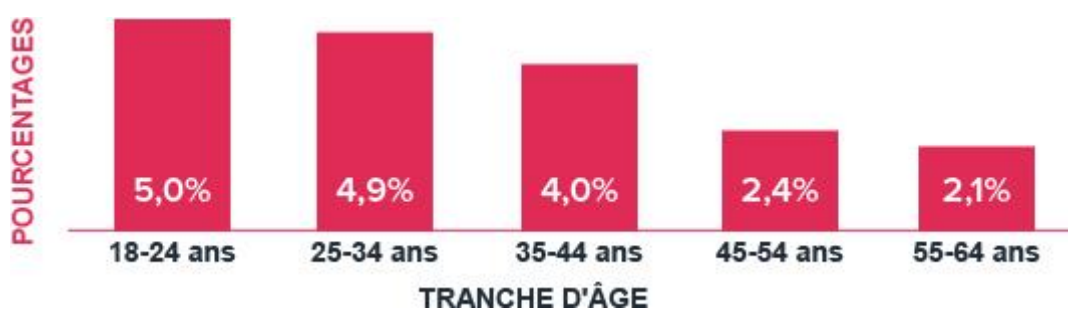
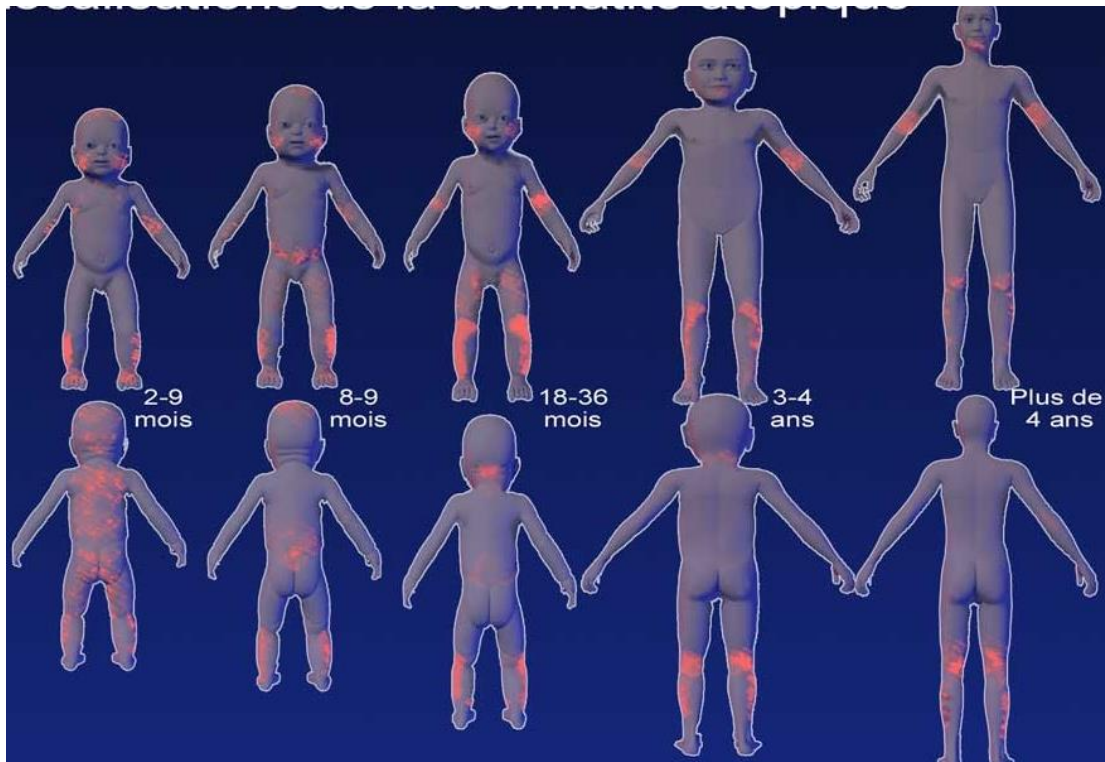


Figure 30 : Prévalence de la dermatite atopique en France chez les adultes en fonction des tranches d'âge (49)

### III.4.3. Formes cliniques

La sévérité de la dermatite atopique a été corrélée avec le degré de sensibilisation aux aéro-allergènes. En effet, l'intensité des symptômes est très variable d'un individu à un autre et varie en fonction de l'âge du patient. Les premiers signes apparaissent vers l'âge de 2 à 3 mois puis l'eczéma évolue par poussées successives. Les poussées commencent par une simple rougeur de la peau (érythème) qui démange. De petites surélévations palpables apparaissent ensuite, responsables de la rugosité de la peau. Ces surélévations se transforment en vésicules qui se rompent et libèrent à la surface de la peau un liquide translucide : c'est le suintement. Des croûtes se forment alors au niveau des vésicules. Du fait du prurit important, des lésions de grattage sont très fréquemment retrouvées. Ces lésions peuvent passer par différents stades notamment la surinfection par les staphylocoques (*Staphylococcus aureus*) principalement.

La localisation des lésions est très particulière et dépend de l'âge (Fig 31). Chez le nourrisson, ce sont les parties bombées du visage qui sont touchées : les joues, le front, le menton en épargnant le centre de la face et le nez en particulier. La face externe des bras et les cuisses sont généralement touchées. Chez l'enfant plus grand, ce sont principalement le cou, les plis du coude, les poignets et l'arrière des genoux qui sont concernés par les plaques érythémateuses. Chez l'adulte si la dermatite atopique persiste, l'atteinte peut être généralisée.



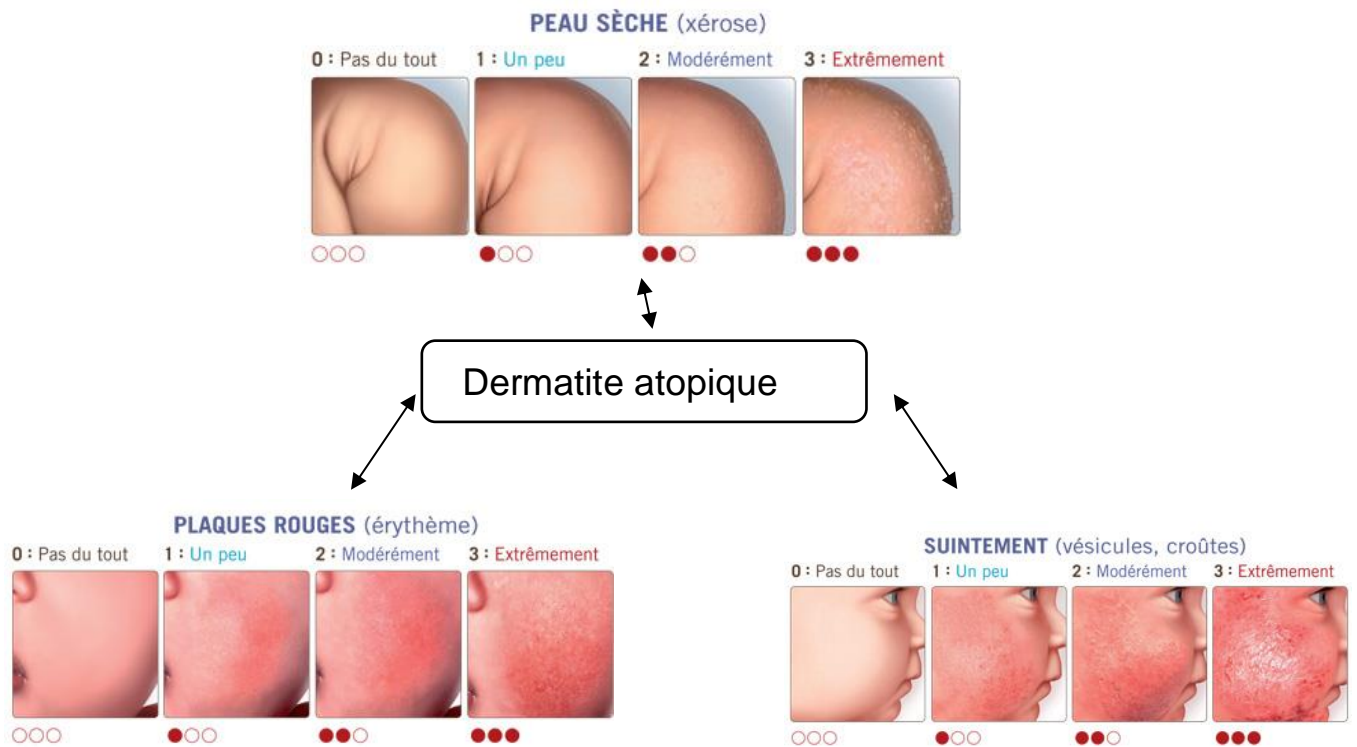


Figure 32 : Symptômes de la dermatite atopique d'après le site de la fondation pour la dermatite atopique (51)

La peau est souvent sèche à cause des lésions d'eczéma. Il est alors impératif d'appliquer quotidiennement un émollient après le bain ou la douche sur peau légèrement humide. La peau de l'eczémateux étant sensible aux cosmétiques et émollissants, il faut faire attention aux excipients contenant des allergènes qui peuvent sensibiliser l'enfant. Les enfants atteints de dermatite atopique ont un risque important de devenir asthmatiques, d'autant plus que leur eczéma est précoce et que sa sévérité est grande. En effet, un tiers des patients atteints de dermatite atopique développent un asthme. (2) (49) (51)



### **III.5. Diagnostic d'une allergie aux acariens de poussière**

Le diagnostic de cette allergie est assez complexe à cause des symptômes qui ne sont pas spécifiques. Il repose principalement sur l'interrogatoire approfondi du patient. Il est ensuite confirmé par l'examen clinique, les résultats aux tests cutanés (prick-tests) et si nécessaire les résultats aux tests biologiques.

#### **III.5.1. Interrogatoire – Histoire clinique**

Dans un premier temps, le médecin laisse s'exprimer spontanément le patient afin de recueillir le maximum d'informations, le patient décrit ainsi les symptômes qui le gênent le plus. Puis le médecin mène l'interrogatoire afin d'obtenir des réponses précises. Il réalise une anamnèse approfondie afin de repérer tous les antécédents médicaux.

La période de l'année où les symptômes apparaissent est importante dans le diagnostic. Les acariens de la poussière de maison sont des allergènes pérennes mais en raison de leur cycle de reproduction, (août à octobre), ils peuvent provoquer une recrudescence des symptômes à cette période de l'année. Il faut également rechercher les facteurs favorisants qui peuvent être présents dans une maison : tapis, moquettes, peluches etc... Par exemple une crise d'asthme dans une maison de campagne ou sur une vieille literie peut être évocatrice d'une allergie aux acariens. L'allergie aux acariens est recherchée lorsque les symptômes sont exacerbés la nuit ou lors d'activités ménagères (passer l'aspirateur) ou si les symptômes sont améliorés à l'extérieur ou en altitude.

L'interrogatoire recherche les antécédents allergiques familiaux du premier et second degré : les parents, les grands-parents et les frères et sœurs. Si aucun membre de la famille n'est allergique, le risque de développer une allergie se situe entre 15 et 20%. Il peut être de 48% si un parent est allergique, jusqu'à 60% lorsque les deux parents sont allergiques et jusqu'à 80% lorsque les deux parents souffrent de la même allergie. (2) (27)

#### **III.5.2. Examen clinique**

L'examen clinique indispensable dans le cas des allergies respiratoires comporte un examen Ortho Rhino Laryngologiste (ORL) et pulmonaire pratiqué par le médecin.

Afin d'observer les déviations de la cloison, une possible obstruction nasale ou encore des polypes, le médecin relève la pointe du nez avec le doigt. A l'aide d'une source lumineuse, le plancher nasal peut être observé. L'aspect pâle et la couler lilas de la muqueuse nasale évoquent fortement une allergie. Cependant, une muqueuse de couleur normale n'exclut pas le diagnostic d'allergie. Le médecin examine également le nez du patient à la recherche d'un petit pli cutané qui est le signe du « salut de l'allergique. »

Le prurit nasal et la rhinorrhée provoquent instinctivement le frottement du nez de bas en haut, qui à la longue entraîne une fracture cutanée au-dessus de la pointe du nez (Fig 33).



Figure 33 : Signe du salut de l'allergique (53)

L'examen pulmonaire se traduit par l'Exploration Fonctionnelle Respiratoire (EFR). Cet examen peut être réalisé chez les enfants à partir de 6ans, c'est un examen indolore. L'EFR a pour objectif d'étudier et de mesurer le fonctionnement de l'appareil respiratoire (Fig 34). L'examen dure en moyenne 10 minutes. Le patient est assis, avec un pince-nez sur le nez, et respire tout d'abord calmement dans l'embout buccal relié à l'appareil permettant d'enregistrer les valeurs. Puis le patient remplit au maximum ses poumons et les vide immédiatement après. Cette manœuvre est réalisée trois à quatre fois afin d'obtenir des valeurs reproductibles. L'appareil mesure le DEP et le VEMS. Ces mesures reflètent l'obstruction des grosses bronches. Plus la valeur du DEP est basse, plus l'obstruction est importante. Les valeurs mesurées sont comparées à des normes théoriques de personnes de même âge, de même sexe et de même taille. (2) (27)

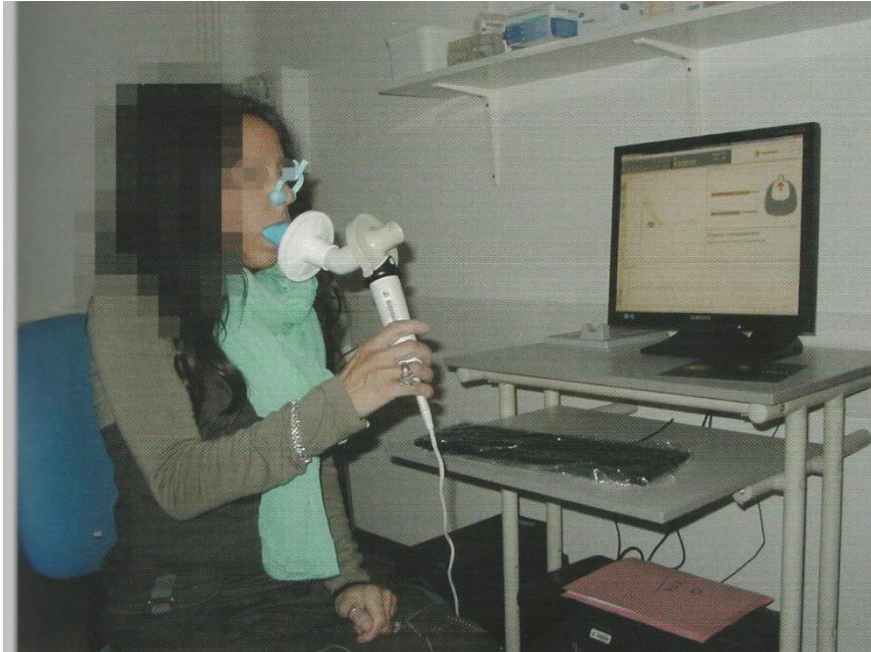


Figure 34 : Exploration Fonctionnelle Respiratoire (27)

### **III.5.3. Tests cutanés à lecture immédiate**

Les tests cutanés ou prick tests constituent l'étape suivante du diagnostic, avant les examens biologiques. Ils sont à réaliser devant tout symptôme évocateur d'allergies : asthme, rhinites perannuelles ou saisonnières, dermatite atopique... Ces tests sont indolores et sont réalisables dès les premiers mois de vie du nourrisson à partir du moment où la peau est réactive aux témoins positifs et non réactive au témoin négatif. Des petites gouttes d'extraits allergéniques sont tout d'abord déposées sur la peau de l'avant-bras ou dans le dos. En cas d'eczéma, ce sont les parties saines de la peau qui sont utilisées. Puis une piqûre est faite à l'aide d'une aiguille avec une pointe plastique ou métallique, à usage unique permettant de faire pénétrer une petite quantité d'allergène dans le derme. Les allergènes des acariens testés sont les deux principaux retrouvés dans notre environnement : *Dermatophagoïdes pteronyssinus* et *Dermatophagoïdes farinae* (Fig 35).

Tests cutanés	Age < 3 ans	Age > 3 ans
Témoins positifs	Phosphate de codéine	Phosphate de codéine
	Chlorhydrate d'histamine	Chlorhydrate d'histamine
Témoin négatif	Solvant	Solvant
Allergènes	<i>D. pteronyssinus</i>	<i>D. pteronyssinus</i>
	<i>D. farinae</i>	<i>D. farinae</i>
	Chat	Chat
	Chien	Chien
	Lait de vache	<i>Alternaria</i>
	Blanc d'œuf	Blatte
	Jaune d'œuf	Dactyle (plante)
	Poisson (morue)	Phléole (plante)
	Arachide	Latex
	Soja	Arachide
	Blé	

Figure 35 : Batterie usuelle des allergènes utilisés en première intention en fonction de l'âge (2)

Au contact des allergènes, les mastocytes porteurs d'IgE spécifiques libèrent les médiateurs responsables de la réaction positive. Cette réaction nommée, triade de Lewis, se caractérise par trois signaux : la papule, l'érythème et le prurit.

Les témoins positifs sont le phosphate de codéine à 9% et le chlorhydrate d'histamine à 10mg/mL. Le phosphate de codéine entraîne une dégranulation spontanée et non spécifique des mastocytes cutanés tandis que le chlorhydrate d'histamine permet d'évaluer la réactivité des récepteurs vasculaires H1 à l'histamine. Il est nécessaire que la peau réagisse aux témoins positifs pour que les prick-tests aux allergènes soient interprétables. Il est indispensable que le témoin négatif, une solution glycérinée de solvant, soit négatif afin d'éliminer une hyperréactivité de la peau. Les antihistaminiques doivent être arrêtés au moins 7 jours avant la date de réalisation des prick-tests tout comme les corticoïdes locaux afin de ne pas avoir de faux négatifs.

Les tests cutanés aux allergènes sont lus au bout de 15 minutes. Une mesure du diamètre de la papule est réalisée et pour certains cas de l'érythème qui l'entoure. Un test cutané est positif si le diamètre de l'induration est supérieur à 3mm et/ou à 50% du diamètre du témoin positif (Fig 36 et 37). La positivité entraîne alors un prurit chez le patient qui s'apaise au bout de 30 minutes environ. Cependant la sensibilité des prick-tests n'est pas de 100%. En ce qui concerne les pneumallergènes, la sensibilité est de 99%, tout comme la spécificité.

