

Année : 2022

Thèse N : 30

ALLERGIE AUX ACARIENS DE MAISON : DE LA PHYSIOPATHOLOGIE AUX TRAITEMENTS.

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2022

PAR

Ali BENNIS

Né le 13-03-1997 à Rabat

Pour l'Obtention du diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Allergie aux acariens, test de piqure cutanée, immunothérapie.

Membres du Jury :

M. Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Président

M. Yassir BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Rapporteur

M. Mustapha BOUATIA

Professeur de Chimie Analytique

Membre

M. Hicham SOUHI

Professeur de Pneumologie

Membre

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي هَدَانَا لِهَذَا
وَمَا كُنَّا لِنَهْتَدِيَ لَوْلَا أَنْ هَدَانَا اللَّهُ﴾

صدق الله العظيم



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

*Enseignant militaire

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Mater des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale

*Enseignant militaire

Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan

Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETТАIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine

Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
 Urologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique [Direc Hôp. Des Enfants Rabat](#)
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie - [Dirr Hôp. Univ. Inter \(Cheikh Khalifa\)](#)
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
[V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie

*Enseignant militaire

Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah

Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

*Enseignant militaire

Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Avachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Direc Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation

*Enseignant militaire

Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual*
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*

Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne

*Enseignant militaire

Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha*
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir

Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne **Directeur ERSSM**
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique

Pharmacologie

*Enseignant militaire

Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOR Mourad	Anesthésie-Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie-Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERREGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie

*Enseignant militaire

Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss*
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale*
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JEAIDI Anass*
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. MAKRAM Sanaa*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
 Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
 Pr. BEKKALI Hicham*
 Pr. BENAZZOU Salma
 Pr. BOUABDELLAH Mounya
 Pr. BOUCHRIK Mourad*
 Pr. DERRAJI Soufiane*
 Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
 Pr. EL MARJANY Mohammed*
 Pr. FEJJAL Nawfal
 Pr. JAHIDI Mohamed*
 Pr. LAKHAL Zouhair*
 Pr. OUDGHIRI NEZHA
 Pr. RAMI Mohamed
 Pr. SABIR Maria

Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Biochimie-Chimie
 Parasitologie
 Pharmacie Clinique
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie Réparatrice et Plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie

*Enseignant militaire

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine

Pr. EL ASRI Fouad*

Pr. ERRAMI Nouredine*

Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*

Pr. ASFALOU Ilyasse*

Pr. BOUAITI El Arbi*

Pr. BOUTAYEB Saber

Pr. EL GHISSASSI Ibrahim

Pr. HAFIDI Jawad

Pr. MAJBAR Mohammed Anas

Pr. OURAINI Saloua*

Pr. RAZINE Rachid

Pr. SOUADKA Amine

Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa

Pr. BENTALHA Aziza

Pr. EL AHMADI Brahim

Pr. EL HARRECH Youness*

Pr. EL KACEMI Hanan

Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

Pr. FATIHI Jamal*

Pr. GHANNAM Abdel-Ilah

Pr. JROUNDI Imane

Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil

Pr. TADILI Sidi Jawad

Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina

Pr. SOULY Karim

Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*

Pr. ACHBOUK Abdelhafid*

Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid

Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*

Pr. BASSIR RIDA ALLAH

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie

Rhumatologie

Chirurgie Générale

Ophtalmologie

O.R.L

O.R.L

Microbiologie

Cardiologie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Oncologie Médicale

Oncologie Médicale

Anatomie

Chirurgie Générale

O.R.L

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Chirurgie Générale

Immunologie

Médecine interne

Anesthésie-Réanimation

Anesthésie-Réanimation

Urologie

Radiothérapie

Radiothérapie

Médecine Interne

Anesthésie-Réanimation

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Radiologie

Anesthésie-Réanimation

Oncologie Médicale

Anatomie

Microbiologie

Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie

Chirurgie réparatrice et plastique

Radiothérapie

Gynécologie-Obstétrique

Anatomie

*Enseignant militaire

Pr. BOUATTAR TARIK
 Pr. BOUFETTAL MONSEF
 Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
 Pr. BOUZELMAT HICHAM*
 Pr. BOUKHRIS JALAL*
 Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
 Pr. CHAHDI HAFSA*
 Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
 Pr. DAMIRI AMAL*
 Pr. DOGHMI NAWFAL*
 Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
 Pr. EL ANNAZ HICHAM*
 Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
 Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
 Pr. EL KAOUI HAKIM*
 Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
 Pr. EN-NAFAA ISSAM*
 Pr. HAMAMA JALAL*
 Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
 Pr. HJIRA NAOUFAL*
 Pr. JIRA MOHAMED*
 Pr. JNIE NE ASMAA
 Pr. LARAQUI HICHAM*
 Pr. MAHFOUD TARIK*
 Pr. MEZIANE MOHAMMED*
 Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
 Pr. MOUZARI YASSINE*
 Pr. NAOUI HAFIDA*
 Pr. OBTEL MAJDOULINE
 Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
 Pr. SAOUAB RACHIDA*
 Pr. SBITTI YASSIR*
 Pr. ZADDOUG OMAR*
 Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
 Anatomie
 Chirurgie-Générale
 Cardiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Traumatologie-Orthopédie
 Anatomie pathologique
 Neuro-chirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-Réanimation
 Pharmacie-Galénique
 Virologie
 Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine interne
 Physiologie
 Chirurgie-Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie-Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation

2- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naïma	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques

*Enseignant militaire

Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR

*Enseignant militaire



Dédicaces

À mon cher père, Mohamed Rachid Bennis,

Je te dédie ce travail en premier lieu

*Je ne peux qu'admirer la force avec laquelle tu as affronté
différentes épreuves que la vie a pu mettre sur ton chemin*

*Je te remercie pour ton éducation, ton orientation, pour tes
sacrifices, pour avoir su répondre à mes questions lorsque j'en ai
eu besoin, pour m'avoir permis de voir le monde avec plus de
sagesse, tes conseils seront toujours les plus précieux pour moi et
tes avis seront toujours sollicités.*

*J'espère que j'ai été à la hauteur de tes attentes et que je
continuerai à l'être par le futur.*

*Qu'Allah tout Puissant te protège, te procure une longue vie en
bonne santé, et pleine de bonheur et prospérité.*



À ma chère mère Farida El Alami, je te dédie ce travail.

*Je ne pourrais jamais te remercier assez pour tout ce que tu as
fait et ce que tu as été prête à faire pour moi,*

*Objectivement et subjectivement, je n'ai jamais vu un être
humain aussi capable de se sacrifier pour les autres et surtout
pour ses enfants, son mari, et sa famille.*

*Je n'ai jamais été seul face à mes doutes, je me suis toujours senti
accompagné.*

*Jamais je n'ai eu de doute que j'ai partagé avec toi, sans que je
sente très manifestement que leur poids est aussi soulevé par tes
épaules, et je me sens paradoxalement reconnaissant et coupable
que tu aies à les endurer avec moi.*

*Je te remercie pour m'avoir permis de connaître ce qu'est l'amour
inconditionnel d'une mère, et rien que pour cela, je ne serais
jamais assez reconnaissant.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver, te récompenser et
t'accorder longue vie, santé et bonheur.*



À mon frère et mes sœurs,

Je vous remercie pour m'avoir permis de connaître la valeur de la fraternité, l'entraide qui passe par le sang dépasse toutes les autres.

Imane Bennis, merci d'avoir toujours pris soin de moi depuis tout petit, ton aptitude à soutenir tes frères et ta sœur me marquera toujours.

Insaf Bennis, je sais bien que tu penses souvent à moi, je ne doute jamais de ta volonté sincère de toujours vouloir le meilleur pour ta famille.

Mohamed Khalil Bennis, tu es toujours prêt à m'accompagner, m'aider faire de moi une meilleure personne, et pour cela je te remercie infiniment, et aussi d'avoir partagé tes expériences de vie en vue de me permettre d'apprendre à travers elles.

À travers vous je remercie mes beau frères, Abid Ziadi, Saad Lalami, et Maria Benbouzid, sachez que vous êtes chers pour moi et votre compagnie est très précieuse et marquante.



À ma grand-mère maternelle

Ta sagesse s'exprime quotidiennement à travers tes mots et tes actes, et lorsque celle-ci le fait, je ne peux que garder le silence en essayant d'assimiler tes leçons de vie que tu essayes de transmettre parfois si subtilement. Ton amour pour ta famille et tes petits enfants se manifeste à chaque moment et celui-ci possède la même intensité que celui que nous éprouvons à ton égard.

À la mémoire de mes grands-parents paternels et mon grand-père maternel,

J'aurais tant voulu passer plus de temps avec vous, votre croyance, vos valeurs et principes de vie sont pour moi un idéal à atteindre, combien de choses j'aurais voulu apprendre à travers votre manière de vivre, simple, pleine de contentement et de conviction, de patience et d'assurance.



*Pour mes neveux et mes nièces, Rhita Ziadi, Mariah Ziadi, Badr
Lalami, Yassine Lalami, Sidi Mohammed Bennis,*

*Je suis reconnaissant que vous soyez dans ma vie, votre innocence,
créativité, et joie de vivre me laisse voir la vie sous un angle plus
enthousiaste et plein d'allégresse.*

*Combien j'ai appris en vous regardant grandir, des petits anges
innocents qui évoluent tellement rapidement, j'espère que vous
lirez dans le futur ces mots que je vous adresse et qu'ils vous
atteindront avec la même ardeur et pureté qu'avec lesquelles je
les écris.*



À ma grande famille maternelle et paternelle,

*Si vous saviez à quel point vous êtes important à mes yeux,
tellement j'ai appris grâce à vos conseils et votre expérience que
j'admire profondément.*

*Et sachez combien j'apprécie les moments passés ensemble, des
moments pleins d'euphorie et d'hilarité.*

Pour ceci je vous suis reconnaissant.



À mes chers amis,

Les moments passés à vos côtés resteront toujours dans ma mémoire, nous avons passé des moments de pure euphorie, des fous rires, mais nous avons aussi partagé des moments difficiles ensemble, qui sont passés beaucoup plus facilement en ayant des personnes comme vous sur qui compter, et j'essayerais de faire mon mieux pour faire durer ces relations le plus longtemps en espérant que notre amitié ne soit que plus forte malgré une potentielle distance physique que la vie pourra mettre entre nous.



*À toutes les personnes qui possèdent une place inestimable
dans mon cœur,*

*Touria Harrizi, Houyam Hardizi, Aicha Zahi, Amina El Alami,
vous qui m'avez toujours soutenu, sachez que votre valeur est
inestimable et que votre appréciation ne fait que grandir de jour
en jour à mes yeux, ces quelques mots ne peuvent résumer à quel
point j'apprécie votre personne et la respecte sincèrement du fond
de mon être.*



A decorative rectangular frame with a blue outline and inward-curving corners. Two blue ribbons are tied around the frame, one on the left and one on the right, with their ends extending outwards.

Remerciements

À notre maître et président de jury
Monsieur le professeur Jaouad EL HARTI
Professeur de chimie thérapeutique

*C'est avec amabilité et gentillesse que vous avez accepté de
présider le jury de cette thèse. C'est un honneur que vous nous
faites pour l'intérêt porté à ce travail. Votre aménité et
bienfaisance ne peuvent que marquer toutes les personnes vous
ayant côtoyé.*

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.



À notre maître et rapporteur de thèse
Professeur Yassir BOUSLIMAN
Professeur de toxicologie

Merci pour la qualité de votre encadrement, pour votre grande disponibilité, et pour votre aide dans la réalisation de ce travail.

J'ai eu la chance et le grand plaisir de travailler sous votre direction, j'ai trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui m'a reçu en toute circonstances avec sympathie. Votre sérieux, votre rigueur de travail, votre dévouement, sincérité et ardeur pour la recherche du savoir ainsi que vos qualités humaines et professionnelles nous servent d'exemple.

Veuillez accepter, cher Maître, mes sincères remerciements avec toute la reconnaissance et l'appréciation que je vous témoigne.



*À notre maître et juge de thèse,
Professeur Mustapha BOUATIA
Professeur de chimie analytique et de Bromatologie*

*Nous sommes très honorés par votre présence. Je saisis cette
occasion pour vous exprimer notre engouement envers vous.
Votre amabilité, bienveillance et gentillesse nous a toujours
marqué.*

*Veillez trouver dans ce manuscrit nos sentiments d'estime
et de reconnaissance.*



*Au cher professeur et juge de thèse,
Professeur Hicham SOUHI
Professeur de pneumologie*

*Je vous remercie pour votre accueil chaleureux et la
spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail.
Veuillez cher Maître, trouver dans ce travail mon respect
le plus profond et mon admiration.*



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Types d'hypersensibilité et d'allergies. (2)	4
Figure 2 : <i>D. farinae</i> . Le mâle mesure entre 260 µm et 360 µm à l'âge adulte. Plus imposante, la femelle atteint 400µm .(6).....	7
Figure 3 : <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> sous microscope optique (7).	7
Figure 4 : Position taxonomique des principaux acariens domestiques.	9
Figure 5 : Acarien <i>D. pteronyssinus</i> vu sous a : microscopie électronique. et b : microscopie optique. (Photo © Mission : Allergy, Inc.) (10).....	10
Figure 6 : a: Gros plan d'une patte. b: <i>D. pteronyssinus</i> marchant sur une fibre d'oreiller. (10)	10
Figure 7 : a : Bouche avec chélicères. b : Ouverture anale. (Photo © Mission : Allergy, Inc.) (10)	11
Figure 8 : Glandes supracoxales (flèches). (Photo © Mission : Allergy, Inc.) (10).....	12
Figure 9 : Vue latérale schématisée d'un acarien domestique (9)	13
Figure 10 : Acarien domestique : schématisée de l'anatomie interne. (9)	14
Figure 11 : Particules fécales vues sous un a : microscope optique. et b : un microscope électronique. (Photo © Mission : Allergy, Inc.) (10)	14
Figure 12 : Œufs vus sous a : un microscope électronique (un œuf éclos) et b : un microscope optique. (Photos © Mission : Allergy, Inc.) (10)	15
Figure 13 : a : Une larve à côté d'un adulte. b : Une nymphe à côté d'un adulte. (Photos © Mission : Allergy, Inc.) (10).....	15
Figure 14 : Rôle central des IgE chez les patients atteints de maladies allergiques des voies respiratoires. (40)	29
Figure 15 : Activation des cellules immunitaires innées par les allergènes d'acariens et libération de cytokines/chimiokines. (60)	38
Figure 16 : Renforcement potentiel de la réponse allergique par les allergènes d'acariens. L'absorption de particules d'allergènes d'acariens, la réaction allergique immédiate et la réponse inflammatoire durable sont illustrées. (77)	45

Figure 17 : Classification de rhinites allergiques selon ARIA (<i>Allergic rhinitis and its impact on asthma</i>). (101)	55
Figure 18 : Les dispositifs de test cutané étudiés (de gauche à droite) : Stallergenes Lancet, Feather Lancet, Greer Pick et Quintip (134).	67
Figure 19 : Procédures du SPT.....	68
Figure 20 : Etapes de test de piqure cutanée (137).	69
Figure 21 : Résultats d'un test de piqure cutanée mettant en évidence les réactions du contrôle négatif, de l'histamine, et des allergènes pour lesquels le patient a été testé (137).	69
Figure 22 : Images au microscope électronique à balayage de 4 tissus : A : acarien sur un tissu fin. B : image à plus haute résolution d'un tissu fin. C : tissu de coton avec de larges pores. D : matériau non tissé présentant une soudure à chaud. (202).....	90
Image 23 : réaction locale suite à une scit (229).	115
Figure 24 : Différenciation de la rhinite allergique des autres causes.	119
Figure 25 : Classification de la rhinite allergique selon ARIA.	120
Figure 26 : Sélection du traitement de la rhinite allergique par les pharmaciens.	121
Figure 27 : Différenciation de la conjonctivite allergique des autres causes et choix du traitement par le pharmacien. (263)	124
Figure 28: Approche par étapes pour le traitement de la rhinite allergique selon ARIA(263)	125

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principaux caractères des allergènes des groupes 1 à 10 des acariens pyroglyphides. (7)	20
Tableau 2 : Homologies des séquences en AA (acides aminés) des acariens pyroglyphides et des acariens de stockage. (7)	20
Tableau 3 : activation immunitaire innée identifiée ou putative par les allergènes d'acariens de poussière domestiques (25)	22
Tableau 4 : Classification des réactions d'hypersensibilité. (88).....	51
Tableau 5 : Effets suppressifs des médicaments sur les tests cutanés immédiats	66
Tableau 6 : Avantages/désavantages relatifs des tests cutanés d'allergie par piqure et intradermiques.....	72
Tableau 7 : Les polluants chimiques et leur impact sur l'allergie et l'asthme (178).....	82
Tableau 8 : Anti-Histaminiques de 2 ^{ème} génération utilisés dans le traitement de la rhinite allergique (3).	97
Tableau 9 : Corticostéroïdes intra-nasaux utilisés dans le traitement de la rhinite allergique et de l'asthme (229).....	101
Tableau 10 : Liste des corticostéroïdes oraux	103
Tableau 11 : Liste des corticostéroïdes injectables	103
Tableau 12 : Liste des corticostéroïdes topiques.....	104
Tableau 13 : Contre-indications à l'immunothérapie allergénique (246)	111
Tableau 14 : Classification clinique de la rhinite (262)	117
Tableau 15 : Questions pour obtenir les informations.	118
Tableau 16 : Circonstances où il est conseillé de consulter un médecin avant le traitement pour la rhinite allergique	122
Tableau 17 : Réponses aux questions fréquemment posées.....	127

LISTE DES ABBREVIATIONS

a-MSH: L'hormone alpha-mélanocytaire stimulante
ABPA: L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique
ADCC: Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
AGEP: acute generalized exanthematous pustulosis.
AIT: allergic immunotherapy
BCR: B-cell receptor
BHR: Bronchial hyper reactivity
CD: Cellules dendritiques
CLR : Récepteurs de la lectine de type C
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA : Cellules présentatrices d'antigènes
CTL : Lymphocytes T cytotoxiques (CTL/LTC)
DAMP: damage-associated molecular pattern
DCI: Dénomination commune internationale
DRESS syndrome: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
DTH: Delayed type hypersensitivity
ECF: Eosinophil chemotactic factor
ECP : Protéine cationique éosinophile
EDN : Neurotoxine dérivée des éosinophiles
EMBP eosinophil major basic protein
EP: Eosinophil peroxydase
EPR : Réponse de phase précoce
GM-CSF : Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor / facteur stimulant les colonies de monocytes et de granulocytes
HEPA: Filters High efficiency particulate air filters
ICAM : Intercellular adhesion molecule
IDT : le test intradermique
IFN : Interferon

IGE : Immunoglobulines E

IL : Interleukine

IMC : Immunité à médiation cellulaire

IPEX : Polyendocrinopathie entéropathie liée à l'X

ITSC : Immunothérapie sous cutanée (ITSC/SCIT)

ITSL : Immunothérapie sublinguale (ITSL/SLIT)

LFA : Lymphocyte function-associated antigen

LPR : Réponse de phase tardive (LPR)

LT : Leucotrienes

LTRA : Leukotriene receptor antagonist

MAIT: Mucosal-associated invariant T

MC: Mast cell

NCF: Neutrophil chemotactic factor

NK: Natural killers (cellules NK)

NS : Nom de spécialité

PAMP : Pathogen-associated molecular pattern

PAT : Platelet activating factor

PBMC : Peripheral blood mononuclear cells / cellules mononucléées sanguines périphériques

PG : Prostaglandine

RA : Rhinite allergique

RL : Réaction locale

RS : Réaction systémique

sIgE : Anticorps IgE spécifiques

SJS : Stevens-Johnson syndrome

SPT: Skin prick test

TCR: T-cell receptor

TEN: Toxic epidermal necrolysis;

Th cell: T helper cell

TLR : Toll like receptors

TNF : Facteur de nécrose tumorale

Treg cells : Cellules T régulatrices

VKC : Vernal keratoconjunctivitis

VRS : Virus respiratoire syncytial

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
I-DÉFINITIONS.....	3
II-ACARIENS : CARACTÉRISTIQUES ET CONDITIONS DE VIE.....	5
A-Position taxonomique des principaux acariens domestiques.....	5
1-Embranchements.....	5
2-Familles.....	6
3-Especies.....	6
B-Morphologie.....	9
C-Respiration	12
D-Cycle biologique des acariens pyroglyphides et des acariens de stockage	14
E-Ecologie.....	16
1-L'humidité.....	16
2-La température	17
3-Nourriture.....	18
F-Réservoirs des allergènes	18
G-Allergènes responsables des réactions allergiques	20
III-PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ALLERGIE RESPIRATOIRE DUE AUX	
ACARIENS DE MAISON.	23
A-Introduction.....	23
B-L'immunité adaptative.....	24
C-Réaction d'immuno-hypersensibilité dans les maladies allergiques	27
1-L'hypersensibilité médiée par les IgE	28
2-Hypersensibilité à médiation lymphocytaire T	33
3-Réactions d'hypersensibilité à médiation IgG ou IgM.....	34
D-Cellules et médiateurs dans l'allergie	35
1-Les mastocytes	35
2-Histamine	35
3-Éosinophiles.....	35

4- Neutrophiles	36
5-Cytokines	36
6-Les lymphocytes T	39
7-Anticorps.....	40
8-Lymphocytes B	40
9-Antigène	40
10-Cellules présentatrices d'antigènes (CPA)	40
11-Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).....	41
12-Macrophage.....	41
13-Les cellules dendritiques.....	41
14-Cellules épithéliales de la conjonctive	41
15-Prostaglandines	41
16-Leucotriènes	42
17-Facteur d'activation plaquettaire (PAF)	42
18-Chimiokines	42
19-Tryptase.....	42
E-L'épithélium bronchique comme source de cytokines pro-inflammatoires.....	42
IV-TYPES D'HYPERSENSIBILITÉ	46
A-Type I.....	46
B-Type II.....	47
C-Type III	48
D-Type IV	49
E-IMMUNOLOGIE.....	50
V-ACARIENS ET MALADIES ATOPIQUES.....	52
A-Asthme	52
B-Rhinite et conjonctivite	54
C-Dermatite atopique et l'urticaire	56
D-Allergie systémique par ingestion orale / Choc anaphylactique.....	57
VI-RÉACTIONS ALLERGIQUES ALIMENTAIRES CROISÉES.....	58
VII-DIAGNOSTIQUE	59

A-DIAGNOSTIC DE LA RHINITE	59
1-Antécédents.....	59
2-Rhinorrhée.....	60
3-Obstruction nasale.....	60
4-Croûtes nasales.....	60
5-Symptômes oculaires	61
6-Symptômes des voies respiratoires inférieures	61
7-Autres symptômes.....	61
8-Antécédents familiaux	61
9-Histoire sociale.....	61
10-Médicaments	61
B-EXAMENS	62
1-Évaluation visuelle.....	62
2-Rhinoscopie antérieure.....	62
3-Endoscopie nasale	63
C-INVESTIGATIONS	63
1-DIAGNOSTIC DE L'ALLERGIE IN VIVO : TESTS DE LA PEAU	63
1.1-Skin prick test (test de piqure cutanée)	63
1.1.1. Informations générales	63
1.1.2. Quand faut-il effectuer des tests cutanés ?	63
1.1.3. Médicaments susceptibles d'interférer avec les prick-tests cutanés	65
1.1.4. Extraits d'allergènes pour le SPT.....	67
1.2-Test intradermique	70
1.2.1. Indication	70
1.2.2. Contre indications.....	71
1.3-Précautions et contre-indications concernant les deux types de test cutanées.....	72
1.3.1. Effets indésirables :	72
1.3.2. Précautions :	73
1.3.3. Fréquence des tests cutanés :	73
1.3.4. Âge pour la réalisation des tests cutanés	73

2-Diagnostic in vitro de l'allergie	74
2.1-IgE sériques totales	74
2.2-Dosage des IgE spécifiques aux allergènes	75
2.3-Tests cellulaires : test d'activation des basophiles	76
3-Test de provocation aux allergènes	76
4-Tests pour l'asthme	77
5-Orientation vers un ORL	77
VIII-FACTEURS DE RISQUE DE L'ALLERGIE	77
A- Dysrégulation immunitaire	77
B- Épigénétique	79
C- Endotoxine	80
D- Variations saisonnières	81
E- Pollution	81
F- Non-respect de la médication	83
G- Stress, problèmes psychologiques et dépression	84
H-Obésité	84
I-Nutrition et flore intestinale	85
IX-MESURES DE PRÉVENTION CONTRE L'ALLERGIE AUX ACARIENS DE MAISON.....	86
A-Types d'évitement	86
B-Le processus d'évitement des acariens.....	88
1-Enveloppes de matelas et blanchissage.....	88
2-Contrôle de l'humidité.....	90
3-Épurateurs d'air	91
4-Tapis, meubles, rideaux, etc.....	91
5-Aspirateurs	92
6-Les acaricides.....	93
C-Essais contrôlés sur l'évitement des acariens	93
D-Changes qui auraient pu influencer la pertinence de l'évitement des acariens	94
1-Éducation	94

2-Changements dans le logement.....	94
X-TRAITEMENT.....	95
A-Stratégie thérapeutique	95
B-Pharmacothérapie.....	95
1-Antihistaminiques H1	95
1.1-Antihistaminiques oraux	96
1.2-Antihistaminiques à usage local	98
1.2.1. Anti-H1 intranasaux	98
1.2.2. Anti-H1 sous forme de collyres.....	99
1.2.3. Anti-H1 pour application cutanée.....	99
2-Antagonistes des récepteurs des leucotriènes	99
3.Corticostéroïdes.....	100
4-Stabilisateurs de mastocytes	104
5-Décongestionnants nasaux	105
6-Anticholinergiques nasaux.....	106
7-Irrigation nasale saline	106
8-Les bronchodilatateurs	107
9-Théophylline	108
C-L'immunothérapie allergénique (AIT)	108
1. Mécanismes de l'immunothérapie	108
2. Indications et contre-indications.....	110
2.1. Indications	110
2.2. Contre-indications	110
2.3. Considérations particulières	112
3. Voies d'administration	112
3.1. Immunothérapie sous cutanée SCIT	112
3.1.1. Localisation.....	112
3.1.2. Vaccins contre les allergènes	112
3.1.3. Les phases du traitement	112
3.1.4. Suivi de la période d'entretien	113

3.1.5.	Évaluation de l'efficacité.....	113
3.1.6.	Sécurité	113
3.2.	Immunothérapie sublinguale	114
3.2.1.	Localisation.....	114
3.2.2.	b) Vaccins contre les allergènes.....	114
3.2.3.	Les phases du traitement	114
3.2.4.	Suivi de la période de maintenance	114
3.2.5.	Évaluation de l'efficacité.....	115
3.2.6.	Sécurité	115
4.	Effets indésirables et prise en charge	115
XI-PRISE EN CHARGE À L'OFFICINE		116
A-	Reconnaître la rhinite allergique à l'officine.....	116
B-	Évaluation de la sévérité de la rhinite allergique	118
C-	Prise en charge par les pharmaciens ou orientation vers un médecin.....	120
D-	Conjonctivite.....	123
E-	Gestion de la rhinite allergique	125
XII-EDUCATION THÉRAPEUTIQUE DES PATIENTS ALLERGIQUES AUX		
ACARIENS DOMESTIQUES.....		126
.....		128
CONCLUSION.....		128
RÉSUMÉ.....		130
RÉFÉRENCES ET BIBLIOGRAPHIE.....		134

INTRODUCTION

L'allergie est la 4^e affection chronique la plus répandue dans le monde (OMS). Celle-ci est en augmentation rapide et constante depuis le siècle dernier. Cette augmentation est si rapide qu'aujourd'hui en Europe, 30% de la population serait affectée par au moins une maladie allergique. Ce pourcentage est prévu d'atteindre 50% en 2025 et d'atteindre 50% de la population mondiale en 2050 (OMS et EAACI).

Une grande partie de ces allergies sont des allergies respiratoires.

Autrefois connue sous le nom d'< allergie à la poussière de maison>, l'allergie aux acariens représente 60% de ces allergies respiratoires de par le monde. Cette allergie peut se manifester par des rhinites, des conjonctivites, des dermatites ainsi que par de l'asthme.

Il existe des disparités géographiques, c'est à dire qu'entre différents pays on trouve une grande variation de fréquence de la sensibilisation aux acariens allant de 5 à 38% (ECRHS).

L'allergie aux acariens de poussière domestique peut avoir des répercussions sur la qualité de vie des patients, et retentir sur leurs activités quotidiennes, leur sommeil, leurs relations sociales...

Dans cette thèse nous allons aborder les caractéristiques et conditions de vies de ces acariens, les mécanismes et éléments intervenants dans la cascade des réactions allergiques, les symptômes que cela peut engendrer, le diagnostic de l'allergie due à ces acariens, les facteurs de risque et mesures de prévention, les traitements, la prise en charge à l'officine, et enfin l'éducation thérapeutique concernant cette allergie.

I-DÉFINITIONS

Si le terme « d'allergie » a été initialement employé par Von Pirquet dès 1906, c'est à Coca et Cooke que l'on doit, pour la première fois en 1911, la première description de la « maladie allergique » : il s'agit d'une réaction exagérée et nocive de l'organisme, envers une substance après sensibilisation antigénique ; déterminée par certaines substances selon des modes d'introduction variés (inhalation, ingestion, contact cutané, injection). Elles sont observées dans un type de population dit « allergique ».

La définition des maladies allergiques introduit les notions d'hyper-réactivité du sujet allergique et de spécificité de l'agent de provocation ou « allergène ». Celui-ci est défini comme toute substance capable de sensibiliser l'organisme de certains individus et de déterminer lors de sa réintroduction, des manifestations pathologiques.

Le terme « d'atopie » a également été proposé par Coca et Cooke (1920) pour caractériser la prédisposition héréditaire à se sensibiliser à certaines substances de l'environnement selon un mécanisme d'hypersensibilité précoce médiée par les immunoglobulines E (IgE). Il est cependant possible de posséder un terrain atopique sans pour autant développer de réactions allergiques.

Bien que parfois l'allergie puisse ne pas dépendre uniquement de la présence d'IgE, la réaction allergique est toujours d'ordre immunologique contrairement à ce qui se passe pour les « intolérances alimentaires » et les « fausses allergies alimentaires » qui miment cliniquement les réactions allergiques mais ne répondent pas à un mécanisme immuno-allergique proprement dit.(1)

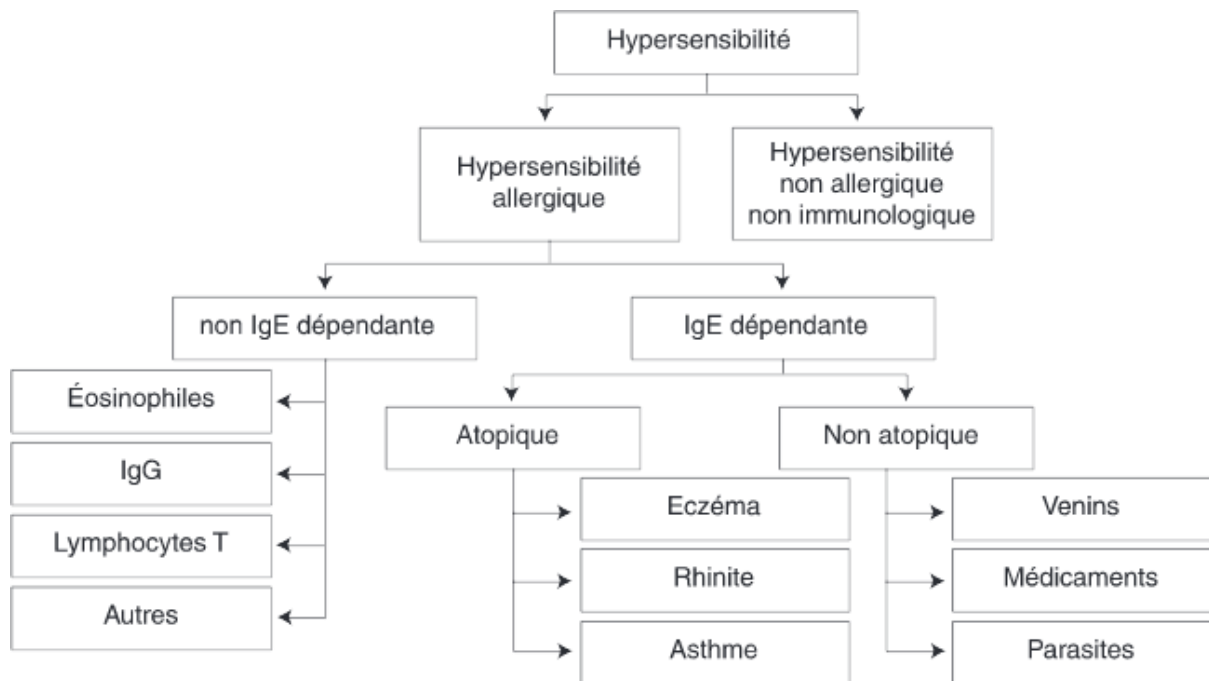


Figure 1 : Types d'hypersensibilité et d'allergies. (2)

Autres définitions :

Rhinite allergique (RA) : Maladie causée par une réponse inflammatoire à médiation IgE des muqueuses nasales après exposition à des allergènes inhalés. Les symptômes comprennent la rhinorrhée (écoulement nasal antérieur ou postérieur), la congestion nasale, les démangeaisons nasales et les éternuements.

Rhinite allergique saisonnière (RAS) : Maladie causée par une réponse inflammatoire médiée par les IgE à des aéroallergènes saisonniers. La durée de l'exposition saisonnière à ces allergènes dépend de la situation géographique et des conditions climatiques.

Rhinite allergique perannuelle (RAP) Maladie causée par une réponse inflammatoire médiée par les IgE à des aéroallergènes environnementaux présents toute l'année. Il peut s'agir d'acariens, de moisissures, d'allergènes animaux ou de certains allergènes professionnels.

Rhinite allergique intermittente : Maladie causée par une réponse inflammatoire médiée par les IgE et caractérisée par la fréquence de l'exposition ou des symptômes (<4 jours par semaine ou <4 semaines par an).

Rhinite allergique persistante : Maladie causée par une réponse inflammatoire médiée par les IgE et caractérisée par des symptômes persistants (>4 jours par semaine et >4 semaines par an).

Rhinite allergique épisodique : Maladie causée par une réponse inflammatoire médiée par les IgE qui peut se produire si un individu est en contact avec une exposition qui ne fait pas normalement partie de son environnement. (par exemple, un chat chez un ami) (3).

II-ACARIENS : CARACTÉRISTIQUES ET CONDITIONS DE VIE

A-Position taxonomique des principaux acariens domestiques

1-Embranchements

Les acariens de maison sont membres de l'embranchement des arthropodes, qui est un groupe d'invertébrés dotés d'une carapace et de pattes articulées. Cet embranchement comprend également des insectes qui sont parfois confondus avec les acariens mais qui s'en différencient aisément.

Les insectes possèdent un corps doté de segments, tandis que les acariens possèdent un corps non segmenté. Les acariens ont huit pattes, contre six seulement pour les insectes. Ils ne disposent pas d'ailes à la différence des insectes qui ont des ailes : véritables ou uniquement

vestigiales. Le métabolisme des acariens est lui aussi distinct de celui des insectes : les acariens excrètent la guanine retrouvée dans les particules fécales, qui est utilisée dans l'Acarex-test tandis que les insectes produisent de l'acide urique.

L'Acarex est un test qui permet une estimation précise de la quantité d'acariens effectivement présents, parce qu'il existe une corrélation étroite entre le comptage microscopique des acariens vivants et le résultat de ce test. (4)

Les acariens sont des arachnides (classe taxonomique) au même titre que les araignées et les scorpions. Des fois ils sont décrits comme des arachnides compacts qui ont perdu leur segmentation d'origine.

Le nombre d'espèces d'acariens environne les 500.000 qui peuvent habiter les sols, la terre, les mousses, les plantes, les arbres mais aussi les animaux et les êtres humains

2-Familles

Pyroglyphidae, Acaridae, Glycyphagidae, Echimyopodidae, sont les quatre familles majoritairement incriminées en allergie respiratoire, Cheyletidae est beaucoup moins impliquée.