Lorsqu'un prick test est positif, cela signifie que l'individu est sensibilisé à l'allergène que l'on vient de tester mais il ne faut pas en déduire automatiquement que le patient est allergique. Le médecin doit ensuite déterminer si le patient est sensibilisé ou allergique en fonction de l'interrogatoire et l'examen clinique précédemment réalisés. L'allergologue qui réalise les tests cutanés doit avoir à disposition les médicaments d'urgence (adrénaline, corticoïdes locaux...) en cas de réaction systémique, ce qui arrive rarement. (2) (27) (54)



Figure 36 : Réalisation d'un prick test (54)

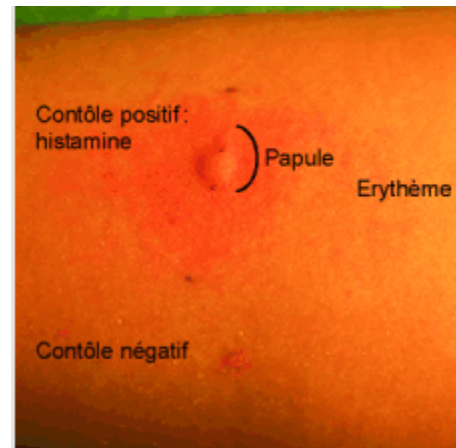


Figure 37 : Prick test : exemple de réaction au témoin positif (chlorhydrate d'histamine) (54)

### III.5.4. Tests biologiques

Les examens biologiques sont la dernière étape dans le diagnostic de l'allergie aux acariens. Parmi ces examens, le dosage de l'éosinophilie sanguine est effectué ainsi que les dosages des IgE sériques totales et spécifiques. Les deux derniers sont les plus fréquemment utilisés par les praticiens. Il n'est pas nécessaire d'être à jeun pour ces examens. De plus, les antihistaminiques ne doivent pas être arrêtés contrairement aux tests cutanés où une interruption est nécessaire.

#### III.5.4.1. Eosinophilie sanguine

Les polynucléaires éosinophiles sont une source importante de médiateurs inflammatoires. Une hyperéosinophilie est très souvent considérée comme un indicateur d'allergie mais n'est pas spécifique d'une allergie donnée. Cela signifie que le taux de polynucléaires éosinophiles est  $>0,5$  g/L soit  $500/\text{mm}^3$ . Au cours des eczémas étendus et chez les patients ayant des allergies multiples, l'éosinophilie sanguine peut être très élevée ( $> 1000-2000$  éléments/ $\text{mm}^3$ ). Cependant une hyperéosinophilie peut également être constatée dans d'autres situations telles que les parasitoses. (2) (55)

### III.5.4.2. Dosage des IgE sériques totales

Les IgE sériques totales peuvent être dosées dans le sérum et dans la plupart des liquides biologiques. Chez l'homme, le taux des IgE dépend des méthodes de dosage et de l'âge du patient. Les IgE sériques totales sont élevées chez plus de 70 à 80% des patients allergiques. Cette augmentation est d'autant plus importante que le sujet est sensibilisé à plusieurs allergènes. Cependant il est possible que les IgE sériques totales soient normales chez 20 à 30% des patients allergiques aux acariens ayant des tests cutanés positifs. Comme dans l'hyperéosinophilie, l'élévation des IgE sériques totales n'est pas spécifique de l'allergie et peut être retrouvée dans les parasitoses, les viroses respiratoires ou encore dans le tabagisme. (2) (56)

### III.5.4.3. Dosage des IgE sériques spécifiques

Ce dosage n'est pas réalisé en première intention, il sert à confirmer les résultats trouvés lors des tests cutanés. Il est surtout intéressant lorsqu'il existe une discordance nette entre l'allergène cliniquement suspecté et le résultat des tests cutanés, lorsque les tests cutanés sont non interprétables ou non réalisables. Les IgE sériques spécifiques peuvent être dosées de façon séparée (test unitaire) pour un allergène ou pour plusieurs allergènes (test multi-allergénique ou TMA). Ces tests s'adressent aux réactions IgE-dépendante. Ils peuvent être réalisés à n'importe quel âge de la vie, y compris chez l'enfant d'un mois, les IgE ne traversant pas la barrière foëto-placentaire.

Le dosage unitaire est utilisé lorsque l'interrogatoire, l'examen clinique, et les tests cutanés ont donné une indication sur l'allergène mis en cause. Il existe différentes techniques de dosage notamment le test *Radio Allergo Sorbent Test* (RAST) qui a été réalisé pour la première fois en 1974. Ce test radio immunologique a été supplanté par des méthodes immuno-enzymatiques. La technique initiale a notamment été améliorée avec le Cap system qui utilise une mousse de cellulose comme phase solide, ce qui augmente les capacités de fixation de la phase solide et améliore la présentation des déterminants antigéniques aux IgE sériques. Les tests de 1<sup>ère</sup> génération étaient exprimés de façon semi-quantitative en classes de 0 à IV puis de 0 à VI tandis que les tests de 2<sup>ème</sup> génération s'expriment eux en kIU/L où 1 IU est approximativement équivalent à 2,4ng d'IgE. Ces résultats sont alors convertis en classes allant de 0 (<0,35kIU/L) à 6 (>100kIU/L). Un résultat supérieur à 0,35kIU/L est considéré comme positif. Lorsque le taux se situe entre 0,35 et 0,70 kUI/L (classe 1), il doit être analysé avec les données recueillies lors de l'interrogatoire et les résultats des tests cutanés.

Le degré de positivité de ces tests peut énormément varier avec l'âge, la nature de l'allergène et le degré d'exposition du patient.

Certaines expositions allergéniques étant très précoces, notamment chez les jeunes enfants exposés aux acariens, il est possible d'obtenir des taux très élevés d'IgE sériques spécifiques. Cependant, des taux plus faibles chez les enfants sont également à prendre en considération car ils peuvent traduire une sensibilisation débutante.

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), ce dosage doit être indiqué seulement dans les cas où les manifestations cliniques et les résultats aux tests cutanés ne sont pas les mêmes ou en complément des prick tests lorsque le praticien souhaite réaliser une immunothérapie spécifique.

Les tests multi-allergéniques permettent de mettre en évidence quant à eux, une étiologie allergique et ne permettent pas d'incriminer un allergène en particulier. Ils sont basés sur des techniques immunologiques qui permettent la fixation de plusieurs allergènes sur un même support. De nombreux TMA sont mis à disposition. La majorité donne une réponse globale pour les pneumallergènes (*Phadiatop, Alatop*) ou les aliments (*Rast Fx5*). En effet, les TMA aux pneumallergènes dépistent 97% des enfants allergiques avec une sensibilité de 90-92% et une spécificité de 88 à 98%. (2) (27) (55) (56) (57)

Le tableau ci-dessous résume les outils de diagnostic de l'allergie aux acariens de poussière et leur utilité que ce soit pour l'allergologue ou le médecin traitant.

<u>Outils diagnostiques</u>	<u>Efficacité dans le diagnostic de l'allergie aux acariens de poussière</u>
<b>Anamnèse</b>	++
<b>Tests cutanés</b>	+++
<b>IgE totales</b>	+ (enfants)
<b>IgE sériques spécifiques</b>	+
<b>Tests de provocation</b>	0

Figure 38 : Valeur respective des différents outils diagnostiques de l'allergie

## **IV. Prise en charge à l'officine de l'allergie aux acariens de poussière**

---

Le rôle de l'équipe officinale est d'accompagner la délivrance de l'ordonnance mais aussi de conseiller lors d'une demande spontanée. Le pharmacien est l'acteur de santé le plus facilement accessible par tous sur le territoire français, son rôle de conseil est donc primordial. La première mesure à prendre dans le traitement des maladies allergiques est le contrôle de l'environnement : c'est la prévention qui consiste à éviter autant que possible les allergènes. Comme cette éviction n'est pas toujours entièrement possible, les médicaments permettent ensuite de réduire les symptômes. L'immunothérapie, que nous aborderons dans une dernière partie, est le seul traitement directement dirigé contre la cause de l'allergie, l'allergène lui-même.

### **IV.1. Mesures préventives**

#### **IV.1.1. Prévention**

La prévention de l'allergie s'exerce à plusieurs niveaux : primaire, secondaire et tertiaire. Pour toute allergie confondue, la prévention primaire permet d'éviter l'apparition des sensibilisations et le développement des maladies allergiques chez une personne saine et issue d'une famille atopique au premier degré. L'étude de l'anamnèse chez les parents et les frères et sœurs reste le critère prédictif le plus utile pour estimer si le nouveau-né développera des allergies ou non. Les régimes pendant la grossesse sont inutiles et risquent d'entraîner des carences nutritionnelles chez le fœtus. Un régime d'éviction pendant l'allaitement maternel n'est pas utile. L'allaitement maternel est cependant, toujours recommandé quel que soit les antécédents familiaux, en limitant l'allaitement à 4 à 6 mois chez une mère asthmatique. La diversification alimentaire se fait entre 4 et 6 mois sans éviction, sauf si une allergie alimentaire a été diagnostiquée. Le tabagisme passif est de plus proscrit durant la grossesse et la petite enfance.

La prévention secondaire consiste à prévenir ou à limiter les symptômes cliniques de l'allergie : rhinite, asthme, conjonctivite, dermatite de contact chez un sujet déjà sensibilisé. Les patients présentant un asthme et une rhinite associés ont un asthme plus sévère par rapport à ceux ayant un asthme seul. Une immunothérapie spécifique débutée chez un patient à un âge précoce pourrait modifier l'évolution naturelle et réduire le risque de nouvelles sensibilisations, notamment réduire le risque d'apparition d'un asthme.

La prévention tertiaire consiste en la prévention des manifestations allergiques chez une personne ayant les symptômes d'allergie. Elle se caractérise par l'éviction des allergènes ou par le contrôle pharmacologique des symptômes de l'allergie. (2) (40)



#### IV.1.2. Eviction

L'éviction des allergènes donne des résultats mitigés pour éviter l'apparition de sensibilisations chez l'enfant à risque (prévention primaire) et pour éviter le passage de la sensibilisation à l'état allergique (prévention secondaire). Cependant, elle est indispensable chez le patient allergique pour éviter les symptômes liés à l'exposition aux allergènes (prévention tertiaire).

Le développement des acariens, comme nous avons pu le voir, est dépendant de trois facteurs principaux : l'hygrométrie, la température et la nourriture. L'homme doit donc influencer sur ces facteurs afin de limiter la prolifération des acariens. (2)

L'humidité relative comprise entre 60 et 80% est le facteur majeur du développement des acariens. Il est alors impératif de maintenir une humidité autour de 50% dans l'habitat. Pour cela, il est recommandé d'aérer les pièces quotidiennement au moins pendant 15 minutes deux fois par jour, d'évacuer le plus directement possible l'humidité générée par les bains et douches, le séchage du linge ou les cuissons. L'entretien des bouches de Ventilation Mécanique Contrôlée (VMC) et des entrées d'air des fenêtres doit être fait mensuellement. Le meilleur moyen de maintenir une humidité intérieure faible, consiste à adopter un système de chauffage continu limitant les fluctuations de température jour et nuit à 2-3°C notamment dans la chambre de l'allergique. L'humidité du matelas ne pourra tomber sous le niveau critique de développement des acariens que lorsque l'humidité de l'air ambiant sera déjà faible. (2) (58) (59)

La cible prioritaire est la chambre où le patient passe en moyenne 8h par jour. La température dans cette pièce ne doit pas dépasser les 18-19°C. Il est nécessaire d'éliminer tous les endroits où les acariens peuvent se loger : tapis, rembourrages des oreillers, matelas ou de recouvrir les matelas et les oreillers avec des housses anti-acariens qui permettent de réduire le taux des allergènes notamment ceux du groupe 1. Lors d'un achat de sommier, privilégier les fonds de latte en bois ou métallique tandis que les oreillers et matelas doivent être en matière synthétique. En effet, il a été démontré que les acariens colonisaient moins facilement les matelas synthétiques que ceux en laine. Il est recommandé de changer les draps toutes les semaines et de les laver en machine à 60°C. Le renouvellement de la literie peut éventuellement être conseillé tous les dix ans. Ce renouvellement par des articles synthétiques neufs entraîne une diminution significative des concentrations d'allergènes d'acariens durant 12 à 24 mois. Les jouets en tissus et les peluches sont envahis d'acariens. Il est nécessaire qu'ils soient lavables et lavés régulièrement en machine à 60°C au moins une fois par semaine. (58) (59) (60)

Lors du ménage qui doit être régulier, il faut limiter la dispersion et la mise en suspension des particules en privilégiant l'aspirateur et le balayage humide. Les sacs et filtres sont entretenus au mieux avec un filtre Haute Efficacité sur les Particules Allergéniques (HEPA). Deux études ont permis de démontrer que les aspirateurs avec un filtre HEPA libèrent moins d'allergènes dans l'air qu'un aspirateur conventionnel. Un test simple à utiliser, l'Acarex® Test, permettait de détecter les acariens de poussière par l'intermédiaire de leurs excréments grâce à la quantification de la guanine présente dans les excréments. Ce test n'est malheureusement plus commercialisé à l'heure actuelle. (59)

Les mesures d'éviction par l'intermédiaire d'acaricides sont déconseillées car la plupart des produits commercialisés sont des pesticides chimiques. En effet, la majorité contiennent du benzène, des perméthrines, des aldéhydes, des phénols, des ammoniums ou d'autres composants toxiques pour l'environnement et pour la santé même à faible dose. Leur utilisation de plus est contraignante car il faut aspirer la pièce, pulvériser l'acaricide, laisser agir 4 à 5h, portes et fenêtres fermées puis aspirer de nouveau la pièce et la laisser aérer plusieurs heures avant d'y revenir. (10) (61)

Mesures physiques	Possible utilité	
	oui	non
Housses pour matelas, duvet et oreiller antiacariens	x	
Lavage régulier à 60°C de la literie <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 x/semaine : draps, fourres de duvet et d'oreiller</li> <li>• Tous les 2 mois : oreillers, duvets, couvertures en matière synthétique ou coton</li> </ul>	x	
Température ambiante dans la chambre de 18 à 19°C	x	
Humidité de moins de 50% (aération, air conditionné, déshumidificateur, vivre en altitude)	x	
Retirer les tapis, moquettes, meubles rembourrés, peluches et autres nids à poussière	x	
Passer l'aspirateur 1 x/semaine avec masque <ul style="list-style-type: none"> <li>• si possible avec filtre HEPA (High efficiency particulate air filter)</li> </ul>	x	
Filtres à air		x
Mesures chimiques	oui	non
Acaricides		x

Figure 39 : Mesures d'éviction des acariens et leur possible utilité (10)

## IV.2. Stratégies thérapeutiques

### IV.2.1. Rhinite allergique

La rhinite allergique, comme nous l'avons vu précédemment, est un problème de santé majeur en raison de sa fréquence et de sa répercussion sur la vie sociale et professionnelle du patient. Le traitement a pour but d'améliorer les symptômes car la guérison totale d'une rhinite allergique est difficile à obtenir. Selon la classification ARIA, chez les patients atteints de symptômes de rhinite allergique « légers et intermittents », qui se plaignent principalement d'éternuements ou de rhinorrhée, un antihistaminique oral ou intranasal, pris à la demande, est souvent très efficace. Chez les patients présentant des symptômes intermittents de congestion nasale, l'association antihistaminique et décongestionnant prise à la demande peut être utile. Si les symptômes persistent, les corticoïdes intranasaux représentent le traitement le plus efficace. Les patients atteints de symptômes modérés à sévères devraient être revus au bout de 2 à 4 semaines de traitement afin d'évaluer l'efficacité de ce dernier.

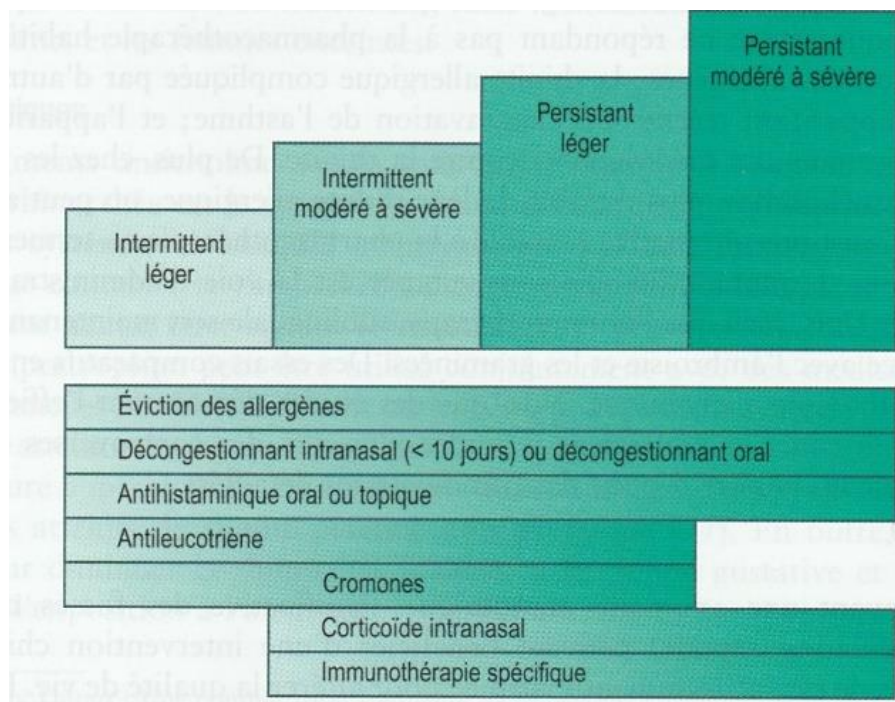


Figure 40 : Traitement de la rhinite allergique par paliers (31)

#### IV.2.1.1. Par voie générale

**Les antihistaminiques H1 (anti-H1)** sont des antagonistes compétitifs du récepteur H1 de l'histamine. Administrés par voie orale, ils réduisent les symptômes et les signes induits par l'histamine tels que les éternuements, les démangeaisons, la rhinorrhée et de façon moindre la congestion nasale. Ils agissent également sur les symptômes associés comme les démangeaisons oculaires.

Les anti-H1 constituent un groupe chimique hétérogène qui se traduit par des différences pharmacocinétiques et d'activités pharmacologiques. En effet, les anti-H1 de 1<sup>ère</sup> génération (Fig 41) traversent la barrière hémato-encéphalique et provoquent alors une altération de la vigilance (sédation, somnolence), une stimulation de la sensation de faim (prise de poids) ou encore des sensations vertigineuses. De plus, ils peuvent avoir des effets antagonistes sur d'autres récepteurs notamment des effets anticholinergiques ce qui augmente le risque d'effets indésirables : constipation, sécheresse buccale, rétention urinaire, tachycardie.

DCI	Nom commercial	Âge minimum	Nombre prises/j	Dose journalière	Libellé indication
Alimémazine	Théralène sirop	1 an	Max. 4	0,125-0,25 mg/kg/ prise 20-40 mg	RAS RAP
	Théralène sol.	1 an			RAS RAP
	Théralène cp.	6 ans			RAS RAP
	Teyssedre sirop	1 an			RAS RAP
Bromphéniramine	Dimégan sirop	-	3-4	3-24 mg	RAS RAP
	Dimégan gel.	12 ans	2	24 mg	RAS RAP
Buclizine	Aphilan cp.	6 ans	1 - 2	25 à 50 mg	RAS RAP
Carbinoxamine	Allergefon cp.	6 ans	2 - 3	4-12 mg	RAS RAP
Cyproheptadine	Périactine cp.	6 ans	2-3	8-12 mg	RAS RAP
Dexchlor-phéniramine	Polaramine sirop	-	2-4	0,5-8 mg	RAS RAP
	Polaramine cp	6 ans	2-4	2-8 mg	
	Polar.Repetabs cp	15 ans	2	12 mg	
Isothipendyl	Apaisyl 4 mg cp	6 ans	1-3	4-12 mg	RAS RAP
	Apaisyl 12 mg cp	15 ans	2-3	12-36 mg	
Prométhazine	Phénergan sirop	1 an	2-5	10-100 mg	RAS RAP
	Phénergan cp	15 ans	4-6	75-150 mg	

**RAP** : Rhinite Allergique Perannuelle

**RAS** : Rhinite Allergique Saisonnière

Figure 41 : Antihistaminiques de 1<sup>ère</sup> génération (40)

Ces anti-H1 ne sont jamais prescrits en première intention dans la rhinite allergique depuis la découverte des anti-H1 de 2<sup>ème</sup> génération (Fig 42) qui ont beaucoup moins d'effets indésirables. Ces derniers ont une pharmacocinétique et pharmacodynamique qui leur permet une prise unique quotidienne. Ils sont peu sédatifs et leurs effets anticholinergiques sont minimes ou absents. Ils se sont révélés sûrs et efficaces chez les enfants et beaucoup sont disponibles sous forme de sirop. Ces différents antihistaminiques ont une efficacité assez proche mais certains individus répondent mieux à une molécule qu'à une autre, ce qui peut amener dans la pratique à en essayer plusieurs. (2) (31) (40) (60) (62) (64)

DCI	Nom commercial	Âge minimum	Nombre prises/j	Dose journalière	Libellé indication
<b>Voie orale</b>					
<b>Anti-histaminiques de deuxième génération (non/peu sédatifs, non anti-cholinergiques)</b>					
Cétirizine	Alairgix cp.	12 ans		10 mg	RAS RANS
	Humex allergie cp	12 ans		10 mg	RAS RANS
	Réactine cp.	12 ans	1	10 mg	RAS RANS
	Virlix sol	2 ans	1-2	5-10 mg	RAS RAP
	Virlix cp.	6 ans	(sol.)	10 mg	RAS RAP
	Zyrtec sol.	2 ans		5-10 mg	RAS RAP
	Zyrtecset cp.	12 ans		10 mg	RAS RANS
Desloratadine	Aérius sirop	1 an	1	1,25-5 mg	RAI-RAP*
	Aérius cp	12 ans		5 mg	
Ebastine	Kestin cp	12 ans	1	10-20 mg	RAS RAP
	KestinLyo cp.				
Fexofénadine	Telfast cp.	12 ans	1	120-180 mg	RAS
Lévocétirizine	Xyzall	6 ans	1	5 mg	RA RAP*
Loratadine	Clarityne sirop	2 ans		5-10 mg	RA
	Clarityne cp. eff	2 ans	1	10 mg	RA
	Clarityne cp.	12 ans		10 mg	RA
Mizolastine	Mizollen	12 ans	1	10 mg	RAS RAP
<b>Voie orale</b>					
<b>Anti-histaminiques de deuxième génération (non/peu sédatif, activité anti-cholinergique)</b>					
Méquitazine	Primalan sirop	-		1,25mg/5kg	RAS RAP
	Primalan cp	6 ans	1 à 2	2,5-10 mg	RAS RAP
	Quitadrill cp	6 ans		2,5-10 mg	RAS RAP

Figure 42 : Antihistaminiques de 2ème génération (40)

**RAP** : Rhinite Allergique Perannuelle  
**RAS** : Rhinite Allergique Saisonnière  
**RANS** : Rhinite Allergique Non Saisonnière  
**RAI** : Rhinite Allergique Intermittente  
**RAP\*** : Rhinite Allergique Persistante

**Les vasoconstricteurs ou décongestionnants** n'ont pas obtenu d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour les rhinites allergiques. Cette classe thérapeutique est proposée dans les recommandations ARIA pour une période de trois à cinq jours maximum pour réduire dans un premier temps la congestion nasale chez les patients atteints de rhinite aiguë sévère, afin de faciliter ensuite la pénétration des corticoïdes intranasaux. Ils agissent par stimulation  $\alpha$ -adrénergique, ce qui entraîne une vasoconstriction et une réduction de l'apport sanguin aux vaisseaux capillaires sinusoides du nez. Les décongestionnants locaux peuvent être prescrits seuls (oxymétalozine Aturgyl®, Pernazene®) ou associés à d'autres classes thérapeutiques telles que les corticoïdes (naphazoline + prednisolone Dérinox®). Ils ont une action plus rapide et un effet plus important que les décongestionnants systémiques. Lorsque ces médicaments sont utilisés pendant plus de cinq jours, un phénomène de rebond peut être observé avec une augmentation de la congestion nasale. Ils sont souvent associés à un antihistaminique pour le traitement des rhinites aiguës et chroniques dues aux acariens ou à d'autres allergènes. Ces molécules ont des effets indésirables fréquents : hypertension, insomnie, maux de tête, ce qui justifie leur contre-indication en cas d'antécédents cardiovasculaire, de glaucome, de convulsions ou de rétention urinaire. Leur utilisation régulière est déconseillée. (31) (40) (65)

**Les corticoïdes systémiques** ont un rôle limité dans le traitement de la rhinite allergique. Ils sont réservés aux patients atteints de rhinite, qui présentent initialement une obstruction nasale sévère. Un court traitement oral par la prednisone Cortancyl® à la dose de 30mg pendant 3 à 5 jours diminue considérablement l'œdème nasal et permet ensuite une pénétration accrue des corticoïdes intranasaux. L'administration doit être réalisée en une prise unique le matin afin de reproduire le rythme circadien physiologique du cortisol. Les traitements prolongés sont déconseillés car ils exposent au risque de freination durable de l'axe hypothalamo-hypophysaire et d'effets indésirables de la corticothérapie générale (prise de poids, hyperglycémie, ostéoporose, troubles psychiatriques...). Les injections intramusculaires de corticoïdes pour le traitement de la rhinite allergique sont aujourd'hui peu fréquentes à cause du risque accru de développer des effets indésirables à long terme tels que la cataracte et l'ostéoporose. (31) (40) (65)

#### IV.2.1.2. Par voie locale

**Le chlorhydrate d'azélastine** retrouvé dans la spécialité Allergodil® est le seul antihistaminique par voie nasale qui possède actuellement l'AMM pour la rhinite allergique. Il agit habituellement au bout de 15 à 30 minutes et entraîne une réduction significative de la congestion nasale, des démangeaisons, des éternuements et de la rhinorrhée. Cette molécule est aussi efficace que les antihistaminiques oraux mais se révèle moins efficace que les corticoïdes intranasaux. Ce médicament peut provoquer une altération de la sensation gustative. Il doit être utilisé à raison d'une pulvérisation dans chaque narine matin et soir. (31) (40)

**Les corticoïdes intranasaux** présentent une efficacité globalement supérieure à celle des anti-H1 pour tous les symptômes nasaux de la rhinite allergique. En effet, ils permettent de réduire la synthèse des cytokines pro-inflammatoires, des prostaglandines, des leucotriènes et des thromboxanes et ainsi de diminuer l'effet inflammatoire de l'histamine. Ces molécules permettent d'améliorer les symptômes dès les premiers jours, mais leur efficacité n'est maximale qu'après quelques jours de traitement et se maintient ensuite.

L'administration par pulvérisation intranasale permet d'obtenir des concentrations locales élevées avec un risque minime d'effets indésirables systémiques. Sur les premiers jours de traitement, le contact du corticoïde sur la muqueuse nasale peut engendrer des picotements ainsi qu'une sensation de brûlure. Ces irritations disparaissent le plus souvent en quelques jours. Cependant, une sensation de sécheresse nasale ainsi que des épistaxis mineures peuvent se manifester tout au long de ce traitement. Un examen régulier de la cloison nasale doit être effectué si le traitement nécessite une utilisation prolongée. Concernant les effets systémiques potentiels, les corticoïdes intranasaux n'ont pas d'incidence sur la croissance des enfants. Il est cependant recommandé que la croissance des enfants recevant ces corticoïdes, soit évaluée tous les 6 mois en utilisant un stadiomètre.

De nombreuses molécules existent comme le montre le tableau ci-dessous. (31) (40)  
(65) (Fig 43)

DCI	Nom commercial	Âge minimum	Nombre prises/j	Dose journalière	Libellé indication
Béclométasone dipropionate	Béconase	3 ans	2-4	200-800 µg	RAS RAP
	Béclo Rhino	3 ans	2-4	200-800 µg	RAS RAP
	Humex Rhume des Foins	15 ans	4	400 µg	RAS
Budésonide	Rhinocort	6 ans	1-2	256 µg	RAS RAP
Flunisolide	Nasalide	6 ans	2-3	150-300 µg	RAS RAP
Fluticasone furoate	Avamys	6 ans	1	55-110 µg	RA
Fluticasone propionate	Flixonase	4 ans	1	100-200 µg	RAS RAP
Mométasone furoate	Nasonex	3 ans	1	100-200 µg	RAS RAP
Tixocortol pivalate	Pivalone	-	2-4	200-800 µg	RA RAS
Triamcinolone acétonide	Nasacort	6 ans	1-2	110-220 µg	RAS RAP

RA : rhinite allergique ; RAS : rhinite allergique saisonnière, RAP : rhinite allergique perannuelle.

Figure 43 : Corticoïdes administrés par pulvérisation intranasale (40)

Depuis février 2014, une nouvelle spécialité, Dymista®, regroupant un antihistaminique et un corticoïde administrée par voie nasale a été mise sur le marché. C'est la seule spécialité qui regroupe ces deux classes de médicaments. L'antihistaminique est le chlorhydrate d'azélastine tandis que le corticoïde est le propionate de fluticasone. Cette association fixe, a obtenu une AMM chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans, comme traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière et perannuelle modérée à sévère lorsqu'une monothérapie par antihistaminique (oral ou intranasal) ou par corticoïde intranasal n'est pas considérée comme suffisante. C'est donc un traitement de seconde intention. La posologie est d'une pulvérisation dans chaque narine matin et soir. Il est nécessaire de bien agiter le flacon avant l'utilisation de ce médicament. (63)

**Le bromure d'ipratropium** retrouvé dans la spécialité Atrovent®, est l'agent anticholinergique le plus utilisé du fait de ses effets secondaires moins nombreux. Par voie intranasale, il permet de contrôler la rhinorrhée au cours de la rhinite allergique pérenne. Cependant, il n'a aucun effet sur les éternuements, le prurit ou la congestion nasale. Les anticholinergiques inhibent les récepteurs muscariniques et sont à l'origine d'une bronchodilatation. Le bromure d'ipratropium, de plus, a un puissant effet antisécrétoire et permet de réduire directement la sécrétion des glandes nasales muqueuses et séro-muqueuses. Ce médicament est réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 15 ans. Sa posologie habituelle est de deux pulvérisations dans chaque narine deux à trois fois par jour.

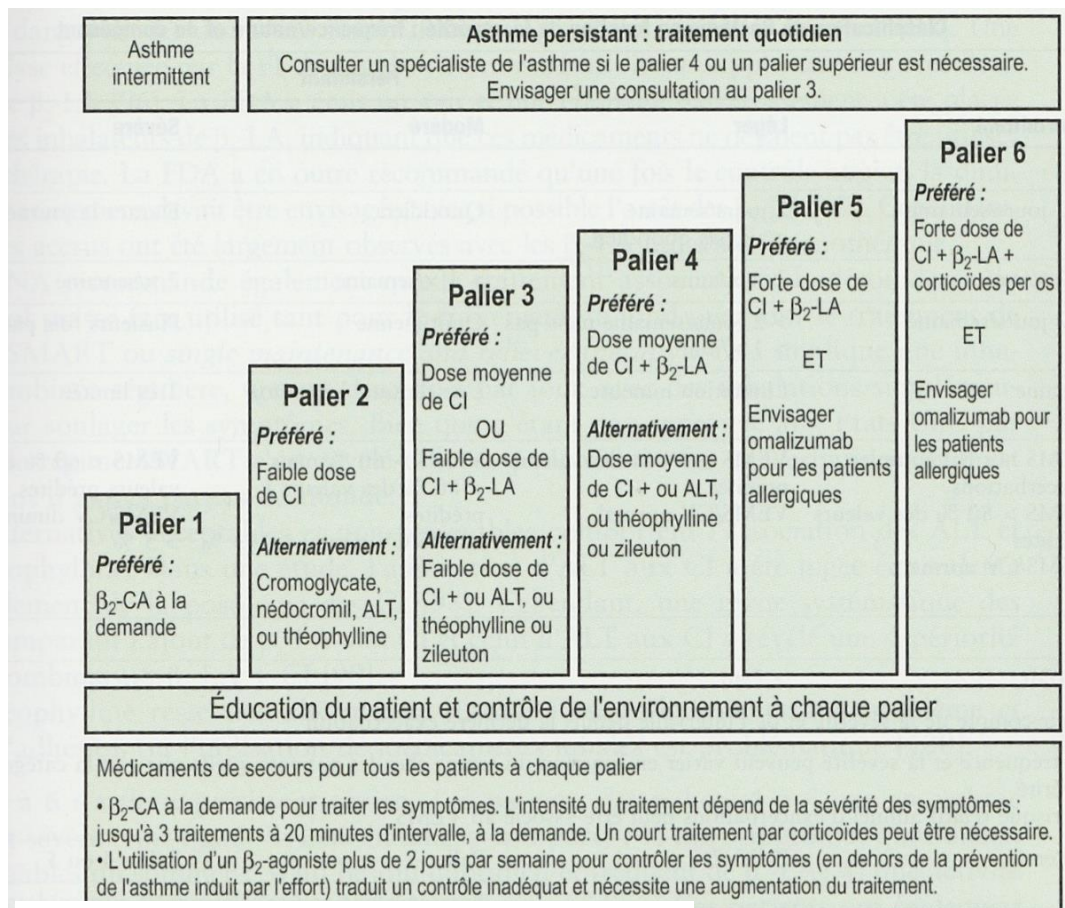


Ses effets indésirables locaux sont mineurs : une sécheresse nasale et une irritation rhinopharyngée peuvent être retrouvées. Cependant le risque d'effets indésirables systémiques de type atropinique ne peut être exclu. (31) (40) (66)

**Les cromones** par voie nasale peuvent également être utilisées mais cette famille est moins efficace que les antihistaminiques ou les corticoïdes intranasaux. Ils inhibent les réactions médiées par les IgE et empêchent ainsi la dégranulation mastocytaire lors de la phase immédiate de l'hypersensibilité de type I. Le cromoglycate de sodium dosé à 2% dans la spécialité Cromorhinol® ou à 4% dans la spécialité Lomusol® est efficace contre les éternuements, les démangeaisons et la rhinorrhée et moins efficace pour soulager l'obstruction nasale. La posologie recommandée est de deux pulvérisations dans chaque narine 4 à 6 fois par jour, ce qui engendre des problèmes d'observance. Les effets indésirables sont mineurs, essentiellement une irritation nasale au début du traitement. (31) (40)

#### **IV.2.2. Asthme allergique**

L'asthme est une maladie chronique qui nécessite un suivi régulier pour adapter le traitement en fonction des symptômes et des résultats lors des explorations fonctionnelles respiratoires. Ce suivi permet également de favoriser l'observance et de prévenir les complications. Selon les recommandations GINA (Global Initiative For Asthma), le traitement de l'asthme comprend l'utilisation des  $\beta_2$  mimétiques (de courte ou longue durée d'action), des corticoïdes (inhalés ou systémiques), des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes (montélukast), de la théophylline, et en dernier recours de l'omalizumab (anti-IgE). L'éviction des acariens reste la première mesure de traitement dans l'asthme allergique. L'immunothérapie spécifique peut également être envisagée. Le pharmacien d'officine a un rôle important dans l'enseignement des techniques d'inhalation au patient. Pour cela, il peut leur proposer des entretiens pharmaceutiques réalisés à l'officine.



$\beta_2$ -CA :  $\beta_2$  mimétiques de courte durée d'action

CI : corticoïdes inhalés

$\beta_2$ -LA :  $\beta_2$  mimétiques de longue durée d'action

ALT : antileucotriènes

Figure 44 : Approche par paliers du traitement de l'asthme selon la gravité de la maladie (31)

#### IV.2.2.1. Par voie locale

**Les  $\beta_2$  mimétiques** ou bronchodilatateurs sont des agonistes des récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques localisés au niveau du muscle lisse bronchique. Ils permettent de s'opposer à la bronchoconstriction engendrée lors de l'inhalation de l'allergène.

Les  $\beta_2$  agonistes agissent soit de façon rapide, soit de façon prolongée. Les  $\beta_2$  agonistes à action rapide agissent en quelques minutes et permettent de traiter le bronchospasme présent lors de la crise d'asthme. Leur durée d'action est de 4 à 6h. Il s'agit du salbutamol (Ventoline®, Ventilastin®) et de la terbutaline (Bricanyl®). Ils sont également efficaces pour la prévention de la crise d'asthme induite par l'effort. Les  $\beta_2$  agonistes à action prolongée ou longue durée ont un délai d'action d'environ 15 minutes, ils ne doivent donc pas être utilisés en cas de crise. Leur effet bronchodilatateur persiste pendant 12h. Il s'agit du salmétérol (Serevent®) et du formotérol (Foradil®, Formoair®).