La famille des Pyroglyphidae est celle à laquelle appartiennent les acariens de poussière domestique, ces derniers sont aussi nommés phanérophage : ceci est dû à leur alimentation contenant surtout des phanères humaines et d'animaux, mais aussi des squames de peau, de moisissures et de graines de pollen. (5)

3-Especies

Les espèces les plus communes lorsque l'on parle d'allergie respiratoire et ORL due aux acariens sont les suivantes :

- *Dermatophagoides pteronyssinus*
- *Dermatophagoides farinae* anciennement nommé *Dermatophagoides culinae*. Ces deux noms peuvent prêter à confusion et induire en erreur car même si cette espèce peut se nourrir de farines diverses et a même été découverte dans de la farine servant à nourrir les volailles, cependant cette espèce est retrouvée surtout dans la literie et la poussière de maison



Figure 2 : *D. farinae*. Le mâle mesure entre 260 μm et 360 μm à l'âge adulte. Plus imposante, la femelle atteint 400 μm .(6)

- *Euroglyphus Mayenei* est presque toujours trouvé dans les prélèvements de la poussière de maison. Il est rencontré en altitude comprise entre 400 et 500 mètres et se trouve beaucoup au sud de l'Europe et en Afrique du nord mais aussi en Australie.



Figure 3 : *Dermatophagoides pteronyssinus* sous microscope optique (7).

- *Dermatophagoide microseras* a pendant longtemps été considéré comme l'identique de *Dermatophagoide farinae*, qui sont très proches du point de vue morphologique, biologique, et écologique. Il est rencontré en grande bretagne, aux états unis, en Espagne, et en Suède.
- *Derlatophagoide siboney* ressemble aussi à *D.farinae* et a pendant longtemps prêté à confusion. Cette espèce est limitée géographiquement aux Caraïbes à Porto Rico et à Cuba.
- *Cheyletus eruditus* est une espèce prédatrice d'autres acariens de poussière. Sa taille peut atteindre le double de celle des Dermatophagoides. Une potentielle utilisation de cette espèce pour le contrôle et la réduction des populations d'acariens a été envisagée cependant il est fort probable que cette espèce produit les mêmes allergènes que les espèces qu'elle est supposée détruire. (8)

D'autres espèces des familles des Glycyphagidae et des Acaridae sont dits acariens de stockage, de denrées alimentaires entreposées ou même détriticoles, parmi elles on retrouve principalement :

➤ **Familles des acaridae :**

- *Tyrophagus putrescentiae* : retrouvé dans les aliments en voie de putréfaction. Il est retrouvé surtout en zone tropicale mais peut parfois être retrouvé en zone tempérée.
- *Carpoglyphus lactis* : retrouvé dans les fruits secs, et peut provoquer des manifestations allergiques dermatologiques.
- *Acarus siro*
- *Tyrophagus casei*
- *Tyrophagus longior*

➤ **Familles des glycyphagidae:**

- *Glycyphagus domesticus*
- *Lepidoglyphus domesticus*
- *Lepidoglyphus destructor* (8)

Embranchement

Arthropodes

Classe

Arachnides

Sous classe / Ordre

Acarii (Acariens et tiques)

Familles

Pyroglyphidae

Acaridae

Glycyphagidae

Echimyopodidae

Cheyletidae

Espèces

Dermatophagoïdes pteronyssinus
Dermatophagoïdes farinae
Dermatophagoïdes microceras
Dermatophagoïdes siboney
Euroglyphus maynei

Acarus siro
Tyrophagus putrescentiae
Tyrophagus longior

Glycyphagus domesticus
Lepidoglyphus destructor
Lepidoglyphus domesticus
Aleuroglyphus ovatus

Blomia tropicalis
Blomia kulagini
Blomia freemani
Blomia tjobodas

Cheyletus eruditus

Figure 4 : Position taxonomique des principaux acariens domestiques.

(9)

B-Morphologie

Les acariens ont une taille allant de 170 à 500 µm, les males ont une taille moins importante que celle des femelles. (9)

La taille des dermatophagoides est supérieure à 300 μm , ce qui normalement les rendrait visibles à l'œil nu, mais ils ne le sont pas et ceci est expliqué par le fait que ces derniers sont translucides et incolores. Et n'ont pas non plus d'odeur.

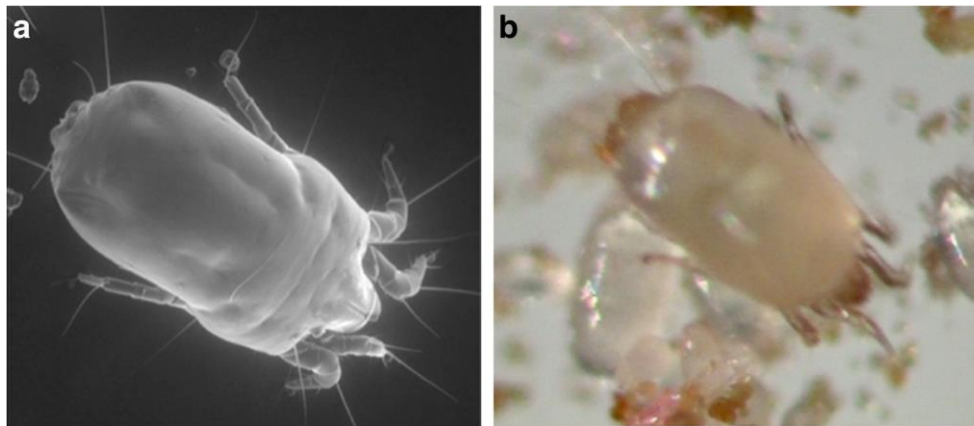


Figure 5 : Acarien *D. pteronyssinus* vu sous **a** : microscopie électronique. et **b** : microscopie optique. (Photo © Mission : Allergy, Inc.) (10)

Les acariens adultes possèdent un corps globuleux se composant d'un seul tenant. L'ensemble de la carapace non segmentée et de la cuticule (qui diffère selon les espèces : lisse, striée, ou bien recouverte de spicules) forme l'exosquelette, auquel sont rattachés 4 paires de pattes articulées, ces articulations divisent les pattes en plusieurs articles dont le dernier est muni de soies, de griffes, ou de ventouses. La 1^{ère} paire est utilisée pour l'exploration, les 3 autres paires ont une fonction locomotrice. Les griffes qui peuvent se présenter sur toutes les pattes leurs servent la fixation, l'accrochage, et l'équilibre sur les différentes fibres textiles.

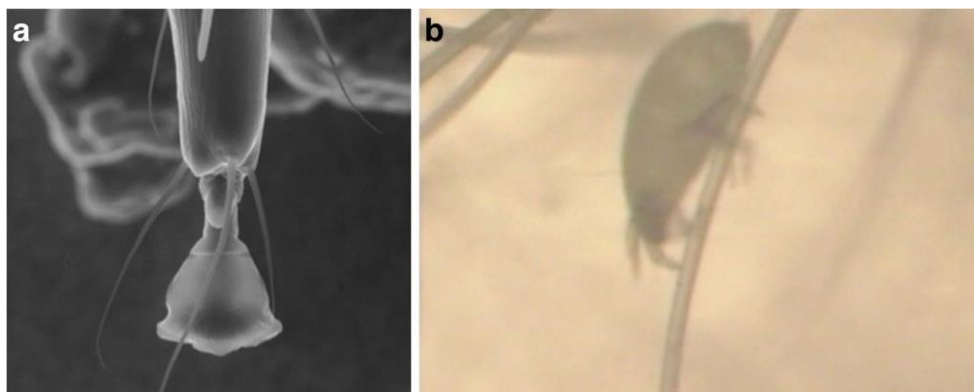


Figure 6 : a: Gros plan d'une patte. b: *D. pteronyssinus* marchant sur une fibre d'oreiller. (10)

La vitesse de déplacement des acariens est estimée à 1cm/min ce qui équivaut à un peu plus de 50cm/h, mais cette vitesse peut augmenter si les conditions de vie ne sont plus favorables ou s'ils quittent leur réservoir principal pour un autre accessoire (11).

Toutes les espèces d'acariens pyroglyphides et acariens de stockage possèdent un gnatosome, qui ressemble à un groin semi mobile sur lequel se fixe une paire de chélicères dont les appendices forment une pince composée de mords ou de harpons, c'est à ce niveau que s'ouvrent la bouche et ses annexes.

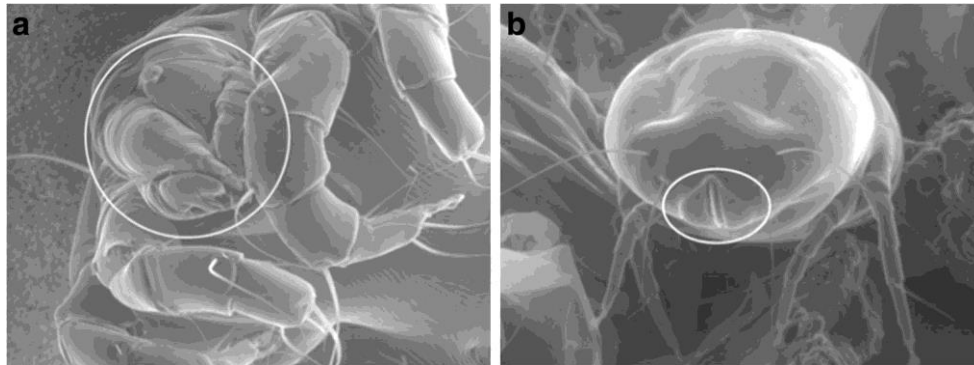


Figure 7 : a : Bouche avec chélicères. b : Ouverture anale. (Photo © Mission : Allergy, Inc.)
(10)

Sur le gnatosome se fixe aussi une paire de palpes dont les appendices ont un rôle majoritairement tactile cependant ils peuvent aussi intervenir pour attraper des aliments ou capturer des proies.

Les acariens ne possèdent pas de cerveau, le grand nombre d'information qu'ils perçoivent leur parviennent des poils sensoriel (sensilles) ou aux soies. Pour ces acariens le sens du toucher est très important, et ceci se fait grâce aux organes sensoriels qui transmettent les influx aux ganglions qui font office de système nerveux.

Ils possèdent aussi un sens du goût et de l'odorat qui sont assurés par des sensilles gustatives et olfactives.

Ils perçoivent aussi la chaleur et le froid mais ceci n'est pas assuré par des organes spécialisés mais plutôt comme conséquence de changement des processus physiologiques internes (12).

C-Respiration

En tant que membres du sous-ordre des Astigmatés (sans stigmaté), les acariens sont dépourvus de voies respiratoires reliant leurs tissus internes aux ouvertures situées à la surface de l'acarien. La petite taille des acariens fait que les besoins en oxygène sont minimes et donc l'échange de gaz se fait directement à travers leur cuticule externe.

Les acariens sont très dépendants de la vapeur d'eau ambiante pour satisfaire leurs besoins en eau. Une glande spécialisée, la glande supracoxale est présente de manière bilatérale entre le côté de la bouche et la base de la première patte. Ces glandes concentrent le chlorure de sodium et de potassium qui, à leur tour, absorbent par osmose la vapeur d'eau de l'air ambiant.

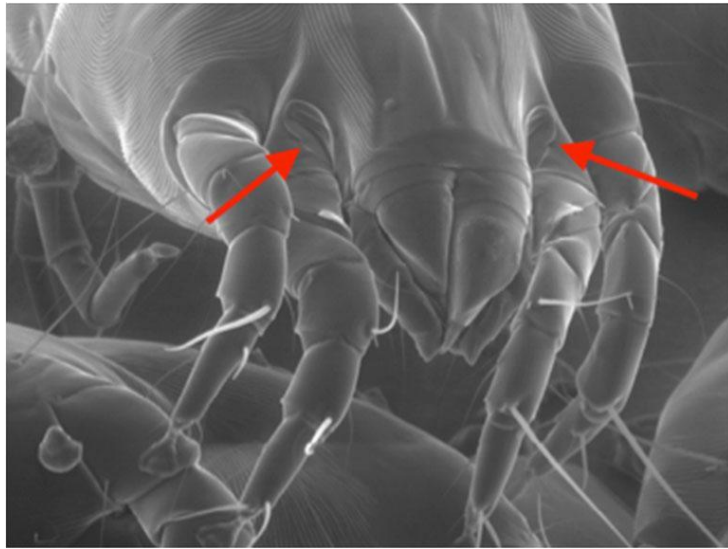


Figure 8 : Glandes supracoxales (flèches). (Photo © Mission : Allergy, Inc.) (10)

Les acariens n'ont pas d'yeux mais peuvent détecter les variations de luminosité, ce sont des animaux d'ombre qui évitent la lumière.

Leur anatomie interne n'est pas parfaitement connue alors elle est assimilée aux schémas d'organisation communs aux arachnides.

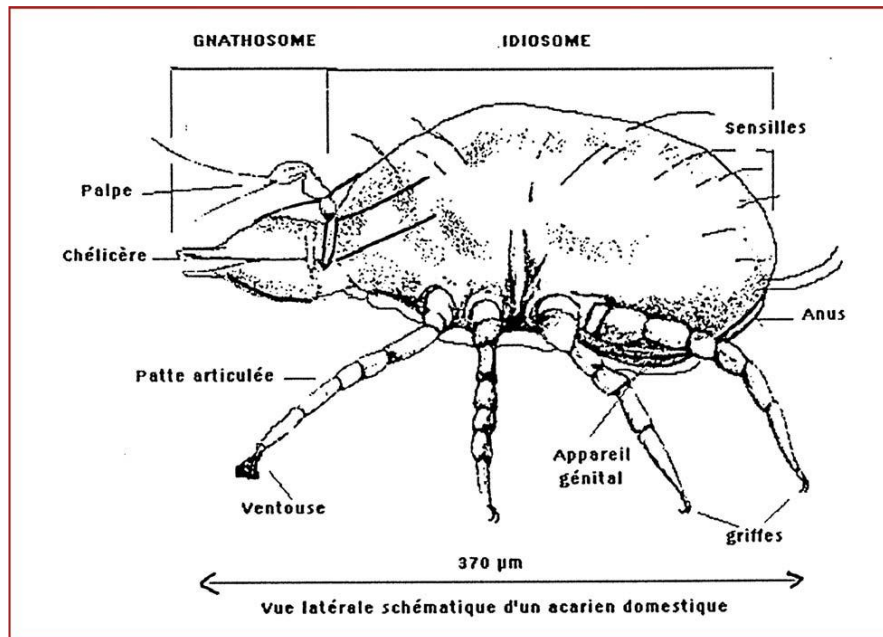


Figure 9 : Vue latérale schématique d'un acarien domestique (9)

Ils ne possèdent pas non plus d'organe circulatoire et c'est au niveau de la cuticule que s'effectuent les échanges gazeux et la fonction respiratoire.

Le système digestif, lui commence par le larynx, les chélicères d'attachent à l'œsophage, c'est là que l'on rencontre les glandes salivaires qui sécrètent la salive qui est injectée à travers des stylets, cette salive est source d'allergènes

Puis après l'œsophage on retrouve l'intestin moyen où sont sécrétés la majorité des allergènes majeurs par exemple les Der p1 ou Lep d 2.

Directement après on trouve l'intestin antérieur ou jabot, puis l'intestin moyen, intestin postérieur, et en dernier lieu le rectum et l'anus.

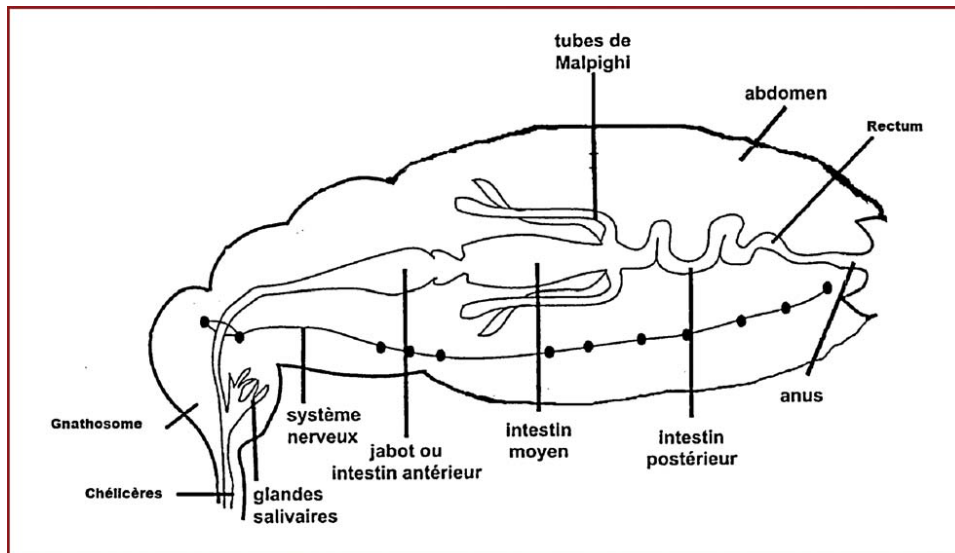


Figure 10 : Acarien domestique : schématique de l'anatomie interne. (9)

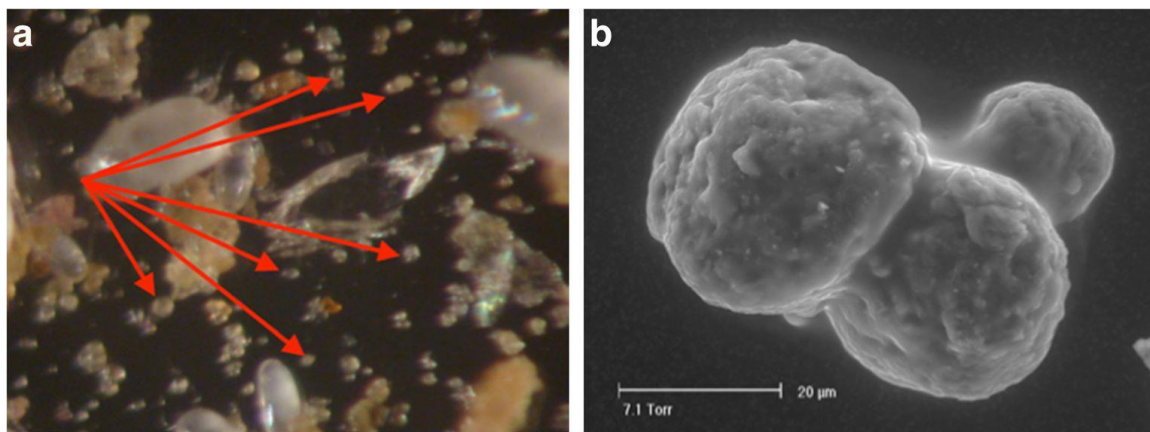


Figure 11 : Particules fécales vues sous un **a** : microscope optique. et **b** : un microscope électronique. (Photo © Mission : Allergy, Inc.) (10)

D-Cycle biologique des acariens pyroglyphides et des acariens de stockage

Les acariens pyroglyphides vivent environ 2 à 3 mois selon si les conditions de vie sont favorables. Ils s'accouplent une à deux fois durant toute leur vie. Les femelles des espèces *Dermatophagoides pteronyssinus* pondent de 20 à 80. Celles de *dermatophagoides farinae* pondent entre 200 à 300 œufs. (13)

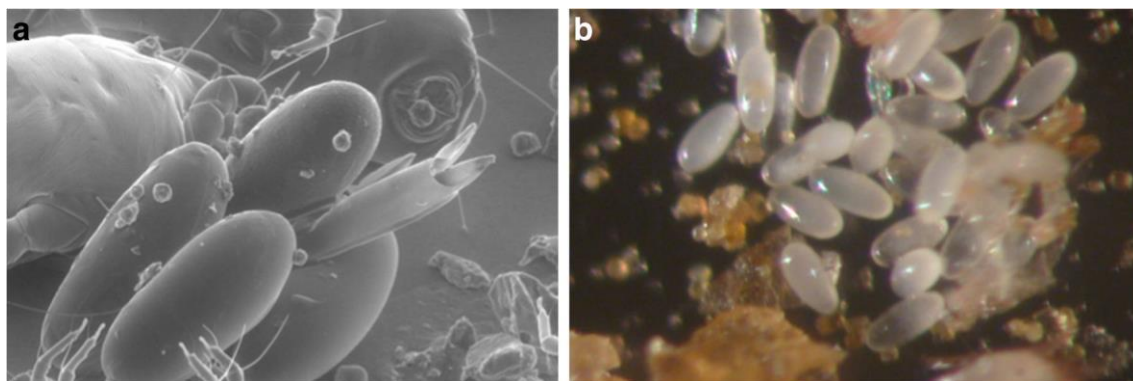


Figure 12 : Œufs vus sous **a** : un microscope électronique (un œuf éclos) et **b** : un microscope optique. (Photos © Mission : Allergy, Inc.) (10)

A partir de l'œuf, l'ontogenèse de l'acariens comprend six stades : une prélarve, une larve, trois nymphes (une protonympe, une deuteronympe, une tritonympe) et un adulte ou imago.

A cause de leur carapace, le développement des acariens ne peut se faire progressivement comme chez les vertébrés, il répond à des mécanismes cycliques assimilables à la mue. Chaque phase de transformation donne naissance à un nouvel organisme actif capable de provoquer des réactions allergiques. Il y a une grande diversification des modes d'évolution en fonction des espèces. La durée de développement des acariens pyroglyphes allant de l'œuf jusqu'à l'état d'adulte est d'environ un mois. Cette durée est soumise à l'influence de la température relative et de l'humidité.

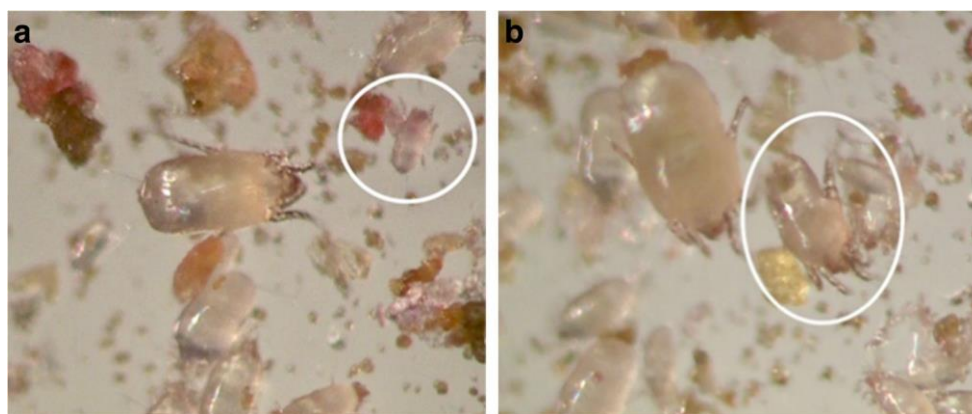


Figure 13 : **a** : Une larve à côté d'un adulte. **b** : Une nymphe à côté d'un adulte. (Photos © Mission : Allergy, Inc.) (10)

Les phénomènes d'évolution régressive sont un des éléments qui marquent l'ontogénie des acariens ; des mutations plus ou moins importantes peuvent se manifester : réduction des pattes

au stade de moignons restreignant la mobilité, régression des parties buccales empêchant de se nourrir, dommages aux éléments sensoriels susceptibles de conduire à la mort. (14)

E-Ecologie

Le développement des acariens dépend de trois facteurs principaux qui sont en ordre d'importance : l'humidité, la température, et la nourriture.

1-L'humidité

Plusieurs études révèlent que les meilleures conditions de développement à température de 25 °C se situaient à 70-80% d'humidité relative, et à 60% pour *D. farinae* et pour les acariens de stockage à au moins 80%. Le seuil limite de l'humidité relative, qui est le taux en dessous duquel les acariens ne survivent pas, est pour *D. pteronyssinus* de 73% et pour *D. farinae* de 70%. Ces valeurs ne sont toutefois que théoriques : selon Van Bronswijk et Pauli, l'humidité limite serait même inférieure, les Pyroglyphides seraient toujours capables de survivre dans l'habitat à 40% d'humidité relative pendant 8 à 9 mois. Les Dermatophagoides pourraient donc habiter des zones microclimatiques propices, avec un plus grand taux d'humidité, surtout au pourtour des matelas et au niveau du rembourrage. 3 heures d'apport quotidien en air est suffisant pour garantir leurs besoins en eau, ainsi que pour garantir leur progéniture. (15)

Les facultés adaptatives des acariens sont surprenantes. Quand le taux d'humidité et la température sont désavantageux, ces arachnides sont en mesure de suspendre ou de prolonger leur stade de développement, ceci peut se faire en introduisant un nouveau stade suivant celui de la deutéronympe. Dit hypope, ce stade qui est assez fréquent chez les acariens de stockage, est un stade quiescent de résistance avec cessation des procédés alimentaires et reproductifs. A un stade adulte, quand la température et l'humidité sont trop réduites, les acariens se rassemblent les uns auprès des autres pour conserver une chaleur élevée et assurer que la déperdition d'humidité des uns est comblée par l'humidité des autres. A contrario, si l'humidité est très importante, aux environs de 80%, les acariens mangeront jusqu'à cinq fois plus que la normale. (16)

L'humidité relative de la maison est fonction de la température et de l'humidité absolue, mais tout aussi du taux de changement d'air par la ventilation. Il est conseillé à raison de faire aérer les chambres et les salles durant 15 minutes deux fois par jour pour diminuer l'humidité relative. Cependant, cette démarche est inefficace dans les régions et villes dont l'humidité relative

extérieure élevée constamment. En plus de cela, l'humidité relative extérieure peut fluctuer durant la même journée. Les cariens possèdent un équilibre hydrique très délicat ; ils n'ont pas la capacité de boire les liquides contrairement aux mammifères. Leur approvisionnement en eau se fait par quatre mécanismes : l'ingestion des aliments, le métabolisme oxydatif de glucides et de lipides, la captation passive de l'eau au niveau de la cuticule ainsi que la participation de substances hygroscopiques émanant des parties périarticulaires. La sortie de l'eau se produit lors de la transpiration mais aussi lors de la reproduction, de la défécation et de l'excrétion. Les acariens peuvent aussi répandre sur leur cuticule un liquide huileux qu'ils produisent pour réduire encore les pertes d'eau.

Indirectement, l'humidité est indispensable à leur bonne alimentation parce que s'ils ne sont pas hydratés comme il faut, les sécrétions que produisent les glandes qui lubrifient les plis de leur cavité orale se rigidifient ce qui empêche une nutrition correcte. (17)

2-La température

Les acariens sont à même de résister à de grands écarts de température : allant aussi bas que - 15 °C et pouvant atteindre les + 40 °C, ces écarts sont les mêmes que peut supporter l'être humain étant confronté à d'extrêmes conditions.

Les acariens prospèrent péniblement sous les 15 °C, ils subsistent mais ne se développent pas bien au-delà des 35 °C. Idéalement, la température nécessaire à leur culture se trouve dans une fourchette de 26,6 °C à 32,2 °C.

L'apport calorifique humain peut facilement faire passer la température de la literie de 20 °C jusqu'à 25 °C $\pm$ 3 °C

Les acariens pyroglyphes ne se plaisent pas sur les sols froids et lisses ; ils se développeront moins rapidement dans les tapis ou moquettes revêtant ces sols que lorsqu'ils seront sur des matelas et des canapés. (18)

Globalement, les acariens de stockage nécessitent une température proche ou plus élevée que celle des Pyroglyphes (30 °C) pour assurer leur bon développement. Toutefois, quelques acariens de stockage sont capables de faire face à des températures plus basses. Par exemple si le taux d'humidité relative est convenable (plus de 65%) *A. siro* peut tolérer une température aussi basse que 4 °C.

3-Nourriture

A l'image de tous les Arthropodes, les acariens ne requièrent pas uniquement un climat adéquat mais aussi une nourriture adaptée et un habitat protégé pour pouvoir vivre. Les besoins alimentaires des Dermatophagoides sont assez modérés, tant sur le plan quantitatif que sur le plan qualitatif.

Squames, pellicules, phanères d'origine humaine ou animale, débris kératinisés, représentent la nourriture privilégiée des acariens phanérophages et notamment de *D.pteronysinus*. La desquamation quotidienne d'un humain est d'environ 70 à 140 mg, ce qui est assez pour alimenter quelques milliers d'acariens durant 3 mois. Dans les faits, une poussière qui renferme 11% de protéines est tout à fait capable de permettre la pérennité des acariens. (19)

Le doute persiste toujours sur le rôle que jouent les moisissures comme *Aspergillus pinicilloides* dans la croissance et la prolifération des acariens à travers la prédigestion des squames. L'idée de combattre indirectement les acariens par l'usage d'antifongiques n'a pas donné de résultats prometteurs.

Les besoins nutritionnels de *D.farinae* sont même plus modestes ; cette dernière peut être cultivée avec des aliments pour chiens, de la gélatine, de la farine de seigle....(20) *D.farinae* présente donc de nombreux atouts par rapport à *D.pteronysinus*. Leur fécondité est supérieure, l'humidité relative leur étant nécessaire est plus faible, et leur régime alimentaire est plus hétérogène. Ceci permettrait de justifier que, dans quelques endroits, *D.farinae* ait en partie remplacé *D.pteronysinus*.

Deux faits témoignent de la relativité des éléments nutritifs des Pyroglyphides comparés à la température mais surtout à l'hygrométrie : le premier fait est que, l'analyse des prélèvements de poussière fait apparaître une faune acarienne foisonnante pour les résidences secondaires qui ne sont fréquentées que de façon occasionnelle et où les phanères humains ne sont normalement trouvés qu'en quantité limitée ; le deuxième fait est que les prélèvements de poussière recueillis à des altitudes plus sèches et plus arides sont moindres en acariens tandis que la quantité de nourriture y est abondante. (9)

F-Réservoirs des allergènes

Les conditions de vie favorables de chaque espèce d'acariens sont reliées très étroitement à leur répartition. Tout d'abord les Pyroglyphides qui sont surtout trouvés dans des parties dont le

micro climat est propice, la literie est l'habitat par excellence de ces acariens, et plus particulièrement quand celle-ci n'est pas ouverte complètement ce qui rend difficile son aération, et favorise la rétention thermique du corps humain, et aussi quand celle-ci conserve la sueur et renferme des squames.

Au sein de certains nids d'oiseaux ont pu être observés 28 espèces de Pyroglyphides.

Beaucoup considèrent que Les Dermatophagoides sont des descendants de ces espèces, ce qui justifierait que les conditions biologiques et écologiques sont du même ordre que ceux des nids d'oiseaux.

La literie, les litières, les draps, les oreillers, les sommiers tapissés, les couettes et les couvertures sont le réservoir le plus important des Pyroglyphides. L'être humain y passe une grande partie de ces 24 heures et de sa vie. (21)

On trouve aussi d'autres réservoirs par exemple, les fauteuils rembourrés et les canapés, les tapis, les moquettes, les rideaux... mais aussi les vêtements et les peluches. (22)

De manière globale et résumée : tous les substrats textiles constitués de fibres sont aptes à abriter ces acariens. Ainsi ceux-ci ont été observés aussi dans des lieux publics comme les écoles et les crèches, les hôpitaux les cinémas mais aussi les transports... mais en quantité moins importante que les logements. (23) (24)

Quelques fois les échantillons prélevés sur des matelas ont aussi démontré la présence d'acariens de stockage même si leur biotope est différent de celui des Dermatophagoides.

G-Allergènes responsables des réactions allergiques

Tableau 1 : Principaux caractères des allergènes des groupes 1 à 10 des acariens pyroglyphides.
(7)

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

Tableau 2 : Homologies des séquences en AA (acides aminés) des acariens pyroglyphides et des acariens de stockage. (7)

Allergènes des acariens	Identité de séquence en AA	Réactivité croisée probable
Der p 1 et Der f 1	80–85 %	Oui
Der p 1, Der f 1 et Der m 1	76 %	Oui
Der p 2 et Der f 2	88 %	Oui
Der p 2, Der f 2, Eur m 2	82 %	Oui
Der p 2 et Lep d 2	36 %	Non
Der p 2 et Tyr p 2	41 %	Non
Der p 5 et Blo t 5	43 %	Non
Der p 10 et Der f 10	98 %	Oui
Der p 10 et Lep d 10	94 %	Oui

La nomenclature des allergènes, basée sur la dénomination taxonomique de leur espèce d'origine se compose :

- (i) des 3 premières lettres du genre (Der pour *Dermatophagoides*) ;
- (ii) suivies d'un espace puis de la première lettre définissant l'espèce (« p » pour « *pteronysinus* ») ;
- (iii) suivies d'un espace puis d'un chiffre désignant l'allergène ;
- (iv) ainsi Der p1 est le premier allergène majeur décrit pour *D.pteronysinus*. Il en est de même pour Der f1 pour *D. farinae*. La lettre « n » précédant le sigle Der p 1 (nDer p 1) désigne un allergène provenant d'une source naturelle. La lettre « r » précédant le sigle Der f 1 (rDer f 1) désigne un allergène de recombinaison.

Le terme *allergène majeur* désigne un allergène vis-à-vis duquel 50% (ou plus) d'un groupe d'individus sensibilisés à une source allergénique donnée (ayant des PT positifs contre cet allergène) présentent une IgE-réactivité vis-à-vis de cet allergène. Si le pourcentage de sujets IgE-réactifs à un allergène est inférieur à 50%, cet allergène est dit *mineur*. (6)

Tableau 3 : activation immunitaire innée identifiée ou putative par les allergènes d'acariens de poussière domestiques (25)

Allergen	Biological activity	PRR activation/Protein target	Effects	Notes
Der p 1	Cysteine protease	PAR-1/PAR-4/ TLR4 (Pro-thrombinase activity) MRGPRX1 and others MR, DC-SIGN (glycosylation)? TJ proteins	Intracellular ROS, Proinflammatory cytokine productions IL-33 maturation Unknown Facilitate allergen uptake by DCs and PRR activation by other HDM allergens	Indispensable innate immune activator Complete substrate degradome unelucidated <i>in-vivo</i> CLR activation? Interaction with sensory neurons?
Der p 2	MD-2-like fatty acid binding protein	TLR 4, TLR 2	Pro-inflammatory cytokine productions	Natural lipid ligand(s) partially identified LPS binding to be confirmed Interaction with other innate receptors/ co-receptors?
Der p 3	Trypsin-like serine protease	PAR-2, PAR-4 TJ proteins	Pro-inflammatory cytokine productions, Mast cell activation Facilitate allergen uptake by DCs and PRR activation by other HDM allergens	Complete substrate degradome unelucidated
Der p 5	Lipid/fatty acid binding proteins	TLR2	Pro-inflammatory cytokine productions	Impossible to isolate enough natural Der p 5 to identify its lipid ligand(s). Mechanism of lipid binding unelucidated: conformational switch or hydrophobic pocket at the Der p 5 dimer interface?
Der p 7 Blo t 7	Lipid/fatty acid binding proteins (LBP-like)	TLR2 CLR? (glycosylated natural allergens)	Proinflammatory cytokine productions Unknown	Natural Der p 7 accessible but identification of the natural ligand(s) and glycosylations not investigated.
Der p 9	Collagenase	PAR-2 TJ protein degradation	Pro-inflammatory cytokine productions Facilitate allergen uptake by DCs and PRR activation by other HDM allergens	Complete substrate degradome unelucidated
Der p 10	Tropomyosin	Dectin-1	Regulation of IL-33 release	Mechanism of binding of unglycosylated Der p 10 to Dectin-1 unelucidated
Blo t 12	Chitin binding protein	Unknown	Pro-inflammatory cytokine productions through chitin transport?	Blo t 12 homologs non-identified in <i>Dermatophagoides</i> mite species up to now Chitin binding activity to be confirmed
Der p 13 Blo t 13	Cytosolic FABP	TLR2 SAA	Pro-inflammatory cytokine productions Stimulation FPR2-IL-33 axis	Natural ligand unidentified
Der p 15	Chitinase	Unknown	Chitin processing? Release of allergens from fecal pellets?	Chitinase activity to be evaluated Chitin binding activity to be confirmed
Der p 18	Chitinase	Unknown	Chitin processing? Release of allergens from fecal pellets?	Chitinase activity to be evaluated Chitin binding activity to be confirmed
Der p 21	Lipid/fatty acid binding proteins	TLR2	Pro-inflammatory cytokine productions	Impossible to isolate enough natural Der p 21 to identify its lipid ligand(s). Mechanism of lipid binding unelucidated: conformational switch or hydrophobic pocket at the Der p 21 dimer interface?
Der f 22	Lipid binding protein, Der p/f 2 homolog	TLR4? TLR2?	Pro-inflammatory cytokine productions?	Similar innate immune activation than Der p 2?
Der p 23 Der f 23	Chitin binding protein	Unknown	Pro-inflammatory cytokine productions through chitin transport?	Chitin binding activity to be confirmed
Der f 31	Cofilin (actin-binding protein)	TLR2	IL-33, TSLP production, ILC2 activation	Native Der f 31 inaccessible Mode of interaction between actin-binding protein and TLR2 unknown
Der f 35	MD-2-like lipid-binding protein	TLR4?	Pro-inflammatory cytokine productions?	Similar innate immune activation than Der p 2/Der f 22?

CLR, C-type lectin receptor; DC, dendritic cell; DC-SIGN, Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin; FABP, Fatty acid binding protein; FPR2, N-formyl peptide receptor 2; ILC2, Innate lymphoid type 2 cell; LBP, LPS-binding protein; MD-2, Myeloid differentiation factor-2; MR, Mannose receptor; MRGPRX1, Mas-related G-protein coupled receptor member X1; PAR, Protease-activated receptor; PRR, Pathogen recognition receptor; ROS, Reactive oxygen species; SAA, Serum amyloid A; TJ, Tight junction; TLR, Toll-like receptor; TSLP, Thymic stromal lymphopoietin.

III-PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ALLERGIE RESPIRATOIRE DUE AUX ACARIENS DE MAISON.

A-Introduction

Les maladies allergiques englobent les troubles induits par les IgE, les troubles induits par les lymphocytes T ou les deux. Il s'agit d'une réponse immunitaire adaptative mise en place contre la présence d'allergènes sur la surface des voies aériennes ou yeux. La principale fonction de la réponse du système immunitaire est de faire la distinction entre le soi et le non-soi, et donc d'éliminer ce qu'il considère comme étranger. Les deux niveaux de défense contre l'invasion d'agents étrangers sont l'immunité innée (mécanisme de défense non spécifique des antigènes) et l'immunité adaptative (mécanisme de défense spécifique des antigènes). La protection contre les substances étrangères ou les antigènes est assurée par le système inné, mais lorsque le système inné ne peut pas vaincre la substance étrangère, le système immunitaire adaptatif prend le relais. (26)

L'immunité innée est présente dès la naissance et les surfaces du corps (peau, muqueuses) constituent une barrière physique contre les substances étrangères et les infections, qui est renforcée par les sécrétions. Les monocytes, les macrophages, les basophiles, les mastocytes, les éosinophiles, les cellules natural killers (cellules NK) et les cytokines gèrent le système immunitaire inné. (27)

La réponse immunitaire adaptative est composée de l'immunité humorale à médiation par les lymphocytes B et l'immunité à médiation cellulaire (IMC) à médiation par les lymphocytes T. L'immunité humorale est une réponse immunitaire adaptative qui implique la production de cytokines Th2, qui agissent pour signaler aux cellules B de produire des anticorps en réponse à un antigène. L'immunité à médiation cellulaire est une réponse immunitaire adaptative qui implique la production de lymphocytes T cytotoxiques (LTC/CTL) spécifiques de l'antigène et de lymphocytes T CD4⁺ effecteurs, y compris des cytokines en réponse à l'antigène. (28)

Les maladies allergiques impliquent généralement l'action des lymphocytes T, des lymphocytes B, des antigènes, des cytokines et des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Le mécanisme immunopathophysiologique de l'allergie aiguë implique une dégranulation aiguë des mastocytes médiée par les IgE et une présence minimale de cellules inflammatoires migratoires,

tandis que l'allergie chronique implique une activation persistante des mastocytes et une réponse d'hypersensibilité retardée à médiation par les Th2. (29)

La maladie allergique passe de la sensibilisation aux antigènes environnementaux à l'activation des mastocytes sensibilisés recouverts d'IgE, avec une dégranulation ultérieure, et libération de médiateurs préformés et de facteurs chimiotactiques, ainsi que l'activation de cascades enzymatiques nécessaires à la formation de nouveaux médiateurs allergiques pro-inflammatoires. Dans l'allergie oculaire chronique, ces séquences d'événements sont suivies d'une inflammation chronique avec une prévalence d'éosinophiles et d'autres cellules inflammatoires, une production de cytokines dérivées de Th2 et une hyperactivité de la muqueuse. (30)

B-L'immunité adaptative

L'immunité adaptative (acquise) est conçue pour réagir à un antigène spécifique et l'éliminer. Elle s'améliore lors d'expositions répétées à un antigène donné et fait intervenir les CPA, l'activation et la prolifération des lymphocytes, la différenciation des lymphocytes en cellules effectrices et en cellules mémoires, et les cytokines. (27)

Les caractéristiques du système immunitaire adaptatif sont les suivantes :

_Spécificité : capacité à distinguer un antigène d'un autre.

_Diversité : possède des cellules avec des récepteurs d'antigènes qui ont la capacité de reconnaître l'antigène.

_Amplification : a la capacité de produire des cellules immunitaires qui peuvent reconnaître/éliminer l'antigène.

_Mémoire : a la capacité de produire une réponse immunitaire à un antigène spécifique lors de la réexposition de l'hôte à l'antigène.

_Tolérance : capacité à distinguer le soi du non-soi.

La première étape de la voie immunitaire adaptative est le processus d'activation des lymphocytes T CD4⁺ natifs, qui ont besoin de deux signaux pour proliférer et se différencier en cellules T effectrices et en lymphocytes T mémoires : le premier signal est déclenché par la reconnaissance du complexe peptide-CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) par le T-cell receptor TCR sur le lymphocyte T CD4⁺ et le second signal implique des interactions de costimulation. Les CPA, telles que les cellules dendritiques, capturent et transforment les

antigènes en fragments peptidiques, qui sont présentés sous forme de peptides en association avec le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II à la surface de la CPA. Il en résulte la formation d'un complexe CMH-antigène de classe II sur l'CPA. L'interaction initiale entre les lymphocytes T CD4⁺ et les CPA implique une liaison non spécifique par le biais de molécules d'adhésion telles que ICAM-1 sur les CPA et LFA-1 sur les lymphocytes T CD4⁺. Cette liaison non spécifique permet au récepteur antigénique des cellules T (TCR) sur les lymphocytes T CD4⁺ natifs d'interagir pleinement avec le complexe CMH-peptide sur les CPA. La spécificité des interactions entre les CPA et les lymphocytes T CD4⁺ se produit lorsque le TCR reconnaît les peptides antigéniques exprimés sur la molécule du CMH de classe II (c'est le premier signal). L'interaction entre la molécule du CMH, le peptide et le TCR, bien que nécessaire, n'est pas suffisante pour activer pleinement les lymphocytes T CD4⁺. Pour obtenir une activation complète des lymphocytes T CD4⁺, il faut des interactions appariées entre les molécules co-stimulatrices sur les CPAs et les lymphocytes T CD4⁺ (interactions co-stimulatrices entre B7 (B7.1 {CD80} et B7.2 {CD86}) sur les CPA et CD28 sur le lymphocyte T CD4⁺). Bien que l'IL-1 libéré par la CPA puisse également être un signal co-stimulateur pour les lymphocytes T CD4⁺, le B7 sur le CPA est le co-stimulateur le plus puissant. Une fois le lymphocyte T CD4⁺ complètement activé, le lymphocyte T CD4⁺ libère de l'IL-2 et son récepteur (IL-2R) sur les lymphocytes T CD4⁺. L'IL-1 et l'IL-6 libérés par les CPA peuvent également induire l'expression de l'IL-2R sur les lymphocytes T CD4⁺ au repos. L'IL-2 libérée favorise la prolifération des lymphocytes T CD4⁺ et leur différenciation en lymphocytes T effecteurs, qui n'ont plus besoin de signal secondaire pour leur fonction effectrice, car ils peuvent se lier au complexe antigène-CMH en l'absence de signaux costimulateurs. Le lymphocyte T CD4⁺ activé prolifère en lymphocytes T CD4⁺ identiques, puis se différencie en lymphocytes Th1 et Th2, ainsi qu'en lymphocytes T CD4⁺ mémoire. Le lymphocyte T CD4⁺ induit l'activation et la maturation des lymphocytes B et des CTL. Les cytokines dérivées des Th1 favorisent l'activation des macrophages, la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps et la DTH à médiation Th1. Les lymphocytes Th2 libèrent des cytokines responsables de la production d'anticorps IgE par les cellules B (IL-4 et IL-13), de la croissance des mastocytes (IL-4 et IL-10), de l'immunité des muqueuses, de la synthèse des IgA, de l'accumulation des éosinophiles (IL-5) et de l'hyperproduction de mucus (IL-9 et IL-13). Les

cytokines de type Th2 jouent un rôle physiopathologique important dans les affections allergiques. (31)(32)

Le développement de l'immunité médiée par les anticorps implique généralement l'action des lymphocytes T CD4+, des lymphocytes B, des cytokines dérivées des lymphocytes T CD4+ et de l'antigène. L'activation spécifique des lymphocytes B se produit lorsqu'un antigène se lie aux récepteurs antigéniques d'un lymphocyte B au repos. L'antigène est ensuite traité et présenté sous forme de peptides en association avec les molécules du CMH de classe II sur le lymphocyte B. Les lymphocytes B au repos sont activés pour proliférer et se différencier, lorsque les interactions entre le complexe peptide antigène-CMH sur les récepteurs des lymphocytes B (BCR) et le TCR du lymphocyte T CD4+ s'accompagnent d'interactions de paires de molécules d'adhésion (ICAM-1 sur les lymphocytes B et LFA-1 sur les lymphocytes CD4+). et LFA-1 sur le lymphocyte T CD4+) et de paires de molécules de co-stimulation (CD40 sur les lymphocytes B et CD40L {CD 154} sur le lymphocyte T CD4+) sur le lymphocyte B et les lymphocytes T CD4+. Les signaux de co-stimulation émis par les interactions CD40-CD40L sont essentiels pour une activation efficace des lymphocytes B, ainsi que pour favoriser la prolifération des lymphocytes B et la synthèse des anticorps. L'interaction entre les lymphocytes B et les lymphocytes T CD4+ déclenche la libération par les lymphocytes T CD4+ de cytokines (IL-2 et IL-4) qui permettront aux lymphocytes B activés de proliférer en lymphocytes B identiques, ainsi que de se différencier en lymphocytes B mémoire et en cellules sécrétrices d'anticorps. Les cytokines dérivées de Th1 et Th2 favorisent la différenciation des lymphocytes B activés en cellules sécrétrices d'anticorps, capables de sécréter des anticorps tels que les immunoglobulines G (IgG), IgA, IgM, IgE et IgD. Les produits de la prolifération et de la différenciation des lymphocytes B sont les médiateurs de l'immunité à médiation par anticorps. (33)

Les interactions TCR-CMH et les interactions des molécules co-stimulatrices sont des signaux nécessaires à la prolifération et à la différenciation des cellules T natives. L'interaction des paires d'adhérence joue un rôle dans le renforcement de la liaison entre les lymphocytes T et les CPA. Les interactions costimulatoires sont essentielles pendant l'activation des lymphocytes T non amorcés, mais il est moins probable qu'elles jouent un rôle central dans l'activation des lymphocytes T amorcés ou à mémoire. Dans la réponse primaire, les lymphocytes T sont activés

par l'antigène traité et présenté par les cellules dendritiques ; ainsi, les lymphocytes T activés peuvent interagir avec les lymphocytes B et les activer. Dans la réponse secondaire, dans laquelle les cellules B et les cellules T précédemment activées interagissent, les cellules B jouent le rôle de CPA. La différenciation des lymphocytes B induite par l'antigène entraîne la production d'anticorps, tandis que la différenciation des lymphocytes T induite par l'antigène entraîne la synthèse de cytokines et de cellules effectrices. La différenciation des lymphocytes B et T induite par l'antigène entraîne également la production de cellules mémoire.

La majorité des CTL sont des lymphocytes T CD8⁺ qui reconnaissent les peptides antigéniques présentés sur les molécules du CMH de classe I, mais une minorité sont des lymphocytes T CD4⁺, qui reconnaissent les antigènes présentés par les molécules du CMH de classe II [38]. Les CTL peuvent être activés par des antigènes présentés par des cellules dendritiques qui expriment des molécules costimulatrices et des molécules du CMH de classe I ou par l'IL-2 produite par l'activation des lymphocytes T CD4⁺ induite par des antigènes tumoraux ou viraux. Le lymphocyte T CD8⁺ natif est amorcé lorsque son TCR se lie à la molécule du CMH-I avec un peptide lié à la surface d'une CPA (comme les cellules dendritiques) ou d'une cellule cible (cellules infectées par un virus). Les interactions entre les molécules costimulatrices appariées et la paire de molécules d'adhésion sont nécessaires pour stabiliser l'interaction entre le lymphocyte T CD8⁺ et la cellule cible. Pour que les CTL soient pleinement activés, le lymphocyte T CD8⁺ doit être exposé aux cellules/antigènes cibles et à l'IL-2 libérée par le lymphocyte T CD4⁺ activé ou Th1. L'IL-2 va induire la prolifération des lymphocytes T CD8⁺ et leur différenciation en lymphocytes T CD8⁺ identiques et en lymphocytes T CD8⁺ mémoire. Ces lymphocytes assurent la cytotoxicité médiée par les cellules T. Les CTL sont capables de détruire les cellules tumorales et les cellules infectées par des virus, des bactéries intracellulaires, etc. (34)(35)

C-Réaction d'immuno-hypersensibilité dans les maladies allergiques

La réaction d'hypersensibilité immunitaire à médiation cellulaire et par anticorps, une réaction inflammatoire déclenchée par le système immunitaire adaptatif, se produit lorsque ce dernier réagit de manière excessive à un antigène, entraînant des lésions tissulaires. Les mécanismes d'hypersensibilité immunitaire impliqués dans les troubles allergiques sont la réaction d'hypersensibilité médiée par les IgE, les réactions d'hypersensibilité médiées par les IgG ou

les IgM et la réaction d'hypersensibilité médiée par les lymphocytes T. Les hypersensibilités immunitaires qui seront abordées ici sont celles qui concernent les allergies respiratoires : l'hypersensibilité immédiate médiée par les IgE et les mécanismes d'hypersensibilité médiée par les lymphocytes T. Une discussion sur les réactions d'hypersensibilité serait incomplète sans mentionner brièvement la classification historique des réactions d'hypersensibilité de Gell et Coomb. La réaction d'hypersensibilité médiée par les IgE (hypersensibilité de type I) se caractérise par une dégranulation mastocytaire médiée par les IgE avec libération consécutive de médiateurs inflammatoires. La réaction d'hypersensibilité de type II se caractérise par la liaison des anticorps IgG ou IgM à des cellules ou tissus spécifiques. La réaction d'hypersensibilité de type III se produit lorsque des anticorps IgG ou IgM dirigés contre des antigènes largement répandus ou solubles entraînent la formation de complexes immuns solubles en grandes quantités, qui ne sont pas éliminés par le système réticulo-endothélial. La réponse d'hypersensibilité médiée par les cellules T (type IV) est caractérisée par des interactions entre l'antigène et les lymphocytes T spécifiques de l'antigène, avec une activation ultérieure des cellules T pour synthétiser des cytokines qui recrutent et activent les médiateurs inflammatoires. (36)(37)

1-L'hypersensibilité médiée par les IgE

Les phases des réactions d'hypersensibilité médiées par les IgE sont les suivantes :

_ La phase de sensibilisation implique la production d'anticorps IgE induite par l'antigène et la liaison des IgE spécifiques de l'antigène aux FcεRI sur les mastocytes et les basophiles.

_La phase d'activation se produit lorsque la réexposition à l'antigène induit une dégranulation des mastocytes avec libération de médiateurs allergiques, un processus physiologique/biochimique médié par la réticulation des IgE liées au FcεRI sur les mastocytes sensibilisés.

_La phase effectrice implique la réponse de phase précoce ou early phase response (EPR) et la réponse de phase tardive ou late phase response (LPR), réactions qui sont attribuables aux effets des médiateurs libérés par les mastocytes dégranulés. (38)

Les cellules de Langerhans, qui sont capables d'initier une réponse immunitaire après une rencontre avec un antigène, et de contribuer à la réaction immunitaire normale de la surface des tissus impliqués. Le mécanisme de la réponse allergique se déroule en trois phases : le processus

de sensibilisation, la EPR et la LPR. La phase précoce de la réaction dure de 20 à 40 minutes après la provocation par l'allergène, tandis que la LPR se produit environ 4 à 6 heures après l'EPR. La LPR conduit à la persistance de l'expression allergique et à une inflammation chronique de la surface des tissus. Les médiateurs préformés sont impliqués dans l'EPR, tandis que les médiateurs inflammatoires et les médiateurs nouvellement formés de l'activation des mastocytes, et probablement les basophiles, sont impliqués dans le LPR. Les phases de la réponse allergique respiratoire sont présentées ci-dessous.(39)

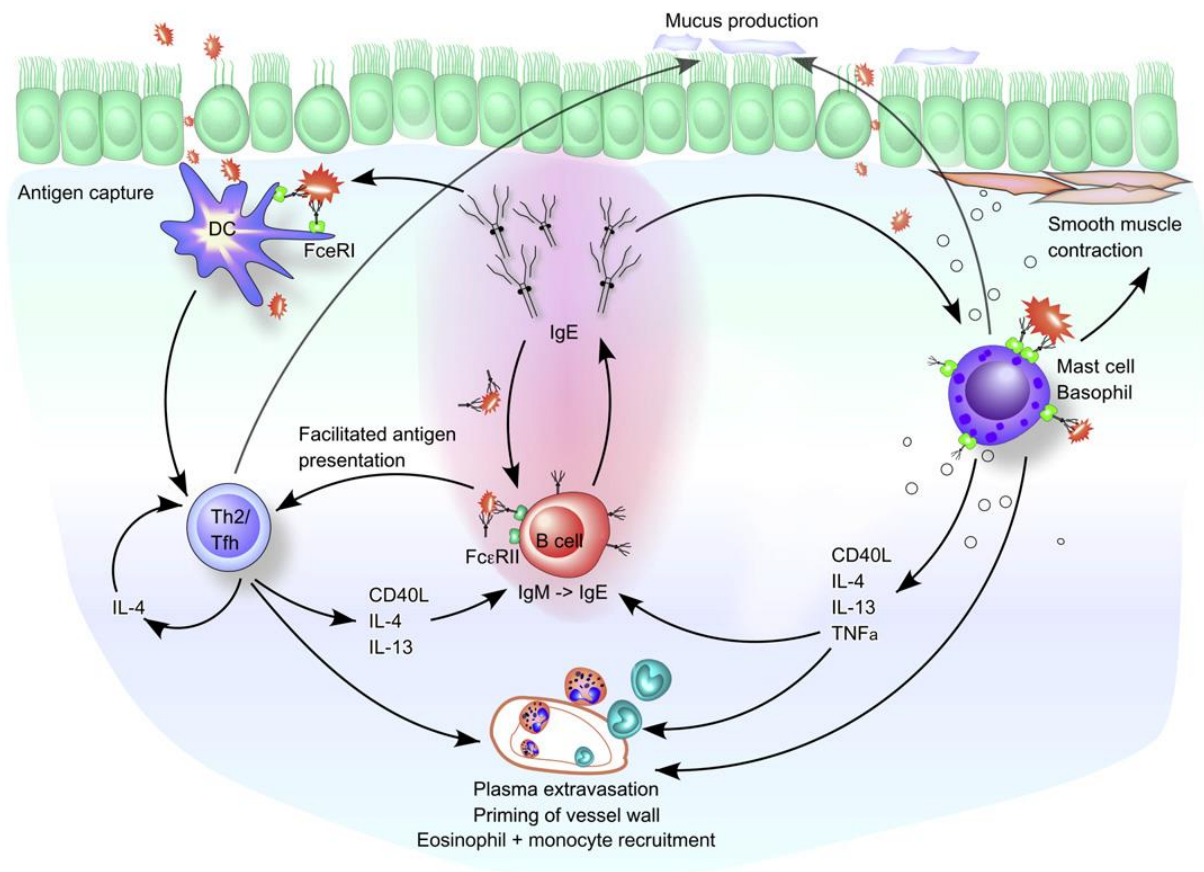


Figure 14 : Rôle central des IgE chez les patients atteints de maladies allergiques des voies respiratoires. (40)

Lorsque les cellules dendritiques absorbent les antigènes inhalés dans un environnement atopique, il en résulte une induction prédominante de cellules TH2. En plus de recruter des éosinophiles, Les cellules TH2 sont de puissants inducteurs de cellules B IgE1 par la production d'IL-4 et IL-13. L'IgE produite localement dans la muqueuse se lie à ses récepteurs de haute

affinité (FcεRI) et de faible affinité (FcεRII) sur les cellules de la muqueuse des voies respiratoires. La fixation des IgE liées au FcεRI par l'allergène sur les mastocytes et les basophiles entraîne la dégranulation et la synthèse de médiateurs inflammatoires et de cytokines, qui provoquent les symptômes de l'hypersensibilité immédiate, tels que l'extravasation du plasma, la contraction des muscles lisses et les démangeaisons. La libération de substances pro-inflammatoires (IL-6, protéine inflammatoire de macrophage 1α et TNF-α) et de cytokines de type 2 (IL-4, IL-5 et IL-13) initie la réponse de phase tardive avec le recrutement et l'activation des cellules inflammatoires, telles que les monocytes et les éosinophiles. L'IL-4 et l'IL-13 provoquent également une hyperplasie des cellules des gobelets et une production excessive de mucus. L'augmentation des taux locaux d'IgE induit l'expression du FcεRI sur les cellules dendritiques et stabilise le FcεRII sur les cellules B. Cela permet à ces deux types de cellules de s'exprimer. Cela permet aux deux types de cellules de absorber le complexe allergène-IgE et de le présenter aux cellules T dans un environnement de balancement TH2. Pour les cellules B porteuses de FcεRII, cela se produit de manière non reconnue, et on parle alors de présentation facilitée de l'antigène. (40)

1.1-Phase de sensibilisation

Elle se produit lors de l'exposition initiale de la surface aux allergènes, et il n'y a pas de manifestations de la réponse allergique dans cette phase. Lorsqu'ils se déposent sur l'épithélium des muqueuses, les allergènes environnementaux sont capturés et transformés par la CPA en fragments peptidiques, qui sont affichés à la surface de la CPA par des molécules du CMH de classe II. Le complexe fragment peptidique/CMH II sur la CPA interagit avec le TCR sur les lymphocytes T4 natifs. L'interaction entre le TCR et le CMH, associée à des interactions appariées entre les molécules co-stimulatrices sur les CPAs et les lymphocytes T4 natifs, conduit à l'activation des lymphocytes T4 natifs et à leur différenciation ultérieure en lymphocytes Th2. L'interaction entre les lymphocytes Th2 et les lymphocytes B déclenche la libération de cytokines Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 et IL-13). Les lymphocytes B, qui ont reconnu le même allergène que celui qui a induit la différenciation des lymphocytes Th2, vont, en présence d'IL-4 et d'autres signaux provenant de molécules accessoires, se différencier en plasmocytes producteurs d'anticorps, et subir un changement de classe d'immunoglobulines, conduisant à la production d'anticorps IgE spécifiques de l'antigène. Les anticorps IgE

spécifiques de l'antigène produits deviennent spécifiques de cet antigène particulier et se lient aux récepteurs FcεRI situés à la surface des mastocytes et des basophiles, une étape qui prépare le mastocyte à une exposition ultérieure à un allergène, complétant ainsi le processus de sensibilisation. (41)

1.2-Réponse à la phase précoce (EPR)

Lorsque les cellules précédemment sensibilisées sont réexposées au même allergène, une réaction allergique est déclenchée car l'allergène se lie aux molécules d'IgE sur les récepteurs FcεRI à la surface des mastocytes sensibilisés, ce qui entraîne une liaison croisée des récepteurs FcεRI sur les mastocytes sensibilisés. Cela déclenche une modification de la membrane externe du mastocyte, qui la rend plus perméable aux ions calcium, avec une mobilisation ultérieure du calcium. L'afflux d'ions calcium dans les mastocytes déclenche le processus biochimique qui aboutit à la dégranulation du mastocyte. La dégranulation des mastocytes entraîne les phénomènes suivants :

- (1) la libération immédiate de médiateurs préformés tels que les amines biogènes (histamine), les protéases neutres (chymase, tryptase), les protéoglycanes (héparine), les facteurs chimiotactiques (facteur chimiotactique des éosinophiles (ECF), facteur chimiotactique des neutrophiles (NCF)) et les hydrolases acides, qui déclenchent la réponse allergique ;
- (2) l'activation de la phospholipase A2 (par le biais d'un afflux accru de calcium) pour libérer l'acide arachidonique (AA) et le facteur d'activation des plaquettes (PAF) des phospholipides membranaires ;
- (3) l'activation des cellules endothéliales vasculaires et la libération de chimiokines et de molécules d'adhésion telles que RANTES, la protéine chimiotactique des monocytes-1, IL-8, l'éotaxine, la molécule d'adhésion intercellulaire (ICAM)-1, la molécule d'adhésion des cellules vasculaires (VCAM) et ainsi de suite.

Les médiateurs préformés sont principalement responsables des symptômes de la phase précoce, qui durent environ 40 minutes après l'exposition initiale. L'histamine libérée stimule les vaisseaux sanguins (lorsque l'histamine se lie aux récepteurs H1 et H2 des muscles lisses endothéliaux), les nerfs (lorsque l'histamine se lie aux récepteurs H1 des nerfs) et les glandes productrices de mucus, ce qui entraîne les signes et symptômes caractéristiques de l'allergie (rougeur, démangeaisons, larmoiement, chémosis et œdème des paupières). Les métabolites de

l'acide arachidonique sont ensuite biosynthétisés par la voie de la cyclooxygénase en prostaglandines (PGD2, PGE1, PGE2) et en thromboxanes, et par la voie de la lipoxygénase en leucotriènes (LTB4, LTC4, LTD4). Les produits du métabolisme de l'acide arachidonique sont appelés médiateurs nouvellement formés. Les médiateurs nouvellement formés et les facteurs chimiotactiques contribuent à la réaction inflammatoire et incitent au recrutement et à l'activation de cellules inflammatoires supplémentaires, conduisant à la phase tardive de la réponse allergique. Les médiateurs libérés par l'activation endothéliale vasculaire entraînent l'infiltration de cellules inflammatoires sur le site de l'exposition allergique. La libération de médiateurs préformés et nouvellement formés dans l'EPR représente l'immunophysiopathologie de l'allergie oculaire. (42)(43)

1.3-Réponse à la phase tardive (LPR)

La phase tardive de la réaction allergique commence 4 à 6 heures après la libération par le mastocyte de ses médiateurs préformés et nouvellement formés. Cette réponse est caractérisée par l'activation des lymphocytes T, la production de cytokines de type Th2-lymphocyte et l'infiltration des cellules par des éosinophiles, des neutrophiles et des basophiles. Les facteurs chimiotactiques (ECF, NCF) et les chimiokines (par exemple l'eotaxine) libérés pendant l'EPR attirent les cellules inflammatoires vers le site de la réaction allergique, ce qui entraîne l'infiltration de la conjonctive par les éosinophiles, les neutrophiles, les lymphocytes T, les monocytes et les basophiles. Le leucotriène chimiotactique (LTB4) et le PAF attirent également les éosinophiles et les neutrophiles vers le site d'exposition allergique, exacerbant ainsi l'inflammation allergique. De plus, les molécules d'adhésion situées sur l'endothélium vasculaire attirent les éosinophiles vers le site de l'inflammation. Les éosinophiles libèrent leurs produits granuleux, tels que la protéine basique majeure des éosinophiles (EMBP), qui sont capables d'induire une réponse inflammatoire allergique chronique typique d'une DTH/LPR à médiation Th2. Les médiateurs libérés par les cellules inflammatoires attirées vers le site de l'inflammation allergique, ainsi que la prostaglandine et le leucotriène, contribueront à la persistance de la symptomatologie et au développement de la phase tardive de la réaction inflammatoire allergique (Fig. 3). La réaction de phase tardive est un processus persistant qui intensifie l'inflammation allergique et renforce l'ensemble du mécanisme allergique, prolongeant ainsi l'expression allergique. La libération d'histamine par les mastocytes et les

basophiles dans la LPR par des facteurs de libération d'histamine, et l'activation des cellules endothéliales et des fibroblastes sont d'autres mécanismes qui peuvent intensifier l'inflammation allergique. Le LPR est un aspect essentiel de l'immunophysiopathologie de l'allergie oculaire chronique. Les effets de la LPR sont la principale cause des lésions de la surface oculaire, telles que la kératite, l'infiltration limbique et l'ulcère cornéen, qui surviennent dans les maladies allergiques oculaires. La phase tardive de la réponse est caractérisée par une association entre l'hypersensibilité médiée par les IgE et l'inflammation allergique de type Th2. Dans la LPR de l'allergie, l'activation des lymphocytes T et la production d'IL-5 peuvent conduire à une DTH et une éosinophilie induites par les Th2. (44)(45)(46)

2-Hypersensibilité à médiation lymphocytaire T

La réponse d'hypersensibilité médiée par les lymphocytes T se produit lorsque l'allergène réagit avec les lymphocytes Th1 ou Th2 sensibilisés spécifiques à l'antigène, ce qui entraîne la libération de cytokines. L'IFN-gamma (cytokine dérivée de Th1) et l'IL-5 (cytokine dérivée de Th2) recrutent et activent respectivement les macrophages et les éosinophiles sur le site de l'inflammation allergique. Elle se déroule en deux phases : la phase de sensibilisation et la phase d'élicitation. La phase de sensibilisation se produit lorsque les CPA, comme les cellules de Langerhans, présentent le complexe peptide haptène-MHC de classe II aux lymphocytes T, ce qui entraîne la différenciation des lymphocytes T CD4⁺ en lymphocytes T CD4⁺ effecteurs et en lymphocytes T mémoires. La phase d'élicitation se produit lorsque les lymphocytes T mémoires reconnaissent le peptide antigénique ainsi que les molécules du CMH de classe II sur une CPA. Cette interaction entre le TCR des lymphocytes T CD4⁺ mémoire et le CMH de la CPA stimule la cellule T mémoire pour qu'elle prolifère et libère des cytokines qui servent de médiateur à la réponse d'hypersensibilité médiée par les lymphocytes T. Les cytokines dérivées de Th1, comme l'IFN-g, induisent le recrutement et l'activation des macrophages, ce qui entraîne une DTH à médiation Th1. Elle joue un rôle dans les troubles auto-immuns spécifiques à un organe, l'immunité aux infections virales, les infections intracellulaires, le rejet d'allogreffe et la dermatite de contact. Les cytokines dérivées de Th2, telles que l'IL-5, stimulent la chimiotaxie et l'activation des éosinophiles vers le site de l'inflammation, ce qui entraîne une DTH à médiation Th2. La DTH à médiation Th2 est caractérisée par une production chronique d'IgE, ainsi que par l'activation des mastocytes et des éosinophiles. Elle joue un rôle dans la

dermatite atopique, le LPR des maladies allergiques et les infections parasitaires helminthiques. Les cellules T CD8⁺ sont également activées par l'IL-2 libérée par les cellules Th1 et contribuent à l'inflammation à la fois par un effet cytotoxique direct et par la libération d'IFN-gamma. La lyse ou la mort cellulaire programmée médiée par les CTL est le fait de CTL matures capables de détruire les cellules cibles. (47)(48)

3-Réactions d'hypersensibilité à médiation IgG ou IgM

Les réactions d'hypersensibilité à médiation IgG ou IgM se produisent lorsque des anticorps IgG ou IgM sont dirigés contre un antigène de surface cellulaire ou de tissu (hypersensibilité de type II) ou contre un antigène largement distribué ou soluble, entraînant la formation de complexes immuns et leur dépôt dans les tissus et les organes (hypersensibilité de type III). Ici, les réactions d'hypersensibilité de type II et de type III seront discutées et désignées sous le nom de réaction d'hypersensibilité à médiation IgG ou IgM, car la voie inflammatoire et les lésions tissulaires impliquées dans les réactions de type II et III sont similaires.

Les mécanismes d'hypersensibilité médiée par les anticorps IgG ou IgM comprennent:

_Les réactions d'hypersensibilité de type II médiées par le complément, qui se produisent lorsque des anticorps IgG ou IgM réagissent avec un antigène de surface cellulaire, entraînant l'activation du complément, puis le complexe d'attaque membranaire et la lyse de la cellule, ou l'opsonisation, qui aboutit à la phagocytose et à la destruction des cellules.

_La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), un processus non phagocytaire, se produit lorsque des cellules cibles recouvertes d'IgG (ADCC à médiation IgG) ou d'IgE (ADCC à médiation IgE) sont détruites par des cellules telles que les cellules NK, les macrophages, les neutrophiles ou les éosinophiles qui portent des récepteurs Fc pour les IgG ou les IgE.

_Le dysfonctionnement cellulaire médié par les anticorps se produit lorsque des auto-anticorps antagonistes ou agonistes se lient aux récepteurs de la surface cellulaire qui servent d'antigène cible, entraînant une altération de la fonction sans causer de dommage ou d'inflammation ;

_Les mécanismes d'hypersensibilité à complexe immunitaire IgG ou IgM (type III) impliquent la formation et le dépôt d'un complexe immunitaire, qui déclenche une inflammation médiée par le complément, la libération de cytokines par les macrophages et la libération d'amines vasoactives par les plaquettes et les basophiles.

_Dans le cas d'un dysfonctionnement cellulaire médié par les anticorps, les auto-anticorps antagonistes se lient aux récepteurs de la surface cellulaire, ce qui entraîne le blocage de la fonction normale du récepteur, par exemple dans le cas de la myasthénie, tandis que les auto-anticorps agonistes se lient aux récepteurs, ce qui entraîne la stimulation du récepteur (réponse d'hypersensibilité stimulante de type V), par exemple dans le cas de la maladie de Basedow. (49)(50)(51)

D-Cellules et médiateurs dans l'allergie

1-Les mastocytes

La coloration immunohistochimique permet de caractériser le mastocyte humain comme contenant de la tryptase (mastocyte muqueux (MCT)) ou contenant de la tryptase/chymase (mastocyte de type conjonctif (MCTC)). Les mastocytes contenant de la tryptase sont principalement présents dans les sites muqueux et dans la conjonctive des personnes allergiques, tandis que les mastocytes contenant de la tryptase/chymase sont principalement présents dans les tissus conjonctifs et périvasculaires, ainsi que dans la conjonctive normale. Le mastocyte joue un rôle fondamental dans la libération de médiateurs pro-allergiques et pro-inflammatoires, conduisant à la présentation clinique de l'allergie oculaire. Les basophiles sont l'équivalent sanguin du mastocyte lié aux tissus. (52)

2-Histamine

L'histamine, un médiateur vasoactif majeur stocké dans les mastocytes et les basophiles, est le principal médiateur allergique pro-inflammatoire à l'origine des signes et symptômes de la réaction allergique. La liaison de l'histamine aux récepteurs H1 des vaisseaux sanguins et des cellules nerveuses induit respectivement la vasodilatation et les démangeaisons de l'allergie ; la stimulation des récepteurs H2 contribue également à la vasodilatation. (30)(52)

3-Éosinophiles

Les éosinophiles se trouvent principalement sur les surfaces épithéliales des muqueuses exposées à l'environnement extérieur. La dégranulation des éosinophiles dans l'allergie chronique entraîne la libération de certains polypeptides hautement chargés, tels que la protéine cationique éosinophile (ECP), la peroxydase éosinophile (EP), la neurotoxine dérivée des éosinophiles (EDN), l'EMBP, la collagénase, l'élastase et les protéines cristallines de Charcot-

Leyden. Lorsque ces protéines hautement chargées se lient aux protéoglycanes de la membrane basale et au hyalurane, elles peuvent provoquer une désagrégation cellulaire et une desquamation épithéliale, facteurs responsables des lésions épithéliales cornéennes observées dans les cas d'allergie oculaire chronique. L'ECP (marqueur de l'inflammation dans l'inflammation oculaire chronique) et l'EMBP (qui représente environ 50 % de la protéine des granules d'éosinophiles) sont épithéliotoxiques et sont impliqués dans les lésions cornéennes observées dans les états allergiques chroniques des yeux. L'EMBP joue également un rôle pathogène dans l'ulcération de la cornée (ulcère bouclier) dans le VKC. Les éosinophiles provoquent de profondes modifications du mucus conjonctival et jouent un rôle dans le développement et la progression de la maladie allergique. Les niveaux d'ECP et d'EPN dans les larmes sont considérés comme des marqueurs locaux de l'activation des éosinophiles. L'ECF libéré par les mastocytes est un puissant agent chimio-attracteur pour la migration des éosinophiles dans la conjonctive. (30)(52)(53)

4- Neutrophiles

Les neutrophiles, également appelés leucocytes polymorphonucléaires (PMN), sont des phagocytes efficaces et agissent comme d'importantes cellules effectrices en libérant des produits granuleux et des cytokines. Les PMN sont les cellules prédominantes dans les réactions inflammatoires, ainsi que dans les réactions d'hypersensibilité retardée aiguës médiées par les cellules T dans la conjonctive.