Ces molécules sont souvent administrées en association avec les corticoïdes inhalés à la posologie d'une pulvérisation matin et soir. Les  $\beta_2$  agonistes ne doivent pas être associés avec les  $\beta$  bloquants ainsi qu'à d'autres  $\beta_2$  agonistes. Ils peuvent engendrer des céphalées, tremblements, palpitations ou encore une gêne au niveau de la gorge. (31) (67) (68)

**Les corticoïdes inhalés** sont le premier traitement prescrit pour les asthmes dits persistants. En effet c'est le principal anti-inflammatoire utilisé pour le contrôle à long terme de l'asthme. Ils permettent de diminuer la production des lymphocytes de type Th2 ainsi que la migration et l'activation des cellules inflammatoires, ce qui engendre une inhibition des cytokines pro-inflammatoires. Il s'agit du budésonide (Pulmicort®), du fluticasone (Flixotide®) et de la béclométasone. Ces molécules sont fréquemment associées à des  $\beta_2$  agonistes de longue durée d'action dans un même inhalateur afin d'obtenir un meilleur contrôle de l'asthme (Fig 45). En fonction de la sévérité de l'asthme, les corticoïdes inhalés peuvent être utilisés à des doses faibles, moyennes ou élevées. Des effets secondaires locaux peuvent apparaître lors d'une utilisation continue tels que des dysphonies ou des candidoses buccales. Un rinçage de la bouche immédiatement après l'inhalation permet de réduire considérablement la fréquence de ces candidoses, ce qui est à rappeler à chaque patient lors de la délivrance. Ces molécules sont métabolisées par le cytochrome P450 3A4, il ne faut donc pas les associer avec des inhibiteurs de ce dernier (jus de pamplemousse). (68) (69) (70) (71) (72)

Principes actifs	$\mu\text{g}/\text{dose}$	Médicaments
<b>Béclométasone / formotérol</b>	100/6	INNOVAIR® INNOVAIR NEXTHALER® FORMODUAL®
<b>Budésonide/ formotérol</b>	100/6 200/6 400/12	SYMBICORT TURBUHALER®
<b>Budésonide/ formotérol</b>	160/4,5 320/9	DUORESP SPIROMAX®
<b>Budésonide/formotérol</b>	160/4,5 300/9	GIBITER EASYHALER®
<b>Fluticasone/formotérol</b>	50/5 125/5	FLUTIFORM®
<b>Fluticasone/ vilantérol</b>	92/22 184/22	RELVAR ELLIPTA® REVINTY ELLIPTA®
<b>Fluticasone/salmétérol</b>	50/25 125/25 250/25	SERETIDE®
	100/50 250/50 500/50	SERETIDE DISKUS®

Figure 45 : Association corticoïdes/ bronchodilatateurs présentes sur le marché français (65) (68)

**Le bromure d'ipratropium** peut également être utilisé dans le contrôle de l'asthme chez les patients qui ne tolèrent pas les  $\beta_2$  agonistes de courte durée d'action ou chez lesquels ces derniers ont une efficacité partielle. Comme vu précédemment cette molécule est un agent anticholinergique qui permet une bronchodilatation. Il peut être utilisé en inhalation dans la spécialité Atrovent®, ou associé à un  $\beta_2$  agoniste de longue durée d'action comme dans la spécialité Bronchodual®. (31) (65)

**Les cromones** avec le cromoglycate de sodium (Lomudal®) est indiqué en nébulisation dans le traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant léger à la posologie de 4 ampoules par jour. Son utilisation est aujourd'hui limitée en France.

#### **IV.2.2.2. Par voie générale**

**Les antagonistes des leucotriènes** sont actifs sur une voie de l'inflammation non contrôlée par les corticoïdes inhalés. En effet, les leucotriènes sont synthétisés à partir de l'acide arachidonique qui est dégradé par la 5-lipoxygénase, et interviennent dans plusieurs mécanismes tels que la bronchoconstriction liée à l'hyperréactivité bronchique ou encore le recrutement des cellules inflammatoires. Le montélukast (Singulair®) est la seule molécule de cette classe thérapeutique retrouvée sur le marché français. Il est indiqué pour le traitement au long cours de l'asthme chez les adultes et les enfants à partir de 6 mois, en alternative ou en association avec les corticoïdes inhalés, dans l'asthme persistant léger et modéré respectivement. Il est indiqué également, en monothérapie dans la prévention de l'asthme induit par l'effort. Chez l'adulte, le montélukast est administré sous forme d'un comprimé à 10mg le soir tandis que chez les enfants de 6 à 14ans, ce sont des comprimés de 5mg. Une forme sachet dosé à 4mg, existe pour les enfants de 6mois à 6 ans. Les effets indésirables, rares, sont des maux de tête et des douleurs abdominales. Cependant une étude publiée en octobre 2017 a démontré une recrudescence des effets indésirables psychiatriques (dépression, cauchemars, troubles du comportement) sous ce médicament. (27) (71)

**La théophylline**, substance naturelle est connue pour être utilisée dans le traitement de l'asthme. Cette molécule fait partie des bases xanthiques qui agissent par inhibition des phosphodiésterases. Elle possède une action bronchodilatatrice par relaxation des muscles lisses bronchiques ainsi qu'une action anti-inflammatoire. Elle est de moins en moins prescrite de nos jours et réservée aux asthmes persistants résistants à d'autres thérapeutiques comme les corticoïdes inhalés. Son efficacité est limitée par sa toxicité (tachycardie), son efficacité modeste et la nécessité de surveiller les taux sériques de théophylline. Elle est retrouvée dans la spécialité Dilatrane® aux dosages de 100 et 200mg. (31) (65) (72)

**L'omalizumab** (Xolair®), ou anti-IgE est le seul anticorps monoclonal injectable indiqué dans le traitement de l'asthme allergique. En effet, il se lie aux IgE sériques libres empêchant ainsi leur liaison aux récepteurs de forte affinité (RFcε1) exprimés à la surface des mastocytes et des basophiles. Cette liaison diminue alors la réponse inflammatoire immédiate lors de la rencontre avec l'allergène. Une disparition des récepteurs des IgE a ensuite progressivement lieu. Ce médicament étant coûteux, il est réservé aux patients souffrant d'asthme allergique persistant sévère ayant un test cutané positif (ou une réactivité in vitro) à un pneumallergène annuel connu. L'administration se fait en moyenne d'une injection par mois pendant une durée minimale de 3 ans. Il nécessite une première prescription hospitalière et son efficacité est évaluée au bout de 16 semaines. Il peut également être prescrit chez les enfants de 6 à 12ans. Sa posologie est adaptée en fonction du poids et du taux d'IgE. Les effets indésirables, fréquents, sont uniquement des réactions locales au point d'injection. (33) (73)

#### **IV.2.3. Conjonctivite allergique**

La conjonctivite est fréquemment associée à la rhinite ainsi qu'à l'asthme allergique. La conjonctivite allergique per annuelle est une maladie chronique qui persiste tout au long de l'année. Les personnes qui portent des lentilles doivent tout d'abord les enlever afin de procéder au traitement. En première intention, le traitement de la conjonctivite allergique se base sur l'utilisation de solutions de lavage oculaire (Dacryosérum®) ou de larmes artificielles (Phylarm®). Cela permet d'enlever toutes les sécrétions présentes dans l'œil ainsi que les potentiels allergènes présents. Les antihistaminiques H1 que ce soit par voie locale ou orale sont fréquemment prescrits notamment lorsqu'une rhinite allergique est associée, on parle alors de rhino conjonctivite. Les collyres unidoses et sans conservateurs doivent être privilégiés afin de minimiser les éventuels effets secondaires de ces derniers (sécheresse, irritation oculaire).

**Les antihistaminiques H1** sont fréquemment prescrits comme adjuvants chez les patients atteints de rhino conjonctivite et comme médicament de première intention pour les patients atteints de conjonctivite allergique isolée. Ce sont des antagonistes compétitifs des récepteurs H1. Il s'agit de la lévocabastine (Allergiflash®, Levofree®), l'olopatadine (Opatanol®), le kétotifène (Zalerg®) ou encore l'azélastine (Allergodil®). Ils ont une action qui débute en quelques minutes et qui persiste pendant 12 à 24h. Cette action rapide permet donc le traitement de la crise. La posologie est en règle générale d'une goutte 4 fois par jour dans le cul de sac conjonctival en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas et en regardant

vers le haut. Les effets secondaires de ces collyres sont principalement des réactions de brûlure lors de leur instillation. (31) (74)

**Les cromones**, par voie oculaire peuvent également être utilisés. Ce sont des stabilisateurs de la membrane des mastocytes, en effet ils inhibent leur dégranulation. Utilisés à titre prophylactique, ils inhibent la libération des médiateurs inflammatoires préformés et la cascade du métabolisme de l'acide arachidonique. Cependant leurs effets sont brefs et nécessitent plusieurs administrations quotidiennes : 3 à 4 instillations par jour, ce qui explique la difficulté de l'observance du traitement pour le patient. De nombreuses molécules appartiennent à cette classe (Fig 46). Leurs effets secondaires sont peu nombreux et se traduisent majoritairement par des picotements. Leur association avec les collyres antihistaminiques est bénéfique et permet de réduire les symptômes oculaires. (48) (65) (74) (75)

Molécules	Sans conservateur	Avec conservateur
<b>Acide cromoglicique</b>	Allergocomod® Cromabak® Cromadoses® Cromedil unidoses® Cromoptic unidoses® Multicrom® Ophtacalm unidoses® Opticron unidoses®	Cromédil® Cromoptic® Ophtacalm® Opticron®
<b>Acide nédocromil</b>	/	Tilavist®
<b>Acide spaglumique</b>	Naabak unidoses®	Naaxia®

Figure 46 : Collyres antidégranulants présents sur le marché français (74)

**Les corticoïdes** par voie oculaire peuvent également être utilisés dans les conjonctivites sévères. Il s'agit de la dexaméthasone en collyre ou pommade. Des cures courtes, intensives et précoces (dès le début des crises) doivent être privilégiées. La posologie habituelle est d'une goutte 4 à 6 fois par jour. Les effets indésirables principaux sont une hypertension intraoculaire, des picotements ou brûlures lors de l'instillation. (74)

Des lavages oculaires fréquents au sérum physiologique froid sont recommandés afin de diminuer la concentration des allergènes et des médiateurs à la surface de l'œil. Le froid a de plus, un effet calmant et anti-inflammatoire. Comme la conjonctivite est souvent associée à une rhinite et/ou un asthme allergique, les antihistaminiques oraux sont la classe la plus prescrite. L'ajout de collyres antihistaminiques engendre un effet bénéfique. Les corticoïdes oculaires ne sont à utiliser qu'en cas de crise sévère. L'immunothérapie spécifique est peu réalisée si la conjonctivite est le seul symptôme ; elle pourra être conseillée si un asthme ou une rhinite allergique est associée.

#### **IV.2.4. Dermatite atopique**

La dermatite atopique est une maladie inflammatoire cutanée chronique caractérisée par une alternance de périodes de poussées et de rémissions. L'exacerbation de la dermatite atopique peut se produire après l'exposition aux acariens de la poussière de maison que ce soit par inhalation ou contact avec ces derniers. Le traitement n'est pas curatif mais l'évitement des facteurs d'exacerbation ainsi que les soins quotidiens et appropriés de la peau peuvent permettre de contrôler les symptômes et d'améliorer les résultats à long terme. Le traitement comprend un traitement d'attaque pour les poussés et un traitement d'entretien entre les poussées.

##### **IV.2.4.1. Par voie locale**

**L'application d'émollient** quotidienne est fondamentale dans la prise en charge de la dermatite atopique. Il constitue le traitement de fond. Le but est de traiter la sécheresse cutanée et donc de rétablir le rôle de barrière cutanée que joue un épiderme normal. En phase d'eczéma aigu, ce traitement prévient la rémission tandis qu'en dehors des poussées d'eczéma, il prévient la poussée suivante et diminue son importance. Pour une hydratation optimale, il est recommandé de tremper la zone affectée ou de se baigner pendant environ 10 minutes (5 min sous la douche) dans une eau chaude (37°C maximum). Les bases lavantes doivent être douces, sans parfum, sans savon (pains surgras, syndets, huile de bain).

Des substances telles que l'avoine ou le bicarbonate de soude peuvent être ajoutées à l'eau du bain pour apaiser certains patients. Tous les jours, après la douche ou le bain, la peau est séchée par tamponnement et le traitement local hydratant est appliqué dans la minute qui suit la sortie de la douche ou du bain. L'application sur une peau légèrement humide est plus facile et permet une rétention au niveau de l'épiderme de l'eau qui a pu pénétrer à la douche. Elle doit être réalisée avec les mains propres, ongles coupés courts et après avoir retiré tous les bijoux. L'émollient est « chauffé » entre les mains puis étalé en massage doux, régulier, sans frictionner sur la totalité de la surface corporelle.

Cependant, il ne doit pas être appliqué sur une peau lésée et suintante. Le type d'émollient utilisé est fonction du degré de sécheresse de la peau. (Fig 47) (51) (77) (78)

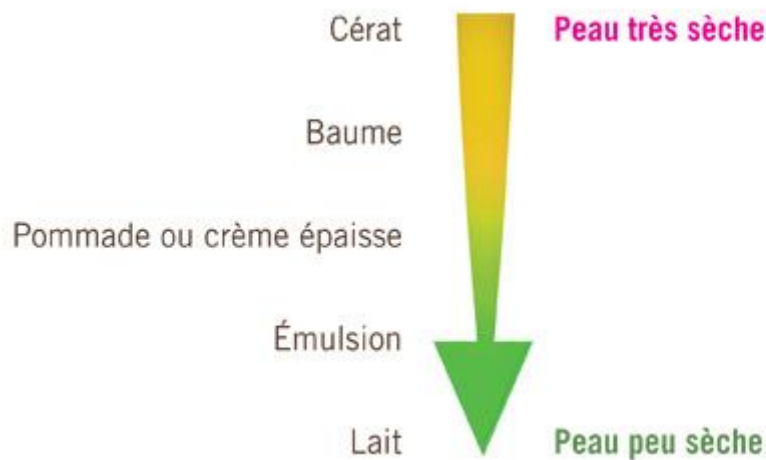


Figure 47 : Forme galénique en fonction du degré de sécheresse de la peau (51)

Les émoullients doivent être sans parfum, ni conservateurs. La galénique est importante, elle permet d'améliorer l'observance et doit être effectuée en fonction des préférences du patient et de la tolérance. Si le patient ressent des sensations de brûlures ou de rougeurs, il doit impérativement en changer. De plus, toutes les substances irritantes doivent être évitées (adoucissants pour la lessive) et les vêtements en coton sont à privilégier. L'application du traitement hydratant doit être poursuivi pendant des mois qu'il y ait ou non des lésions d'eczéma. (51)

**Les dermocorticoïdes** sont les médicaments d'usage local utilisés en traitement d'attaque lors d'une poussée d'eczéma. En effet, les corticoïdes ont une puissante activité anti-inflammatoire et permettent de réduire considérablement l'inflammation et le prurit principalement par la suppression des gènes inflammatoires. En plus de leur action anti-inflammatoire, ils possèdent une activité antimétabolique et immunosuppressive. Ces corticoïdes à usage topique se présentent sous différentes formes : pommades, crèmes, lotions, gels. Les crèmes sont à privilégier sur les lésions suintantes et les plis tandis que les pommades sur les lésions sèches, lichénifiées. Il existe en France une centaine de spécialités contenant des dermocorticoïdes seuls ou en association. Leur classification dépend de leur niveau d'activité anti-inflammatoire et comporte quatre niveaux : les dermocorticoïdes d'activité anti-inflammatoire très forte correspondant au niveau IV tandis que ceux de faible activité représentent le niveau I. (Fig 48)



Activité Niveau	Dénomination commune Internationale	Nom de Spécialité	Formes galéniques	Concentration %
Très forte I	Clobétasol propionate	Dermoval®	Crème, gel capillaire	0,05
	Bétaméthasone dipropionate	Diprolène®	Crème, pommade	0,05
Forte II	Bétaméthasone valérate	Betneval®	Crème, pommade	0,10
	Bétaméthasone valérate	Betneval® Lotion	Emulsion	
	Bétaméthasone valérate	Célestoderm®	Crème	0,10
	Bétaméthasone dipropionate	Diprosone®	Crème, pommade, lotion	0,05
	Acéponate d'hydrocortisone	Efficort®	Crème hydrophile, Crème lipophile	0,127
	Difluprednate	Epitopic® 0,05 %	Crème, gel	0,05
	Fluticasone	Flixovate®	Crème	0,05
			Pommade	0,005
	Désonide	Locatop®	Crème	0,10
	Hydrocortisone butyrate	Locoid®	Crème, crème épaisse, emulsion fluide, lotion, pommade	0,10
Diflucortolone valérate	Nérisone®	Crème, pommade	0,10	
	Nérisone® Gras	Pommade anhydre		
Modérée III	Alclométasone	Aclosone®	Crème, pommade	0,05
	Bétaméthasone valérate	Célestoderm® Relais	Crème	0,05
	Difluprednate	Epitopic® 0,02 %	Crème	0,02
	Désonide	Locapred®	Crème	0,10
	Fluocinolone acétonide	Synalar®	Solution	0,01
	Désonide	Tridésonit®	Crème	0,05
	Fluocortolone base+caproate	Ultralan®	Pommade	0,50
Faible IV	Hydrocortisone	Hydracort®	Crème	0,50
	Hydrocortisone	Dermaspraid® Démangeaison	Crème Solution	0,50
	Hydrocortisone	Mitocortyl® démangeaisons	Crème	0,50
	Hydrocortisone	Hydrocortisone Kérapharm®	Crème	0,50

Figure 48 : Classification des dermocorticoïdes (79)

Le choix du dermocorticoïde est fonction de l'âge du patient, de la sévérité de la dermatite atopique, du site et de l'étendue à traiter. Ainsi ceux d'activité très forte (classe IV) sont contre-indiqués chez le nourrisson et les jeunes enfants, sur le visage, les plis et le siège. Ceux d'activité forte (classe III) sont à réserver en cures courtes aux formes très inflammatoires et lichénifiées. Tandis que ceux d'activité modérée à faible (classe II et I) peuvent être utilisés sur les zones fragiles comme le visage, les plis, les zones génitales et chez le nourrisson. La posologie est d'une application quotidienne le matin ou le soir, idéalement après le bain ou la douche sur une peau légèrement humide pour une meilleure pénétration. La durée du traitement doit être la plus courte possible et l'arrêt doit se faire progressivement. Les effets indésirables locaux, tels qu'une atrophie cutanée, sont rares et apparaissent seulement en cas d'utilisation prolongée. Le passage systémique avec un freinage de l'axe corticosurrénalien et un blocage de la croissance chez l'enfant est très rare si on les utilise correctement. (31) (76) (78) (79)

Les **inhibiteurs topiques de la calcineurine** sont à envisager lorsque l'utilisation des dermocorticoïdes ne s'est pas révélée efficace. En effet, deux molécules existent le tacrolimus et le pimécrolimus. Seul le tacrolimus est commercialisé en France sous le nom de Protopic® aux dosages 0,03 et 0,1%. Ces molécules ont une action immunosuppressive en inhibant l'action de la calcineurine, molécule nécessaire à l'activation des lymphocytes Th2. Le tacrolimus pommade 0,03% est indiqué dans le traitement de la dermatite allergique modérée à sévère chez les enfants de 2 ans et plus tandis que la pommade à 0,1% est réservée aux adultes et adolescents de 16 ans et plus. Un effet secondaire assez fréquent avec cette pommade est une sensation de brûlure transitoire de la peau. Une application deux fois par jour sur toute la surface à traiter est recommandée en cure courte ou en traitement au long cours intermittent. Ils peuvent être appliqués sur le visage et les plis car ils n'entraînent pas d'atrophie cutanée. La prescription est réservée aux dermatologues et pédiatres sur une ordonnance de médicaments d'exception. (31) (76)

#### **IV.2.4.2. Par voie générale**

**Les antihistaminiques oraux** sont prescrits en cas de poussée inflammatoire mais n'ont aucune action en prévention. (31) (64) (80)

La dermatite atopique est une maladie fréquente de nos jours, chronique et parfois invalidante que ce soit pour les enfants ou les adultes. L'éviction de l'allergène responsable est la première mesure à mettre en place afin de diminuer les poussées inflammatoires. Le traitement de première intention est l'application quotidienne de dermocorticoïdes locaux ainsi que les soins émollients adaptés.

### **IV.3. Immunothérapie spécifique (ITS)**

L'immunothérapie spécifique encore appelée immunothérapie allergénique (ITA) ou désensibilisation est une méthode qui a été introduite par les chercheurs Noon et Freeman en 1911 pour le traitement de la pollinose. Cette pratique a été étendue au cours de la décennie suivante à d'autres indications, telles que la prise en charge de la rhinite per annuelle et de l'asthme vis-à-vis de pollens autres que ceux des graminées, et d'allergènes pérennes comme la poussière de maison. Elle consiste à administrer au patient des doses croissantes d'allergènes auquel il est sensibilisé. Dans ce traitement, il faut donc une adhésion complète du patient ainsi qu'une bonne observance pour un effet optimal.

De nos jours, l'ITA aux acariens est indiquée en cas de rhinite modérée à sévère et/ou d'asthme (tant que le VEMS > 70%), lorsque les traitements médicamenteux ne sont pas ou insuffisamment efficaces et que la qualité de vie du patient s'en trouve altérée. C'est le seul traitement qui en modifiant le système immunitaire peut permettre de contrôler la maladie, de réduire les symptômes et d'arrêter sa progression naturelle. Actuellement deux méthodes sont disponibles : la voie d'administration sous-cutanée qui est la voie la plus ancienne et la voie sublinguale. (40) (60) (81)

#### **IV.3.1. Mécanisme immunologique**

Devant toute initiation d'ITA aux acariens, il faut tout d'abord la mise en évidence par un médecin allergologue d'une relation de causalité entre les symptômes et l'exposition aux acariens. En effet, l'allergologue pratiquera un interrogatoire approfondi, des prick tests ainsi que des tests biologiques pour le diagnostic de l'allergie aux acariens de la poussière de maison.

Comme nous l'avons vu dans une précédente partie, la réponse immunitaire chez le patient atopique est caractérisée par une production élevée de cytokines de type Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) par les lymphocytes T CD4+ spécifiques de l'allergène. Ce qui a pour conséquence la sécrétion d'IgE spécifiques par les lymphocytes B ainsi que le recrutement et l'activation de mastocytes, basophiles et éosinophiles qui libèrent les médiateurs de l'inflammation (histamine, prostaglandines, leucotriènes) au niveau des organes cibles.

L'ITA agit à la fois sur les mécanismes humoraux et cellulaires du système immunitaire impliqués dans les réactions allergiques. Les différentes études sur le mécanisme immunologique de l'ITA peuvent paraître contradictoires. En effet, certaines études présentent une induction des lymphocytes T régulateurs qui suppriment à la fois les réponses des cytokines de type Th1 et Th2 lors de la stimulation par les allergènes. Tandis que d'autres, rapportent une déviation immunitaire de la réponse Th2 vers la réponse Th1.

Aujourd'hui, nous considérons que la réponse des cellules T régulatrices se produit très tôt au cours de l'ITA mais qu'avec le temps il se produit une suppression plus générale de la réactivité des lymphocytes T lors de l'administration de doses croissantes d'allergènes.

Pendant et après l'ITA, il existe une suppression générale de la réponse des lymphocytes T spécifiques des allergènes, qui semblerait être due à l'induction des cellules T régulatrices sous les fortes doses d'allergènes administrés. Ces cellules régulatrices produisent alors deux cytokines clés : l'IL-10 et le TGF- $\beta$ . En effet, en produisant ces cytokines, les lymphocytes T régulateurs (T reg) inhibent le recrutement et l'activation des basophiles, éosinophiles et des mastocytes et donc la production des différents médiateurs inflammatoires. Ces cytokines induisent respectivement la production d'IgG4 et d'IgA et inhibent la production d'IgE. Les concentrations des IgE sériques spécifiques des allergènes diminuent alors progressivement. Actuellement, une augmentation de la production d'IL-10 spécifique de l'allergène est considérée comme le marqueur de la réussite de l'ITS. (31) (82)

#### **IV.3.2. Voie sous-cutanée**

La désensibilisation sous-cutanée doit toujours être prescrite par un allergologue et se pratique par le médecin dans son cabinet médical. En effet, cette désensibilisation est effectuée par des injections sous-cutanées dans la région deltoïdienne du bras et nécessite une surveillance médicale après l'injection.

Ce programme de désensibilisation se divise en deux phases : la phase d'induction pendant laquelle, à partir d'une dose d'allergène très faible, la dose d'entretien est atteinte et la phase de maintenance durant laquelle la même dose d'entretien est administrée à intervalles réguliers pendant plusieurs années. Lors de la phase d'induction les injections sont hebdomadaires, alors que lors de la phase de maintenance les injections sont mensuelles. Différents programmes d'administration existent. En effet, en fonction des résultats, des réactions survenues après l'injection précédente, les doses sont éventuellement revues à la baisse, voire l'injection peut être différée. (Fig 49) (2) (31)

<i>Injection n°</i>	<i>Concentration du flacon (UI/mL)</i>	<i>Dose à injecter (mL)</i>
1	0,1	0,15
2	0,1	0,30
3	0,1	0,60
4	1	0,15
5	1	0,30
6	1	0,60
7	10	0,10
8	10	0,20
9	10	0,40
10	10	0,60
11	10	0,80
12	100	0,10
13	100	0,20
14	100	0,30
15	100	0,40
16 *	100	0,60
19 **	100	0,80

Figure 49 : Exemple de schéma d'immunothérapie spécifique aux acariens (2)

Après chaque injection, le patient doit rester au moins 30 minutes en observation dans le cabinet du médecin après l'injection (90% des réactions indésirables surviennent dans les 30 minutes qui suivent l'injection). Des réactions locales peuvent apparaître telles qu'un prurit, un angio-œdème, un urticaire et si, elles sont importantes, elles peuvent engendrer un ajustement du calendrier d'administration des doses. L'apparition de réactions locales après l'ITS n'est pas prédictive des réactions systémiques ultérieures et par conséquent, aucun ajustement des doses n'est nécessaire. (83)

Les effets indésirables systémiques liés à la voie sous-cutanée sont fréquemment décrits en phase d'ascension des doses et en cas de procédure accélérée. Cependant, les effets indésirables systémiques sévères restent rares, avec une incidence de réactions quasi-fatales de 5,4 par million d'injections en 2008. Le cabinet doit disposer des moyens de réanimation utiles en cas d'exacerbation sévère d'asthme ou de choc anaphylactique (oxygène, adrénaline, béta 2 mimétiques en aérosols ou injectables, corticoïdes d'action rapide). C'est pourquoi l'ITA par voie sous-cutanée est contre-indiquée en cas d'asthme associé mal contrôlé, de traitements concomitants par les  $\beta$ -bloquants, de maladies sous-jacentes sévères et/ ou auto-immunes. (31) (40) (59) (83)

Depuis le décret du 6 Juin 2018, la HAS s'est positionnée en faveur d'une exclusion de la prise en charge par la sécurité sociale des formes injectables d'Allergènes Préparés Spécialement pour un seul Individu (APSI). Il s'agit en France des spécialités Alustal® et Phostal® préparées par le laboratoire Stallergènes, et Iris® préparées par le laboratoire ALK. (87)

L'ITA est un traitement long (de 3 à 5 ans) et beaucoup l'arrêtent prématurément. Dans de nombreux rapports, 10 à 46% des patients ne terminent pas leur traitement. Ce qui a amené à développer de nouvelles voies d'administrations plus commodes pour les patients, notamment la voie sublinguale.

### IV.3.3. Voie sublinguale

L'Immunothérapie Sublinguale (ITSL) est la voie d'administration la plus utilisée de nos jours car elle est réalisée à domicile, ce qui favorise l'observance du patient. C'est la voie presque exclusive chez les enfants en raison de sa commodité, de l'absence de douleur et d'effets indésirables sérieux. En effet l'ITSL peut être débutée à partir de l'âge de 5 ans.

Elle est validée pour les allergènes standardisés des acariens *Dermatophagoïdes*. En France, *D. pteronyssinus* et *D. farinae* sont les acariens les plus abondants dans la poussière de maison et leur homologie de séquences en acides aminés engendre une fréquence élevée de double sensibilisation à ces acariens. Les extraits allergéniques utilisés, que ce soit sous forme de gouttes, ou de comprimés sont donc un mélange de ces deux espèces. En effet, lorsque les allergènes sont mis en contact avec la muqueuse buccale, une petite quantité du matériel allergénique est absorbé par les cellules dendritiques tandis que le reste est avalé et digéré. La tolérance immunitaire, peut alors être obtenue grâce à l'application de protéines sur les muqueuses. (31) (85)

Le laboratoire international biopharmaceutique Stallergenes®, est le leader des traitements d'immunothérapie sublinguale. Staloral®, une solution sublinguale d'extrait allergénique pour ITA, est indiquée dans les allergies de type I de la classification de Gell et Coombs, se manifestant notamment par une rhinite, une conjonctivite, un asthme (léger à modéré) de caractère saisonnier ou per annuel. Ce traitement doit être pris tous les matins à jeun, gardé deux minutes sous la langue puis dégluti. Il est mis en place pendant une durée de 3 ans, mais il peut être poursuivi pendant 4 à 5 ans pour consolider les bénéfices enregistrés à 3 ans. Plusieurs alternatives existent lors de la phase d'initiation (Fig 50). La dose d'entretien à cibler pour l'ITA aux acariens est de 300 IR/jour (Indice de Réactivité). (2) (84)

Jour	Flacon (concentration)	Nombre de doses (pressions)	Dose (IR)
J1	10 IR/mL (disque bleu)	1	2
J2		2	4
J3		3	6
J4		4	8
J5		5	10
J6	100 IR/mL (disque rouge)	1	20
J7		2	40
J8		3	60
J9	300 IR/mL (disque violet)	1	60
J10		2	120
J11		3	180
J12		4	240
J13		5	300

Jour	Flacon (concentration)	Nombre de doses (pressions)	Dose (IR)
J1	10 IR/mL (disque bleu)	1	2
J2		2	4
J3		3	6
J4		4	8
J5		5	10
J6	300 IR/mL (disque violet)	1	60
J7		2	120
J8		3	180
J9		4	240
J10		5	300

Figure 50 : Programmes possibles pour la phase d'induction par Staloral® (84)

L'ITSL a un profil beaucoup plus sûr que l'ITSC. En effet, les effets indésirables sont rares et se manifestent principalement par des réactions locales : prurit et/ ou œdème labial ou buccal. Si l'épisode est unique, on poursuit la progression des doses tandis que s'il est répétitif il faut revenir à la dose antérieure qui était bien tolérée. Les réactions systémiques sont extrêmement rares, mais la prudence est conseillée chez les patients qui ont présenté des effets secondaires systémiques à d'autres formes d'immunothérapie. (2) (31)

Les conditions de remboursement de ces APSI ont également évolué depuis Juin 2018 avec un taux de remboursement compris entre 25 et 30% et non plus de 65%. Ces modalités devraient être réévaluées d'ici 5 ans grâce à la présentation par les laboratoires Stallergènes et ALK de nouvelles études cliniques. (87)

Après la mise sur le marché d'un lyophilisat oral pour la désensibilisation aux pollens de graminées, Grazax®, le laboratoire ALK commercialise en février 2017, le premier lyophilisat oral pour la désensibilisation aux acariens de la poussière de maison, Acarizax®. La présentation en comprimés permet une augmentation de la stabilité du produit et améliore la standardisation des doses d'allergènes. De plus, elle simplifie l'administration de l'ITSL et minimise les risques potentiels d'erreurs dans l'administration des doses.

Acarizax® 12 SQ-HDM, lyophilisat oral est le premier médicament à base d'extrait allergénique standardisé d'acariens (*Dermatophagoïdes pteronyssinus* et *Dermatophagoïdes farinae*) administré par voie sublinguale à disposer d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Sa prescription est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement des allergies, lorsque l'allergie aux acariens de la poussière de maison a été diagnostiquée sur la base d'une histoire clinique évocatrice ainsi que la positivité des tests de sensibilisation.

Il est indiqué, chez les adultes (de 18 à 65 ans) et les adolescents (12 à 17 ans) qui présentent une rhinite allergique persistante modérée à sévère aux acariens, insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques, et chez les adultes présentant un asthme allergique aux acariens insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés et associé à une rhinite allergique légère à sévère aux acariens. L'asthme du patient doit être soigneusement évalué avant l'instauration du traitement (VEMS  $\geq$  70%).

Le patient devra placer le lyophilisat oral sous sa langue pour obtenir sa dissolution. Il ne devra pas déglutir pendant environ une minute, ni absorber d'aliments ou de boissons dans les 5 minutes qui suivent la prise du médicament. La première prise devra se faire sous surveillance médicale afin d'évaluer l'apparition potentielle d'effets indésirables. L'effet clinique est attendu au bout de 8 à 14 semaines de traitement. La durée du traitement est similaire à celle des autres immunothérapies, au moins 3 ans pour obtenir une modification du système immunitaire du patient. Des réactions allergiques locales le plus souvent légères et modérées, peuvent apparaître lors d'un traitement par Acarizax®. L'utilisation d'un antihistaminique doit alors être envisagée. L'arrêt temporaire du traitement est possible en cas d'inflammation sévère de la muqueuse buccale, et en cas d'opération buccopharyngée (extraction dentaire)

Cependant, la Commission de la Transparence de la HAS, estime que le Service Médical Rendu (SMR) de ce médicament est faible dans ses deux indications sans Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) par rapport à la prise en charge habituelle des patients. (86) (87) (88)



Acarizax®, apparaît alors comme traitement de seconde intention chez l'adulte dans la prise en charge de la rhinite allergique persistante aux acariens, insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques et dans les formes non sévères d'asthme allergique aux acariens, insuffisamment contrôlée par la prise de corticoïdes inhalées. Il est remboursé seulement au taux de 15% chez l'adulte mais pas chez les adolescents.

La désensibilisation aux acariens de la poussière de maison que ce soit par voie sous-cutanée ou sublinguale est un traitement long qui nécessite une adhérence et une observance totale du patient. Le médecin devra donc évaluer la motivation de son patient avant de lui prescrire un tel traitement. De plus, des études ont permis de démontrer que plus le traitement est long, plus le bénéfice persiste après son arrêt. En effet, l'ITSC et l'ITSL semblent modifier le cours de la maladie allergique en réduisant l'incidence de nouvelles sensibilisations, en empêchant le développement d'un asthme clinique et/ou en accélérant sa guérison.

Cependant, ces méthodes sont coûteuses par rapport aux traitements conventionnels tels que les antihistaminiques et les corticoïdes nasaux. Une analyse coût-bénéfice favorable a été présentée mais elle n'a pas convaincu tous les systèmes de santé, ce qui a engendré une modification des conditions de remboursement voire un déremboursement total pour la voie sous-cutanée. Les deux laboratoires principaux Stallergènes® et ALK® doivent présenter d'ici 5 ans à l'HAS de nouvelles études pour la réévaluation du SMR et ASMR des extraits standardisés d'allergènes.

## V. Analyse des questionnaires

---

Afin d'avoir le ressenti des patients vis-à-vis de leur allergie aux acariens, j'ai déposé une soixantaine de questionnaires (Annexe 1) dans le cabinet médical du Dr. Bertin Christine, qui a gentiment accepté de les faire compléter par ces différents patients souffrant de cette pathologie. Les questionnaires ont été remplis de février à septembre 2018. Seulement cinquante ont pu être exploités. Les différentes réponses aux questions sont présentées sous forme de graphiques.