5-Cytokines

Les cytokines sont des médiateurs inflammatoires puissants produits par les lymphocytes et les mastocytes en réponse à un antigène. Elles servent de médiateur ou signalent les interactions entre les cellules, et fonctionnent également comme des messagers chimiques pour réguler le système immunitaire. Les lymphocytes Th1 sécrètent l'IL-2, l'IFN- γ et le TNF- α , tandis que les lymphocytes Th2 sécrètent l'IL-4, l'IL-5, l'IL-6, l'IL-9, l'IL-10 et l'IL-13. (54)(55)(56)

L'interleukine-1 (IL-1), un important régulateur de la réponse immunitaire, est produite par les macrophages, les cellules dendritiques et les monocytes, et a pour fonction de déclencher l'activation des cellules T natives. (57)

L'interleukine-2 (IL-2), produite principalement par les lymphocytes T4, favorise la différenciation et la prolifération des lymphocytes T CD4⁺ et des lymphocytes T CD8⁺ activés, ainsi que la prolifération des lymphocytes B.

L'interleukine-4 (IL-4) est la principale cytokine impliquée dans la sécrétion d'immunoglobulines, en particulier d'IgG et d'IgE en réponse à des antigènes T-dépendants. Elle joue également un rôle central dans l'inflammation allergique en favorisant la croissance des cellules B, en induisant le passage des cellules B de la production d'IgM à celle d'IgE, la régulation positive des molécules d'adhésion 1 et l'expression du groupe de gènes IL-4 sur le chromosome 5. L'IL-4 est localisée dans le phénotype des mastocytes MCTC. (57)

L'interleukine-5 (IL-5), produite principalement par les lymphocytes Th2 et localisée au mastocyte MCT, est un facteur de croissance et d'activation des éosinophiles. De plus, elle est capable de stimuler la prolifération et la différenciation des lymphocytes B activés par des antigènes. (57)

L'interleukine-6 (IL-6), produite par les lymphocytes T et les macrophages, stimule la prolifération des lymphocytes B. Comme l'IL-5, elle est également localisée au phénotype des mastocytes MCT. (57)

La cytokine Interleukine-10 (IL-10) produite par les lymphocytes Th2- est une cytokine immunosuppressive qui inhibe la production de cytokines Th1 en réduisant la capacité des macrophages à présenter l'antigène aux cellules Th1. (58)

L'interleukine-12 (IL-12), produite principalement par les macrophages et les cellules dendritiques, est un inducteur de l'immunité à médiation cellulaire. Elle stimule la synthèse de l'IFN-g et la différenciation des lymphocytes T4 natifs en lymphocytes Th1 producteurs d'IFN-g. (59)

L'interleukine-13 (IL-13), produite principalement par les lymphocytes Th2, est impliquée dans la production d'IgE par les lymphocytes B. Comme l'IL-4, elle est également localisée dans le phénotype des mastocytes MCTC]. (36)

L'interféron-gamma (IFN γ), produit principalement par les lymphocytes Th1, les lymphocytes T8 et les cellules NK, est la principale cytokine d'activation des macrophages. L'IFN-g est un médiateur important de la réaction DTH. (54)(57)

Le facteur de nécrose tumorale bêta (TNF- β), produit par les lymphocytes Th1 et T8, est cytotoxique pour les cellules infectées par des virus et certaines cellules tumorales.

L'hormone alpha-mélanocytaire stimulante (α -MSH), cytokine immunosuppressive et neuropeptide anti-inflammatoire, stimule l'activation des lymphocytes T régulateurs et supprime l'induction de la réponse DTH médiée par les lymphocytes T.

Le TGF- β , une cytokine immunosuppressive ou immunorégulatrice, est impliqué dans la régulation de la réponse immunitaire. Dans le microenvironnement oculaire, il agit en altérant la production des CPAs (macrophages et cellules dendritiques), en empêchant les réactions DTH et en contribuant à l'induction par l'humeur aqueuse des cellules T régulatrices. Il déprime également la prolifération des cellules T, des cellules B et des cellules NK. (46)

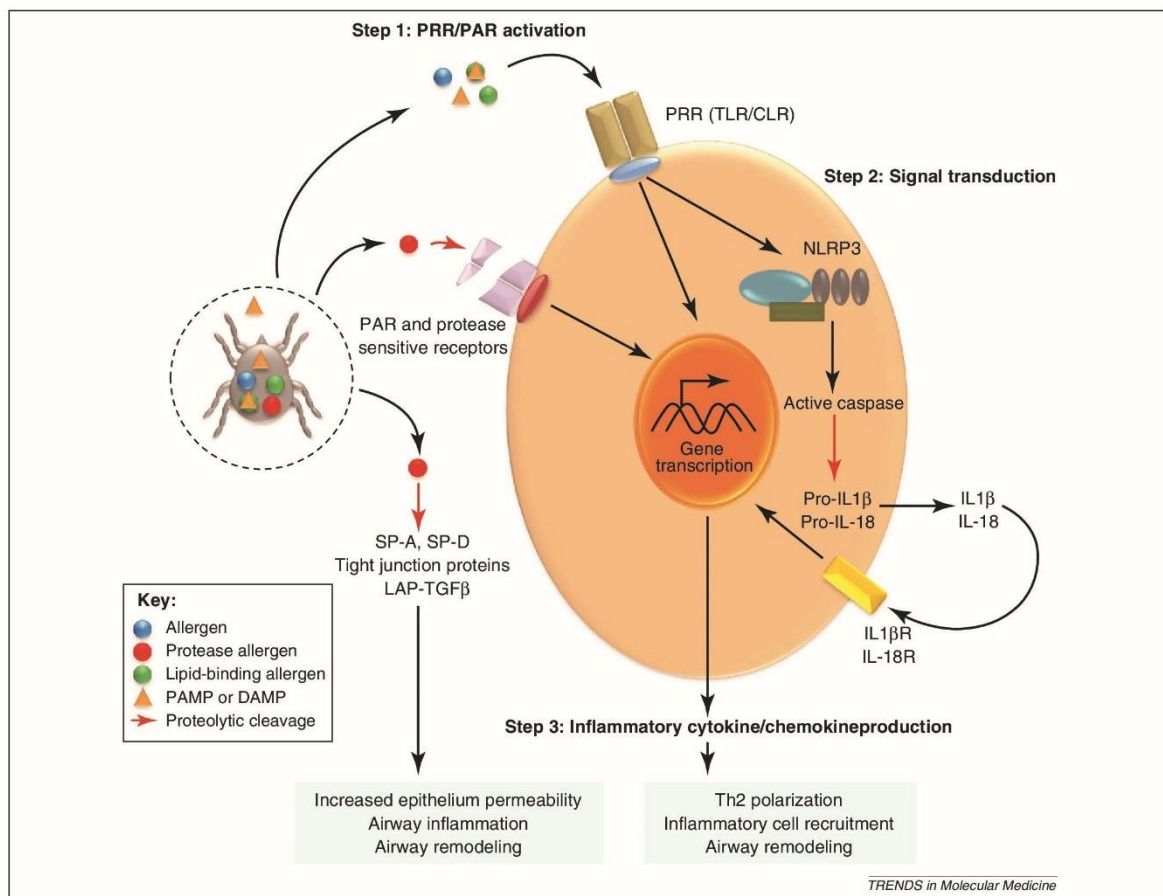


Figure 15 : Activation des cellules immunitaires innées par les allergènes d'acariens et libération de cytokines/chimiokines. (60)

Le système immunitaire inné peut être activé pour initier une réponse allergique Th2 anti-HDM par plusieurs voies qui ne sont pas mutuellement exclusives par la liaison des allergènes protéases d'HDM et des modèles moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs) contaminants ou endogènes ou des modèles moléculaires associés aux dommages (DAMPs) associés ou non aux allergènes liant les lipides.

La rupture de l'intégrité de la barrière épithéliale facilite l'absorption des allergènes par les cellules dendritiques (CD), tandis que la régulation négative des défenses pulmonaires basées sur les antiprotéases renforce les dommages tissulaires et l'activation immunitaire. Le clivage spécifique des récepteurs sensibles aux protéases, y compris les récepteurs activés par les protéases (PAR), ainsi que l'activation des PRR tels que les récepteurs Toll-like (TLR) et les récepteurs de la lectine de type C (CLR), entraînent l'augmentation des cytokines/chimokines pro-inflammatoires et pro-Th2 qui sont libérées non seulement pour recruter et activer les cellules inflammatoires mais aussi pour induire la différenciation Th2. La stimulation de l'inflammasome NLRP3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing 3) entraîne la sécrétion d'interleukine 1B (IL-18) et d'IL-18, cytokines impliquées dans la génération de la réponse Th2.

6-Les lymphocytes T

Les lymphocytes T sont des lymphocytes, développés dans le thymus, qui possèdent des marqueurs cellulaires définis appelés TCR. Les lymphocytes T initient la réponse immunitaire, sont les médiateurs des réponses effectrices spécifiques aux antigènes et régulent l'activité des autres leucocytes en sécrétant des cytokines. L'interaction entre les cellules dendritiques et les lymphocytes T natifs conduit à la production de CTL, de lymphocytes Th2 et de lymphocytes Th1. Les lymphocytes T à mémoire sont capables d'initier une seconde réponse immunitaire contre un antigène, lorsque l'hôte est ré-exposé au même antigène. (54)(61)

Les lymphocytes T régulateurs CD4⁺ CD25⁺ constituent environ 5 à 10 % des cellules CD4⁺ périphériques chez l'homme et jouent un rôle essentiel dans la prévention ou le contrôle des inflammations à médiation immunitaire et des réactions auto-immunes. Les cellules T régulatrices CD4⁺ CD25⁺, par l'action des cytokines immunosuppressives qu'elles sécrètent, peuvent supprimer la présentation des antigènes par les CPA. Ils jouent un rôle dans la transplantation et la pathogenèse tumorale. Les cellules T régulatrices CD4⁺ CD25⁺ maintiennent le microenvironnement oculaire immunosuppresseur normal par leur production de

cytokines immunosuppressives et la suppression de l'activité des cellules T inflammatoires. Il peut jouer un rôle bénéfique dans le contrôle des maladies allergiques, car il a la capacité de supprimer les réponses Th1 et Th2. Le privilège immunitaire oculaire est assuré par des facteurs immunosuppresseurs dans l'environnement oculaire qui agissent pour protéger l'œil des effets de l'inflammation immunogène, tandis que le microenvironnement oculaire implique l'action de facteurs immunosuppresseurs qui régulent la réponse immunitaire aux antigènes. (62) (63) (64)

7-Anticorps

Les anticorps, qui peuvent être des récepteurs de surface cellulaire ou des anticorps solubles, sont produits par les lymphocytes B en réponse à une stimulation antigénique, et ils ont la capacité de réagir avec l'antigène qui a stimulé leur production. (65)

8-Lymphocytes B

Les cellules B sont des lymphocytes, produits dans la moelle osseuse, qui s'activent après une exposition primaire à un antigène. Les cellules B expriment l'immunoglobuline sur la membrane de la surface cellulaire, qui joue le rôle de récepteur d'antigène. La majorité des lymphocytes B portent des antigènes du CMH de classe II. Les cellules Th2 interagissent avec les cellules B et les aident à proliférer, à se différencier et à sécréter des anticorps. (61)(65)

9-Antigène

L'antigène est une substance ou une molécule, étrangère à l'hôte, qui peut induire une réponse immunitaire lorsqu'elle interagit avec les lymphocytes. (66)

10-Cellules présentatrices d'antigènes (CPA)

Les CPA sont des cellules (macrophages, cellules B et cellules dendritiques) capables d'absorber des antigènes, de les traiter et de les présenter aux lymphocytes sous une forme qu'ils peuvent reconnaître. Ils relient les systèmes immunitaires inné et adaptatif en produisant des cytokines, qui renforcent l'immunité innée et contribuent à l'activation et à la fonction des lymphocytes. Ils présentent à leur surface des complexes peptide antigène-CMH et expriment des signaux de co-stimulation nécessaires à l'initiation des réponses immunitaires. Les cellules B et les macrophages présentent l'antigène principalement aux cellules T préalablement sensibilisées, tandis que les cellules dendritiques sont impliquées dans le déclenchement de la

réponse primaire des cellules T ainsi que de la réponse secondaire des cellules T à mémoire au repos. (67)

11-Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)

Ce sont des structures de reconnaissance de la surface cellulaire qui jouent un rôle dans le transport de l'antigène traité sous forme de complexe vers les cellules T. (68)(69)

12-Macrophage

Le macrophage est une CPA qui joue un rôle central dans l'inflammation et l'immunité contre les pathogènes. (70)

13-Les cellules dendritiques

Ces cellules ont pour fonction de :

- (1) présenter l'antigène aux cellules T natives dans la réponse immunitaire primaire ;
- (2) déclencher la réponse secondaire à l'antigène des cellules T à mémoire au repos ;
- (3) stimuler les lymphocytes Th2 à mémoire spécifiques de l'allergène pour produire des cytokines Th2, qui peuvent contribuer à l'inflammation allergique ;
- (4) agir en tant que CPA produisant de l'IL-12 pour les cellules NK, les macrophages et les lymphocytes T à mémoire. Les cellules dendritiques sont les principales CPA impliquées dans l'induction et le maintien des réponses allergiques à médiation Th2. (71)(72)

14-Cellules épithéliales de la conjonctive

Les cellules épithéliales peuvent produire des molécules pro-inflammatoires, qui peuvent contribuer à la pathogenèse de l'allergie oculaire. (73)

15-Prostaglandines

La prostaglandine, un puissant médiateur inflammatoire formé à partir de la voie de la cyclo-oxygénase du métabolisme de l'acide arachidonique, induit un écoulement de mucus et augmente la libération d'histamine par les basophiles. La prostaglandine D2 (PGD2), la principale prostaglandine produite par les mastocytes du tissu conjonctif, est chimiotactique pour les neutrophiles. Les prostaglandines E1 (PGE1) et les prostaglandines E2 (PGE2) produisent une vasodilatation, une rougeur, un gonflement et une douleur. (52)

16-Leucotriènes

Le leucotriène, un puissant médiateur inflammatoire formé à partir de la voie lipoxigénase du métabolisme de l'acide arachidonique, joue un rôle important dans la pathogenèse des troubles allergiques. Les leucotriènes D4 (LTD4) et les leucotriènes E4 (LTE4) sont chimiotactiques uniquement pour les éosinophiles, tandis que les leucotriènes B4 (LTB4) sont chimiotactiques pour les éosinophiles et les neutrophiles [43,44]. LTC4, LTB4, LTD4 et LTE4 sont libérés par les mastocytes de la muqueuse. (56)

17-Facteur d'activation plaquettaire (PAF)

Le PAF, un puissant chimio-attractant pour les éosinophiles et les neutrophiles, agrège et active les plaquettes, mais c'est aussi un médiateur très puissant dans les réactions allergiques. Il est libéré par les basophiles et les mastocytes, et participe à l'augmentation de la perméabilité vasculaire. (52)

18-Chimiokines

Les chimiokines, un groupe de cytokines produites par de nombreuses cellules, notamment les leucocytes, les cellules endothéliales, les cellules épithéliales et les fibroblastes, fonctionnent comme des agents chimio-attractifs pour les éosinophiles, les basophiles, les neutrophiles, les monocytes et les macrophages dans le LPR de l'allergie oculaire. Les éosinophiles et autres cellules inflammatoires recrutés par les chimiokines sont impliqués dans la pathogenèse de l'allergie oculaire [12]. Parmi les chimiokines, on peut citer RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted), l'éotaxine, la protéine chimiotactique monocyttaire 1 (MCP-1), MCP-2, MCP-3, la protéine inflammatoire macrophagique 1 alpha (MIP-1a) et MIP-1b. (74)

19-Tryptase

La tryptase, une protéase majeure libérée par les mastocytes, est un marqueur spécifique de l'activation mastocytaire, et est capable de cliver le C3 et le C3a. (75)

E-L'épithélium bronchique comme source de cytokines pro-inflammatoires

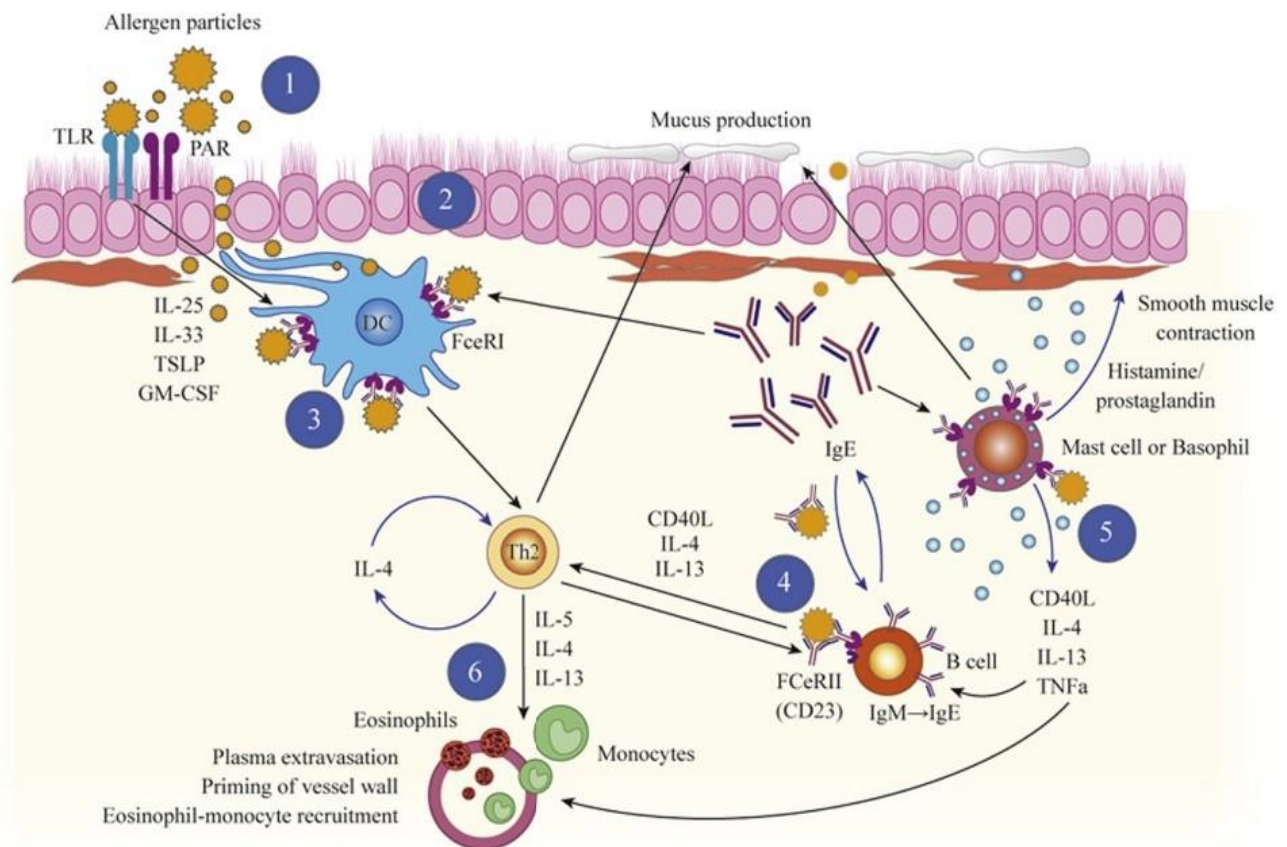
On pensait auparavant que l'épithélium bronchique était une barrière passive qui était endommagée par l'inflammation dans l'asthme. On sait maintenant qu'il est une source importante de médiateurs, notamment de produits de l'acide arachidonique, d'oxyde nitrique, d'endothélines, de cytokines et de molécules impliquées dans la réparation, ce qui démontre un

rôle actif de l'épithélium dans la régulation du processus d'inflammation, de réparation et de remodelage de l'asthme. L'épithélium peut être activé par des médiateurs tels que l'histamine, les cytokines, les leucotriènes, par des mécanismes dépendant des IgE ou par des stimuli tels que des produits chimiques synthétiques, des polluants, des virus ou des modifications de l'osmolarité des fluides de la paroi épithéliale qui peuvent se produire dans l'asthme induit par l'exercice. L'épithélium est une source majeure de 15-HETE, de PGE₂, d'oxyde nitrique (NO) et d'endothéline-1. Le métabolite de l'acide arachidonique, le 15-HETE, induit le chimiotactisme des cellules inflammatoires, augmente la production de mucus et renforce le RAE. La PGE₂, a des propriétés vasodilatatrices et bronchodilatatrices. L'augmentation de la production de PGE par l'épithélium inhibe la production d'IL-12 par les cellules dendritiques et favorise la différenciation Th2 des cellules T.

L'épithélium bronchique est capable de stocker et de libérer des cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-11, GM-CSF, IL-16 et IL-18) et des chimiokines (IL-8, MIP-1 α , MCP-3, RANTES et eotaxine). La libération des cytokines est contrôlée par des gènes inductibles activés par des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 α et IFN γ), par des facteurs de croissance (TGF α , HB-EGF et amphiregulin) et par le détachement et la déformation de l'épithélium. Les facteurs de transcription, NF- κ B et STATS, contrôlent les gènes inductibles qui régulent la libération des médiateurs. Des études immuno-histochimiques montrent une expression accrue de NF- κ B et de STATS dans l'épithélium bronchique asthmatique. L'épithélium bronchique asthmatique exprime les molécules d'adhésion ICAM-1, α 3 β 1 et α v β 6. ICAM-1 est le récepteur de liaison pour les rhinovirus et l'expression accrue d'ICAM-1 peut contribuer aux exacerbations induites par les virus dans l'asthme. α 3 β 1 est un ligand pour la fibronectine, les laminines et les collagènes, les protéines de la matrice extracellulaire impliquées dans la réparation et le remodelage α 6 β 1 est un ligand pour la fibronectine et la tenascine, les protéines structurales déposées en quantité accrue sous la membrane basale épithéliale. Le monoxyde d'azote (NO) est un radical libre très soluble à demi-vie courte, impliqué dans la signalisation cellulaire et produit par les formes constitutive et inductible de la NO synthase (iNOS). On trouve des niveaux accrus de NO dans l'air expiré des patients souffrant d'asthme ou de rhinite active. Dans l'asthme sévère, l'épithélium est probablement une source majeure de NO. Des études de biopsies bronchiques montrent que l'activité iNOS s'immunolocalise dans l'épithélium

bronchique chez les asthmatiques, mais qu'elle est rarement observée dans les biopsies des voies aériennes des témoins normaux. L'activité iNOS de l'épithélium bronchique est régulée à la baisse dans l'asthme sensible aux corticostéroïdes, ce qui est associé à une réduction des niveaux de NO exhalé. Elle peut être un marqueur utile de l'activité de la maladie dans l'asthme. Les endothélines humaines comprennent trois polypeptides (ET-1, ET-2 et ET-3). L'ET-1 est un puissant vasoconstricteur, contracteur des muscles lisses, mitogène pour les muscles lisses et les fibroblastes des voies respiratoires et est capable d'activer la synthèse du collagène. L'ET-1 est produit par les cellules épithéliales bronchiques, les cellules endothéliales vasculaires, les mastocytes et les macrophages et l'expression de l'ET-1 est augmentée dans les biopsies épithéliales bronchiques des asthmatiques. Des études montrent que les niveaux d'ET-1 dans le LBA des asthmatiques sont augmentés proportionnellement au niveau d'obstruction du flux d'air au repos dans l'asthme. Il a été démontré que les niveaux d'ET-1 dans le LBA et l'expression épithéliale de l'ET-1 dans les biopsies bronchiques chutent à des niveaux normaux chez les asthmatiques traités avec des doses efficaces de corticostéroïdes. Cela suggère un rôle pour les endothélines dans l'asthme, en particulier dans la réaction allergique tardive (LPR) mais aussi peut-être dans le processus de remodelage.

Les anti-inflammatoires inhalés tels que les corticostéroïdes ont un effet spectaculaire sur l'amélioration des symptômes de l'asthme, de la fonction pulmonaire et de la réactivité des voies respiratoires. Ces agents ont des effets inhibiteurs puissants sur la libération des médiateurs et la production de cytokines par l'épithélium asthmatique. Les corticostéroïdes inhalés favorisent une réduction de l'infiltration éosinophile bronchique et régulent à la baisse l'expression de facteurs de transcription tels que le NF- κ B, connus pour leur importance dans l'inflammation.(76)



- 1 Airway mucosa: Perennial occurrence of HDM leads to continuous exposure to HDM allergens. Particles carrying the allergens are inhaled and extracted on the airway mucosa, where allergens come into contact with the immune system. HDM faecal particles are small and reach deep down into the lungs.
- 2 Epithelium: The allergens are taken up by dendritic cells and transported to draining lymph nodes. Allergen specific IgE facilitates allergen uptake by antigen presenting cells. HDM allergens with proteolytic activity degrade epithelial tight junctions and further facilitate uptake. Other HDM allergens activate co-stimulatory receptors, such as PAR and TLR, thereby enhancing the allergic Th2 response.
- 3 Antigen presentation: In the lymph nodes, dendritic cells interact with allergen specific T cells. Partly degraded allergen fragments are presented to the T cell in complex with HLA tissue type antigen. In atopic individuals the dendritic cells are skewed to promote Th2 differentiation in T cells, and proteolytic cleavage of soluble low affinity IgE receptor by HDM-derived proteases may further enhance Th2 differentiation.
- 4 IgE production: Allergen-specific Th2 cells produce IL-4, IL-5 and IL-13. These cytokines induce class switching in B cells and IgE production in activated B cells. Continuous exposure to HDM allergens lead to continuous production of HDM specific IgE as well as continuous maintenance of allergic inflammation in the airways.
- 5 Immediate allergic reaction: Soluble IgE secreted from activated B cells binds to specific high affinity receptors on basophils and mast cells. These cells are armed with potent enzymes and chemicals, e.g. histamine, which can be released immediately upon repeated encounter with allergen. Direct actions of HDM proteases on basophils and mast cells may further increase degranulation and add to this response. HDM proteases may also act on smooth muscle cells and increase contraction.
- 6 Sustained inflammatory responses are maintained by continuous exposure to HDM allergen. IL-5 produced by allergen-specific Th2 cells activates and recruits eosinophil granulocytes. Eosinophils produce potent enzymes and chemicals driving airway remodelling and asthma progression. The sustained Th2 environment may be further enhanced through the various proteolytic actions exerted by HDM allergens.

Figure 16 : Renforcement potentiel de la réponse allergique par les allergènes d'acariens. L'absorption de particules d'allergènes d'acariens, la réaction allergique immédiate et la réponse inflammatoire durable sont illustrées. (77)

IV-TYPES D'HYPERSENSIBILITÉ

En 1963, Gell et Coombs ont mis en place les bases de la classification des réactions d'hypersensibilité en les divisant en quatre groupes distincts selon les mécanismes de lésion tissulaire : type I (immédiat ou médié par l'immunoglobuline E [IgE]), type II (cytotoxique ou médié par l'IgG/ IgM), type III (médié par les complexes immuns) et type IV (retardé ou médié par les cellules T) (78). Ce système de classification a depuis été élargi pour inclure des sous-types de types II et IV, dans l'intention de mieux refléter l'immunopathologie des maladies (**Tableau 4**). Dans la pratique clinique, cependant, les catégories d'hypersensibilité peuvent se chevaucher, et les patients peuvent présenter une constellation de symptômes de plusieurs types de réactions d'hypersensibilité en même temps. Les syndromes qui ne correspondent pas aux catégories uniques de la classification de Gell-Coombs sont souvent appelés réactions mixtes aux médicaments et, cliniquement, il peut être plus pratique de classer ces réactions selon les systèmes organiques affectés. En outre, il est de plus en plus reconnu que de nombreux médicaments, par exemple les pénicillines, sont capables d'induire plusieurs types de réactions. (79)

TYPES D'HYPERSENSIBILITÉ :

A-Type I

L'hypersensibilité de type I ou immédiate est médiée par les IgE spécifiques des allergènes. La sensibilisation aux allergènes se produit lorsque les cellules T-helper (Th) de type 2 et leurs médiateurs entraînent un changement d'isotype dans les cellules B pour produire des anticorps IgE. Une grande partie des IgE reste liée au récepteur FcεRI des IgE de haute affinité à la surface des mastocytes et des basophiles. Lors d'une réexposition, l'allergène réticule les IgE spécifiques sur ces cellules, ce qui entraîne la libération de médiateurs en deux phases principales. La phase précoce se produit en quelques minutes et est causée par l'histamine, les protéases (tryptase et chymase), les enzymes lysosomales et d'autres médiateurs préformés libérés immédiatement lors de la dégranulation des mastocytes et des basophiles. En outre, les mastocytes produisent des médiateurs lipidiques, notamment la prostaglandine D2 et le leucotriène C4 à partir de l'acide arachidonique, et les libèrent dans la circulation dans les 15 minutes suivant la réticulation des IgE. (80)

La phase tardive survient 4 à 8 heures après l'exposition à l'allergène et est causée par des cytokines telles que l'interleukine (IL)-1, le facteur de nécrose tumorale (TNF)- α , l'IL-4, l'IL-5, l'IL-13 et le facteur stimulant les colonies de monocytes et de granulocytes (GM-CSF), produites de novo par les mastocytes. La voie et le lieu d'exposition aux allergènes déterminent les symptômes qui s'ensuivent. Les allergènes inhalés peuvent exacerber la rhinite allergique ou l'asthme en provoquant une congestion nasale, une rhinorrhée, des éternuements et un bronchospasme. Le contact topique avec les allergènes peut provoquer une urticaire. De même, l'exposition à un allergène par voie orale ou intraveineuse produit généralement des symptômes systémiques. L'anaphylaxie est une réaction allergique systémique de type I potentiellement mortelle à des allergènes, tels que des aliments, des médicaments ou des venins d'insectes piqueurs, et se caractérise par de l'urticaire, un œdème de Quincke, un bronchospasme, des nausées, des vomissements, une diarrhée, une hypotension et, rarement, un choc. (81)(82)(83)

Il convient de noter que certains troubles sont causés par une activation non spécifique, indépendante des IgE, des mastocytes, qui pourrait être considérée comme un sous-ensemble des réactions d'hypersensibilité de type I. Il s'agit notamment de réactions systémiques à des substances telles que le plomb, le mercure, l'uranium. Il s'agit notamment des réactions systémiques à des substances telles que les produits de contraste iodés, les médicaments biologiques, les opiacés et autres. L'urticaire peut également être causée par l'activation des mastocytes par divers stimuli (84) mais peut aussi être due à des auto-anticorps dirigés contre le récepteur Fc ϵ RI. (79)

B-Type II

Les anticorps IgG et IgM sont des composants clés de la défense de l'hôte. Ils se lient aux microbes et contribuent à leur destruction directe par de multiples mécanismes. Malheureusement, lorsque ces anticorps se lient à des auto-antigènes, ils peuvent diriger la réponse cytotoxique contre l'hôte lui-même et causer des dommages potentiellement importants. C'est la base des réactions de type II, appelées réactions cytotoxiques, qui sont caractérisées par la présence d'anticorps IgG et/ou IgM contre des antigènes de surface cellulaire. Ces antigènes se trouvent généralement sur les cellules sanguines circulantes, comme les globules rouges, les plaquettes, les neutrophiles, ou sur les cellules épithéliales des surfaces muqueuses et des membranes basales.

Les réactions de type II sont ensuite divisées en deux sous-types : le type II-a et le type II-b. Le type II-a désigne les réactions caractérisées par la destruction cytotytique des cellules ciblées. La liaison des IgG/IgM aux composants de la surface cellulaire provoque une cytotoxicité par le biais de trois mécanismes principaux.¹³ Le premier est la cytotoxicité dépendante du complément, qui est la principale étiologie de l'anémie hémolytique auto-immune et du purpura thrombocytopénique auto-immune. Les complexes antigène-anticorps à la surface des cellules activent la voie classique du complément, créant le complexe d'attaque membranaire (C5-C9), qui provoque la lyse de la cellule cible. Deuxièmement, les anticorps IgG peuvent provoquer des dommages par le biais d'une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps. L'IgG sur les cellules cibles se lie au récepteur gamma Fc IIb (FcεRIIb) sur les cellules natural killers et les macrophages, ce qui les amène à libérer des granules contenant de la perforine et du granzyme pour tuer directement les cellules. Enfin, les IgG et les IgM peuvent se lier aux récepteurs Fc des phagocytes pour les activer et déclencher la phagocytose. Les réactions de type II-b impliquent que les auto-anticorps stimulent directement les cellules pour créer des états pathogènes. Par exemple, dans la maladie de Graves, les anticorps dirigés contre les récepteurs de la thyrotropine stimulent la glande thyroïde pour qu'elle produise des quantités excessives d'hormones thyroïdiennes. L'urticaire chronique idiopathique (spontanée) peut être classée dans la catégorie des troubles de type II-b (du moins chez certains patients), car les anticorps IgG se lient directement aux récepteurs FcεRI des mastocytes et les stimulent, ce qui provoque la dégranulation des mastocytes dans la peau et, par la suite, le développement de l'urticaire. Chez ce sous-ensemble de patients, ces auto-anticorps sont nécessaires mais pas suffisants pour l'activation des mastocytes. (85)

C-Type III

Dans les réponses de type III, les anticorps IgG et IgM se lient aux antigènes pour former des complexes immuns. Ces complexes se déposent dans les tissus et activent le complément, qui provoque alors des lésions organiques. Les sites courants de dépôt des complexes sont les petites artères, les glomérules rénaux et les capsules synoviales des articulations, provoquant ainsi respectivement une vascularite, une glomérulonéphrite et une arthrite. Ainsi, les symptômes associés aux réactions de type III sont déterminés par le site de dépôt des complexes immuns et non par la source de l'antigène. Les antigènes impliqués dans les réactions de type

III peuvent être soit propres, comme dans les maladies auto-immunes, y compris le lupus, soit étrangers, comme c'est le cas dans les réactions de maladie sérique provoquées par divers médicaments, y compris des protéines (comme la thymoglobuline) ou de petites molécules (comme la pénicilline ou la procainamide). (85)(86)

D-Type IV

Les réactions d'hypersensibilité de type IV sont collectivement appelées réactions retardées et impliquent les cellules T comme principales cellules effectrices. Les cellules T sensibilisées peuvent causer des dommages directement, comme dans le cas des cellules T cytotoxiques, ou les cellules T auxiliaires peuvent activer d'autres leucocytes, tels que les macrophages, les neutrophiles et les éosinophiles, qui peuvent provoquer des lésions tissulaires par la production et la libération d'espèces réactives de l'oxygène, d'enzymes lysosomales et de cytokines inflammatoires. Une énumération relativement récente des sous-ensembles de lymphocytes T a permis une catégorisation plus poussée, et les réactions de type IV sont maintenant divisées en quatre sous-types selon les mécanismes immunitaires et la pathogénie de chacun : types IV-a, b, c et d. La réaction classique de type IV décrite pour la première fois par Gell et Coombs¹ est maintenant appelée type IV-a et est médiée par les cellules Th1, qui activent les macrophages pour sécréter des cytokines telles que l'interféron γ et le TNF- α . Un exemple prototypique de ce type est la dermatite de contact, qui peut se produire en présence de diverses substances, notamment le sumac vénéneux, le chêne et le sumac (membres du genre *Toxicodendron*). Les réactions de type IV-b impliquent la production d'IL-4, d'IL-5 et d'IL-13 par les cellules Th2 pour induire une inflammation éosinophile et la production d'IgE par les lymphocytes B. Par exemple, chez les patients atteints du syndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), les cellules Th2 sensibilisées par les médicaments favorisent la survie, l'activation et la migration tissulaire des éosinophiles et provoquent des lésions multi-organiques. En outre, les réactions de type IV-b peuvent être impliquées dans la phase tardive de l'inflammation des troubles atopiques, tels que l'asthme ou la rhinite allergique. Le type IV-c est principalement médié par les cellules T CD8⁺ cytotoxiques, qui tuent directement les cellules ciblées en utilisant un certain nombre de médiateurs, dont la perforine, la granulysine et le granzyme B. Les réactions de type IV-c semblent être le mécanisme sous-jacent des lésions tissulaires dans le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique

toxique, dans lesquels les cellules T CD8₊ activées induisent l'apoptose et/ou la nécrose des kératinocytes. Les réponses de type IV-d provoquent des lésions tissulaires lorsque le CXCL-8 (également appelé IL-8), dérivé des cellules T, recrute des neutrophiles dans les tissus pour créer une inflammation neutrophile stérile, comme c'est le cas dans la pustulose exanthématique aiguë généralisée. (87)

E-Immunologie

- Les réactions de type I sont médiées par des IgE spécifiques de l'allergène liées au récepteur FcεRI de haute affinité sur les mastocytes et les basophiles. La liaison croisée de l'allergène avec ces récepteurs entraîne la libération de médiateurs (par exemple, l'histamine) qui provoquent l'urticaire, l'œdème de Quincke et/ou l'anaphylaxie. - Les réactions de type II sont caractérisées par la liaison des IgG/IgM à des auto-antigènes à la surface des cellules, qui peuvent provoquer des lésions tissulaires en activant la phagocytose, la cytotoxicité dirigée par le complément et/ou la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps. - Les réactions de type III sont médiées par des complexes immuns d'IgG/IgM et d'antigènes, qui se déposent dans les tissus pour provoquer des lésions organiques directes. - Les réactions de type IV sont des réponses retardées qui sont médiées par les cellules T et sont divisées en quatre sous-types. (86)

- Certains médicaments (comme les pénicillines) peuvent provoquer tous les types de réactions d'hypersensibilité. - Il n'existe aucune thérapie connue qui puisse prévenir efficacement les réactions médiées par les IgE. Les médicaments tels que les antihistaminiques H1 et les corticostéroïdes ne font qu'atténuer les effets de certains médiateurs (mais pas tous). (86)

Tableau 4 : Classification des réactions d'hypersensibilité. (88)

Classification moderne des réactions d'hypersensibilité		
Le type de classification	Mécanismes immunologiques	Exemples cliniques
I	Réactions médiées par les mastocytes :	
	- IgE-dépendante (anaphylactique)	Anaphylaxie, angioedème, urticaire, asthme, rhinite allergique
	- Indépendante des IgE (non immunologique ou anaphylactoïde)	Réactions aux produits de contraste iodés et à certains produits biologiques
II	a	Réactions cytotoxiques médiées par les anticorps (IgG/IgM) ; le complément est souvent impliqué
	b	Réactions de stimulation cellulaire médiées par les anticorps
III		Le complément médié par le complexe immunitaire activation du complément
IV	a	Activation des macrophages médiée par les cellules Th1
	b	Inflammation éosinophilique médiée par les cellules Th2
	c	Réactions médiées par les cellules T cytotoxiques
	d	T cell-mediated neutrophilic inflammation

IgE _ Immunoglobulin E; Th _ T-helper cell; DRESS _ Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms; SJS _ Stevens-Johnson syndrome; TEN _ toxic epidermal necrolysis; AGEP _ acute generalized exanthematous pustulosis.

V-ACARIENS ET MALADIES ATOPIQUES

Chez une personne sensibilisée, les allergènes d'acariens peuvent provoquer des symptômes par contact externe direct (conjonctivite, eczéma), par inhalation (rhinite, asthme, eczéma) et par ingestion (urticaire, anaphylaxie).

A-Asthme

L'asthme est une affection respiratoire chronique qui se caractérise par une constriction des voies respiratoires. Il engendre des difficultés respiratoires chez les personnes atteintes entraînant une inflammation chronique ainsi qu'une hyper-réactivité des voies respiratoires.

Il se traduit par des manifestations répétées :

- de sensation de blocage au niveau de la poitrine/oppressement thoracique.
- de sifflements.
- de toux.
- d'essoufflement.

Chez les patients souffrant d'asthme et sensibles aux acariens, le bronchospasme et l'hyperréactivité bronchique s'aggravent lors de l'exposition aux allergènes d'acariens et s'atténuent dans un environnement exempt d'allergènes d'acariens. Les symptômes des enfants asthmatiques sensibles aux acariens (89), ainsi que les anomalies de la fonction pulmonaire et de la réactivité bronchique chez les asthmatiques adultes sensibles aux acariens, sont en corrélation avec le niveau d'allergènes d'acariens dans leur maison. L'augmentation saisonnière de l'exposition aux allergènes d'acariens entraîne également une augmentation saisonnière de l'hyperréactivité bronchique. La présence combinée de la sensibilité aux acariens et de l'exposition aux acariens est corrélée à la gravité des symptômes de l'asthme (90), à l'augmentation de l'oxyde nitrique expiré et de l'hyperréactivité bronchique, et aux exacerbations aiguës nécessitant une hospitalisation. Il existe une synergie supplémentaire entre la sensibilisation, l'exposition et l'infection virale conduisant à une respiration sifflante aiguë ou à une hospitalisation. Au-delà de ses effets broncho-spastiques, l'inhalation d'allergènes d'acariens augmente le dépôt d'autres particules inhalées tout en diminuant la clairance mucociliaire (91), inhibe l'effet bronchodilatateur de l'inhalation profonde, et induit la prolifération du muscle lisse bronchique asthmatique. Il est intéressant de noter que certains effets de l'exposition aux acariens sont présents chez les patients qui ne présentent pas de

réactivité aux allergènes des acariens lors des tests cutanés. Une hyperréactivité bronchique accrue est corrélée à une exposition élevée aux allergènes d'acariens, même chez les asthmatiques non sensibilisés aux acariens, et des IgE fonctionnelles contre les allergènes d'acariens sont présentes dans les expectorations des asthmatiques "intrinsèques" (bien qu'il n'y ait pas de bronchoconstriction lors d'une provocation par inhalation) (92).

Contrairement à la capacité évidente de l'exposition aux acariens à exacerber l'asthme existant, les preuves du rôle de l'exposition aux acariens dans le développement de cette maladie multifactorielle sont un peu moins claires. Une étude prospective réalisée au Royaume-Uni en 1990 a montré qu'il existait une relation entre une forte exposition aux allergènes d'acariens dans la petite enfance et la probabilité d'une respiration sifflante 11 ans plus tard. Une étude ultérieure menée en Australie a montré que le risque d'asthme chez les enfants sensibilisés aux acariens doublait à chaque fois que la quantité d'allergènes d'acariens dans leur lit doublait. Une étude prospective menée aux États-Unis sur des enfants dont les parents étaient atopiques a montré une association entre l'exposition à des niveaux élevés d'allergènes d'acariens dans la petite enfance et le développement de l'asthme à l'âge de 7 ans (93). Cependant, une autre étude américaine n'a trouvé aucune relation entre les niveaux d'allergènes d'acariens mesurés à plusieurs reprises au cours des deux premières années de la vie et la présence d'asthme ou d'hyperréactivité bronchique à l'âge de 6 ou 7 ans, et d'autres études n'ont pas non plus trouvé de relation entre l'exposition précoce aux allergènes et le développement ultérieur de l'asthme, du moins chez les enfants sans atopie parentale. L'exposition post-natale peut n'être qu'une partie de l'histoire, comme le suggère un modèle murin indiquant une réactivité accrue des voies respiratoires aux allergènes d'acariens chez les enfants dont les mères ont été exposées à ces allergènes pendant la grossesse (94).

Outre le rôle de l'exposition aux acariens, la sensibilisation aux acariens est un facteur de risque pour l'asthme. Une étude menée en Virginie, où 80 % des foyers présentaient des niveaux élevés d'allergènes d'acariens, a montré que la sensibilisation aux acariens était le principal facteur de risque d'asthme chez les adolescents ; une autre étude a montré que la sensibilisation aux acariens (et à d'autres allergènes) était un facteur de risque d'asthme chez les adultes. Le degré de sensibilisation, déterminé par les taux d'IgE spécifiques aux allergènes d'acariens et de squames à l'âge de 3 ans, est un facteur de risque de respiration sifflante, de diminution de la

fonction pulmonaire et de respiration sifflante persistante à l'âge de 5 ans, ainsi que d'hyperréactivité bronchique et de diminution de la fonction pulmonaire à l'âge de 7 et 13 ans, respectivement. Deux études récentes ont montré que la présence d'une réactivité aux acariens lors de tests cutanés chez les tout-petits sifflants augmente le risque de respiration sifflante persistante au cours de l'enfance (95)(96).

B-Rhinite et conjonctivite

La rhinite allergique est une inflammation de la muqueuse nasale consécutive à une sensibilisation par un allergène. En général, l'agent en cause de cette allergie est volatile, ce qui signifie qu'il est présent dans l'air que nous respirons.

Quand l'allergène entre en contact avec les muqueuses du nez et des voies respiratoires, le système immunitaire répond en déclenchant une réaction inflammatoire. Cette dernière provoque une dilatation des vaisseaux sanguins et une augmentation des sécrétions, ce qui entraîne l'apparition des symptômes suivants :

- des éternuements en chaîne.
- l'écoulement nasal, qui en excès provoque une obstruction/impression de nez bouché.
- des démangeaisons au niveau du nez, larynx et pharynx.

La simulation nasale avec un allergène d'acarien produit une obstruction et une rhinorrhée qui sont en corrélation avec la réactivité du test cutané aux acariens (97). Un groupe de 108 patients évalués pour une rhinite ou une rhino-sinusite chronique comprenait 39 % de rhinite allergique, 21 % de rhinite non allergique et 40 % de rhino-sinusite chronique (dont 40 % étaient également allergiques) ; 52 % des patients atteints de rhinite allergique et 65 % des patients atteints de rhino-sinusite chronique allergique étaient sensibilisés aux acariens (98). Conformément au concept de voies aériennes unifiées, 92 % des patients souffrant d'asthme sensible aux acariens recrutés pour une étude sur l'évitement des allergènes présentaient également des symptômes de rhinite allergique. Inversement, dans deux études sur l'efficacité de l'immunothérapie sublinguale, environ 30 et 12 % des rhinites allergiques sensibles aux acariens présentaient également un asthme (99). Cependant, une étude murine suggère que les voies respiratoires ne sont peut-être pas totalement " unifiées ", dans la mesure où les PAMPs déclenchant la rhinite allergique induite par les acariens et l'asthme allergique induit par les acariens diffèrent, les

premiers étant des bêta-glucanes agissant via TLR2 et les seconds des lipopolysaccharides agissant via TLR4 (100).

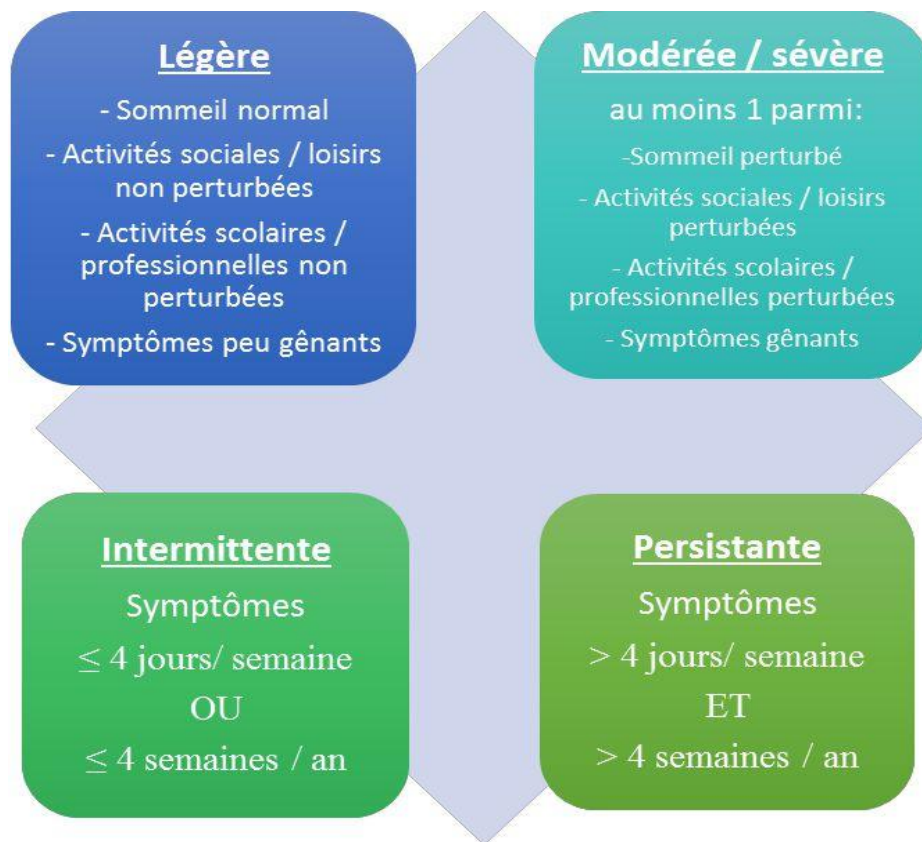


Figure 17 : Classification de rhinites allergiques selon ARIA (*Allergic rhinitis and its impact on asthma*). (101)

La conjonctivite se traduit par une inflammation de la conjonctive, la membrane qui recouvre le devant de l'œil et la partie intérieure des paupières. Elle est qualifiée d'allergique quand elle est une réaction à un agent allergène généralement présent dans l'air. Elle peut constituer la seule manifestation de l'allergie ou être associée à d'autres symptômes tel que la rhinite allergique.

Ses principaux symptômes sont :

- un œil rouge
- des démangeaisons ou prurits au niveau des paupières.
- œdème des paupières.
- larmolements.
- sécrétions avec paupières collés.

Il existe peu de données sur la survenue de symptômes oculaires en association avec la rhinite allergique, mais une étude portant sur des patients souffrant de rhinite allergique de diverses sources, dont les acariens, a indiqué que la majorité d'entre eux présentaient également une atteinte oculaire, notamment un prurit, un larmolement, une injection conjonctivale et un œdème des paupières (102). Même pendant les périodes asymptomatiques, les patients ayant une réactivité aux acariens et des antécédents de rhinite allergique présentent des infiltrations persistantes de cellules inflammatoires dans le nez et les yeux. L'allergie aux acariens peut également provoquer une conjonctivite vernale, les symptômes atteignant leur apogée en même temps que les niveaux élevés d'acariens pendant les mois humides (103).

C-Dermatite atopique et l'urticaire

L'urticaire est une réaction inflammatoire de la peau qui se présente sous forme de plaques rouges et de démangeaisons (prurit). Ces lésions cutanées évoquent des piqûres d'orties, ce qui lui vaut son nom d'urticaire.

La dermatite, elle, se caractérise par l'apparition de plaques rouges présentant de petites vésicules suintantes. Ensuite, la peau devient rugueuse et sèche. Elle est généralement aussi accompagnée de démangeaisons désagréables

La relation entre les acariens et la dermatite atopique a été observée pour la première fois il y a presque 30 ans, lorsqu'une corrélation a été observée entre le nombre d'acariens dans la maison et la présence et la gravité de la dermatite atopique chez les patients (104). De telles observations n'indiquent pas la direction de la causalité, car l'augmentation du nombre d'acariens pourrait simplement être le résultat d'une desquamation accrue des patients fournissant une nourriture supplémentaire aux acariens. Cependant, la relation est apparemment bidirectionnelle, car les tests épicutanés avec un extrait d'acarien provoquent des lésions cutanées eczémateuses chez une majorité de patients atteints de dermatite atopique, en particulier si leur eczéma est dans une distribution exposée à l'air, ce qui suggère que les aéro-allergènes peuvent provoquer une pathologie par contact cutané direct. La sensibilisation aux acariens est fréquente dans la dermatite atopique, avec des IgE à l'allergène des acariens trouvées chez 95 % des patients atteints de dermatite atopique, contre 42 % des asthmatiques et 17 % des témoins. Bien que l'on considère généralement que les acariens vivent près des personnes plutôt que sur elles, une étude utilisant un échantillonnage par bande adhésive

transparente a trouvé au moins un acarien sur la peau de 84 % des patients pédiatriques atteints de dermatite atopique contre 14 % des témoins (105).

La capacité des protéases d'acariens à diminuer la fonction de barrière cutanée a déjà été discutée (106). En outre, chez les nourrissons âgés de 3 à 12 mois atteints de dermatite atopique, la perte d'eau trans-épidermique à travers la peau non touchée (une mesure de la perméabilité de la peau) et la sensibilisation aux acariens et à d'autres aéro-allergènes sont corrélées, ce qui suggère que l'augmentation de la perméabilité de la peau peut accroître le risque de sensibilisation aux aéro-allergènes, initiant un cercle vicieux. Même sans sensibilisation, les extraits d'acariens affectent les kératinocytes humains, libérant des cytokines pro-inflammatoires(107) et pro-Th2 et activant l'inflammasome NLRP3 du système immunitaire inné. La chitine déclenche également des réponses immunitaires innées dans les kératinocytes, étant détectée par TLR2 et induisant la libération de chimiokines et l'expression de TLR4. L'application épicutanée d'allergènes d'acariens induit l'expression de la lymphopoïétine thymique stromale dans la peau non lésionnelle de patients atteints de dermatite atopique (10).

D-Allergie systémique par ingestion orale / Choc anaphylactique.

Les symptômes de l'allergie alimentaire peuvent englober tous ceux cités précédemment et peut même causer le choc anaphylactique ou allergie systémique.

La sensibilité atopique aux allergènes d'acariens peut entraîner des symptômes après une ingestion orale dans deux situations : l'ingestion d'invertébrés présentant une réactivité croisée avec les allergènes d'acariens et l'ingestion d'aliments contaminés par des acariens. (108)

Des symptômes allergiques systémiques peuvent suivre l'ingestion par inadvertance d'acariens eux-mêmes sous la forme d'un aliment qui a été colonisé par des acariens, ce que l'on appelle l'anaphylaxie orale aux acariens. Ce phénomène a été signalé pour la première fois en 1993, après l'ingestion d'un beignet fabriqué à partir de farine contaminée par *D. farinae*. Depuis, plus de 100 cas d'allergie systémique ont été signalés suite à l'ingestion d'aliments contaminés par des acariens, notamment des crêpes, de la farine de blé et de maïs (109) et du gruau. Les cas sont plus fréquents dans les régions tropicales ou semi-tropicales où l'humidité élevée facilite la croissance des acariens dans les aliments, mais ils ont également été signalés dans d'autres régions notamment le nord-est des États-Unis. La cuisson des aliments n'élimine pas le problème, car les allergènes des acariens du groupe 2 sont relativement stables à la chaleur

(110). Des épisodes sont survenus chez des enfants ainsi que chez des adultes, avec des symptômes tels que l'urticaire, la respiration sifflante, l'anaphylaxie et l'anaphylaxie induite par l'exercice. Pour des raisons qui ne sont pas claires, un grand pourcentage de ces patients sont également sensibles aux AINS. Ils ne présentent généralement pas d'allergie concomitante au blé, et les directives actuelles suggèrent que les patients présentant des symptômes évocateurs d'une maladie à médiation IgE après l'ingestion de produits à base de farine de céréales soient testés pour la réactivité aux acariens, qu'ils aient ou non des IgE au blé. Si la substance alimentaire incriminée est disponible, elle peut être examinée au microscope pour détecter la présence d'acariens vivants, ou envoyée pour un dosage des allergènes d'acariens. La colonisation des aliments incriminés par les acariens semble s'être produite à la maison, dans des emballages laissés ouverts à température ambiante pendant des périodes prolongées (111), plutôt que pendant la fabrication. Il est donc prudent pour les patients sensibles aux acariens de conserver tout emballage ouvert de préparation pour crêpes, de céréales ou de farine dans un réfrigérateur, où les acariens ne peuvent pas se reproduire, plutôt que dans un placard. Le rôle, le cas échéant, joué par l'ingestion d'allergènes d'acariens dans l'œsophagite éosinophile ou les maladies inflammatoires de l'intestin n'est actuellement pas clair (112).

VI-RÉACTIONS ALLERGIQUES ALIMENTAIRES CROISÉES

Une réactivité croisée a été signalée entre les acariens et leurs congénères arthropodes crustacés (crevette, crabe et homard) et insectes (blatte, sauterelle), ainsi que les membres du phylum des mollusques (escargots, palourdes, huîtres et calmars), avec des symptômes cliniques allant du syndrome d'allergie orale à l'asthme sévère et à l'anaphylaxie (113), (qui est une réaction allergique amplifiée sévère. Elle peut être accompagnée d'une chute de la tension artérielle et d'une accélération de la fréquence cardiaque. Elle peut entraîner, dans le pire des cas, la mort par arrêt circulatoire ou par asphyxie suite à un spasme bronchique. Le choc anaphylactique engendre une perte de connaissance qui peut évoluer vers le coma). La protéine musculaire tropomyosine, représentée par Der p10 chez les acariens, a été considérée comme le "pan-allergène" responsable de ces réactions aux invertébrés (114), partageant une homologie de séquence avec la tropomyosine Pen a1 de la crevette, la tropomyosine Per a7 de la blatte américaine et la tropomyosine Hom a1 du homard (mais la tropomyosine des vertébrés n'étant

pas allergène). Cependant, il y a des raisons de penser que la tropomyosine n'est pas le seul allergène pertinent, car il existe des patients sensibles aux acariens qui sont allergiques aux crevettes mais pas aux escargots et qui sont allergiques aux escargots mais pas aux crevettes. En outre, un allergène de 20 kDa, ainsi que d'autres allergènes (115), ont été identifiés chez des patients sensibles aux crevettes et aux acariens sans IgE à la tropomyosine. Il existe également une variabilité dans le sensibilisateur primaire ; les individus symptomatiques sensibles aux acariens qui n'avaient jamais mangé de crustacés pour des raisons religieuses avaient des IgE à la tropomyosine de la crevette, alors que les résidents d'Islande ayant des IgE à la crevette et n'ayant jamais été exposés aux acariens avaient des IgE aux acariens (10). Dans les populations des centres-villes, les IgE aux crevettes ont une plus grande corrélation avec l'exposition aux blattes qu'avec l'exposition aux acariens. Les rapports faisant état de l'apparition d'une réactivité aux escargots ou de l'augmentation d'une réactivité légère à une réactivité mortelle après une immunothérapie sous-cutanée aux acariens peuvent avoir une importance pratique (116). En revanche, un rapport suggère une diminution de l'allergie aux crevettes après une immunothérapie sublinguale à forte dose contre les acariens (117). Il convient également de noter, en particulier au vu de la tendance à privilégier les aliments ethniques et les nouvelles sources de protéines alimentaires, le rapport d'une anaphylaxie sévère chez deux patients sensibles aux acariens, souffrant de rhinite, d'asthme et d'une allergie aux crustacés, après leur première ingestion de "chapulines", un plat mexicain à base de sauterelle grillée.

VII-DIAGNOSTIQUE

A-DIAGNOSTIC DE LA RHINITE

1-Antécédents

Une histoire détaillée est nécessaire, y compris la saisonnalité (pollen, moisissures), l'emplacement intérieur/extérieur (acariens, présence d'animaux domestiques), le lieu de travail (professionnel), l'amélioration des vacances et, la relation avec les déclencheurs potentiels qui peuvent avoir un impact sur la qualité de vie du patient. Les symptômes d'éternuements, de démangeaisons nasales, de démangeaisons du palais sont plus susceptibles de conduire à une rhinite allergique.

2-Rhinorrhée

La rhinorrhée est soit antérieure, soit postérieure, soit les deux.

- Claire - infection peu probable si elle est continuellement claire, bien que les sécrétions soient claires au début de la rhinite virale.

- Unilatérale - est rare et une fuite de liquide céphalorachidien (LCR) doit être exclue¹²³.

- Coloré.

1. jaune : allergie ou infection ; vert : généralement infection ; teinté de sang.

2. unilatérale : tumeur, corps étranger, curetage du nez ou mauvaise application du spray nasal (118)

3. bilatérale - mauvaise application du spray nasal, trouble granulomateux, diathèse hémorragique, infection, picage de nez.

3-Obstruction nasale

- Peut être partielle ou complète ; la gravité est souvent en corrélation avec les manifestations systémiques.

- Bilatérale - le plus souvent une rhinite ou des polypes nasaux, mais aussi une déviation septale (sigmoïde).

- Unilatérale - habituellement une déviation septale, mais il faut aussi envisager un corps étranger, un polype antrochoanal et des tumeurs.

- Alternance - en raison d'une rhinite exposant le cycle nasal (119).

4-Croûtes nasales

La présence de croûtes sévères, en particulier à l'intérieur du nez, est un symptôme inhabituel de la rhinite et nécessite des examens complémentaires. Il faut envisager : une rhinosinusite chronique¹²⁵, un picage du nez, une polyangéite granulomateuse, une sarcoïdose ou d'autres vascularites (en particulier si les croûtes sont associées à des saignements), l'abus de cocaïne, l'ozæna (dépérissement des crêtes osseuses et des muqueuses à l'intérieur du nez), une ventilation non invasive. Les stéroïdes topiques provoquent rarement la formation de croûtes (120).

5-Symptômes oculaires

Comprennent des démangeaisons intenses, une rougeur et un gonflement du blanc de l'œil, un larmolement, un gonflement des paupières et (dans les cas graves) un œdème périorbitaire, qui peut être aggravé par le frottement des yeux.

6-Symptômes des voies respiratoires inférieures

- Toux, respiration sifflante, essoufflement - peuvent survenir lors d'une rhinite seule, car l'hyperréactivité bronchique peut être induite par l'inflammation des voies aériennes supérieures (121).

Les troubles des voies respiratoires supérieures et inférieures coexistent souvent :

- 80 % des asthmatiques ont une rhinite.

7-Autres symptômes

- Ronflement, troubles du sommeil, reniflements répétés, intonation nasale de la voix
- Le syndrome pollen-aliment est déclenché par l'ingestion d'antigènes à réaction croisée présents dans certains fruits, légumes et noix (122).
- Une partie des patients souffrant de rhinite allergique (principalement saisonnière) présente une hyperréactivité nasale associée qui n'est généralement pas reconnue/traitée.

8-Antécédents familiaux

Un diagnostic de rhinite allergique est plus probable lorsque la rhinite est saisonnière ou en cas d'antécédents familiaux de RA. Cependant, elle peut survenir de nouveau.

9-Histoire sociale

Tenez compte des animaux de compagnie ou de tout autre contact avec des animaux, de la profession ou de la scolarité.

10-Médicaments

Un certain nombre de médicaments peuvent provoquer ou aggraver les symptômes de la rhinite, et par conséquent, l'anamnèse médicamenteuse doit inclure des détails sur l'utilisation des alpha et bêta-bloquants et autres antihypertenseurs, de l'aspirine et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, des contraceptifs oraux ainsi que des sympathomimétiques topiques. Il est également important de s'enquérir de l'efficacité des traitements antérieurs de la rhinite et de préciser comment ils ont été utilisés et pendant combien de temps.

B-EXAMENS

1-Évaluation visuelle

- Le salut allergique et/ou le pli nasal horizontal sur le dos du nez et/ou l'atteinte des yeux soutiennent le diagnostic de rhinite allergique.
- Respiration buccale chronique
- Zébrures allergiques
- Une évaluation de l'écoulement de l'air par le nez (par exemple, brumisation à l'aide d'une spatule métallique chez les jeunes enfants) - Voûte nasale déprimée - après une intervention chirurgicale, une polyangéite granulomateuse ou un abus de cocaïne.
- Voûte nasale élargie ; polypes (voir également le guide BSACI sur la rhinosinusite et la polypose nasale (123) ;
- Pointe nasale violette due à une sarcoïdose

2-Rhinoscopie antérieure

- Des cornets inférieurs ou moyens hypertrophiques, pâles et marécageux suggèrent une inflammation, mais l'aspect nasal peut être normal en cas d'EI.
- La présence ou l'absence de sécrétions claires, colorées ou purulentes.
- Une déviation de la cloison nasale ne provoque généralement pas de rhinite.
- La présence ou l'absence de polypes nasaux, mais il peut être impossible de voir les petits ou s'ils sont confinés dans les sinus. Des polypes plus gros peuvent être observés dans le vestibule nasal, s'étendant parfois jusqu'aux narines, et se distinguent des cornets inférieurs par leur manque de sensibilité, leur couleur jaune/grise et la possibilité de s'interposer entre eux et la paroi latérale du nez.
- Des nodules sous-muqueux jaunes avec un aspect de pavé suggèrent une sarcoïdose.
- Des croûtes et des granulations évoquent la possibilité d'une vasculite.
- La perforation septale peut survenir après une chirurgie septale ou en raison d'une vasoconstriction chronique (cocaïne, agonistes alpha), d'une polyangéite granulomateuse, du syndrome des anticorps antiphospholipides et du grattage de nez.
- Examen de la gorge : hyperplasie lymphoïde cobblestonée, écoulement postnasal (124).

3-Endoscopie nasale

Utilisée dans les centres spécialisés pour examiner les parties antérieure et postérieure de la cavité nasale, elle est plus spécifique que la rhinoscopie et modifie le diagnostic chez un cinquième des patients souffrant d'une maladie nasale (125).

C-INVESTIGATIONS

1-DIAGNOSTIC DE L'ALLERGIE IN VIVO : TESTS DE LA PEAU

1.1-Skin prick test (test de piqure cutanée)

1.1.1. Informations générales

Le mérite des premiers tests cutanés revient à Charles H. Blackley qui, en 1865, a abrasé une surface de peau d'un quart de pouce avec une lancette, produisant une réaction dermographique. En 1924, Lewis et Grant ont décrit pour la première fois la méthode du skin prick test (SPT). Le SPT est la méthode in vivo la plus simple pour évaluer la présence d'une sensibilisation aux IgE chez l'homme (126). Lorsqu'un allergène spécifique est introduit par une lancette dans la peau d'un individu allergique, les mastocytes dermiques commencent à dégranuler, principalement en raison de la réticulation des IgE spécifiques de l'allergène liées à leurs récepteurs membranaires. La dégranulation entraîne la libération immédiate d'histamine et d'autres médiateurs, induisant une réponse cutanée, cliniquement caractérisée par une papule (parfois avec des pseudopodes) et un érythème environnant (flare) qui peuvent être mesurés afin d'évaluer le degré de sensibilité cutanée (127). Ainsi, la SPT représente un indicateur de substitution de la sensibilisation allergique systémique (c.-à-d. nez, poumons, yeux, intestin) par la présence d'une réactivité cutanée à des allergènes spécifiques (128).

1.1.2. Quand faut-il effectuer des tests cutanés ?

Le diagnostic de l'allergie nécessite une anamnèse et un examen physique appropriés. Si les informations cliniques suggèrent une allergie de type I (immédiate), les SPT sont indiqués pour détecter la présence d'IgE spécifiques aux allergènes causaux pertinents : substances inhalées, aliments, venins d'hyménoptères, médicaments et, dans certains cas, allergènes professionnels. L'hypersensibilité de type I (immédiate) est suspectée cliniquement lorsque les réactions se produisent dans les 30 à 120 minutes suivant l'exposition (129).

En général, les conditions cliniques où la SPT est indiquées sont les suivantes :

- _ Asthme ;
 - _ Rhinite/ rhinosinusite/ rhino-conjonctivite/ conjonctivite ;
 - _ Eczéma/dermatite atopique (dans le cadre d'une suspicion clinique élevée et sélective de la présence sous-jacente d'une hypersensibilité IgE à des allergènes spécifiques) ;
 - _ Allergie alimentaire suspectée (syndrome d'allergie orale, anaphylaxie/apparition aiguë ou exacerbation d'urticaire ou d'eczéma en corrélation temporelle avec l'ingestion d'aliments) ;
 - _ Allergie médicamenteuse suspectée ;
 - _ Allergie au venin d'hyménoptère (réactions systémiques immédiatement après une piqûre d'insecte) ;
 - _ Maladie professionnelle suspectée ou exposition à des allergènes potentiels sélectionnés ;
 - _ Urticaire chronique dans de rares cas sélectionnés qui suggèrent fortement un allergène comme facteur déclenchant/aggravant potentiel ;
 - _ Des troubles moins courants, tels que l'oesophagite éosinophile, la gastro-entérite éosinophile ou l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique, où la sensibilisation aux IgE est l'une des caractéristiques de sa pathogenèse. Cependant, il existe une controverse quant à l'utilité de la SPT pour ces maladies.
- En revanche, la SPT n'est pas systématiquement indiquée dans les cas suivants en l'absence d'autres caractéristiques existantes de la maladie allergique :
- _ Intolérance alimentaire suspectée (par exemple, syndrome du côlon irritable, etc.) ;
 - _ Urticaire chronique en l'absence de caractéristiques allergiques dans l'histoire ;
 - _ Désir de perdre du poids (selon les approches non conventionnelles, l'obésité peut être due à une intolérance alimentaire, mais aucune donnée scientifique à l'appui n'a été rapportée dans la littérature) ;
 - _ Symptômes non spécifiques associés à des additifs/conservateurs/colorants alimentaires ;
 - _ Évaluation de l'efficacité de l'immunothérapie allergénique (mais peut être de soutien dans l'immunothérapie au venin d'hyménoptère) ;
 - _ Symptômes respiratoires non spécifiques aux irritants (par exemple, fumée, parfums, détergents, produits chimiques et autres odeurs fortes) ;
 - _ Dépistage des modèles de sensibilisation allergique en l'absence de symptômes cliniques (c.-à-d. antécédents familiaux d'allergie) ;

_Eruptions cutanées non spécifiques en l'absence de caractéristiques atopiques ou d'autres symptômes allergiques ; la migraine, sauf en cas d'indication d'une hypersensibilité spécifique aux hormones. Cependant, des données scientifiques solides font encore défaut.

_Syndrome de fatigue chronique.

Les SPT d'une grande fidélité fournissent une confirmation objective et fiable de la sensibilisation allergique. Cependant, la pertinence clinique des sensibilisations médiées par les IgE doit toujours être soigneusement examinée car, parfois, des SPT positifs n'impliquent pas directement des manifestations allergiques (130). Un diagnostic correct des affections allergiques de type I est très important pour choisir les mesures d'évitement appropriées et prescrire une immunothérapie allergénique, si nécessaire. Lorsqu'ils sont indiqués, les tests SPT sont pratiques, simples, biologiquement pertinents, reproductibles, rapides et économiques, et très sensibles. Ils peuvent être réalisés parallèlement à la détection des IgE sériques spécifiques (sIgE) et, dans certains cas, accompagnés d'autres tests de provocation allergénique pour évaluer la pertinence clinique des sensibilisations allergiques. Les SPT évaluent la présence d'IgE spécifiques aux allergènes liées aux mastocytes dans le derme. Ces mastocytes peuvent fixer des molécules individuelles d'IgE spécifiques d'un allergène pendant plus d'un an. Les tests sanguins d'IgE spécifiques aux allergènes mesurent la présence de cet anticorps. Ces tests peuvent être considérés comme complémentaires (131).

1.1.3. Médicaments susceptibles d'interférer avec les prick-tests cutanés

Avant de procéder aux tests, le clinicien doit vérifier que le patient n'a pas pris de médicaments susceptibles d'interférer avec les tests. Selon les recommandations de la Joint Task Force on Practice Parameters de l'American Academy of Allergy Asthma and Immunology (AAAAI), de l'American College of Allergy Asthma and Immunology (ACAAI) et de l'European Academy of Allergy and Immunology (EAACI), certains médicaments doivent être interrompus afin d'éviter tout effet suppressif sur la réponse immédiate aux tests cutanés.