### Sexe

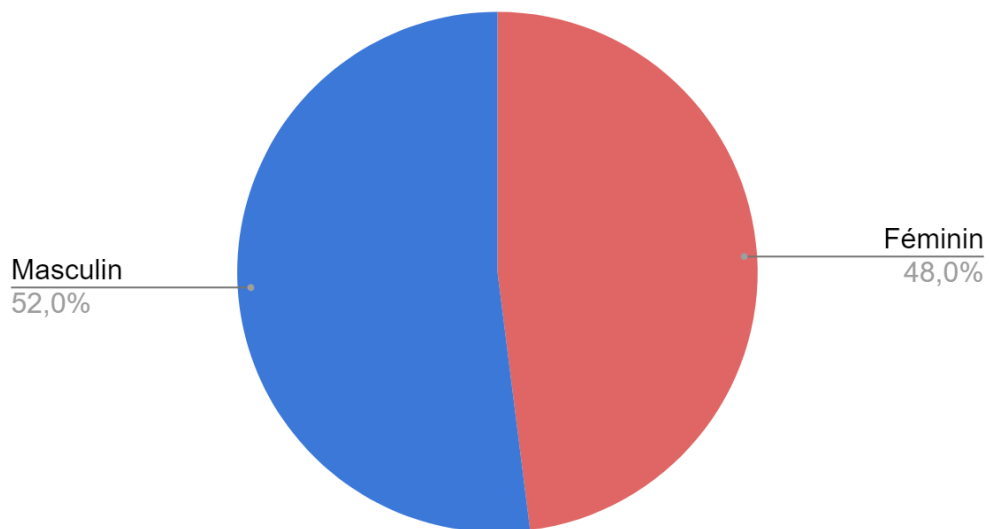
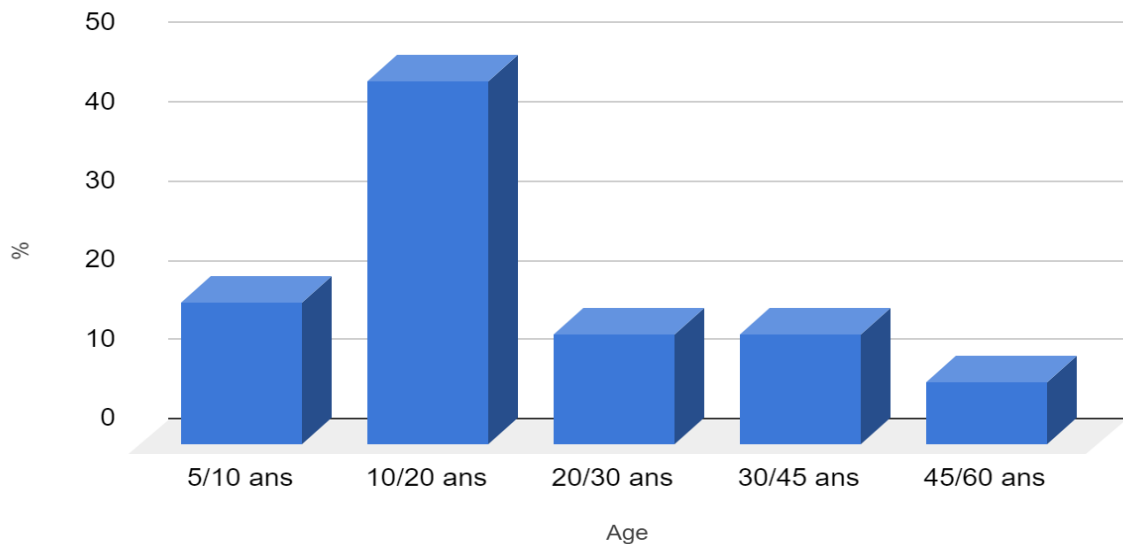


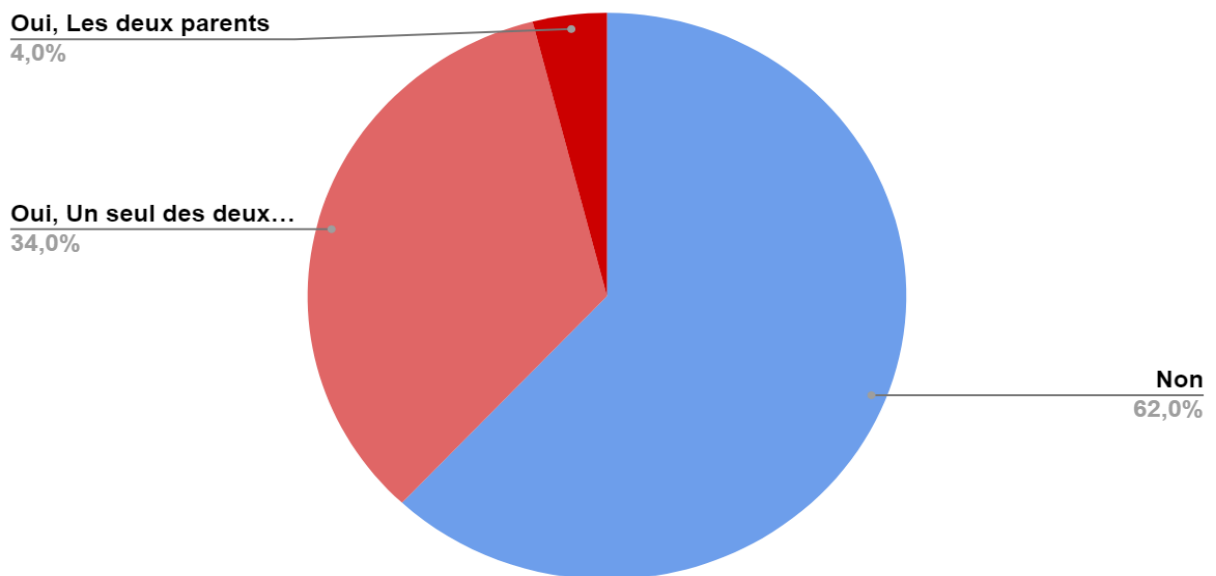
Figure 51 : Pourcentage de patients ayant répondu aux questionnaires selon le sexe

Les questionnaires ont été remplis par 52% d'hommes et 48% de femmes.



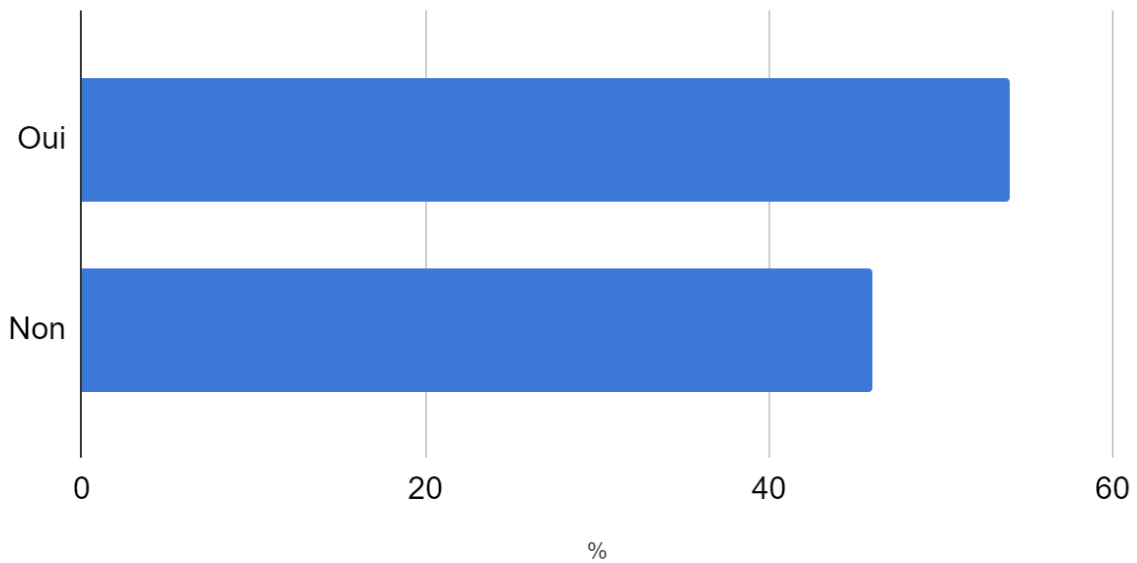
**Figure 52 : Pourcentage de personnes allergiques en fonction de l'âge**

Les patients de 10 à 20 ans sont la classe la plus touchée par une allergie aux acariens de la poussière de maison avec un pourcentage de 45,1%. Comme nous l'avons vu précédemment, les facteurs environnementaux avec le développement de la pollution et les modifications des habitudes de vie (manque d'activité physique, sédentarité) contribuent à ces résultats. La classe des 5/10 ans se place ensuite en 2<sup>ème</sup> position avec un taux de 17,6%.



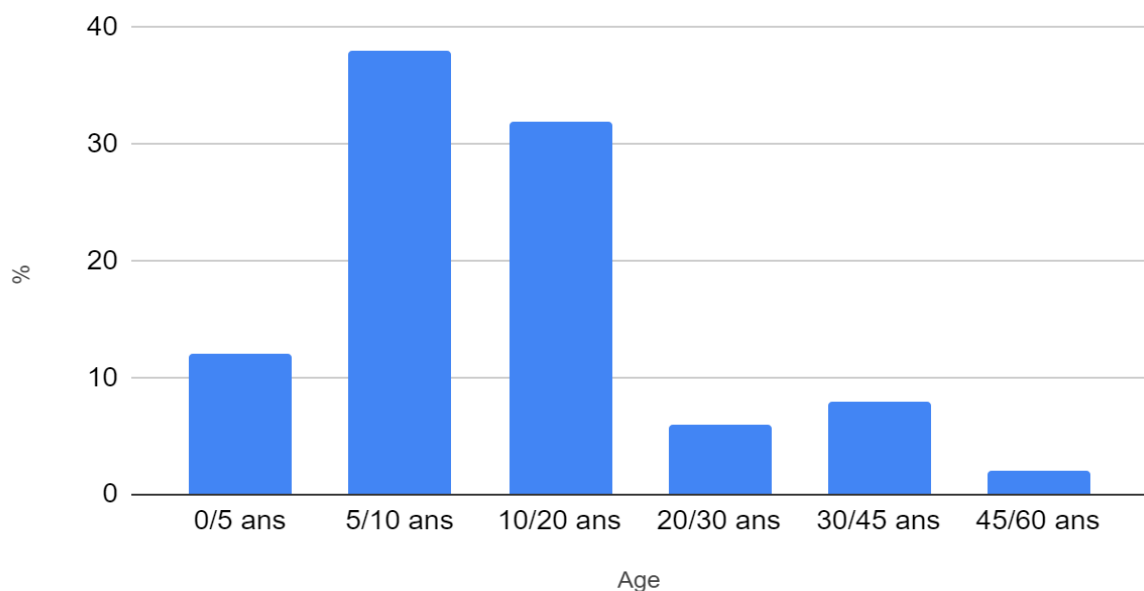
**Figure 53 : Question 1 : Y a-t-il des antécédents d'allergie aux acariens dans votre famille ?**

La part de la cause génétique apparaît ici comme minime avec un taux de négativité de 62% où aucun des parents n'est concerné par une allergie aux acariens.



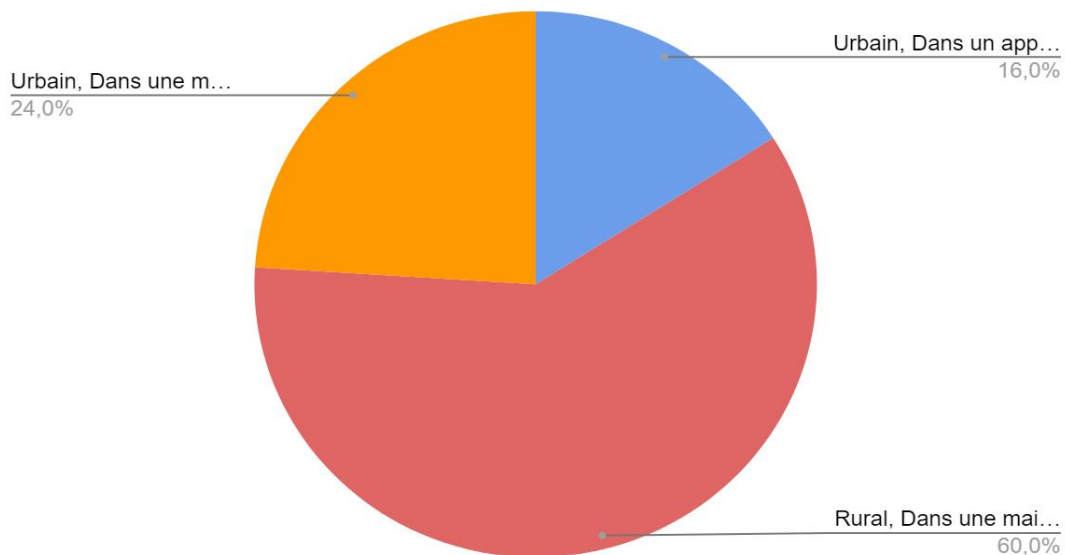
**Figure 54 : Question 2 : Est-ce que d'autres allergies sont présentes dans votre famille ?**

Cependant, la prédisposition génétique est clairement présente avec 54% des patients répondant aux questionnaires qui ont d'autres allergies diagnostiquées dans leur famille que ce soit chez les parents ou les frères et sœurs. Parmi les réponses positives, les allergies aux pollens se trouvent en première position avec une prévalence de plus de 50%, suivies des allergies aux phanères d'animaux (chats et chiens).



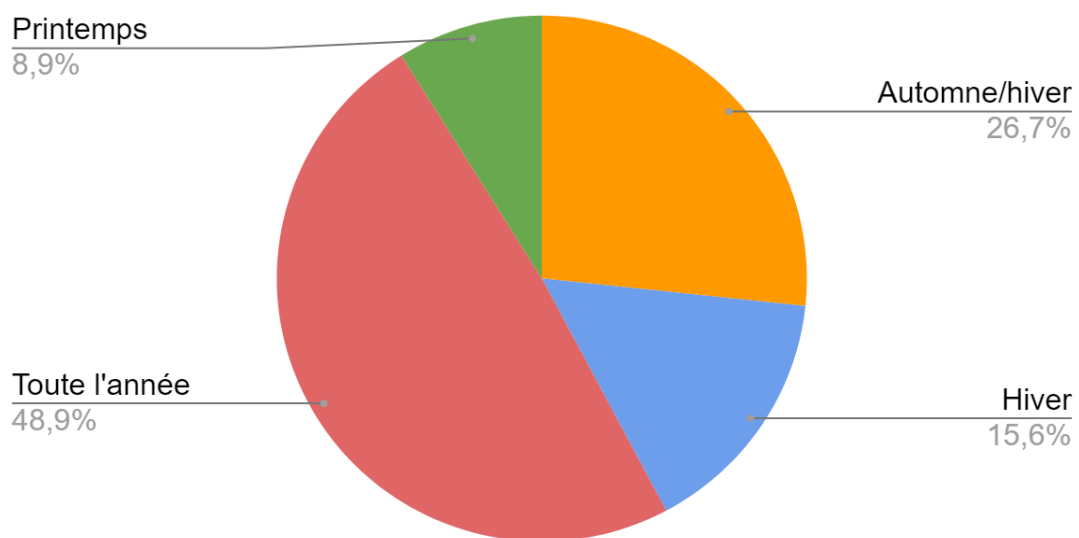
**Figure 55 : Question 3 : A quel âge votre allergie a été diagnostiquée ?**

Le diagnostic de l'allergie aux acariens se fait majoritairement pendant l'enfance (de 5 à 10ans). Il est rare qu'un adulte après 30 ans se sensibilise aux acariens et développe une allergie.



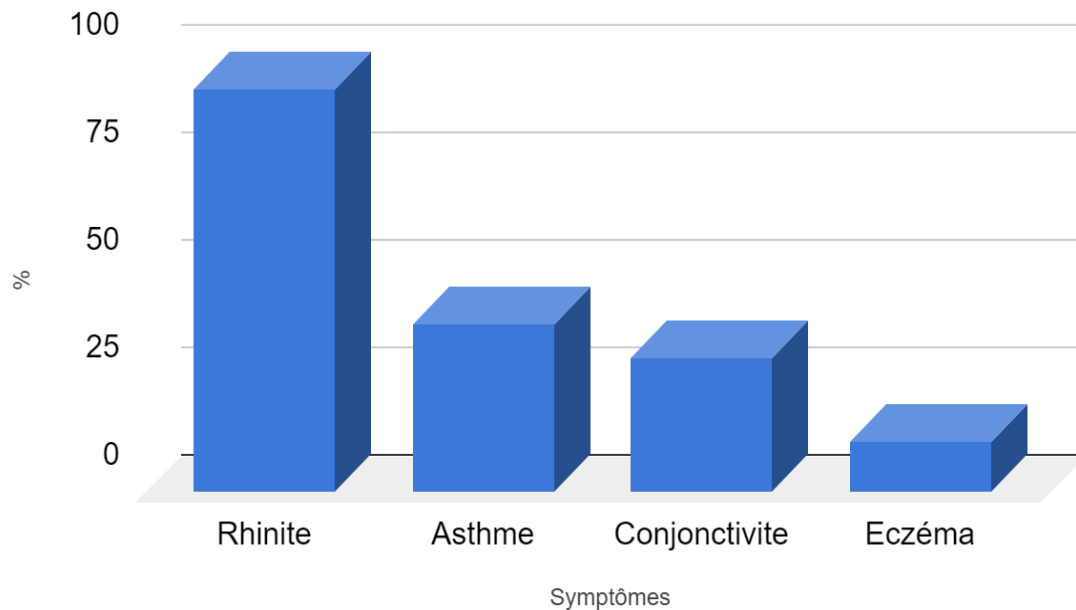
**Figure 56 : Question 4 : Dans quel milieu habitez-vous ?**

Les patients répondant aux questionnaires habitent majoritairement en milieu rural dans une maison (60%). La pollution doit donc y être moindre. Vu les réponses obtenues, nous ne pouvons pas conclure à une influence de l'environnement sur le développement de cette allergie.



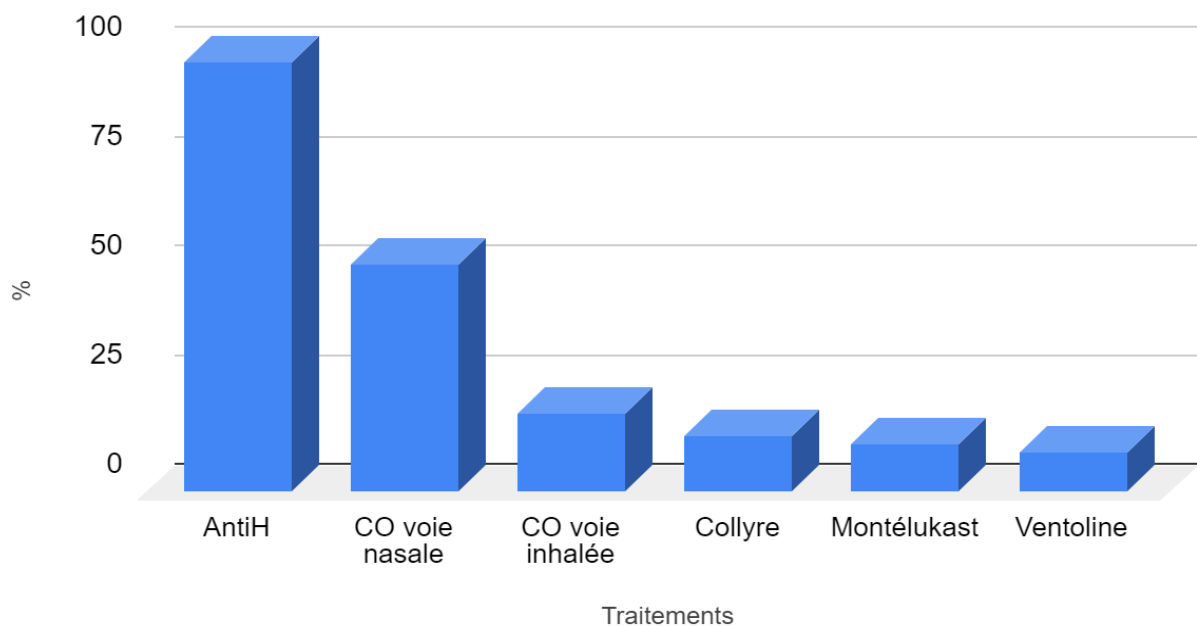
**Figure 57 : Question 5 : A quelle période de l'année ressentez-vous une gêne aux acariens ?**

L'allergie aux acariens de la poussière de maison est une allergie per annuelle. En effet, comme le démontre le graphique, 48,9 % des patients interrogés ressentent une gêne toute l'année. En deuxième position, se place la période automnale/ hivernale avec un pourcentage de 26,7%. Les acariens se reproduisent à ce moment de l'année, ce qui justifie ses résultats.



**Figure 58 : Question 6 : Quels sont vos symptômes ?**

Ce graphique démontre clairement que la rhinite est le symptôme le plus récurrent avec un pourcentage de 94,1%. L'asthme occupe ensuite une deuxième position (39,2 %), suivi par la conjonctivite (31,4%) et l'eczéma (11,8%).



**Figure 59 : Question 7 : Quels sont vos traitements ?**

Les antihistaminiques constituent le traitement de fond en cas d'allergie avec 98,2% des patients sous ce traitement. En deuxième position, se place les corticoïdes par voie nasale (51,8%), la rhinite étant le symptôme dont souffre la majorité des patients.

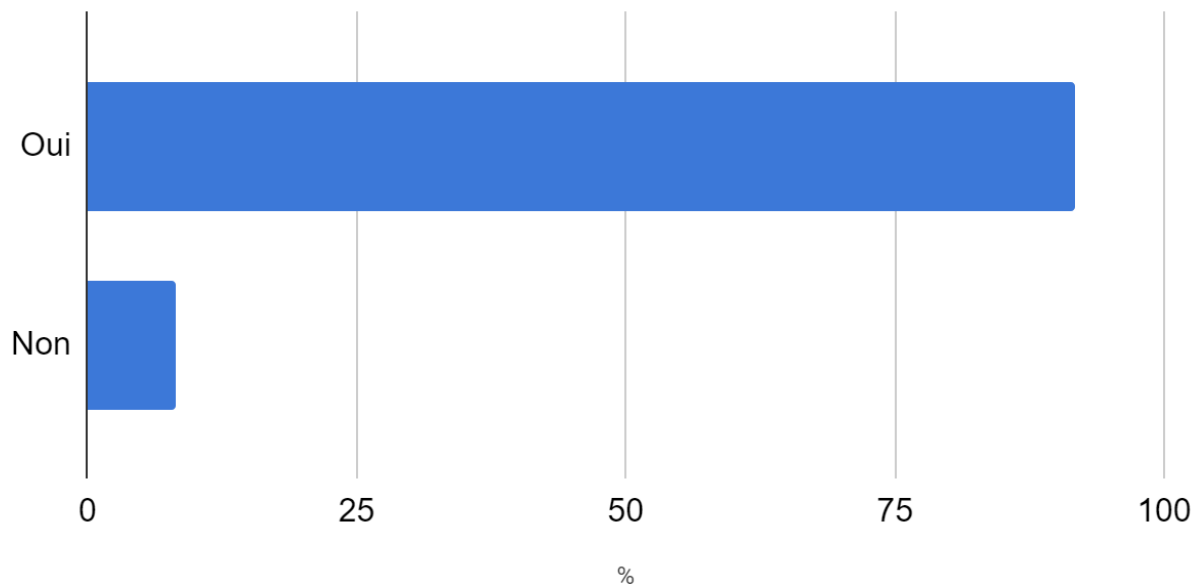


Figure 60 : Question 8 : Ressentez-vous une amélioration depuis la prise de ce traitement voire la disparition totale de vos symptômes ?

Les stratégies thérapeutiques utilisées sont efficaces pour réduire les différents symptômes mais à long terme une baisse de l'efficacité des molécules est constatée d'où la proposition par les médecins allergologues des méthodes de désensibilisation.

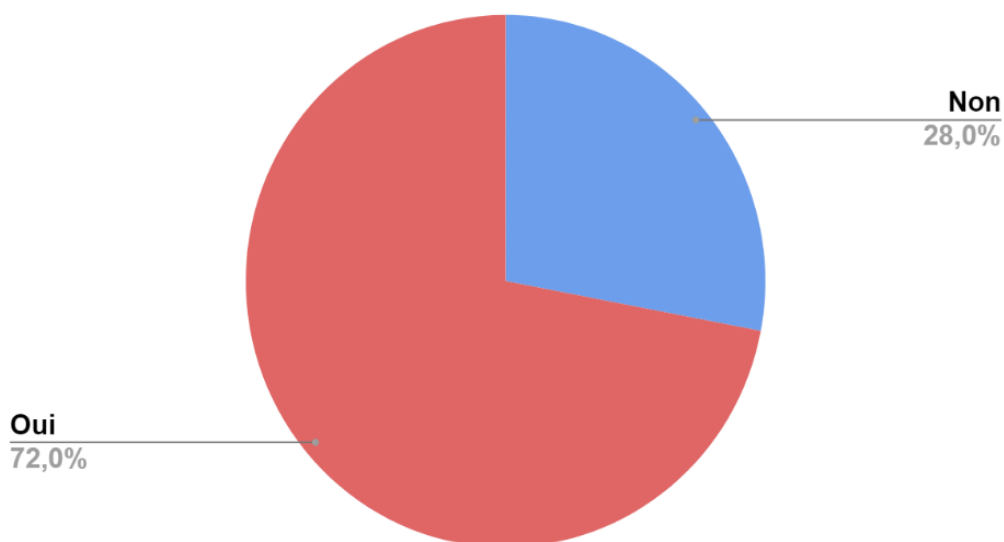


Figure 61 : Question 9 : Avez-vous subi une désensibilisation par voie sublinguale ?

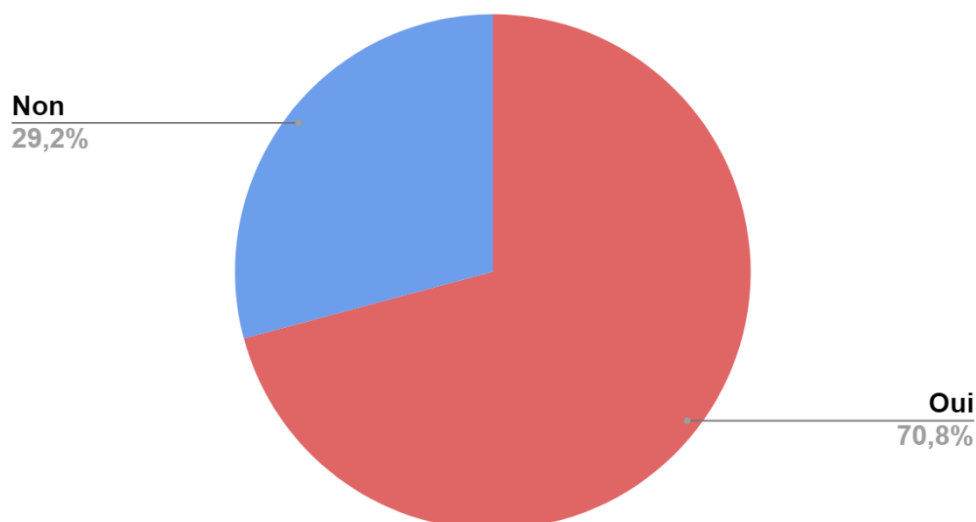


Figure 62 : Question 9 bis : Les symptômes ont-ils disparu ?

La désensibilisation par la voie sublinguale est de nos jours la plus utilisée : 36 des 50 patients ont été désensibilisés par cette méthode contre seulement 9 des 50 patients pour la voie sous cutanée. Sur nos 36 patients, 21 sont encore en cours de désensibilisation mais certains ressentent déjà une amélioration de leurs symptômes. La durée moyenne de désensibilisation est d'au moins 3 ans afin de garantir un résultat optimal.

Un seul des patients de nos questionnaires est désensibilisé par Acarizax®. La phase d'induction est pour la majorité des cas effectuée avec les gouttes puis un relais par l'Acarizax® peut être effectué en phase d'entretien. Le choix s'effectue selon la sévérité de l'allergie ainsi que selon la volonté du patient et les conditions de prise en charge de sa mutuelle. La part qui reste à charge pour le patient peut être élevée avec ce médicament.



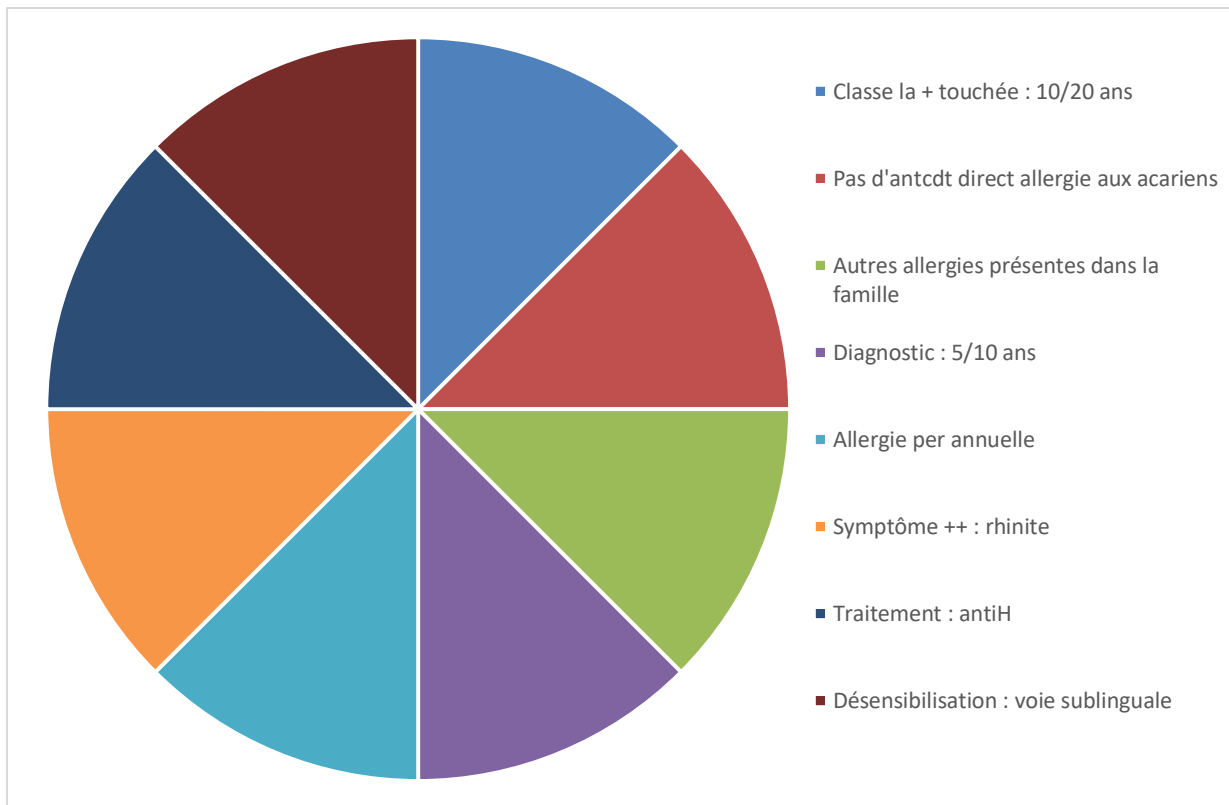


Figure 63 : Synthèse

Nous pouvons donc en conclure, selon les résultats obtenus aux questionnaires que la classe d'âge la plus touchée par une allergie aux acariens sont les 10/20 ans. Il n'y a pas d'antécédent direct d'allergie aux acariens mais d'autres allergies sont présentes dans la même famille. Le diagnostic est réalisé en majorité entre 5 et 10 ans. L'allergie aux acariens est une allergie per annuelle. Le symptôme le plus récurrent est la rhinite allergique et le traitement de fond est la prise d'un antihistaminique. La désensibilisation se fait par la voie sublinguale pendant au moins 3 ans.

## Conclusion

---

L'allergie correspond à une réaction anormale, exagérée et spécifique du système immunitaire lors d'un contact répété avec un allergène. Les acariens retrouvés dans la poussière de maison sont responsables de multiples symptômes (rhinite, conjonctivite, asthme, eczéma) principalement lors de leur inhalation. En effet, ces symptômes évoluant avec le temps sont gênants, et ont un impact négatif sur le quotidien des individus concernés. D'où l'importance des moyens de prévention qui permettent d'éviter les symptômes liés à l'exposition aux allergènes chez les patients diagnostiqués allergiques. La cible prioritaire est la chambre où le patient passe en moyenne 8h par jour. Il est recommandé d'aérer quotidiennement pendant au moins 15 min et de changer la literie une fois par semaine. C'est un réel problème de santé publique qui affecte une part de plus en plus importante de la population mondiale, adultes et enfants compris, avec notamment une recrudescence des enfants touchés, comme nous l'avons vu précédemment dans les différents questionnaires. De plus, la plupart des patients diagnostiqués allergiques aux acariens développent au fil des années d'autres allergies : allergies aux pollens, graminées, phanères des chiens ou des chats.

Le pharmacien d'officine doit accompagner chaque délivrance de médicaments de conseils associés, en insistant sur l'importance des différentes mesures d'éviction qui permettent de diminuer la fréquence et l'intensité des symptômes. Les différentes classes pharmacologiques de médicaments disponibles ne sont que symptomatiques, et le seul traitement curatif de l'allergie IgE-médiée est l'immunothérapie spécifique. Elle permet de réduire ou de supprimer les manifestations cliniques et le recours aux traitements symptomatiques. Cependant, ce traitement est long et contraignant et ne s'adresse qu'aux patients motivés et éduqués. De plus, les conditions de remboursement de ces méthodes de désensibilisation ont évolué avec une part à charge pour le patient élevée. Les études cliniques sont attendues d'ici 5 ans afin de réévaluer les conditions de remboursement.

La prise en charge de l'allergie aux acariens de la poussière de maison par les médecines alternatives telles que l'homéopathie ou l'aromathérapie peuvent faire l'objet de demandes au comptoir. L'association des souches Histaminum en 7CH et Poumon-Histamine en 9CH se révèle efficace à la posologie de 5 granules trois fois par jour. Tandis que l'huile essentielle de camomille romaine par voie orale, sur un support neutre permet de diminuer l'intensité des symptômes pendant la période où le patient se sent le plus gêné.

## Références bibliographiques

---

- (1) Bessot, J.-C., et Pauli. G « Les acariens domestiques et leurs allergènes. Biologie et écologie des acariens ». *Revue des Maladies Respiratoires*. (2011): 28 227-239
- (2) Dutau, Guy. Allergologie. 2ème édition. Masson, 2006.
- (3) Dutau Guy, Le Dictionnaire des Allergènes. 4ème édition. Editions médicales, 2004.
- (4) Moulinier, Claude. Parasitologie et mycologies médicales. Editions Médicales Internationales., 2003.
- (5) Bessot J-C, Metz-Favre C., De Blay F., Pauli G. « Acariens de stockage et acariens pyroglyphides : ressemblances, différences et conséquences pratiques » *Revue Française d'Allergologie* (2011):51 607-621
- (6) David, Professeur Bernard. « Les allergènes : mythe ou réalité », Institut Pasteur. (2017) p.15 consultable sur <https://hal-pasteur.archives-ouvertes.fr/pasteur-01556765/document>
- (7) Bessot J-C., Pauli. G., « Les acariens : biologie, écologie et actualités des allergènes moléculaires » *Revue Française d'Allergologie* (2013):53 45-58
- (8) Tonnel A-B « Les acariens et allergies ». *Revue Française d'Allergologie*.(2015) :55 115-117
- (9) « Humidité relative Marseille - Valeurs mesurées 06.2018 intervalle: 24 semaines | Provence-Alpes- Côte d'Azur Temps passé ». Consulté le 14 juin 2018. <https://www.wofrance.fr/weather/maps/city>.
- (10) Bouton C., Ducommun J., « Allergie aux acariens : mythes et réalités ». *Revue Médicale Suisse*. (2009) :5 832-836
- (11) Bérard F., Abuaf N., Bienvenu J., Chollet-Martin S., Nicolas JF., Vitte J., « Physiopathologie de l'hypersensibilité Immédiate » <http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page8013.2.hypersensibilite0301-imme0301diat.pdf>
- (12) David, B., « Histoire de l'anaphylaxie et de l'allergie », 2016 <https://hal-pasteur.archives-ouvertes.fr/pasteur-01348191/document>
- (13) Tonnel, A.-B. « Histoire et allergie » *Revue Française d'Allergologie*. (2014):54 170-172.
- (14) Owen J., Punt J., Stranford S., Immunologie, Le cours de Janis Kuby, Dunod., 2013
- (15) Collège des enseignants d'immunologie, Immunopathologie, Elsevier Masson., 2015
- (16) Galeotti, C., Stephen-Victor E, Sharma M., Kaveri SV., et Bayry. J., « Orientation de la réponse immune par les basophiles ». *Revue Française d'Allergologie* (2016):56 117-119.
- (17) Devouassoux, G. « Le polynucléaire basophile, clé de la réaction allergique », *Revue des Maladies Respiratoires* (2000)