Cet effet est attribué à la combinaison d'une diminution du recrutement des mastocytes et d'une augmentation de l'apoptose des mastocytes.

Tableau 5 : Effets suppressifs des médicaments sur les tests cutanés immédiats

Drugs	Generic drug	Day(s) suppressed Despite the intervals indicated, the higher limit of the interval is recommended
H1-antihistamines		
First generation	Chlorpheniramine	2-6
	Clemastine	5-10
	Cyproheptadine	9-11
	Dexchlorpheniramine	4
	Diphenhydramine	2-5
	Hydroxyzine	5-8
	Promethazine	3-5
Second generation	Tripeleennamine	3-7
	Azelastine nasal	3-10
	Ebastine	3-10
	Cetirizine	3-10
	Fexofenadine	2
	Loratadine	7-10
	Desloratadine	3-10
	Levocetirizine	3-10
	Bilastine	4-5
	Levocabastine nasal	Do not suppress skin tests
	Levocabastine ophthalmic	Do not suppress skin tests
Tricyclic antidepressants and tranquilizers	Rupatadine	3-7
	Desipramine	2
	Imipramine	>10
	Doxepin	6-11
	Doxepin topical	11
H2-antagonists	Ranitidine	1
Anti-IgE monoclonal antibody	Omalizumab	Prick tests can be performed after 6 weeks but false negative results can occur up to one year ²²⁶
Cysteinyl leukotriene receptor antagonists	Montelukast	Does not suppress skin tests
	Zafirlukast	Does not suppress skin tests
Short term oral corticosteroids	30 mg of prednisone daily for 1 week	Do not suppress skin tests

* NB : Le nombre maximal de jours s'applique à la plupart des patients, mais il peut y avoir des exceptions où la suppression peut durer plus longtemps. Adapté de Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI et al. Allergy diagnostic testing : an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 2008 ; 100 (Suppl 3):S1-S148.227 (132)

Tableau 5 : Effets suppressifs des médicaments sur les tests cutanés immédiats (132)

Drugs	Generic drug	Day(s) suppressed Despite the intervals indicated, the higher limit of the interval is recommended
Long term and relatively high dose corticosteroids	>20 mg/d	Possible suppression of immediate skin test reactions
Potent topical corticosteroids**	>3 weeks	Suppress immediate skin test over areas where they have been applied
Local anesthetic	EMLA (Eutectic Mixture of Local Anesthetic) cream	1 h before test suppression (only suppresses erythema)

1.1.4. Extraits d'allergènes pour le SPT

Le nombre de tests cutanés et la sélection des allergènes pour les tests cutanés doivent être déterminés en fonction des antécédents cliniques spécifiques, du profil d'exposition aux allergènes (saisonnier ou pérenne, ou sporadique), de la distribution des sources allergéniques dans l'environnement local ainsi que des conditions de vie, de la profession, des loisirs ou des activités récréatives (133).



Figure 18 : Les dispositifs de test cutané étudiés (de gauche à droite) : Stallergenes Lancet, Feather Lancet, Greer Pick et Quintip (134).

Les extraits allergéniques consistent en des mélanges de composants allergéniques (protéines, glycoprotéines, polysaccharides) et non allergéniques (lipides, sels, pigments, métabolites) dérivés de la source allergénique. Les extraits bruts contiennent donc généralement à la fois des sensibilisateurs authentiques et des protéines à réaction croisée. En général, les allergènes sont principalement des protéines ou des glycoprotéines, mais les glucides ou d'autres substances chimiques haptènes de faible poids moléculaire, lorsqu'ils sont transformés en antigènes complets, peuvent également induire une sensibilisation allergique (135).

Les extraits d'allergènes sont généralement obtenus à partir de sources naturelles par extraction aqueuse. Leur composition et leurs propriétés biologiques peuvent être influencées par la qualité et la pureté de la matière première, les méthodes d'extraction et de traitement, ainsi que les conditions de stockage. Les extraits ne doivent pas contenir plus d'une source allergénique (des mélanges peuvent être utilisés s'ils contiennent des sources d'une famille taxonomique homogène) et ne doivent pas contenir de conservateurs interférents tels que le thiomersal (136). La stabilité et la puissance des extraits d'essai d'allergènes sont également des questions importantes. Comme la puissance des extraits d'allergènes se détériore avec le temps, ce qui est accéléré par la dilution et les températures élevées, les extraits de tests cutanés d'allergènes sont généralement conservés avec de la glycérine à 50 %. Tous les extraits doivent être conservés dans une unité de réfrigération à 2-8 °C pour améliorer leur stabilité.

Pour un usage diagnostique, des produits standardisés et non standardisés sont disponibles.

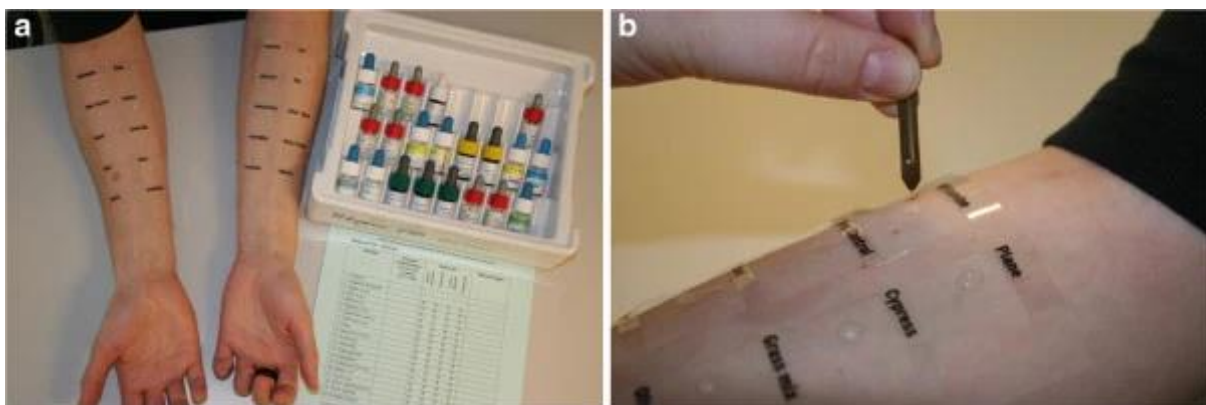


Figure 19 : Procédures du SPT.

(a) Préparation du prick-test cutané sur l'avant-bras. (b) Prick test avec une lancette à travers une goutte d'extrait d'allergène. Les populations de patients ont tendance à être très mobiles, d'où la possibilité d'une exposition à différents allergènes à différents endroits. (137)

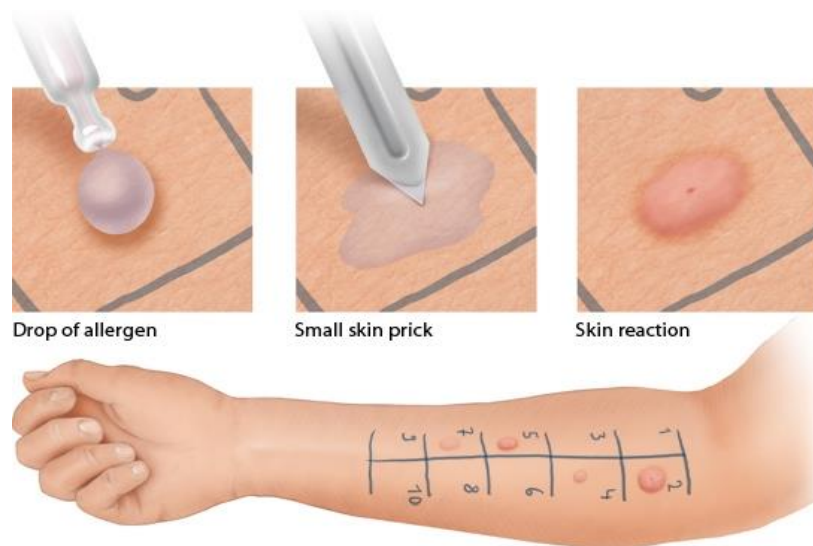


Figure 20 : Etapes de test de piqure cutanée (137).

La mesure et l'interprétation du test cutané doivent se faire au moment où la réaction est maximale et de manière standardisée. Quelle que soit la méthode, le test cutané immédiat induit une réponse qui atteint un pic en 8-10 minutes pour l'histamine et en 15-20 minutes pour les allergènes.

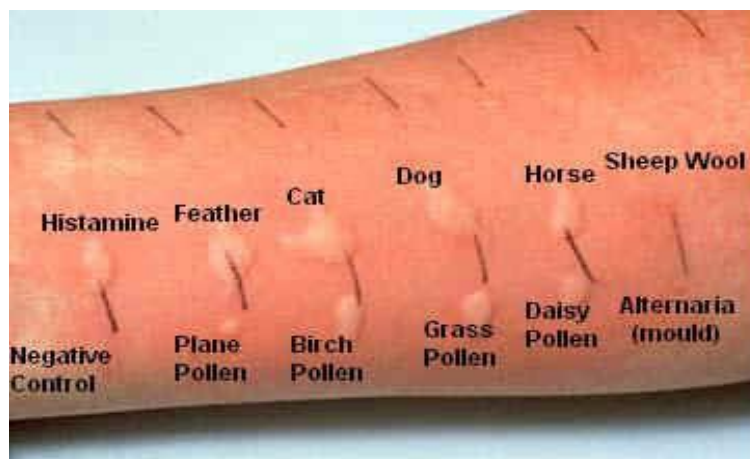


Figure 21 : Résultats d'un test de piqure cutanée mettant en évidence les réactions du contrôle négatif, de l'histamine, et des allergènes pour lesquels le patient a été testé (137).

Les tests faussement positifs peuvent être provoqués par des impuretés, des contaminants et des sécrétagogues mastocytaires non spécifiques présents dans l'extrait, ainsi que par le dermographisme. Les appareils utilisés et les techniques appliquées doivent également être pris en compte lors de la comparaison des mesures avec le contrôle négatif.

La cause la plus fréquente de tests faussement négatifs est l'ingestion d'un médicament qui inhibe l'effet de l'histamine. En outre, la réactivité de la peau est réduite chez les nourrissons et les personnes âgées, ainsi que sur une peau ayant subi des lésions solaires chroniques. Les facteurs techniques qui entraînent des résultats faussement négatifs comprennent une technique inadaptée, un intervalle trop court ou trop long entre l'application et la mesure et des extraits de puissance réduite en raison soit du vieillissement de l'extrait, soit de la mauvaise qualité initiale de l'extrait (131).

1.2-Test intradermique

Chez un patient présentant une forte suspicion clinique de maladie médiée par les IgE et dont les prick-tests cutanés sont négatifs, le test intradermique (IDT) peut être envisagé. Les IDT sont fréquemment utilisés pour la sensibilisation aux allergènes inhalés aux États-Unis. Les études de provocation n'ont pas confirmé la prédictibilité du test, mais celui-ci peut être appliqué dans des situations spécifiques (par exemple, les IDT aux aliments sont parfois utilisés pour l'anaphylaxie alimentaire retardée due à une allergie à l'alpha-gal). Les IDT sont utilisés pour évaluer l'hypersensibilité aux médicaments ou aux venins d'hyménoptères.

Il est important de considérer les avantages relatifs des tests par piqûre et des tests intradermiques. Le test intradermique (IDT) est important pour révéler à la fois l'allergie immédiate médiée par les IgE et l'hypersensibilité de type retardé. Lorsqu'il est utilisé pour le diagnostic de l'allergie de type 1, il se caractérise par un risque accru de réactions indésirables, ce qui nécessite des niveaux élevés d'expertise technique et d'interprétation : pour cette raison, il est généralement limité à un cadre clinique où l'équipement et le traitement d'urgence sont facilement disponibles (138)(139).

1.2.1. Indication

L'IDT n'est généralement pas nécessaire pour le diagnostic d'une allergie respiratoire. Il est principalement indiqué en cas de suspicion d'allergie respiratoire avec SPT négatif, d'allergie au venin et d'allergie aux médicaments (140). Elle a une place bien établie dans les tests

d'allergie aux b-lactamines (en particulier la pénicilline et les céphalosporines), mais elle peut également être utilisée pour tester un certain nombre d'autres médicaments tels que l'insuline, les opiacés, les anesthésiques, les relaxants neuromusculaires, les inhibiteurs de la pompe à protons, les enzymes et les agents chimiothérapeutiques (141).

1.2.2. Contre indications

Les contre-indications de l'IDT sont les suivantes :

- Les affections dermatologiques diffuses, telles que l'eczéma, l'urticaire et le dermographisme.
- Une mauvaise coopération du sujet.
- Patients incapables d'arrêter les antihistaminiques/autres traitements médicamenteux interférents.
- Allergie alimentaire*, par manque de spécificité (142)

*Peut être utilisé dans des situations spécifiques (c'est-à-dire que les TID pour les aliments sont parfois utilisés en cas d'anaphylaxie alimentaire retardée anaphylaxie alimentaire retardée due à l'alpha-gal).

Contre-indications/précautions relatives :

- Asthme persistant/instable.
- Grossesse (en raison du risque d'anaphylaxie avec hypotension et contractions utérines).
- Nourrissons ou jeunes enfants.

Tableau 6 : Avantages/désavantages relatifs des tests cutanés d'allergie par piqûre et intradermiques.

	Prick test	Intradermal test
Simplicity	++++	++
Speed	++++	++
Interpretation of positive and negative reactions	++++	++
Discomfort	+	+++
False-positive reactions	Possible	Likely
False-negative reactions	Possible	Rare
Reproducibility	+++	++++
Sensitivity	+++	++++
Specificity	++++	+++
Indicative of IgE antibodies	Yes	Yes
Safety	++++	++
Testing of infants	Yes	Difficult

Adapté de Adkinson : Middleton's Allergy : Principles and Practice, 7th ed. 2008. Chapitre : 71
- Méthodes in vivo pour l'étude de l'allergie. Pascal Demoly, Jean Bousquet, et Antonino Romano (143).

1.3-Précautions et contre-indications concernant les deux types de test cutanées

1.3.1. Effets indésirables :

Le SPT est plus sûr, des réactions systémiques étant occasionnellement observées avec des extraits commerciaux. Les aliments ont été identifiés comme le déclencheur le plus pertinent (75 %), les noix présentant le risque le plus élevé. En général, les antécédents de symptômes allergiques graves et les réactions importantes aux tests cutanés ont été reconnus comme des facteurs prédictifs d'éventuelles réactions indésirables graves aux tests cutanés d'allergie.

1.3.2. Précautions :

1. Les tests cutanés ne doivent jamais être effectués si un médecin ou un autre professionnel de la santé capable de traiter l'anaphylaxie n'est pas immédiatement disponible pour traiter les réactions systémiques.
2. L'équipement et les thérapies d'urgence pour traiter l'anaphylaxie, y compris l'épinéphrine, doivent être disponibles dans les établissements où des tests cutanés d'allergie sont effectués.
3. L'état clinique du patient doit être évalué avant le test.
4. La prudence est de mise et les tests cutanés d'allergie peuvent être reportés si les sujets présentent des symptômes allergiques.
5. Les concentrations et le stockage des réactifs de test doivent être appropriés.
6. Des contrôles négatifs et positifs doivent être effectués lors de chaque séance de tests cutanés d'allergie.
7. Les tests cutanés d'allergie doivent être réalisés sur une peau normale, de préférence sur la surface palmaire de l'avant-bras ou, si nécessaire, sur le haut du dos.
8. Les patients doivent être évalués pour le dermographisme afin d'éviter les résultats faussement positifs.
9. Les médicaments pris par le sujet doivent être enregistrés et le moment de l'arrêt des médicaments qui supprimeraient une réponse cutanée à l'histamine doit être documenté.
10. Les résultats des tests cutanés d'allergie doivent être mesurés au moment opportun.

1.3.3. Fréquence des tests cutanés :

Les tests cutanés peuvent être répétés pour diverses raisons, notamment : des changements dans les manifestations cliniques ou les expositions ; l'absence de corrélation clinique avec les schémas de sensibilisation ; ou la résolution de l'immunothérapie au venin. Cependant, la répétition systématique des tests cutanés n'est pas recommandée (131).

1.3.4. Âge pour la réalisation des tests cutanés

Les tests par piqûre/puncture peuvent être réalisés à tout âge si cela est indiqué, sachant que les réactions positives ont tendance à être plus faibles chez les nourrissons et les jeunes enfants (<2 ans), ainsi que chez les personnes âgées (131).

2-Diagnostic in vitro de l'allergie

L'identification de l'allergène causal (généralement une protéine allergénique) responsable de l'apparition de la maladie allergique est l'objectif principal de l'évaluation diagnostique de l'allergie. L'identification des sources biologiques ayant des propriétés allergéniques remonte à plus de 100 ans, et elle est toujours en cours. Les extraits bruts obtenus à partir de sources allergéniques sont utilisés depuis des décennies pour aider à démontrer une sensibilisation cliniquement pertinente au moyen de tests cutanés, ainsi que de tests de provocation, tels que les tests de provocation orale ou muqueuse (nasale, conjonctivale ou bronchique). Depuis la purification des IgE en 1967, le test sérologique est devenu un test couramment utilisé dans l'évaluation des maladies allergiques (144).

2.1-IgE sériques totales

En 1967, le premier immunodosage sandwich en phase solide pour la mesure des IgE totales et spécifiques a été décrit (144). La quantité d'IgE totales était considérée dans les premières études comme le moyen le plus simple d'identifier les sujets allergiques, mais il est rapidement devenu évident que les niveaux d'IgE totales ne pouvaient pas être considérés comme un marqueur fiable du statut allergique. Les niveaux d'IgE significativement plus élevés que le seuil normal sont généralement associés à des troubles atopiques, mais aussi à d'autres conditions (145). Au contraire, des valeurs faibles ou normales n'excluent pas la présence de maladies médiées par les IgE. Par conséquent, les taux totaux d'IgE doivent être interprétés avec prudence et ne doivent pas être considérés comme une indication de la présence de maladies allergiques (146).

La concentration sérique d'IgE dépend largement de l'âge. De très faibles niveaux d'IgE sont trouvés dans le sérum du cordon (<4,8 ng/mL) avec une augmentation progressive observée jusqu'à l'âge de 15 ans, similaire à celle des IgA sériques. Les IgE sériques totales diminuent ensuite entre la 2e et la 8e décennie de la vie.

Des taux d'IgE très élevés sont observés dans les infestations parasitaires, rarement chez les patients atteints de myélome multiple produisant des IgE, et dans certaines immunodéficiences primaires (par exemple, le syndrome de dysrégulation immunitaire polyendocrinopathie entéropathie liée à l'X (IPEX), le syndrome d'Omenn, le syndrome de Wiskott-Aldrich, le syndrome de Comel-Netherton, le syndrome d'hyper-IgE et le syndrome de Di George complet

atypique) (147). L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) est le seul état clinique décrit à ce jour, où la présence de taux élevés d'IgE est strictement liée à la gravité de la maladie. Des taux sériques élevés d'IgE peuvent également être observés chez une partie des fumeurs. Dans le passé, les taux d'IgE totaux étaient calculés à l'aide d'un certain nombre d'immunodosages qui utilisent des anticorps spécifiques des IgE humaines comme réactifs de capture et/ou de détection. Ces anticorps, dans la grande majorité des cas, sont conjugués sur une phase solide (anticorps de capture) et/ou directement marqués par un radio-nucléide, une enzyme ou un fluorophore. Les plates-formes automatisées ont considérablement amélioré la précision et la reproductibilité, augmentant également la spécificité et la sensibilité. Les tests disponibles dans le commerce ont fait l'objet d'une normalisation croisée par rapport à une norme primaire commune d'IgE humaine (OMS 11/234). Les valeurs d'IgE totales sont actuellement rapportées en unités internationales d'IgE par volume (UI/mL) ; un facteur de conversion (1 UI $\frac{1}{4}$ 2,42 ng) est parfois appliqué. Aujourd'hui, il est très courant d'être rapporté dans son équivalence de kU/L (148).

2.2-Dosage des IgE spécifiques aux allergènes

Les méthodes de laboratoire La mesure des IgE spécifiques reconnaissant les épitopes allergéniques peut être réalisée à l'aide de réactifs uniques (singleplex) ou d'un panel prédéfini d'un certain nombre de molécules à tester simultanément (multiplex) (149).

En général, les deux méthodes de test d'allergie in vitro présentent des aspects positifs et négatifs qui permettent de les distinguer.

La structure du test Depuis l'époque des premiers tests, le test de détection des IgE spécifiques est basé sur la technique classique du sandwich, avec des variations mineures (144). Les principaux éléments sont représentés par la phase solide, l'allergène conjugué à la phase solide, le sérum du patient, l'anticorps anti-IgE, le marquage de l'anti-IgE et le substrat (le cas échéant) pour la production du signal. Des réactifs de lavage et d'arrêt sont également présents. Cependant, les caractéristiques spécifiques des premiers sont fondamentales pour les résultats tandis que les seconds (lavages et solution d'arrêt) sont moins pertinents.

2.3-Tests cellulaires : test d'activation des basophiles

Les tests cellulaires évaluent des fonctions sélectionnées et définies des cellules effectrices dans la cascade allergique, et jouent donc un rôle croissant dans les tests de diagnostic in vitro des allergies. Ceci est particulièrement vrai en cas de résultats équivoques et/ou négatifs obtenus avec d'autres tests in vitro et in vivo, et en cas de résultats discordants. Dans ce contexte, le test d'activation des basophiles (BAT) a suscité un intérêt croissant au sein de la communauté scientifique et a supplanté les tests traditionnels de libération d'histamine (150).

Les basophiles, comme les mastocytes, sont reconnus comme des cellules effectrices importantes dans les réponses d'hypersensibilité immédiate. Les basophiles expriment le récepteur IgE de haute affinité (FcεRI), ils portent donc des anticorps IgE spécifiques (sIgE) à leur surface et dégranulent lorsque l'allergène réticule ces complexes sIgE/ FcεRI. Cette dégranulation des basophiles peut être détectée et quantifiée par des techniques de cytométrie de flux. Comme les mastocytes, une cellule résidant dans les tissus et exprimant également le FcεRI, ne sont pas accessibles pour les tests de diagnostic in vitro, le basophile représente une alternative unique pour étudier la dégranulation dépendante des sIgE/FcεRI. De plus, des analyses comparatives entre les mastocytes et les basophiles pourraient profiter aux études de l'activation des cellules effectrices indépendante de sIgE/FcεRI, comme par l'occupation hors cible des récepteurs MRGPRX2 (151), car les basophiles, contrairement aux mastocytes cutanés, expriment à peine ce récepteur (152).

3-Test de provocation aux allergènes

Des extraits d'allergènes peuvent être appliqués sur la muqueuse conjonctivale, bronchique ou nasale afin de provoquer des symptômes et de démontrer cliniquement la pertinence de la sensibilisation médiée par les IgE (telle qu'identifiée par les tests cutanés ou par des paramètres in vitro) chez les patients souffrant de rhinoconjonctivite allergique et/ou d'asthme allergique (153). Les tests de provocation allergénique sont utiles pour confirmer le diagnostic de maladie allergique sous-jacente, si l'histoire clinique, les tests cutanés et les déterminations des IgE spécifiques ne sont pas concluants. Il existe cependant un risque de réaction systémique, en particulier avec les tests de provocation par inhalation.

C'est pourquoi ces tests doivent être standardisés dans une certaine mesure, afin de contrôler les conditions environnementales (par exemple, la température, l'humidité), et peuvent être

réalisés à plusieurs reprises chez des patients sélectionnés. Cependant, une normalisation internationale des protocoles pour ces tests de provocation a été identifiée comme un besoin important non satisfait (154).

Les chambres d'exposition aux allergènes (AEC) ont l'avantage d'imiter les expositions réelles aux allergènes en mettant à l'épreuve non seulement des organes cibles uniques mais aussi le patient tout entier. En particulier, la muqueuse conjonctivale ainsi que les voies respiratoires supérieures et inférieures sont exposées simultanément. Le nombre d'installations AEC techniquement validées a augmenté au cours des deux dernières décennies, et elles sont fréquemment utilisées dans les essais cliniques (155)(156).

Dans l'ensemble, les tests de provocation allergénique peuvent être idéalement utilisés pour démontrer la pertinence clinique des allergènes inhalés et jouer un rôle central dans les méthodes de diagnostic des maladies allergéniques. Cependant, une normalisation approfondie de ces procédures ainsi qu'une validation plus poussée sont nécessaires. Même si le nombre d'AEC dans le monde est encore limité, ces installations pourraient jouer un rôle important en tant qu'outils de diagnostic et de suivi thérapeutique à l'avenir (157).

4-Tests pour l'asthme

Les mesures de la fonction pulmonaire doivent être envisagées chez tous les patients souffrant de rhinite persistante.

5-Orientation vers un ORL

Les patients présentant des symptômes unilatéraux, un écoulement fortement teinté de sang ou des douleurs, doivent être adressés à un ORL. Ceux qui présentent une obstruction nasale non soulagée par la pharmacothérapie ou des anomalies structurelles, telles qu'une déviation septale, suffisantes pour rendre difficile la thérapie nasale, doivent être examinés par un chirurgien.

VIII-FACTEURS DE RISQUE DE L'ALLERGIE

A- Dysrégulation immunitaire

La dérégulation de la réponse immunitaire innée, que ce soit avant la naissance, à la naissance ou pendant la petite enfance, peut augmenter le risque de sensibilisation aux allergènes et d'asthme (158). Des études de cohortes de naissance ont montré que l'hypersensibilité immunitaire, l'augmentation des cytokines de type Th2 et la réduction des réponses IFN- γ à la

naissance et pendant la petite enfance sont associées à un risque accru d'infections des voies respiratoires inférieures, de maladies respiratoires sifflantes, de sensibilisation aux allergènes et de développement de maladies atopiques et d'asthme (159).

Certaines expositions prénatales et caractéristiques maternelles peuvent affecter le développement du système immunitaire et des réponses cytokines du nouveau-né (160). On suppose que nombre de ces expositions et caractéristiques uniques sont plus marquées dans les populations des centres-villes (pollutions, obésité, stress, un faible poids à la naissance, le mode de vie et la nutrition) et qu'elles peuvent interagir avec certains facteurs génétiques (161),

Les données préliminaires de l'étude URECA (Urban Environment and Childhood Asthma) ont identifié que les prédicteurs environnementaux affectant les réponses immunitaires innées du nouveau-né comprenaient la saison de la naissance, l'ethnicité, le poids de naissance/l'âge gestationnel et l'asthme maternel/l'utilisation de corticostéroïdes inhalés (162). Il a également été noté que les réponses à l'IFN- γ , les niveaux de cellules immunitaires innées, l'IL-5, les médiateurs immunitaires liés au type 17 et les cellules T activées étaient plus élevés chez les nourrissons nés pendant les mois d'hiver et que les réponses aux cytokines immunitaires innées variaient chez les nouveau-nés d'origine noire et hispanique. Néanmoins, d'autres études n'ont pas identifié de relation significative entre la saison de naissance et l'asthme ou l'allergie chez les enfants (163).

Les naissances prématurées et le faible poids à la naissance sont l'un des résultats significatifs observés dans la population des quartiers défavorisés, par rapport à la population non défavorisée. Le poids à la naissance est inversement lié aux réponses IFN- γ au virus respiratoire syncytial (VRS) mais positivement corrélé aux réponses IL-8 à de nombreux stimuli innés. Des données antérieures ont également montré que la naissance prématurée et le faible poids de naissance augmentaient le risque d'asthme entre 7 et 43 ans (164).

Les enfants de mères asthmatiques présentent également des réponses cytokines induites par le VRS plus faibles, ce qui peut conduire à une altération des réponses antivirales et augmenter le risque de respiration sifflante lors d'infections virales. Des réponses cytokiniques plus faibles sont également observées chez les enfants nés de parents atopiques, en particulier les réponses IL12p40 et IL-8.

Les déficiences des réponses des cellules régulatrices T CD4⁺ à la naissance ont été associées à la sensibilisation aux allergènes et à la respiration sifflante. L'un des premiers résultats de l'étude URECA a montré que les nouveau-nés des quartiers défavorisés présentaient une expression de Foxp3 sur leurs cellules T CD4⁺ similaire à celle de leurs mères, mais que les cellules des nouveau-nés avaient une fonction suppressive plus faible. Les résultats récents de l'une des études de cohorte de naissance URECA ont identifié le rôle possible des cellules T dites MAIT (mucosal-associated invariant T) dans l'asthme des quartiers défavorisés. Le nombre de cellules MAIT était associé à une production accrue d'IFN- γ et un nombre plus élevé de cellules MAIT à l'âge de 1 an était associé à une diminution du risque d'asthme à l'âge de 7 ans chez les enfants. Les chercheurs ont également constaté que l'activité antigénique des cellules NKT invariantes, qui est un marqueur d'une exposition microbienne accrue, était liée à un niveau d'endotoxine plus élevé et à un risque réduit d'asthme (165).

B- Épigénétique

L'asthme est une maladie héréditaire. De multiples gènes ont été identifiés dans l'asthme. Des études ont montré que le risque d'hériter de l'asthme et des affections atopiques chez la progéniture est quatre fois plus élevé chez une mère atteinte que chez un père atteint. Ainsi, les changements épigénétiques peuvent expliquer les modèles d'hérédité des parents d'origine asthmatique (166).

L'épigénétique vise à explorer le rôle des expositions environnementales (exposition à la fumée ainsi qu'aux allergènes) dans l'apparition de changements fonctionnels, tels que la méthylation, de gènes sélectifs. Ces changements peuvent entraîner des modifications rapides et persistantes de l'expression des gènes. Par exemple, l'exposition in utero à la fumée de tabac est liée à l'asthme infantile, ce qui peut modifier l'expression des gènes par la méthylation de l'ADN (167). La méthylation de l'ADN peut altérer la fonction des gènes qui jouent un rôle dans le développement de l'immunité Th2 et des maladies allergiques des voies respiratoires, notamment l'asthme, en particulier chez les enfants des centres-villes. Une étude a mis en évidence des profils de méthylation différentiels dans les cellules mononucléées sanguines périphériques (PBMC)(comprenant les cellules T, les cellules B, et les cellules NK) (168), ainsi que de l'épithélium nasal chez des enfants souffrant d'asthme persistant. Les différences de méthylation entre les enfants atopiques et asthmatiques persistants et les témoins non atopiques

et non asthmatiques étaient importants. Dans la même étude, les chercheurs ont examiné l'influence des facteurs environnementaux sur l'épigénome et ont identifié 48 régions différenciellement méthylées (DMR) uniques dans l'épigénome de l'épithélium nasal associées à la fumée de tabac (168).

L'exposition à des allergènes environnementaux peut également provoquer des modifications épigénétiques. Une autre étude a examiné la méthylation du gène régulateur T (forkhead box P3, FOXP3) dans les cellules de la muqueuse buccale d'enfants asthmatiques des centre-ville exposés à des allergènes de souris. Il a été démontré qu'une diminution de l'exposition domestique aux allergènes de souris (mesurée dans la poussière) entraînait une diminution des niveaux de méthylation aux sites amplificateurs et promoteurs de FOXP3. Cependant, les allergènes de blattes et d'acariens n'ont pas affecté la méthylation. Ainsi, les interventions sur les allergènes peuvent modifier l'évolution naturelle de la maladie chez les enfants sensibles par le biais de mécanismes épigénétiques (169).

Il a également été démontré que l'exposition à des polluants atmosphériques tels que les particules d'échappement des moteurs diesel provoque une méthylation de l'ADN dans l'épithélium bronchique, ce qui peut contribuer à augmenter le risque de sensibilisation allergique et d'asthme.

C- Endotoxine

L'endotoxine est le lipopolysaccharide de la membrane externe des bactéries gram-négatives. Elle est plus souvent associée à l'exposition à des animaux, notamment des animaux domestiques, à des sources d'humidité et à des déchets organiques. L'exposition à l'endotoxine en suspension dans l'air est un facteur de risque de respiration sifflante et d'asthme. Les concentrations d'endotoxines sont souvent plus élevées dans les écoles qu'à la maison (170).

Les principaux facteurs prédictifs de l'augmentation des niveaux d'endotoxines sont la pauvreté, l'augmentation du nombre d'occupants du foyer, la présence d'enfants, l'infestation de cafards, les débris alimentaires et le tabagisme dans la maison, la possession d'un chien était également un facteur prédictif de l'augmentation des niveaux d'endotoxines (171).

D- Variations saisonnières

Les exacerbations d'asthme chez les enfants des centres-villes sont plus fréquentes pendant les mois d'automne-hiver (septembre-décembre) et moins fréquentes pendant les mois d'été (juin-août).

Dans une large mesure, les variations saisonnières semblent être activées par des mécanismes médiés par les IgE. L'étude ICATA est une étude multicentrique laquelle 419 enfants et jeunes adultes âgés de 6 à 20 ans et souffrant d'asthme persistant ont reçu un traitement par anti-IgE (omalizumab) en plus du traitement de référence (172). Les résultats de l'étude ICATA ont montré qu'il était possible de contrôler les symptômes de l'asthme chez les patients recevant des anti-IgE au point d'éliminer presque totalement les pics d'exacerbation de l'asthme et les variations saisonnières au printemps et à l'automne. De même, une diminution substantielle des exacerbations automnales a été trouvée chez les participants traités par omalizumab 4 à 6 semaines avant le retour à l'école. Il convient de mentionner que, outre les mécanismes médiés par les IgE, d'autres voies moins connues peuvent contribuer aux variations saisonnières de l'asthme et à la fréquence des exacerbations. Ces mécanismes sont mis en évidence par les exacerbations de l'asthme survenues malgré le traitement par omalizumab (173).

E- Pollution

La circulation et la production d'électricité sont les principales sources de pollution atmosphérique urbaine. La proximité d'une route principale prédispose les enfants vivant dans les centres-villes à être davantage exposés à la pollution due à la circulation que les enfants vivant dans les autres quartiers, qui sont plus susceptibles d'être éloignés de la circulation intense (174).

L'exposition aux polluants atmosphériques extérieurs tels que l'ozone (O₃), le dioxyde d'azote (NO₂), le dioxyde de soufre (SO₂) et les particules a des effets néfastes sur les cellules immunitaires compétentes et la réactivité des voies respiratoires (175). On sait que ces polluants atmosphériques extérieurs sont rejetés par des sources mobiles (véhicules routiers et non routiers, navires et avions) et fixes (centrales électriques, industries manufacturières, dépôts de déchets, agriculture, volcans, feux de forêt, etc) (176). Nombre de ces substances chimiques peuvent également être produites à l'intérieur des bâtiments, bien que leurs concentrations puissent varier considérablement en fonction du type d'activités à la source. En outre, les

aéroallergènes sont également transportés et délivrés par des spores fongiques ou par des particules d'origines diverses (177). **Le tableau 7** résume les polluants et leurs effets sur la santé.

Tableau 7 : Les polluants chimiques et leur impact sur l'allergie et l'asthme (178).

Polluants	Sources	Effets sur la santé
Dioxyde d'azote	Gaz d'échappement des véhicules, centrales électriques, gaz les cuisinières à gaz, les chauffages au kérosène, et d'autres sources qui brûlent des combustibles fossiles	Modifications chroniques et aiguës de la fonction pulmonaire, infiltration neutrophile bronchique, production de cytokines pro-inflammatoires proinflammatoire et la réponse aux allergènes inhalés allergènes inhalés chez les sujets asthmatiques
Ozone	Réaction photochimique impliquant un rayonnement ultraviolet agissant sur le mélange atmosphérique d'oxydes d'azote et de hydrocarbures émis par les véhicules et/ou les industries sources industrielles	L'inhalation d'ozone à forte concentration augmente le risque de développement de l'asthme, d'inflammation inflammation et réactivité
Dioxyde de soufre	Activités industrielles consécutives à la combustion de charbon et du pétrole	Le dioxyde de soufre peut induire une constriction aiguë des bronches chez les patients asthmatiques. Il peut induire le développement de l'asthme
Particules de matières	Les sources naturelles telles que les tempêtes de poussière, la végétation, et/ou des sources anthropiques comme l'industrie et les les émissions des véhicules	Augmente le nombre et la gravité des crises d'asthme, les bronchites et autres maladies pulmonaires peuvent s'aggraver en raison de la pénétration de particules
Composés organiques volatils	Végétation, émissions automobiles, commercialisation de l'essence et réservoirs de stockage, industries pétrolières et chimiques, nettoyage à sec, combustion de gaz naturel, etc.	Effets respiratoires, allergiques ou immunitaires chez les nourrissons ou les enfants, essoufflement nocturne, augmentation de la réactivité des et diminution de la fonction pulmonaire

La pollution de l'air peut également être générée à l'intérieur en tant que sous-produits d'activités telles que le tabagisme, la cuisine, le nettoyage et les systèmes de chauffage/refroidissement. La fumée de tabac est l'un des principaux polluants de l'air intérieur qui nuit à l'asthme (179). Les foyers des centres-villes sont plus susceptibles de compter des fumeurs de cigarettes, ce qui contribue à augmenter la morbidité de l'asthme. Il est bien établi que l'exposition à la fumée de tabac est un facteur causal de l'asthme et un déclencheur d'exacerbations de l'asthme. Une méta-

analyse de Burke et al. a suggéré que l'exposition à la fumée passive prénatale et postnatale augmentait le risque de respiration sifflante et d'asthme d'au moins 20 % (180). L'exposition prénatale à la fumée de tabac (confirmée par la cotinine dans le sang du cordon) a récemment été étudiée par O'Connor et al. chez 442 enfants et a été associée à un risque accru d'asthme à l'âge de 7 ans (181). Wang et al. ont conclu, à partir d'une méta-analyse de 25 études, que les enfants asthmatiques exposés à la fumée passive étaient plus symptomatiques, avaient plus de visites aux urgences et étaient deux fois plus susceptibles d'être hospitalisés que leurs homologues non exposés (182). Alors que les effets délétères de l'exposition à la fumée secondaire sont largement reconnus, les risques pour la santé du tabagisme passif sont moins bien compris mais sont considérés comme préoccupants sur la base des preuves recueillies jusqu'à présent (183).

D'autres facteurs qui peuvent contribuer à une mauvaise qualité de l'air intérieur sont une mauvaise ventilation. Hansel et al. ont étudié les effets des concentrations de dioxyde d'azote à l'intérieur des habitations sur 150 enfants asthmatiques du centre-ville âgés de 2 à 6 ans et ont conclu que des niveaux plus élevés de dioxyde d'azote étaient associés à une augmentation des symptômes de l'asthme. Ils ont également noté que l'utilisation d'une cuisinière à gaz, d'une cuisinière/four et d'un chauffage d'appoint était indépendamment associée à des niveaux plus élevés de dioxyde d'azote à l'intérieur (184).

F- Non-respect de la médication

Pour le cas de l'allergie respiratoire, le non-respect de la médication peut augmenter significativement le risque de développer un asthme, surtout que la rhinite allergique en elle-même est considérée comme un facteur de risque pour le développement de l'asthme.

Pour l'asthme, la réussite de sa prise en charge repose en grande partie sur l'observance du traitement, une bonne technique d'inhalation et l'évitement des facteurs déclenchants qui provoquent des exacerbations. Des études ont été menées pour étudier la relation entre l'adhésion au traitement et la morbidité de l'asthme chez les enfants des quartiers défavorisés (185). Les chercheurs ont constaté que le fait d'être exposé à un risque de non-observance des traitements et d'admettre la non-observance, indépendamment et conjointement, était associé à une morbidité accrue de l'asthme. Les facteurs de risque de non-observance des traitements dans cette étude comprenaient : plus d'un médicament prescrit, des patients qui prennent plus

d'un médicament par jour, des soignants préoccupés par les effets indésirables des médicaments, des soignants qui avaient l'impression que l'enfant recevait trop de médicaments ou pas assez, des soignants qui avaient l'impression que les médicaments n'étaient qu'un peu utiles, des soignants multiples pour l'asthme, des difficultés à obtenir des rendez-vous, des problèmes pour donner les médicaments, l'absence de médicaments à la maison au moment voulu et le refus de l'enfant de prendre ses médicaments (185). L'importance de l'observance du traitement est également soulignée par l'étude ACE, selon laquelle le contrôle de l'asthme chez les enfants des quartiers défavorisés peut être obtenu par l'application de directives de soins et l'observance stricte du traitement. Les détails de l'étude ACE sont mentionnés dans les interventions pour l'asthme des quartiers défavorisés dans cet article (186).

G- Stress, problèmes psychologiques et dépression

Le stress des soignants est associé à un mauvais contrôle de l'asthme et à un risque accru de respiration sifflante récurrente. Dans l'étude URECA, le stress et la dépression maternels au cours des trois premières années de la vie étaient associés à une respiration sifflante récurrente à l'âge de trois ans et à l'asthme à l'âge de sept ans chez les enfants (187). On sait que les enfants des quartiers défavorisés sont exposés à la violence. L'exposition à la violence contribuerait également à la morbidité de l'asthme dans les quartiers défavorisés. En outre, les expériences négatives vécues pendant l'enfance, comme le fait d'être témoin de violences domestiques, sont fortement associées à l'asthme déclaré au cours de la vie dans une étude réalisée par Wing et al. sur les enfants asthmatiques des quartiers défavorisés. Cette étude a montré que l'exposition à ne serait-ce qu'un seul événement indésirable durant l'enfance augmentait le risque d'asthme déclaré à vie de 28 % par rapport aux enfants non exposés à de tels événements indésirables, ce qui confirme que les facteurs psychosociaux peuvent contribuer à l'asthme pédiatrique (188).

H-Obésité

De nombreuses études suggèrent que l'obésité est associée à une augmentation de la prévalence, des symptômes et des exacerbations de l'asthme (189). Un essai contrôlé randomisé a rapporté que la perte de poids chez des asthmatiques obèses entraînait une amélioration de la fonction pulmonaire statique et du contrôle de l'asthme sans modification de l'inflammation (190). Au contraire, Liu et al. ont constaté que l'obésité n'était pas directement associée à la gravité de l'asthme dans la cohorte de l'étude APIC (191).

I-Nutrition et flore intestinale

Ces dernières années, on a pensé que la nutrition jouait un rôle dans la pathogenèse de la RA, plusieurs études menées ont démontré une relation entre la RA et la nutrition (192).

Les mécanismes qui sous-tendent les effets de la nutrition dans la pathogenèse de la RA sont mal connus, mais la modulation épigénétique et les processus immunobiologiques pourraient être impliqués. La modulation épigénétique (y compris la méthylation de l'ADN, les modifications des histones et les miARN) fait référence à des réactions chimiques qui activent et désactivent des parties du génome, modifiant ainsi l'expression des gènes, ce qui peut influencer les réponses immunitaires liées à la RA (193). Des preuves de modifications épigénétiques induites par la nutrition chez les patients souffrant d'allergie et d'atopie ont été trouvées pour des nutriments, notamment l'acide folique et l'huile de poisson, et pour l'obésité elle-même. En ce qui concerne les processus immunobiologiques, les effets immuno-régulateurs et les réponses des cellules épithéliales des voies respiratoires semblent être impliqués lorsque les patients atteints de RA ou les modèles animaux de RA sont exposés à certains nutriments tels que le gingembre,²⁵⁸ la vitamine D et la vitamine E (194).

D'autre part, des études épidémiologiques ont noté des associations entre une exposition microbienne déficiente dans la petite enfance et un risque accru d'allergies dans l'enfance. Après la naissance des nouveau-nés, les microbes commencent à se coloniser dans leurs voies buccales, respiratoires et intestinales. Les communautés microbiennes, à leur tour, sont influencées par toute une série de facteurs environnementaux, d'expositions microbiennes locales au début de la vie, de mode d'accouchement (195), de régime alimentaire, d'administration d'antibiotiques, de facteurs physiologiques, de stress mental, *etc.* Le microbiome intestinal néonatal joue un rôle déterminant dans le développement et la fonction du système immunitaire de l'enfant, l'interaction entre la flore intestinale au début de la vie et le système immunitaire des muqueuses influençant l'induction d'une tolérance immunitaire ou d'un déséquilibre immunitaire (196).

Les modèles de colonisation microbienne au tout début de la vie peuvent influencer le développement et la fonction. Les cellules immunitaires néonatales sont différentes des cellules matures et peuvent apprendre à tolérer les bactéries symbiotiques en fonction de l'âge. Une fois que la "fenêtre d'opportunité" critique du développement immunologique est manquée, le

développement immunitaire intestinal ne peut pas être pleinement atteint chez l'adulte et, par la suite, la maladie allergique se développe (197).

IX-MESURES DE PRÉVENTION CONTRE L'ALLERGIE AUX ACARIENS DE MAISON

A-Types d'évitement

Une fois qu'il a été possible de mesurer la concentration des allergènes pertinents dans les échantillons de poussière, il est devenu évident que les effets de l'exposition étaient multiples. Pour les personnes déjà sensibilisées et asthmatiques, les avantages de l'évitement ont été démontrés par les enfants européens qui ont déménagé dans les sanatoriums de haute altitude et par les patients adultes asthmatiques de Londres dont l'état s'est amélioré grâce à une hospitalisation de longue durée dans un environnement sans acariens (198). L'objectif de cette forme d'intervention, généralement appelée évitement tertiaire, était de réduire l'exposition d'un patient allergique et symptomatique. Par la suite, de nombreuses autres études d'intervention se sont avérées fructueuses pour la prévention tertiaire, bien que cela ne soit pas vrai partout. En effet, l'utilité de l'évitement tertiaire a fait l'objet de nombreuses controverses, en partie à cause des résultats de méta-analyses récentes qui n'ont pas démontré de bénéfices. Notre point de vue est que les interventions qui ont atteint leur objectif principal, c'est-à-dire la réduction de l'exposition aux acariens, ont constamment démontré des bénéfices (199).

Une autre question était de savoir s'il était possible de modifier suffisamment l'exposition pendant l'enfance pour prévenir la sensibilisation, c'est-à-dire l'évitement primaire. Les preuves les plus solides que cette forme d'évitement primaire est possible proviennent d'études sur des enfants élevés dans des environnements sans acariens. Par exemple, la sensibilisation aux acariens n'est pas pertinente pour l'asthme chez les enfants élevés à Los Alamos, au Nouveau-Mexique (200), ou dans la région de Norbotten, dans le nord de la Suède (201). Dans chaque cas, il existe de bonnes preuves qu'aucune des maisons de ces régions ne contient d'allergènes d'acariens significatifs.

Priorités dans l'approche visant à réduire l'exposition aux acariens (202)

-Type I : Chambre à coucher

a. Recouvrir les matelas de plastique ou de tissu fin ; couvrir les oreillers et les couettes de tissu fin ; les protège-matelas, les draps et toutes les couvertures doivent pouvoir être lavés toutes les 1 à 2 semaines.

b. Enlever la moquette si possible ; diminuer les meubles rembourrés, les rideaux, les vêtements, etc.

c. Purificateur d'air ambiant ; le mieux est d'utiliser un filtre HEPA placé sur un sol poli.

-Type II : Maison entière

a. Réduire l'humidité relative à 45 % ou moins.

b. Ventiler la maison lorsque l'humidité extérieure est faible.

c. Choisir une maison avec des chambres au 2ème étage.

d. Éviter les dalles de béton, sauf au sous-sol, et surtout éviter les moquettes sur une dalle de béton.

-Type III : Questions spécifiques au-delà de la chambre à coucher

a. Les moquettes doivent être nettoyés ou exposés au soleil et tapés.

b. Passer l'aspirateur sur les tapis deux fois par semaine.

c. Éviter autant que possible les meubles rembourrés et réduire le désordre pour faciliter le nettoyage.

Au cœur de toute proposition d'évitement se trouve l'hypothèse selon laquelle nous connaissons le site d'exposition et la concentration d'allergènes qui entraînent une sensibilisation ou des symptômes. Il est frappant de constater que la réponse à cette question peut être différente pour l'évitement primaire et pour l'évitement secondaire ou tertiaire (203). Si des périodes d'exposition d'une semaine seulement ou des concentrations relativement faibles d'allergènes sont suffisantes pour déclencher une sensibilisation, alors l'évitement primaire peut être impossible dans une ville où de nombreuses autres maisons présentent des niveaux élevés d'acariens (204). De même, éviter la présence d'un chat à la maison peut ne pas être une méthode efficace pour prévenir la sensibilisation au chat si l'allergène du chat est néanmoins présent dans les maisons ou les écoles parce qu'il a été transféré d'autres maisons (205). Ainsi, la véritable différence entre Kiruna en Suède et Manchester au Royaume-Uni, ou entre Los Alamos,

Nouveau-Mexique, et Charlottesville, Virginie, aux États-Unis, peut-être la prévalence communautaire des allergènes d'acariens. Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que les interventions à domicile sont plus susceptibles de contrôler ou de minimiser les maladies allergiques que de prévenir la sensibilisation elle-même.

B-Le processus d'évitement des acariens

Il existe de nombreuses régions du monde où l'exposition aux allergènes d'acariens dans les habitations est presque inévitable. Dans ces régions, la sensibilisation aux acariens, telle que jugée par les tests cutanés ou les anticorps IgE sériques chez un patient présentant des symptômes pertinents, est suffisante pour recommander des mesures simples visant à diminuer l'exposition. Toute proposition faite à un patient devrait inclure une série de priorités (ci-dessous). Il est clair que l'exposition peut se produire n'importe où dans la maison, à l'école ou sur le lieu de travail (203). Cependant, la chambre à coucher est le centre d'intérêt principal, à la fois parce que nous passons tous une grande partie de notre vie au lit et aussi parce qu'il est plus facile de réaliser des changements majeurs dans l'exposition dans la chambre à coucher. Bien qu'il soit important d'avoir un plan global, certaines parties spécifiques du processus méritent d'être considérées séparément. Il s'agit notamment

- (1) des matériaux utilisés pour recouvrir les oreillers et les matelas,
- (2) du contrôle de l'humidité,
- (3) des purificateurs d'air ambiant,
- (4) des tapis,
- (5) et des aspirateurs.

Il est clair que les chances de réussite de l'évitement sont beaucoup plus élevées avec des approches multidimensionnelles (202).

1-Enveloppes de matelas et blanchissage

La réflexion sur la manière de réduire l'exposition dans une chambre à coucher a commencé presque dès que les acariens ont été identifiés comme un problème majeur. Au départ, le plastique était le seul tissu capable de bloquer les acariens, mais l'idée d'envelopper un matelas dans une housse non respirante suscitait des inquiétudes. En fait, l'utilisation d'une housse en plastique ne semble pas poser de problèmes majeurs, à condition que le matelas soit sec et qu'un

protège-matelas lavable soit posé sur le plastique. En revanche, les housses en plastique sur les oreillers sont généralement inacceptables car elles augmentent la transpiration. Les matériaux utilisés pour les barrières ont progressé, passant du plastique à divers tissus semi-perméables qui étaient moins inconfortables. Toutefois, une percée majeure s'est produite vers l'an 2000, lorsque la demande de ruban de machine à écrire a atteint un nouveau plancher et que les fabricants de tissus fins étaient à la recherche d'un nouveau marché. À peu près au même moment où les tissus fins sont apparus, divers tissus non tissés ont également été introduits pour éviter les acariens. La distinction entre ces tissus est importante (**Figure 22**). Il a été démontré que le test de l'un ou l'autre de ces tissus avec un flux d'air forcé empêchait le passage des excréments d'acariens (206). Cependant, lorsque le test a été effectué avec des acariens vivants, il est apparu clairement que les acariens pouvaient pénétrer à travers les tissus non tissés (207). En outre, les débris d'acariens pénètrent dans ces tissus et sont très difficiles à enlever. Le plus important est peut-être que les tissus non tissés ne résistent pas aux lavages répétés. Dans l'ensemble, il est clair que les tissus fins sont le matériau approprié pour les taies d'oreiller et les housses de couettes. Tous les autres matériaux placés au-dessus du matelas doivent pouvoir être lavés régulièrement. Bien que les recommandations de longue date aient mis l'accent sur le lavage avec un cycle chaud, un cycle tiède permet d'obtenir presque le même effet d'élimination de la majorité des allergènes d'acariens sans risque de brûlure. Un cycle tiède peut être un peu moins utile pour éliminer les acariens eux-mêmes, surtout si l'on utilise une machine à chargement frontal, bien que cela soit moins important si l'on utilise un sèche-linge, qui peut tuer pratiquement tous les acariens (208).

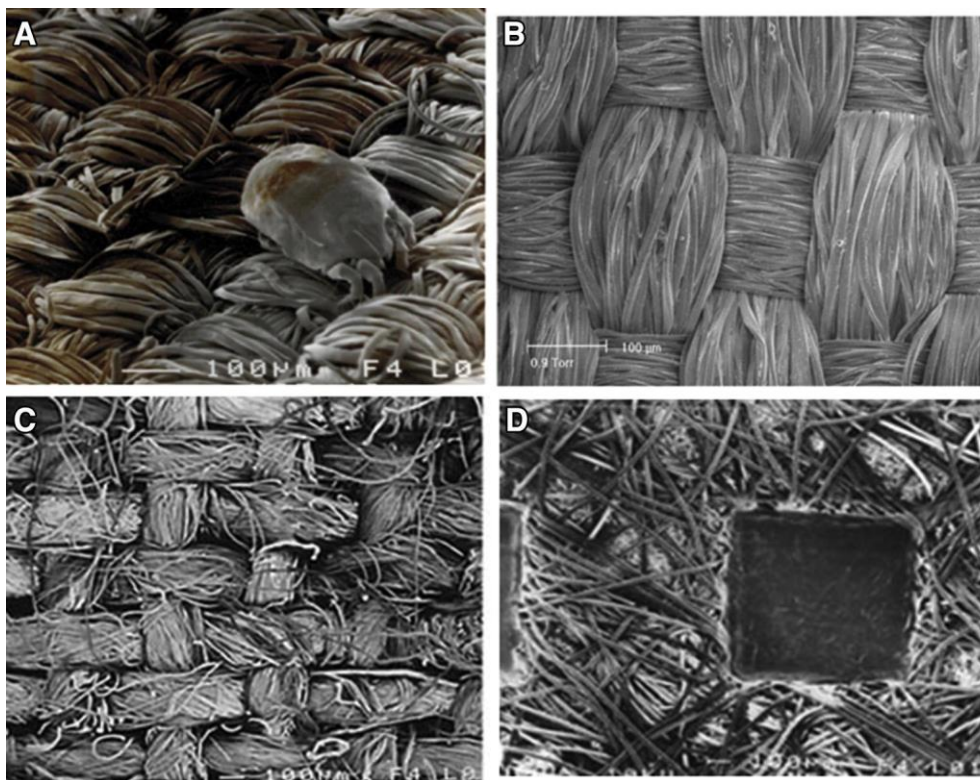


Figure 22 : Images au microscope électronique à balayage de 4 tissus : **A :** acarien sur un tissu fin. **B :** image à plus haute résolution d'un tissu fin. **C :** tissu de coton avec de larges pores. **D :** matériau non tissé présentant une soudure à chaud. (202)

2-Contrôle de l'humidité

Les acariens dépendent de l'humidité ambiante pour leur croissance et leur reproduction, bien qu'ils puissent survivre pendant des périodes prolongées dans des environnements peu humides. Ceci contribue à expliquer qu'il puisse y avoir des variations saisonnières à la fois dans la charge d'acariens et dans les symptômes respiratoires liés aux acariens, et plaide pour un rôle potentiel de la déshumidification comme mesure d'évitement. Une humidité relative de 45% à 50% est typiquement considérée comme le seuil pour obtenir un contrôle (209). Les résultats des essais contrôlés sur la déshumidification ont été résolument mitigés, probablement parce que même de brèves périodes d'humidité élevée sont suffisantes pour la survie et la reproduction des acariens. Il faut également noter que les environnements arides ou semi-arides, qui ne sont généralement pas considérés comme des zones présentant des problèmes majeurs d'acariens,

peuvent en fait héberger une charge importante d'acariens dans certaines conditions, par exemple dans les maisons qui utilisent des refroidisseurs par évaporation (210).

3-Épurateurs d'air

Il existe de nombreuses méthodes pour purifier l'air d'une maison, notamment une grande variété d'épurateurs électrostatiques. Cependant, la plupart ou tous les types de nettoyeurs électrostatiques produisent de l'ozone. En outre, les particules chargées se collent aux murs de la pièce. Bien qu'il existe des modèles de nettoyeurs électrostatiques où les particules chargées adhèrent à des plaques à l'intérieur du nettoyeur (qui peuvent être nettoyées régulièrement ou échantillonnées pour mesurer l'exposition), ces modèles ne sont malheureusement pas très répandus (211). La principale alternative consiste à utiliser des filtres où les particules sont physiquement capturées dans le filtre. Dans ce cas, la meilleure approche consiste à utiliser un filtre à particules à haute efficacité (HEPA). Il est intéressant de noter que ces filtres ont été mis au point en 1942 dans le cadre du programme visant à éliminer les particules d'uranium de l'air à Oak Ridge, dans le Tennessee. Cela a conduit au développement de ces filtres qui consistent en une grande surface de papier plié qui permet le passage de l'air et élimine 99,7 % des particules aussi petites que 0,1mm. Cela exclut efficacement les particules aussi petites que la fumée de tabac. Cependant, un problème important avec les purificateurs d'air ambiant est de s'assurer que le flux d'air pur sortant du purificateur ne perturbe pas la poussière sur le sol (212). L'exemple le plus évident est celui de la moquette, en particulier dans une maison où vit un chat. Un filtre HEPA placé sur un tapis dans une maison avec un chat va, dans certaines circonstances, perturber plus d'allergènes de chat sur le tapis que le filtre n'enlève de l'air. Cela souligne l'importance d'éduquer les patients ou de fournir du matériel éducatif. Il existe des preuves modestes mais mitigées que les filtres HEPA peuvent réduire les symptômes respiratoires chez les sujets atopiques, ce qui soutient qu'ils peuvent être utiles dans le cadre de stratégies d'évitement à facettes multiples (213).

4-Tapis, meubles, rideaux, etc.

De nombreuses études ont clairement montré qu'en plus des matelas, les tapis et les tissus d'ameublement sont des sources importantes d'allergènes d'acariens. La situation des tapis est fascinante car les problèmes liés à l'entretien des tapis dans un climat chaud étaient bien connus en 1900. De plus, même avec les aspirateurs modernes, il est impossible d'éliminer tous les

débris et les allergènes d'acariens d'une moquette. Ainsi, le contrôle de l'humidité doit faire partie de toute stratégie visant à lutter contre le réservoir d'allergènes dans les moquettes et les tissus d'ameublement. Dans le cas contraire, les moquettes doivent être réduites au minimum, et montées pour être nettoyées et séchées au soleil. Pour tous les autres sites de développement possible des acariens, le principe général est de réduire au minimum les matériaux rembourrés si l'humidité ne peut être contrôlée (214).

5-Aspirateurs

5.1-Capacité à nettoyer les tapis.

L'un des principaux arguments en faveur des aspirateurs lorsqu'ils ont été lancés sur le marché était qu'ils pouvaient nettoyer un tapis sans le soulever. Un bon aspirateur constitue en effet une amélioration majeure par rapport au brossage d'un tapis avec un balai. Cependant, les aspirateurs ne peuvent pas empêcher l'accumulation de débris, y compris les squames de la peau humaine (c'est-à-dire la nourriture des acariens) dans un tapis. De même, les acariens vivants ne sont pas éliminés d'un tapis par un aspirateur, probablement parce que les acariens ont des coussinets et des crochets qui leur permettent de s'accrocher à n'importe quelle surface. Le nettoyage à la vapeur semble offrir une solution ; cependant, les débris présents dans une moquette créent également des limites pour les nettoyeurs à vapeur. Si la vapeur pénètre profondément dans la moquette, elle peut faire ressortir des matières colorées qui s'y trouvent, ce qui peut se traduire par une tache. Pour cette raison, les nettoyeurs vapeur sont conçus pour ne pas aller dans les débris qui s'accumulent en profondeur dans la moquette. En effet, les interventions ajoutant le nettoyage à la vapeur à l'aspiration fréquente avec un aspirateur équipé d'un filtre HEPA n'ont apporté qu'un avantage supplémentaire modeste en matière de réduction des allergènes d'acariens, bien que l'aspiration seule ait entraîné une diminution significative des allergènes (215).

5.2-Perturbation de la poussière dans la maison.

De nombreuses formes de travaux ménagers peuvent perturber la poussière, ce qui augmente l'exposition. Le simple fait de déplacer des meubles et de jeter des oreillers, des rideaux ou de la literie peut faire passer des allergènes d'acariens dans l'air. Cependant, les aspirateurs sont particulièrement efficaces pour perturber la poussière. Ces aspirateurs perturbent la poussière à l'avant et également avec le flux d'air sortant qui a traversé les ventilateurs et le sac de

l'aspirateur (216). Cette perturbation est telle qu'il a été recommandé aux patients non seulement de porter un masque pendant le nettoyage mais aussi de quitter la pièce pendant 20 minutes après. Il est possible de tester des éléments de ces nettoyeurs et nous savons ainsi que les sacs en papier de bonne qualité empêchent la plupart des particules contenant des allergènes de passer. Les sacs en papier à double épaisseur sont particulièrement efficaces et, en outre, de nombreux filtres sont efficaces. Cependant, les aspirateurs n'ont pas de normes industrielles concernant la filtration de l'air passant par le sac. En outre, les entreprises modifient fréquemment les caractéristiques des modèles, de sorte que les recherches détaillées sur les modèles deviennent rapidement obsolètes (217).

6-Les acaricides

L'utilisation d'acaricides a été étudiée il y a plus longtemps, mais elle n'a entraîné qu'une modeste diminution de la concentration d'allergènes d'acariens lorsqu'elle a été appliquée sur les tapis (218).

C-Essais contrôlés sur l'évitement des acariens

Les essais contrôlés publiés sur l'évitement des acariens comprennent de nombreux cas où la conception compromet clairement la probabilité d'un résultat positif. Les problèmes les plus évidents sont les études qui

- (1) n'ont pas produit une diminution significative des allergènes d'acariens,
- (2) ont inclus un nettoyage si agressif des couvertures, des draps, etc. dans les bras de contrôle et d'intervention qu'il était très peu probable qu'une housse de matelas produise un changement significatif de l'exposition,
- (3) peuvent avoir recruté des patients avec des sensibilités multiples sans aborder les allergènes autres que les acariens,
- (4) et ont recruté des patients avec une maladie relativement bien contrôlée ou une exposition minimale aux allergènes d'acariens au départ. (202)

Il est évident que de nombreux aspects des mesures d'évitement recommandées ne peuvent être contrôlés. Néanmoins, des essais fructueux ont été menés avec la principale intervention liée aux lits. Nous aimerions nous concentrer sur un groupe d'études qui ont obtenu une diminution significative de l'exposition et l'ont maintenue pendant au moins un an. Les essais contrôlés réussis utilisaient principalement des barrières physiques, mais ils comprenaient également un

traitement par la chaleur pour tuer les acariens, l'utilisation supplémentaire d'acide tannique pour dénaturer les allergènes d'acariens, et un essai complexe utilisant des mesures pour contrôler les squames animales, les blattes ainsi que les acariens (219). Les résultats comprennent les débits expiratoires de pointe, le BHR et, dans l'étude la plus récente, les exacerbations nécessitant une visite à l'hôpital. La caractéristique principale de toutes les études sauf une est qu'elles ont documenté une diminution prolongée de l'exposition aux allergènes d'acariens. L'étude la plus intéressante est peut-être aussi la plus récente. Dans cette étude, Murray et al ont recruté des enfants dans la partie nord du Royaume-Uni avec des antécédents d'épisodes aigus de respiration sifflante nécessitant une visite à l'hôpital, et ont réalisé un essai contrôlé d'évitement en aveugle (219). Le résultat a été une diminution significative des exacerbations au cours de l'année suivante.

D-Changes qui auraient pu influencer la pertinence de l'évitement des acariens

1-Éducation

Lorsque les acariens ont été reconnus scientifiquement comme une cause importante de maladies allergiques, il y avait un travail important à faire pour éduquer le public sur l'existence de ces animaux invisibles ressemblant à des araignées dans la poussière domestique. À ce stade, les tests cutanés aux acariens ont joué un rôle important pour expliquer l'importance des acariens et la pertinence de réduire l'exposition. Aujourd'hui, le public est largement sensibilisé aux acariens et les patients n'ont aucune difficulté à s'informer sur les techniques d'évitement. Ainsi, aujourd'hui, le principal problème de l'éducation est peut-être d'essayer de contrôler l'exactitude des informations disponibles en ligne. Cependant, cela fait partie d'un problème beaucoup plus vaste concernant l'avenir de l'enseignement médical (202).

2-Changes dans le logement

De 1960 à 2000, des changements majeurs ont également eu lieu dans le domaine du logement. Au Royaume-Uni, le principal changement a été le chauffage central, qui permet de garder les maisons au sec en hiver. Aux États-Unis, le principal changement a été l'adoption de la climatisation centrale, qui a permis de contrôler l'humidité intérieure dans les régions où la teneur en eau de l'air extérieur, surtout en été, est extrêmement élevée. Dans l'ensemble, on a assisté à une diminution importante de l'humidité des habitations et, par conséquent, à une

diminution du nombre d'habitations présentant des conditions optimales pour le développement des acariens. Il n'y a pas de preuve que les changements dans la conception et la gestion des maisons aient diminué l'exposition aux acariens aux États-Unis. En Europe, certaines estimations suggèrent que les changements dans la sensibilisation du public et dans la gestion des maisons ont diminué l'exposition jusqu'à 10 fois (R. Aalberse, PhD, communication orale, 2016) (220).

X-TRAITEMENT

A-Stratégie thérapeutique

Le principe thérapeutique de la RA implique une approche globale comprenant le contrôle de l'environnement, la pharmacothérapie, l'AIT et l'éducation thérapeutique du patient.

Ces 4 éléments clés combinent la prévention et le traitement de la RA. En tant qu'élément important de la stratégie de prévention et de traitement, le contrôle de l'environnement doit se concentrer sur l'évitement ou la réduction de divers allergènes et polluants atmosphériques ; cependant, les mesures existantes sont souvent difficiles à mettre en œuvre pour un contrôle complet de la RA. La pharmacothérapie et l'AIT sont les principaux traitements de la RA. Bien que la RA ne soit pas complètement guérissable à l'heure actuelle, un traitement complet standardisé permet d'obtenir un contrôle optimal des symptômes et une amélioration significative de la qualité de vie des patients. L'approche individualisée de l'éducation thérapeutique du patient, ainsi que la gestion et le suivi de la maladie, semblent importants.

B-Pharmacothérapie

1-Antihistaminiques H1

Un grand nombre d'antihistaminiques H1 sont disponibles dans le monde entier depuis 1942, date à laquelle les antihistaminiques ont été introduits pour la première fois pour des applications cliniques. Les antihistaminiques agissent comme des agonistes inverses qui se combinent avec la conformation inactive du récepteur H1 la stabilisent, déplaçant l'équilibre vers l'état inactif. Sur le plan fonctionnel, les antihistaminiques sont classés en deux groupes, les antihistaminiques de première et de deuxième génération, selon qu'ils traversent facilement ou non la barrière hémato-encéphalique (BHE). Les antihistaminiques de première génération peuvent traverser facilement la BHE et ont également des effets anticholinergiques, ce qui

limite leur utilisation en raison des effets indésirables de sédation et de sécheresse des muqueuses (221).

1.1-Antihistaminiques oraux

Les antihistaminiques oraux sont efficaces contre les symptômes nasaux, notamment la rhinorrhée, les éternuements et les démangeaisons nasales, qui sont principalement médiés par l'histamine, mais sont moins efficaces contre la congestion nasale. Les antihistaminiques de première génération provoquent souvent des effets indésirables tels que la somnolence, l'altération des performances et la sécheresse buccale. En revanche, les antihistaminiques de deuxième génération sont efficaces dans une certaine mesure contre la congestion nasale, à l'exception des éternuements et de la rhinorrhée aqueuse, et provoquent également moins d'effets indésirables. Ainsi, dans presque toutes les situations, l'utilisation d'antihistaminiques de deuxième génération par voie orale est proposée comme traitement de première intention de la RA intermittente et persistante. Les antihistaminiques de deuxième génération couramment utilisés comprennent la cétirizine, la loratadine, la lévocétirizine et la desloratadine. Certains d'entre eux sont commercialisés en tant que médicaments en vente libre.

Tableau 8 : Anti-Histaminiques de 2^{ème} génération utilisés dans le traitement de la rhinite allergique (3).

Médicaments	Contre-indications	Effets indésirables possibles	Âges approuvés	Dosage
Cétirizine	Hypersensibilité à la cétirizine, lévocétirizine, ou hydroxyzine	Sédation occasionnelle, sécheresse des muqueuses, rétention urinaire.	≥6 mois	Âge 2-5 ans : 2,5 mg ; 1 ou 2 fois par jour. Age 6-12 ans : 5-10 mg/j Age 12-65 ans : 10 mg/j Âge 66-76 ans : 5-10 mg/j Âge ≥77 ans : 5 mg/j
Levocétirizine	Hypersensibilité à la cétirizine, lévocétirizine, ou hydroxyzine	Sédation occasionnelle, sécheresse des muqueuses, rétention urinaire.	≥6 mois	Âge 2-5 ans, 1,25 mg/j 6-11 ans, 2,5 mg/j Âge ≥12 ans, 2,5-5,0 mg/j
Loratadine	Hypersensibilité à la cétirizine, lévocétirizine, ou hydroxyzine	Sédation possible avec des doses plus élevées que les doses habituelles	≥2 ans	Âge 2-5 ans, 5 mg/j Âge ≥6 ans, 10 mg/j
Desloratadine	Hypersensibilité à la cétirizine, lévocétirizine, ou hydroxyzine	Sédation possible avec des doses plus élevées que les doses habituelles	≥6 mois	Âge 2-5 ans, 1,25 mg/j 6-11 ans, 2,5 mg/j Âge ≥12 ans, 5 mg/j

Ces agents ont un début d'action rapide, survenant de 1 à 2 heures après l'administration orale. La plupart d'entre eux ont une durée d'action de plus de 24 heures, et les patients peuvent les

prendre une fois par jour. Lors d'une prise quotidienne régulière, il n'y a pas ou peu de tolérance à leurs effets et ils peuvent également soulager certains symptômes oculaires (222).

L'effet clinique du contrôle des symptômes nasaux dans les essais sur la rhinite allergique intermittente d'une durée de 2 semaines et sur la rhinite allergique persistante d'une durée de 4 semaines a été largement démontré ; toutefois, la taille de l'échantillon était généralement faible.

L'utilisation d'antihistaminiques de deuxième génération avant l'exposition au pollen peut améliorer les symptômes nasaux et les troubles de l'activité dans la pollinose. Le traitement est meilleur sur une base régulière que sur une base ponctuelle pour le soulagement des symptômes. Contrairement aux antihistaminiques de première génération, les antihistaminiques de deuxième génération sont relativement sûrs. L'innocuité à long terme des antihistaminiques de deuxième génération, y compris la cétirizine, la lévocétirizine, la loratadine et la desloratadine, a été validée dans des essais contrôlés randomisés (ECR) d'une durée de 6 à 18 mois, tant chez les adultes que chez les enfants âgés de 1 à 2 ans (223).

1.2-Antihistaminiques à usage local

Il existe aussi des antihistaminiques sous d'autres formes et qui permettent une meilleure concentration localisée et permettent de diminuer les effets indésirables systémiques

1.2.1. Anti-H1 intranasaux

Les antihistaminiques intranasaux sont également proposés comme traitement de première intention. Les préparations intranasales constituent un mode d'administration ciblé qui permet d'augmenter le dosage dans les tissus nasaux tout en diminuant les effets systémiques. Les antihistaminiques intranasaux ont un début d'action plus rapide que les antihistaminiques oraux, allant de 15 à 30 minutes contre 150 minutes de temps d'action moyen. En raison du début d'action rapide et de l'administration ciblée des formulations intranasales, elles sont particulièrement utiles chez les patients présentant des symptômes nasaux épisodiques ou comme prétraitement avant une exposition à un allergène inhalé. Cependant, en raison du lavage de la muqueuse nasale, les formulations intranasales doivent être administrées à des intervalles de 6 à 12 heures.