- (18) Chollet-Martin, S., De Chaisemartin L., Granger V., et Nicaise-Roland P., « Actualités en allergologie : nouveaux acteurs dans les mécanismes immunologiques ». *Revue Française d'Allergologie* (2015) :55 200-201. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2015.01.027>.
- (19) Halbwachs-Mecarelli, L. « Neutrophiles dans l'hypersensibilité ». *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* (2005) :45 68-73. <https://doi.org/10.1016/j.allerg.2004.10.014>.
- (20) Blank U., et Vitte J., « Les médiateurs du mastocyte ». *Revue Française d'Allergologie* (2015): 55 31-38. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2014.10.002>
- (21) Saleh R. « Thèse : Mise en évidence de nouvelles lignées mastocytaires humaines exprimant un récepteur aux IgE fonctionnel et différents types de récepteurs KIT, utilisées comme modèles d'étude de l'allergie et des mastocytoses »(2014), université Paris Sud
- (22) Vitte J., Claver J. et Blank U. « La dégranulation mastocytaire : état des connaissances ». *Revue Française d'Allergologie*. (2012):52 340-344. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2012.04.001>.
- (23) Ponvert, C, Jacquier JP., « Mécanismes de la réaction allergique du type immédiat : les connaissances indispensables ». *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* (2003):43 327-329. [https://doi.org/10.1016/S0335-7457\(03\)00086-8](https://doi.org/10.1016/S0335-7457(03)00086-8).
- (24) Deslee, G., Hammad H., Rataczak C., Just N., Tillie-Leblond I., Lebargy F., Pestel J., et Tonnel A-B. « Implication des cellules dendritiques en pathologie respiratoire allergique ». *Revue des Maladies Respiratoires* (2004):21 549-555. [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(04\)71359-5](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(04)71359-5).
- (25) De Franco A., Robertson M., Locksley R., Immunité, La réponse immunitaire dans les maladies infectieuses et inflammatoires. De Boeck., 2009. p.303 à 309
- (26) « Traitement naturel des allergies par les plantes médicinales ». [www.phyto-soins.com](http://www.phyto-soins.com). Consulté le 2 août 2018. <http://www.phyto-soins.com/content/12-allergie>.
- (27) Fédération Française d'Allergologie. Le Grand Livre des Allergies. Eyrolles., 2014.
- (28) Plard C., Fanello S., Paré F., Racineux J-L., et Drouet M., « Épidémiologie de la plainte allergique en médecine générale ». *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* (2008):48 476-486. <https://doi.org/10.1016/j.allerg.2008.06.011>.
- (29) « Etude ISAAC ». Consulté le 5 août 2018. [https://epar.iplesp.upmc.fr/site\\_epar/index.php/2014-05-16-13-41-18/etude-isaac](https://epar.iplesp.upmc.fr/site_epar/index.php/2014-05-16-13-41-18/etude-isaac)
- (30) Annesi-Maesano I., Epidémiologie et Biostatistique, Etude ISAAC France, Inserm
- (31) O'Hehir R., T. Holgate S., Sheikh A., Allergologie, Le Middleton. Elsevier Masson., 2018.
- (32) « European Community Respiratory Health Survey », Consulté le 6 août 2018. <http://www.ecrhs.org/Default.htm>

- (33) Tsicopoulos, A., Ait Yahia S., et Ying C., « Pollution extérieure et allergie : le couple infernal ». *Revue Française d'Allergologie* (2009):49 133-136. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2009.01.043>.
- (34) Annesi-Maesano, I., Caillaud D., Lavaud F., Moreau D., Le Moullec Y., Taytard A., Pauli G., et Charpin D., « Exposition aux particules atmosphériques fines et développement des maladies allergiques de l'enfant. Résultats épidémiologiques issus de l'étude des six villes (ISAAC-2 France) ». *Archives de Pédiatrie* (2009):16 299-305. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2008.12.004>.
- (35) Dutau, G., et Lavaud F., « Est-ce que l'allaitement maternel confère une protection contre l'allergie ? » *Revue Française d'Allergologie* (2012):52 471-473. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2012.09.002>.
- (36) Macchiaverni, P., Rekima A., Tulic MK., et Verhasselt V., « L'allaitement maternel peut-il prévenir les maladies allergiques par l'induction de tolérance orale ? » *Revue Française d'Allergologie* (2012):52 489-495. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2012.08.002>.
- (37) Jabri, H., El Khattabi W., Aichane A., Afif H., et Bouayad Z., « Profil allergique de la rhinite allergique sévère ». *Revue Française d'Allergologie* (2014):54 4-7. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2013.09.003>.
- (38) Magnan A., Didier A., et Magar Y., « Rhinite allergique, une symptomatologie handicapante malgré les traitements actuellement disponibles ». *Revue Française d'Allergologie* (2016):56 420-25. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2015.10.009>.
- (39) Bousquet JP., Van Cauwenberge P., Khaltaev N., « Prise en charge de la rhinite allergique et son impact sur l'asthme, Guide de Poche ARIA, 2001
- (40) Braun J-J., Devillier P., Wallaert B., Rancé F., Jankowski R., Acquaviva J-L., Beley G., Demoly P., « Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et physiopathologie exclues) ». *Revue des Maladies Respiratoires*, (2010) :27 80-102
- (41) Miguères, M., Dakhil J., Delageneste R., Schwartz C., Pech-Ormières C., Petit Lévy I., Pujazon MC., « Profils de sensibilisation cutanée aux pneumallergènes des patients consultant pour allergie respiratoire ». *Revue des Maladies Respiratoires* (2009):26 514-520. [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(09\)74670-4](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(09)74670-4).
- (42) El Yamani M., « Asthme, allergies et maladies respiratoires », Afsset, janvier 2006
- (43) Demoly, P., Serrano E., Didier A., Bousquet PJ., et Mesbah K., « Écoute et compréhension des patients atteints de rhinite allergique en France : observatoire OPERA ». *Revue Française d'Allergologie* (2015):55 347-355. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2015.04.001>.
- (44) Casset, A., et Braun JJ., « Relation entre allergènes de l'environnement intérieur, sensibilisation et symptômes de rhinite et asthme allergiques ». *Revue Française d'Allergologie* (2011):51 104-110. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2010.10.001>.
- (45) Rance F., Abbal M., Didier A., « Allergies et hypersensibilités chez l'enfant et chez l'adulte : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement », *Revue Française d'Allergologie*, (2002) :42 378-401

- (46) Delmas M-C, Fuhrman C, « L'asthme en France : synthèse des données épidémiologiques descriptives », *Revue des maladies respiratoires* (2010) :27, 151-159
- (47) Dos Santos G., « Allergies, un phénomène mondial ». *Le Point*, n° 2273 (2016). 44-55
- (48) Leonardi, A., Bogacka E., Fauquert JL., Kowalski ML., Groblewska A., Jedrzejczak-Czechowicz M., Doan S., Marmouz F., Demoly P., et Delgado L. « Allergie oculaire : reconnaître et diagnostiquer les réactions d'hypersensibilité de la surface oculaire ». *Revue Française d'Allergologie* (2014): 54 377-388.  
<https://doi.org/10.1016/j.reval.2014.05.005>.
- (49) Dermato-info.fr, Comité de rédaction SFD. « Site grand public de la Société Française de Dermatologie », 31 août 2018. [http://dermato-info.fr/article/La\\_dermatite\\_atopique](http://dermato-info.fr/article/La_dermatite_atopique).
- (50) Nicolas JF., Nosbaum A., Berard F., « Comprendre la dermatite atopique », *Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*, n° 213 (2012).
- (51) « Définition de l'eczéma atopique ». La Fondation pour la Dermatite Atopique (2009).  
<https://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/eczema-atopique/definition-de-leczema-atopique>.
- (52) « Définition - Dermatite atopique ». Consulté le 31 août 2018. <https://www.dermatite-atopique.fr/article/definition>.
- (53) « La prévention en orthopédie dento-faciale ». *Dr Rollet Daniel* (blog), (2016).  
<https://selarl-dr-rollet-daniel.chirurgiens-dentistes.fr/le-prevention-en-orthopedie-dento-faciale/>.
- (54) Netgen. « Tests cutanés en allergologie : si simple en apparence ». *Revue Médicale Suisse*. Consulté le 2 septembre 2018. <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-15/30313>.
- (55) Garcia G., « Hyperéosinophilies d'origine allergique ». *La Presse Médicale* 35, (2006): 135-143. [https://doi.org/10.1016/S0755-4982\(06\)74536-5](https://doi.org/10.1016/S0755-4982(06)74536-5).
- (56) Haute Autorité de Santé, « Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques », 2005
- (57) Pauli G., Scheinmann P., Tunon de Lara J-M., Demoly P., Tonnel A-B., « Quand et comment faire une enquête allergologique ? » *Revue des Maladies Respiratoires* (2007) :24 15-26
- (58) Blay F., Casel S., Colas F., Spirlet F., et Pauli G., « Eviction des pneumallergènes de l'environnement domestique », *Revue des maladies respiratoires* (2000) :17 29-35
- (59) Martnot JB., Mercenier C., « Mesures\_d'eviction.pdf ». Consulté le 5 septembre 2018.  
[http://www.cmsenamur.be/files/files/mesures\\_d\\_eviction.pdf](http://www.cmsenamur.be/files/files/mesures_d_eviction.pdf).
- (60) Galera C., Demoly P., « Stratégies thérapeutiques dans l'allergie aux acariens ». *Revue Française d'Allergologie* (2013):53 59-64. [https://doi.org/10.1016/S1877-0320\(13\)70050-2](https://doi.org/10.1016/S1877-0320(13)70050-2).

- (61) « Les traitements acaricides : la lutte contre les acariens est-elle un leurre? »,2009. [http://leparticulier.lefigaro.fr/jcms/c\\_51737/les-traitements-acaricides-la-lutte-contre-les-acariens-est-elle-un-leurre](http://leparticulier.lefigaro.fr/jcms/c_51737/les-traitements-acaricides-la-lutte-contre-les-acariens-est-elle-un-leurre).
- (62) Stamane A-S., « Allergies respiratoires, les traitements à la loupe », *Que Choisir Santé*, 2017 :115 4-7
- (63) Devillier, P., Bousquet J., Bossé I., De Blay F., Magar Y., Magnan A., et Serrano E., « Rhinite allergique: Dymista®, une alternative thérapeutique ». *Revue Française d'Allergologie* (2016):56 462-470. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2016.06.002>.
- (64) « Accueil - VIDAL eVIDAL ». Consulté le 1 octobre 2018. <https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/>.
- (65) « Accueil - Base de données publique des médicaments ». Consulté le 1 octobre 2018. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>.
- (66) Global Initiative for Asthma, Guide de Poche pour le Traitement et la Prévention de l'Asthme, 2016 . Consulté le 2 Octobre 2018. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/09/WMS-French-Pocket-Guide-GINA-2016.pdf>
- (67) Haute Autorité de Santé, « Quelle place pour les associations fixes corticoïde/bêta-2 mimétique longue durée d'action dans le traitement de fond de l'asthme persistant ? » 2015. Consulté le 2 Octobre 2018. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/bum\\_asthme\\_v3\\_2015-03-02\\_12-36-4\\_112.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/bum_asthme_v3_2015-03-02_12-36-4_112.pdf)
- (68) Tillie-Leblond I.,Tonnel A-B., « Corticoïdes et asthme : mécanismes d'action et phénomènes de corticorésistance » *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*(1999);185-189.
- (69) Janssens J-P.,Rochat S.,« Effets secondaires systémiques et oropharyngés des corticostéroïdes inhalés », *Revue Médicale Suisse*, (2012):8 2219-2223
- (70) Bellecoste V., Devouassoux G., et Pacheco Y. « Place du montelukast dans le traitement de l'asthme persistant léger à modéré ». *Revue des Maladies Respiratoires* (2011): 28 706-729. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2010.12.008>.
- (71) « Les effets indésirables psychiatriques du montélukast »| Univadis. Consulté le 4 octobre 2018. <https://www.univadis.fr/viewarticle/les-effets-indesirables-psychiatriques-du-montelukast-561319>
- (72) « La théophylline a un effet anti-inflammatoire bronchique. Allergique.org - Actualités des allergies ». Consulté le 4 octobre 2018. <http://www.allergique.org/article94.html>.
- (73) Pradère, P., Garcia G., Humbert M., Aubier M., et Taillé C. « Omalizumab : qu'avons-nous appris après 10ans d'utilisation ? » *Revue des Maladies Respiratoires* (2016):33 117-127. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2015.07.008>.

- (74) Helleboid, L. « Conduite à tenir : conjonctivites et kératoconjonctivites allergiques Treatment of allergic conjunctivitis and keratoconjunctivitis summary ». *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* (2004):44 71-75. [https://doi.org/10.1016/S0335-7457\(03\)00308-3](https://doi.org/10.1016/S0335-7457(03)00308-3).
- (75) Netgen. « Allergo-immunologie ». *Revue Médicale Suisse*. Consulté le 7 octobre 2018. <https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-186/Allergo-immunologie>.
- (76) « Conférence de consensus : Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant ». *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 45, n° 4 (juin 2005): 335-346. <https://doi.org/10.1016/j.allerg.2005.01.009>.
- (77) Nicolas JF., Nosbaum A., Service d'Allergologie et Immunologie Clinique Centre Hospitalier Lyon Sud, « Traitement de la dermatite atopique », Validation 20/06/2018 – Consulté le 8 octobre 2018. [http://allergo.lyon.inserm.fr/fiches\\_patientes/Fiche9.pdf](http://allergo.lyon.inserm.fr/fiches_patientes/Fiche9.pdf).
- (78) Netgen. « Traitement de la dermatite atopique : approche pratique ». *Revue Médicale Suisse*. Consulté le 8 octobre 2018. <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-7/30212>.
- (79) Lebrun-Vignes B., Chosidow O., « Dermocorticoïdes », EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Dermatologie, 98-900-A-10, 2011 Consulté le 9 Octobre 2018 [http://allergo.lyon.inserm.fr/dermatologie/19.2\\_Corticoides\\_locaux.pdf](http://allergo.lyon.inserm.fr/dermatologie/19.2_Corticoides_locaux.pdf)
- (80) Hello M., Aubert H., Bernier C., Néel A. et Barbarot S. « Dermatite atopique de l'adulte ». *La Revue de Médecine Interne* (2016):37 91-99. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.10.345>.
- (81) Demoly P., Calderon M., « Efficacité de l'immunothérapie allergénique dans l'allergie aux acariens : focus sur les faits marquants ». *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* (2013):26 294-296. <https://doi.org/10.1016/j.jpp.2013.07.001>.
- (82) Van Overtvelt, L., Batard T., Fadel R., et Moingeon P., « Mécanismes immunologiques de l'immunothérapie sublinguale spécifique des allergènes ». *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* (2006):46 713-20. <https://doi.org/10.1016/j.allerg.2006.10.006>.
- (83) Amat, F., Bourgoïn-Heck M., Tallon P., Paluel-Marmont C., Lambert N., et Just. J., « Épidémiologie des effets secondaires de l'immunothérapie allergénique ». *Revue Française d'Allergologie* (2018):58 215-17. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2018.02.185>.
- (84) Staloral France, « Fiche d'information destinée à être délivrée avec les préparations d'allergènes », février 2018 [http://www.stallergenesgreer.fr/sites/default/files/pdf/staloral\\_france\\_not\\_020-18-clean\\_validee20180214.pdf](http://www.stallergenesgreer.fr/sites/default/files/pdf/staloral_france_not_020-18-clean_validee20180214.pdf)
- (85) Dutau, G. « Allergie aux acariens domestiques : du diagnostic à la prise en charge ». *Revue Française d'Allergologie* (2014):54 544-553. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2014.10.003>.



- (86) Avis de la Commission de Transparence de la HAS, « Extrait allergénique standardisé d'acariens *Dermatophagoïdes pteronyssinus* et *Dermatophagoïdes farinae*, Acarizax® lyophilisat oral » 22 février 2017
- (87) « APSI : baisse du taux de remboursement à 30 % pour les formes sublinguales, déremboursement des formes injectables - Actualités - VIDAL eVIDAL ». Consulté le 16 décembre 2018. [https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/actualites/details/22730-apsi\\_baisse\\_du\\_taux\\_de\\_remboursement\\_a\\_30\\_pour\\_les\\_formes\\_sublinguales\\_deremboursement\\_des\\_formes\\_injectables.html](https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/actualites/details/22730-apsi_baisse_du_taux_de_remboursement_a_30_pour_les_formes_sublinguales_deremboursement_des_formes_injectables.html).
- (88) « ACARIZAX lyophilisat oral : premier médicament à base d'extrait allergénique standardisé d'acariens - Actualités - VIDAL eVIDAL ». Consulté le 16 décembre 2018. [https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/actualites/details/22577-acarizax\\_lyophilisat\\_oral\\_premier\\_medicament\\_a\\_base\\_d\\_extrait\\_allergenique\\_standardise\\_d\\_acariens.html](https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/actualites/details/22577-acarizax_lyophilisat_oral_premier_medicament_a_base_d_extrait_allergenique_standardise_d_acariens.html).

Annexe 1.

**Questionnaire allergie aux acariens de la poussière de maison**

Sexe :  M  F

Date du jour : ...../...../.....

Age : .....

1- Y a-t-il des antécédents dans votre famille d'allergie aux acariens ?  Oui  Non

Si oui  un seul des deux parents  
ou  les deux

2- Est-ce que d'autres allergies sont présentes dans votre famille ?  Oui  Non

Si oui lesquelles

.....

3- A quel âge votre allergie a-t-elle été diagnostiquée ? .....

4- Habitez-vous en milieu  urbain  rural ?  
 dans un appartement  dans une maison ?

5- A quelle période de l'année ressentez-vous une gêne aux acariens ? .....

6- Quels sont vos symptômes ?  rhinite  eczéma  
 conjonctivite  
 asthme

7- Quels sont vos traitements ? .....

8- Ressentez-vous une amélioration depuis la prise de ce traitement  Oui  
voir la disparition totale de vos symptômes?  Non

9- Avez-vous subi une désensibilisation par voie sublinguale ?  Oui  Non

Si oui, pendant combien de temps et à quel âge l'avez-vous commencé ? .....

Vos symptômes ont-ils disparu ?  Oui  Non

10- Avez-vous subi une désensibilisation par voie sous-cutanée ?  Oui  Non

Si oui, pendant combien de temps et à quel âge l'avez-vous commencé ? .....

Vos symptômes ont-ils disparu ?  Oui  Non

## Serment De Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- 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 l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

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

## **Le rôle du pharmacien d'officine dans l'allergie aux acariens de la poussière de maison**

---

La prévalence de l'allergie aux acariens est en constante augmentation en France et plus globalement au niveau mondial. Les facteurs environnementaux et les modifications des habitudes de vie ont un impact considérable sur ce changement. Ce travail décrit les généralités relatives aux acariens et au mécanisme immunologique de cette allergie IgE dépendante. Il présente ensuite les symptômes cliniques ainsi que les stratégies thérapeutiques existantes pour lutter contre ces symptômes avec notamment le seul traitement curatif existant : la désensibilisation. Grâce aux réponses de 50 patients à des questionnaires déposés dans un cabinet d'allergologie, une analyse a pu être effectuée.

---

Mots-clés : allergie, acariens, désensibilisation

## **The role of the pharmacist in the treatment of house dust mite allergy**

---

Nowadays, the prevalence of house dust mite allergy is constantly increasing in France and worldwide. Environmental factors and the modifications of lifestyle have had a considerable impact on this aggravation. This work reviews general information concerning house dust mites and the immunological mechanism of IgE-mediated allergy. The following sections describe the clinical symptoms along with the therapeutic strategies to counteract them focusing on the only existing treatment : desensitization. The final section analyzes the answers of 50 patients to questionnaires provided by an allergist's office.

---

Keywords : allergy, house dust mites, desensitization