Les antihistaminiques intranasaux présentent également l'avantage de soulager la congestion nasale, ce qui est beaucoup plus efficace que les préparations orales. L'administration intranasale présente des avantages même chez les patients qui échouent au traitement oral. Une

méta-analyse récente a montré que l'efficacité des antihistaminiques intranasaux était - supérieure à celle des antihistaminiques oraux en ce qui concerne le score total des symptômes nasaux (TNSS), et il n'y avait pas de différence significative dans le TNSS entre les patients traités par antihistaminique intranasal et ceux traités par corticostéroïdes intranasaux (224).

1.2.2. Anti-H1 sous forme de collyres

Parmis les molécules disponibles :

Lévocabastine ;

Azélastine ;

1.2.3. Anti-H1 pour application cutanée

DCI : Chlorphénoxamine ;

2-Antagonistes des récepteurs des leucotriènes

Les leucotriènes sont parmi les principaux médiateurs impliqués dans la pathogenèse de la RA et agissent en attirant les éosinophiles, en augmentant la fuite microvasculaire et en élevant la sécrétion des glandes muqueuses. Les modificateurs des leucotriènes comprennent les inhibiteurs de la synthèse des leucotriènes et les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (LTRA : leukotriene receptor antagonist) (225).

Le montélukast agit en bloquant le récepteur des leucotriènes et bloque ainsi la réponse des organes terminaux aux leucotriènes. Il est indiqué en traitement additif chez les patients âgés de 2 à 5 ans présentant un asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée et chez qui les bêta-2-mimétiques à action immédiate et de courte durée administrés « à la demande » n'apportent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme.

Il peut également être une alternative aux corticoïdes inhalés à faibles doses chez les patients âgés de 2 à 5 ans présentant un asthme persistant léger sans antécédent récent de crises d'asthme sévères ayant justifié une corticothérapie orale, et dont l'incapacité à adhérer à un traitement par corticoïdes inhalés est démontrée (226).

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur le déroulement de la grossesse ou le développement embryonnaire/fœtal.

Des données limitées issues des bases de données disponibles sur la grossesse ne suggèrent pas de relation causale entre le montelukast et des malformations (telles que anomalies des membres) rarement rapportées au plan mondial depuis la mise sur le marché.

Il ne sera cependant utilisé au cours de la grossesse et de l'allaitement que si nécessaire.

Il a été rapporté que le Montelukast 5 ou 10 mg une fois par jour est une option thérapeutique sûre et bien tolérée par les enfants. Des formes alternatives telles que des liquides ou des comprimés à désintégration orale sont disponibles

Les LTRA constituent de bonnes options thérapeutiques dans la RA, avec des mécanismes sous-jacents reconnus 361, et sont donc susceptibles d'apporter de plus grands bénéfices aux patients atteints de RA et d'asthme dans la pratique clinique (227).

3.Corticostéroïdes

3.1-Corticostéroïdes nasaux

Les corticostéroïdes intra-nasaux sont les médicaments anti-inflammatoires les plus efficaces disponibles pour le traitement de la RA. Le choix des corticostéroïdes intra-nasaux dans le traitement de la RA est dû à l'obtention de concentrations élevées de médicament dans la muqueuse locale, avec un risque assez faible d'effets indésirables systémiques.

Les corticostéroïdes intra-nasaux modulent directement la physiopathologie de la RA, car il a été démontré qu'ils inhibent de manière significative le recrutement des basophiles, des éosinophiles, des neutrophiles et des cellules mononucléaires dans les sécrétions nasales dans des modèles de provocation nasale aux allergènes (228).

Tableau 9 : Corticostéroïdes intra-nasaux utilisés dans le traitement de la rhinite allergique et de l'asthme (229).

Corticostéroïdes nasaux	Âge minimum	Dosage recommandé
Furoate de mométasone	3 ans	Adultes et enfants > 12 ans : 2 pulvérisations (100 µg) par narine Enfants de 3 à 11 ans : 1 pulvérisation (50 lg) par narine
Acétonide de triamcinolone	6 ans	Adultes et enfants âgés de plus de 12 ans : 2 pulvérisations (110 µg) par narine Enfants âgés de 6 à 12 ans : 1 pulvérisation (55 µg) par narine ou 110 µg., jusqu'à 2 pulvérisations (110 µg chacune) par narine ou 220 lg.
Budesonide	6 ans	Adultes et enfants âgés de > 6 ans : 1 pulvérisation (32 µg/spray) par narine. jusqu'à un maximum de 256 lg/jour (> 12 ans) ou 128 µg/jour (6 à < 12 ans).
Propionate de fluticasone	4 ans	Adultes : 2 pulvérisations (100 µg) par narine, ou 1 pulvérisation (50 µg). Adolescents et enfants > 4 ans : 1 pulvérisation (50 µg) par narine et par jour jusqu'à, mais sans dépasser, 2 pulvérisations (100 µg) par narine et par jour.
Dipropionate de béclo méthasone	6 ans	Adultes et enfants > 12 ans : 1 ou 2 pulvérisations (42-84 µg) par narine deux fois par jour (dose totale 168-336 µg/jour). Enfants de 6 à 12 ans : 1 pulvérisation (42 µg) par narine. pour un total de 168 lg/jour jusqu'à 2 pulvérisations par narine . pour un total de 336 µg/jour.

Une étude récente a indiqué que les corticostéroïdes intra-nasaux délivraient 86 % de la dose mesurée dans la cavité nasale, avec environ 60 % de la dose mesurée dans la cavité nasale

postérieure. Ces caractéristiques d'administration ont contribué à un temps de contact nasal soutenu, ce qui a amélioré les résultats. Chez les patients atteints de RA saisonnière, il a été démontré que les cellules inflammatoires et les cytokines présentes dans la muqueuse nasale et les sécrétions étaient considérablement réduites après l'utilisation de corticostéroïdes intra-nasaux. De même, les corticostéroïdes intra-nasaux ont tendance à diminuer la concentration de PS dans les larmes des patients atteints de RA saisonnière, ce qui est corrélé à la gravité des symptômes oculaires et nasaux. L'efficacité des corticostéroïdes intra-nasaux apparaît après 3 à 5 heures d'administration, mais l'efficacité maximale peut se développer sur une période allant jusqu'à 2 semaines (230).

Les corticostéroïdes intra-nasaux se sont avérés efficace pour améliorer tous les symptômes de l'EI. Si la congestion nasale est présente ou si les symptômes sont fréquents, les corticostéroïdes intra-nasaux sont le traitement de première intention le plus approprié car il est plus efficace que tout autre traitement. Les corticostéroïdes intra-nasaux sont non seulement efficaces pour tous les symptômes nasaux, mais aussi pour les symptômes oculaires, y compris les démangeaisons, le larmoiement, les rougeurs et le gonflement, sans différence significative par rapport à l'antihistaminique intranasal (231).

Des concentrations élevées de corticostéroïdes intra-nasaux peuvent être atteintes au niveau des récepteurs de la muqueuse nasale, avec un risque minimal d'effets indésirables systémiques, dans le traitement de la RA. Un système d'administration topique efficace permet également de réduire les effets indésirables systémiques et d'obtenir un meilleur résultat thérapeutique, ce qui est très bénéfique pour le patient souffrant de RA. Les corticostéroïdes intra-nasaux sont bien tolérés et les effets indésirables sont peu nombreux. La sécurité et l'efficacité de tous les corticostéroïdes intra-nasaux disponibles ont été prouvées par de multiples études, les effets indésirables étant d'une gravité légère et d'une incidence similaire à celle du placebo (229)

3.2-Formes orales

Tableau 10 : Liste des corticostéroïdes oraux

DCI	Présentation
Prednisone	Cps 1mg, Cps séc. 5mg, 20mg
	Cps 1mg, 5mg, 20mg, 50mg
Prednisolone	Cps 5mg, 20mg, 50mg
	Cps séc. efferv. 5mg, 20mg, Sol.buv.1mg/ml
	Cps séc. efferv. 5mg, 20mg, Sol.buv.1mg/ml
Hydrocortisone	Cps séc.10mg, pdre p.us. parentéral 100mg IM,IV,et per.IV
Méthylprednisolone	Cps séc. 4mg, 16mg
Bétaméthasone	Sol.buv.0.5mg/ml, Cps dispersibles séc.2mg
Dexaméthasone	Cps séc. 0.5mg
	Cps séc.0.5mg, susp.buv 0.05mg/ml
Cortivasol	Cps séc. 4mg

3.3-Formes injectables

Tableau 11 : Liste des corticostéroïdes injectables

DCI	Présentation
Méthylprednisolone	Pdre p.us. Parentéral IM, IV, p. perf. IV 20mg, 40mg, Ad. 120mg, 500mg
	Susp.inj. 40mg/ml, 80/2ml
Bétaméthasone	Sol.inj. 4mg/ml, 8mg/2ml
	Susp.inj 6mg/ml
	Susp. inj. 7mg
Dexaméthasone	Sol.inj. 5mg/ml

3.4-Formes topiques

Tableau 12 : Liste des corticostéroïdes topiques

DCI	Présentation
Dermocortico des de classe I : activité très forte	
Clobétazol	Crème 0.05%, Gel 0.05%
Bétaméthasone	Pde 0.05%, Crème 0.05%
Dermocortico des de classe II activité forte	
Bétaméthasone (dipropionate)	Pommade, Crème
	Crème, Pommade
Bétaméthasone (valérate)	Pommade 0.1%, Crème 0.1%
Désonide	Crème 0.1%
Dermocortico des de classe III activité modérée	
Fluocinonide	Pommade
Dermocortico des de classe IV activité faible	
Hydrocortisone	Crème 0.5%

4-Stabilisateurs de mastocytes

Les stabilisateurs de mastocytes peuvent stabiliser la membrane des mastocytes et des basophiles pour empêcher leur dégranulation, inhibant ainsi la libération de divers médiateurs pro-inflammatoires, dont l'histamine. Ces médicaments soulagent partiellement les symptômes de démangeaisons nasales, d'éternuements et de rhinorrhée, mais ne sont pas très efficaces pour contrôler l'obstruction nasale. Chez les patients atteints de conjonctivite allergique, le collyre à base de cromoglycate de sodium peut améliorer les symptômes oculaires. Compte tenu du mécanisme d'action des stabilisateurs de mastocytes, ces médicaments peuvent être utilisés

comme traitement prophylactique. En effet, les patients atteints de pollinose (RA saisonnière) doivent généralement utiliser des stabilisateurs de mastocytes pendant environ 2 semaines avant la propagation du pollen afin de réduire les symptômes nasaux et oculaires (232).

Bien que les stabilisateurs de mastocytes présentent une bonne sécurité et une bonne tolérance, ils font partie des médicaments de deuxième intention car ils présentent certaines limites telles qu'une action lente et une action courte, et aussi parce qu'ils peuvent ne pas être efficaces dans le traitement des symptômes existants (233).

Molécules disponibles :

Cromoglycate de sodium ;

Kétotifène ;

5-Décongestionnants nasaux

Les décongestionnants topiques peuvent resserrer les vaisseaux sanguins de la muqueuse nasale et améliorer la perméabilité nasale, soulageant ainsi le symptôme d'obstruction nasale chez les patients atteints de RA. Dans le traitement clinique, les décongestionnants nasaux les plus fréquemment utilisés sont le chlorhydrate d'éphédrine, le chlorhydrate de pseudoéphédrine, le chlorhydrate d'oxymétazoline, le chlorhydrate de xylométazoline, etc, il convient de souligner que les décongestionnants nasaux ne soulagent que temporairement le symptôme de la congestion nasale chez les patients atteints de RA. Lorsqu'ils sont utilisés conjointement avec les corticostéroïdes intra-nasaux, les décongestionnants peuvent être bénéfiques aux patients souffrant de RA et ayant le nez bouché en améliorant la distribution uniforme et efficace des corticostéroïdes intra-nasaux (234).

Il a été souligné que les décongestionnants topiques peuvent provoquer une congestion nasale de rebond après une utilisation continue pendant 5 jours et une rhinite médicamenteuse après une utilisation à long terme, et présenter un risque de fluctuation de la pression artérielle chez les patients âgés. En tant que médicaments appartenant à une thérapie de seconde ligne, les décongestionnants nasaux ne sont généralement pas utilisés de façon continue pendant plus de 7 jours (235).

Il est important de rappeler qu'une dose plus faible (la moitié de la concentration du médicament pour les adultes) de décongestionnant nasal en spray doit être choisie pour les enfants.

Les décongestionnants oraux pourraient provoquer des effets indésirables systémiques, notamment l'hypertension, l'ischémie myocardique, l'arythmie et la tachycardie, et ne sont donc pas recommandés pour le traitement des patients souffrant de RA.

Parmi ces derniers on trouve

- la pseudoéphédrine (ajoutée à d'autres principes actifs)
- la phényléphrine (ajoutée à d'autres principes actifs)

6-Anticholinergiques nasaux

Les anticholinergiques intranasaux peuvent inhiber à la fois la sécrétion aqueuse des glandes nasales et la vasodilatation des vaisseaux sanguins des voies respiratoires. Ils sont recommandés comme médicaments de deuxième intention. Le bromure d'ipratropium, un dérivé quaternaire de l'isopropyl noratropine, s'est avéré efficace pour contrôler l'écoulement nasal aqueux des patients atteints de RA, mais aussi l'oxitropium et le tiotropium.

Bien que les effets indésirables systémiques des anticholinergiques nasaux soient rares, il convient néanmoins de faire preuve de prudence lorsque ces médicaments sont prescrits à des patients souffrant d'hypertrophie prostatique de glaucome (233).

7-Irrigation nasale saline

L'irrigation nasale saline (INS) est un traitement simple et peu coûteux de la RA ainsi que d'autres troubles nasaux (par *exemple*, le SRC et la rhinite atrophique). Plusieurs études ont démontré l'efficacité de l'irrigation nasale saline.

Le mécanisme exact qui sous-tend l'efficacité de l'INS n'est pas bien compris, mais au moins 3 ont été proposés. Premièrement, l'INS a un effet nettoyant direct. Lorsque le sérum physiologique passe dans la cavité nasale, il peut humidifier et éliminer les mucosités et les croûtes obstructives. Cela peut probablement améliorer immédiatement la sensation de respiration. Deuxièmement, l'INS peut éliminer ou réduire les médiateurs inflammatoires et les protéines allergènes tels que l'histamine, les prostaglandines, les leucotriènes, la protéine basique majeure libérée par les éosinophiles et les allergènes (236)(237). Troisièmement, l'INS peut restaurer la fonction mucociliaire nasale altérée (108). Une amélioration de la clairance mucociliaire avec une augmentation de la fréquence des battements ciliaires a été démontrée chez les patients recevant des rinçages nasaux.

En outre, l'INS peut améliorer l'efficacité des médicaments topiques, tels que l'INS et les antihistaminiques intranasaux, en éliminant les sécrétions nasales excessives et en diminuant l'œdème préexistant. Il est essentiel que l'INS soit proposé comme une bonne option de traitement d'appoint pour maintenir l'efficacité des autres traitements, en particulier chez les enfants et les femmes enceintes (238).

8-Les bronchodilatateurs

Les broncho-dilatateurs bêta-2 stimulants, d'action brève ou prolongée exercent un effet agoniste des récepteurs bêta-adrénergiques, avec une action sélective sur les récepteurs bêta-2, notamment bronchiques, utérins et vasculaires voire cardiaques.

Les récepteurs β_2 appartiennent à la famille des récepteurs à 7 hélices transmembranaires et sont présents sur les muscles lisses bronchiques, des grosses bronches jusqu'aux bronchioles. La stimulation des récepteurs β_2 induit la synthèse d'AMPc, déclenchant ainsi une cascade de phosphorylation de protéines impliquées dans la régulation du tonus musculaire lisse

La liaison du complexe agoniste β_2 -récepteur à une protéine Gs, permet l'activation de l'adénylate cyclase, induisant ainsi la production d'AMPc à partir d'ATP. L'AMPc induit l'activation d'enzymes, les protéines kinases dépendantes de l'AMPc (protéines kinases A (PKA)), et les protéines kinases dépendantes du GMPc (protéines kinases G (PKG)).

L'activation des protéines kinases favorise trois types de réponses qui vont concourir à la relaxation des muscles lisses : une diminution des concentrations en calcium cytosolique, l'inhibition des interactions actine-myosine et l'ouverture de canaux potassiques Ca^{2+} -dépendants de conductance élevée (BKCa) conduisant à une hyperpolarisation et à une mise au repos de la cellule.

A côté de l'effet broncho-dilatateur existe un effet broncho-protecteur par phosphorylation par la PKA de la production d'inositols triphosphates induite par les agents broncho-constricteurs. Outre les mécanismes évoqués ci-dessus, l'AMPc peut induire la stimulation de facteurs de transcription, protéines dont la liaison à l'ADN permet une augmentation ou une diminution de la transcription de certains gènes.

Par exemple, la PKA, activée par l'augmentation intracellulaire de l'AMPc, induit la phosphorylation d'un facteur de transcription, le CREB (cAMP response element binding)

Cette activation du CREB permet la régulation de la transcription du gène codant pour le récepteur β_2 .

Molécules bronchodilatatrices utilisés :

- Salbutamol ;
- Terbutaline ;
- Formoterol ;
- Salmeterol ;

9-Théophylline

La théophylline intervient au niveau des flux calciques intracellulaires. Elle a une activité bronchodilatatrice, et permet de renforcer les muscles respiratoires, elle possède aussi une activité inotrope cardiaque positive.

La théophylline exerce par ailleurs une activité inhibitrice sur la phosphodiesterase (qui transforme, au niveau cellulaire, l'AMPc en AMP non réactif). Du fait de cette activité inhibitrice, l'AMPc est alors présent en plus grande concentration, et l'action au niveau cellulaire est plus importante, et ce notamment dans les cellules musculaires et hépatiques, ce qui favorise une glycogénolyse active.

La théophylline est utilisée dans la prise en charge de :

- Asthmes,
- Bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO).

C-L'immunothérapie allergénique (AIT)

1. MÉCANISMES DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

L'immunothérapie allergénique ou immunothérapie spécifique ou encore désensibilisation représente la seule méthode potentiellement curative et spécifique de traitement de l'allergie. L'AIT (allergic immunotherapy) entraîne la restauration de la tolérance immunitaire à l'égard de l'allergène en question. De nombreuses études ont montré que les mécanismes qui régissent l'AIT comprennent des effets de désensibilisation (phase très précoce), la modulation des réponses des cellules effectrices et des isotypes d'anticorps associés, la modulation de la migration des cellules inflammatoires (*par exemple*, mastocytes, basophiles et éosinophiles) et la libération de leurs médiateurs, ainsi que l'induction de cellules Treg (239).

L'effet de désensibilisation de l'AIT est similaire à la désensibilisation rapide pour les réactions d'hypersensibilité aux médicaments. Dans la phase très précoce, la suppression des mastocytes et des basophiles pourrait être affectée par des changements dans d'autres facteurs immunitaires tels que les cellules Treg et les niveaux d'IgE spécifiques (240). Après l'AIT, les cellules dendritiques peuvent induire des cellules T ayant un phénotype et une fonction régulateurs (cellules Treg 1 [TR1]), qui sécrètent l'IL-10. Ces cellules Treg inhibent les réponses inflammatoires ultérieures qui pourraient être des médiateurs importants de l'action bénéfique de l'AIT. La déplétion et le transfert adoptif de cellules dendritiques plasmacytoïdes pulmonaires dans un modèle de souris ont démontré que les cellules dendritiques plasmacytoïdes joueraient un rôle central dans la protection contre la sensibilisation à l'allergène et le développement de l'asthme. En outre, plusieurs essais cliniques ont montré que les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), y compris les cellules B, les monocytes et les macrophages, produisent davantage d'IL-10 après une AIT, ce qui pourrait conduire à une génération accrue de cellules de type TR1 sécrétant de l'IL-10 (241).

Dans les maladies allergiques, l'activité des cellules de type TR1 sécrétant l'IL-10 spécifique de l'allergène et des cellules Treg CD4⁺CD25⁺ est compromise, mais peut être améliorée par l'AIT. La modulation des réponses des cellules T à l'allergène après l'AIT se produit de plusieurs façons. Il s'agit notamment de :

- 1) l'augmentation du rapport entre les cytokines Th1 et les cytokines Th2 induit par l'allergène
- 2) l'induction d'une anergie (absence de réaction des mécanismes de défense de l'organisme aux substances étrangères, et consiste en une induction directe de la tolérance des lymphocytes périphériques.) des cellules T spécifiques de l'épitope qui peut être bloquée par la neutralisation de l'IL-10
- 3) la génération de cellules Treg spécifiques de l'allergène qui peuvent supprimer les réponses des cellules T effectrices après l'administration d'extraits d'allergènes entiers ou de peptides synthétiques qui contiennent ou consistent en un épitope de cellule T
- 4) l'augmentation de la production de cytokines ayant une activité régulatrice (229).

L'induction de l'ARNm qui code pour l'IL-10 et l'augmentation de la production de la protéine IL-10 ont également été signalées dans le sang et les tissus après l'AIT.

Lors d'une exposition à de fortes concentrations d'allergènes, les taux d'IgG4, d'IgG1 et d'IgA spécifiques aux allergènes, mais pas d'IgE spécifiques, sont augmentés. On a constaté que les IgG spécifiques aux allergènes empêchaient l'inflammation cutanée allergique immédiate après l'AIT. Les isotypes d'IgG pouvaient entrer en compétition avec les IgE pour les mêmes épitopes, entraînant la fixation de l'allergène et ont donc été qualifiés d'anticorps bloquants (242). Des études analysant les isotypes d'IgG induits par l'AIT ont montré que les concentrations d'IgG1 et surtout d'IgG4 étaient multipliées par 10 à 100 après l'AIT, influençant l'activité de blocage des réponses médiées par les IgE (243).

2. INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

2.1.Indications

L'AIT est indiqué chez les patients atteints de RA/conjonctivite et/ou d'asthme allergique avec la mise en évidence d'anticorps IgE spécifiques contre des allergènes cliniquement pertinents. La SPT est la méthode préférée de recherche des IgE spécifiques. La recherche d'IgE spécifiques aux allergènes in vitro est une alternative raisonnable à la SPT (244).

2.2.Contre-indications

L'AIT est contre-indiqué chez les patients présentant des conditions qui augmentent leur risque de mourir de réactions systémiques liées au traitement, comme un asthme grave ou mal contrôlé, ou des maladies cardiovasculaires importantes (p. ex. angine instable, infarctus du myocarde récent, arythmie importante et hypertension non contrôlée). Les patients utilisant des bêta-bloquants sont également contre-indiqués à l'AIT car ces agents peuvent amplifier la sévérité de la réaction et rendre le traitement des réactions systémiques plus difficile (245).

Tableau 13 : Contre-indications à l'immunothérapie allergénique (246)

Conditions cliniques	ITSC	ITSL
Asthme (partiellement contrôlé)	R	R
Asthme (non contrôlé)	A	A
Maladies auto-immunes en rémission	R	R
Maladies auto-immunes actives (ne répondant pas aux traitements)	A	A
Tumeurs malignes	A	A
β-bloquants	R	R
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)	Non	Non
Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)	Non	Non
Maladies cardiovasculaires	R	R
Grossesse (initiation d'une ITA)	A	A
Grossesse (poursuite d'une ITA)	Non	Non
Enfants (< 2 ans)	A	A
Enfants (2–5 ans)	R	R
Tout autre groupe d'âge	Non	Non
VIH (stades A, B ; CD4+ > 200/ µL)	R	R
Sida	A	A
Maladies psychiatriques	R	R
Infections chroniques	R	R
Immunodépresseurs	R	R
Utilisation d'immunosuppresseurs	R	R

A : contre-indication absolue, R : contre-indication relative, Non : pas de contre-indication,
 ITSC : Immunothérapie sous-cutanée, ITSL : Immunothérapie sublinguale

2.3.Considérations particulières

Les médecins doivent peser les risques et les avantages de l'AIT chez les enfants de moins de 5 ans, car ils peuvent avoir du mal à se plaindre des effets indésirables potentiels, notamment des effets systémiques. En général, l'AIT n'est pas initié chez les femmes enceintes ; cependant, il peut être poursuivi en toute sécurité chez les femmes qui ont été sous traitement avant de devenir enceintes. D'autres populations doivent faire l'objet d'une attention particulière, notamment les personnes âgées qui présentent des comorbidités susceptibles d'augmenter le risque de subir des effets indésirables associés à l'immunothérapie, les patients atteints de troubles auto-immuns, ceux qui présentent des syndromes d'immunodéficience et ceux qui souffrent de maladies malignes (247).

3. VOIES D'ADMINISTRATION

L'AIT comporte un risque de réactions anaphylactiques et ne doit donc être prescrite que par des médecins formés au traitement de l'allergie et à l'utilisation de l'immunothérapie.

3.1.Immunothérapie sous cutanée SCIT

3.1.1. Localisation

Les injections doivent être administrées par un personnel formé, dans un environnement clinique, qui est équipé pour gérer toute réaction indésirable systémique ou anaphylaxie possible. En général, tous les patients recevant l'AIT doivent être observés pendant au moins 30 minutes après l'injection pour assurer une gestion adéquate des réactions indésirables (245).

3.1.2. Vaccins contre les allergènes

Des vaccins contre les allergènes sont disponibles dans le commerce pour la plupart des allergènes communément reconnus (par exemple, les acariens et les pollens de graminées et d'arbres). Des extraits standardisés doivent être utilisés dans la mesure du possible, car l'efficacité et la sécurité de l'AIT dépendent de la qualité des extraits d'allergènes (248).

3.1.3. Les phases du traitement

En général, l'AIT se compose de deux phases : une phase d'initiation (également connue sous le nom d'augmentation de la dose ou d'induction) et une phase d'entretien. Pendant la phase d'initiation, le patient reçoit des injections hebdomadaires, en commençant par une dose très faible, avec une augmentation progressive de la dose sur une période de 4 à 5 mois. Des schémas

accélérés, tels que l'immunothérapie groupée/rush et l'administration de plusieurs injections à des doses croissantes lors d'une seule visite, peuvent également être utilisés. Dans le cadre d'un programme d'immunothérapie groupée, plusieurs injections (généralement 2 à 3) sont administrées par visite une fois par semaine, pour atteindre le niveau d'entretien en plusieurs semaines, *par exemple* 6 semaines. Dans un protocole d'urgence, des injections multiples sont administrées pendant des jours consécutifs, atteignant généralement l'entretien en une semaine. Il a été démontré qu'il n'y a pas d'augmentation des réactions systémiques (RS) et que l'amélioration des symptômes est plus rapide dans le cas du protocole en grappe. L'horaire accéléré est parfois associé à une augmentation des réactions systémiques, mais il peut aussi être bien toléré. Pendant la phase d'entretien, le patient reçoit des injections de la dose d'entretien toutes les 6 à 8 semaines, généralement pendant une période de 3 ans. Après cela, de nombreux patients ressentent un effet protecteur prolongé, et l'on peut donc envisager d'arrêter le traitement (245)(249).

3.1.4. Suivi de la période d'entretien

Le suivi de l'immunothérapie d'entretien comprend l'évaluation de l'efficacité du traitement, la surveillance des effets indésirables, l'évaluation de l'observance du patient et la détermination de la possibilité d'interrompre l'immunothérapie ou de la nécessité d'adapter la dose ou le schéma thérapeutique lorsque le patient est exposé à des niveaux accrus d'allergènes ou lorsqu'il présente une exacerbation des symptômes (244).

3.1.5. Évaluation de l'efficacité

Les scores des symptômes et des médicaments sont généralement recommandés pour évaluer l'efficacité clinique. À l'heure actuelle, il n'existe pas d'autres tests spécifiques ou marqueurs cliniques généralement acceptables qui puissent être utilisés pour évaluer l'efficacité. Les IgG4 spécifiques aux allergènes et les cellules Treg de type I sécrétant de l'IL-10 ont été mesurées dans certaines études et se sont avérées augmenter progressivement (250).

3.1.6. Sécurité

L'AIT est généralement sûre et bien tolérée lorsqu'il est utilisé chez des patients sélectionnés de manière appropriée. Cependant, des réactions locales et systémiques peuvent survenir. Les réactions locales telles que les bulles, l'induration sous-cutanée et les rougeurs/démangeaisons au site d'injection peuvent généralement être traitées par un traitement local (*par exemple*, des

compresses froides ou des corticostéroïdes topiques) ou des antihistaminiques oraux. Des réactions systémiques, généralement de grade 1 ou 2, surviennent dans environ 1 % des injections de l'AIT. La réaction la plus grave est l'anaphylaxie, bien que les réactions anaphylactiques fatales soient rares (249).

3.2.Immunothérapie sublinguale

3.2.1. Localisation

Bien que l'immunothérapie sublinguale (SLIT) soit approuvée pour une utilisation à domicile, les directives indiquent que la première dose ou plus de SLIT doit être administrée dans un cadre supervisé par un médecin avec une période d'observation de 30 minutes, puis à domicile (251).

3.2.2. Vaccins contre les allergènes

Il existe 2 formes de préparations SLIT—aqueuse et en comprimé (252).

3.2.3. Les phases du traitement

Le vaccin SLIT HDM approuvé par la Food and Drug Administration chinoise est utilisé sous forme de gouttes (n° 1, 1 µg/mL ; n° 2, 10 µg/mL ; n° 3, 100 µg/mL ; n° 4, 333 µg/mL ; et n° 5, 1 000 µg/mL). Dans la phase d'augmentation de la dose de SLIT, les patients reçoivent des doses croissantes en commençant par le n° 1 jusqu'au n° 3 pendant les 3 premières semaines. Les enfants (4-14 ans) sont maintenus avec le n°4 et les adultes (≥ 14 ans) maintenus avec le n°5. Les patients ont pour consigne de garder les gouttes sous la langue pendant 1 à 3 minutes avant d'avaler. La durée totale du traitement est de 3 à 5 ans (229).

3.2.4. Suivi de la période de maintenance

Il est important et nécessaire d'établir un système normalisé de gestion des patients qui comprend les dossiers des patients et les informations relatives à leur suivi. Ce système peut aider le clinicien à

- 1) évaluer l'efficacité du traitement,
- 2) enregistrer les données cliniques et les scores des patients,
- 3) surveiller les effets indésirables,
- 4) améliorer l'observance du traitement par le patient

5) déterminer si l'immunothérapie peut être interrompue ou si des ajustements de la dose ou du schéma thérapeutique sont nécessaires lorsque le patient est exposé à des niveaux accrus d'allergènes ou lorsqu'il présente une exacerbation de ses symptômes (229).

3.2.5. Évaluation de l'efficacité

La SLIT a été établie comme un traitement efficace basé sur des preuves dans la RA. Des méta-analyses confirment son efficacité dans la réduction des symptômes et des scores de médication (253).

3.2.6. Sécurité

Le SLIT présente un meilleur profil de sécurité que le SCIT. Les effets indésirables les plus courants sont des réactions locales mineures dans la bouche et le tractus gastro-intestinal, avec quelques cas d'anaphylaxie, mais aucun décès. L'observance est plus favorable à la SLIT, car elle est sûre, non invasive et facile à prendre à domicile, ce qui convient particulièrement bien aux enfants (254).

4. Effets indésirables et prise en charge

Les effets indésirables de l'immunothérapie par allergènes spécifiques sont classés comme réaction locale (RL) ou réaction systémique (RS) en fonction de leur portée et de leur gravité. La réaction locale liée au SCIT est définie comme un gonflement, un érythème ou un prurit autour du site d'injection.



Image 23 : réaction locale suite à une scit (229).

Elle concerne 26 % à 82 % des patients et 0,7 % à 16 % des injections (255).

Traditionnellement, la RL liée au SCIT peut être différenciée en réaction locale précoce ou tardive selon que la réaction se produit dans les 30 minutes suivant l'injection. Les RL semblent être peu ou pas du tout gênantes pour les patients, et 96 % des patients indiquent qu'ils n'interrompraient pas le traitement en raison de réactions locales (256).

La RL liée à la SLIT est définie comme un prurit ou un gonflement oral, des symptômes gastro-intestinaux, des étourdissements, etc.

Les RS liés à la SCIT peuvent être plus ou moins graves, allant de symptômes légers de rhinite ou d'urticaire à une anaphylaxie potentiellement mortelle (257).

Le pourcentage de RS dans les schémas conventionnels est d'environ 0,1 % à 0,2 % par injection (258), l'anaphylaxie fatale étant rapportée à un taux d'environ 1 sur 1 à 2,5 millions d'injections (138). Les facteurs de risque d'anaphylaxie comprennent l'asthme non contrôlé, les réactions antérieures à l'immunothérapie allergénique, les erreurs de dosage, l'hypersensibilité, l'utilisation de bêta-bloquants, le dosage pendant la haute saison pollinique, le temps d'attente inadéquat après les injections, l'épinéphrine retardée ou non administrée et les régimes d'accumulation accélérée. L'asthme non contrôlé est le facteur de risque le plus important dans ces cas-là, ce qui rend l'évaluation de la gravité de l'asthme particulièrement importante pour la prévention de l'anaphylaxie (259).

Par rapport aux RS liés à la SCIT, les RS liés à la SLIT sont plus rares et se produisent à un taux d'environ 0,056 % par dose administrée. Il n'y a toujours pas de rapport confirmé de décès lié à la SLIT (260).

XI-PRISE EN CHARGE À L'OFFICINE

A-Reconnaître la rhinite allergique à l'officine

Le pharmacien doit toujours demander aux patients de décrire leurs symptômes pour les aider à reconnaître la maladie et à en évaluer la gravité.

Si le patient ne donne pas suffisamment d'informations sur les symptômes pour parvenir à un diagnostic, on peut obtenir davantage d'informations par un interrogatoire structuré (tableau 2). Il est souvent relativement facile de différencier les "éternueurs et les patients avec écoulements

abondants" qui peuvent avoir une rhinite allergique des "patients présentant une obstruction nasale importante" isolés qui ne sont presque jamais allergiques (261).

Tableau 14 : Classification clinique de la rhinite (262)

	Patients avec éternuements et écoulement nasal	Patients avec obstruction nasale
Eternuement	Particulièrement paroxystique dans les crises	Peu ou pas du tout
Rhinnorrhée	Toujours présent : aqueux, antérieur et parfois postérieur	Variable, peut être un mucus épais, et généralement plus postérieur.
Démangeaisons nasales	Oui, souvent	Non
Obstruction nasale	Variable	Souvent grave
Rythme diurne	Aggravée au réveil, elle s'améliore pendant la journée et s'aggrave à nouveau le soir.	Constante jour et nuit, peut être pire la nuit et est souvent sévère.
Conjonctivite	Souvent présent	Aucun

Tableau 15 : Questions pour obtenir les informations.

- Quel est votre principal symptôme ? (Vérifier la rhinorrhée, les éternuements, les démangeaisons nasales, congestion et/ou obstruction nasale, larmolement ou démangeaisons des yeux).
- Un médecin a-t-il déjà diagnostiqué que vous souffriez de rhume des foins, de rhinite allergique ou d'une autre maladie ? De l'asthme ?
- Depuis combien de temps avez-vous ces symptômes ?
- Avez-vous les symptômes en permanence ou sont-ils intermittents ?
- Avez-vous conscience de quelque chose qui semble provoquer les symptômes, comme le fait d'être à l'extérieur, en présence d'animaux, ou en rapport avec quelque chose que vous manipulez au travail ou à la maison ?
- Votre écoulement nasal est-il clair et aqueux ? (Un écoulement purulent suggère une infection)
- Ressentez-vous une respiration sifflante ou un essoufflement ? (Le "Oui" peut indiquer un asthme.)
- Avez-vous mal à l'oreille ou avez-vous mal au visage ? (Un "oui" peut indiquer une otite moyenne ou une sinusite.)
- Avez-vous des symptômes oculaires ?
- Un membre de votre famille souffre-t-il de problèmes d'allergies ?
- Quels médicaments avez-vous déjà essayés pour ces symptômes ?
- Avez-vous d'autres problèmes de santé ou prenez-vous d'autres médicaments ?

(263)

B-Évaluation de la sévérité de la rhinite allergique

Une classification récente de la rhinite allergique (intermittente ou persistante) a remplacé l'ancienne classification des formes saisonnières et perannuelles (264). Cette classification est plus appropriée car elle est basée sur les symptômes et les besoins du patient, et constitue une base pratique pour l'évaluation et la prise en charge de la rhinite allergique (Figure 2).

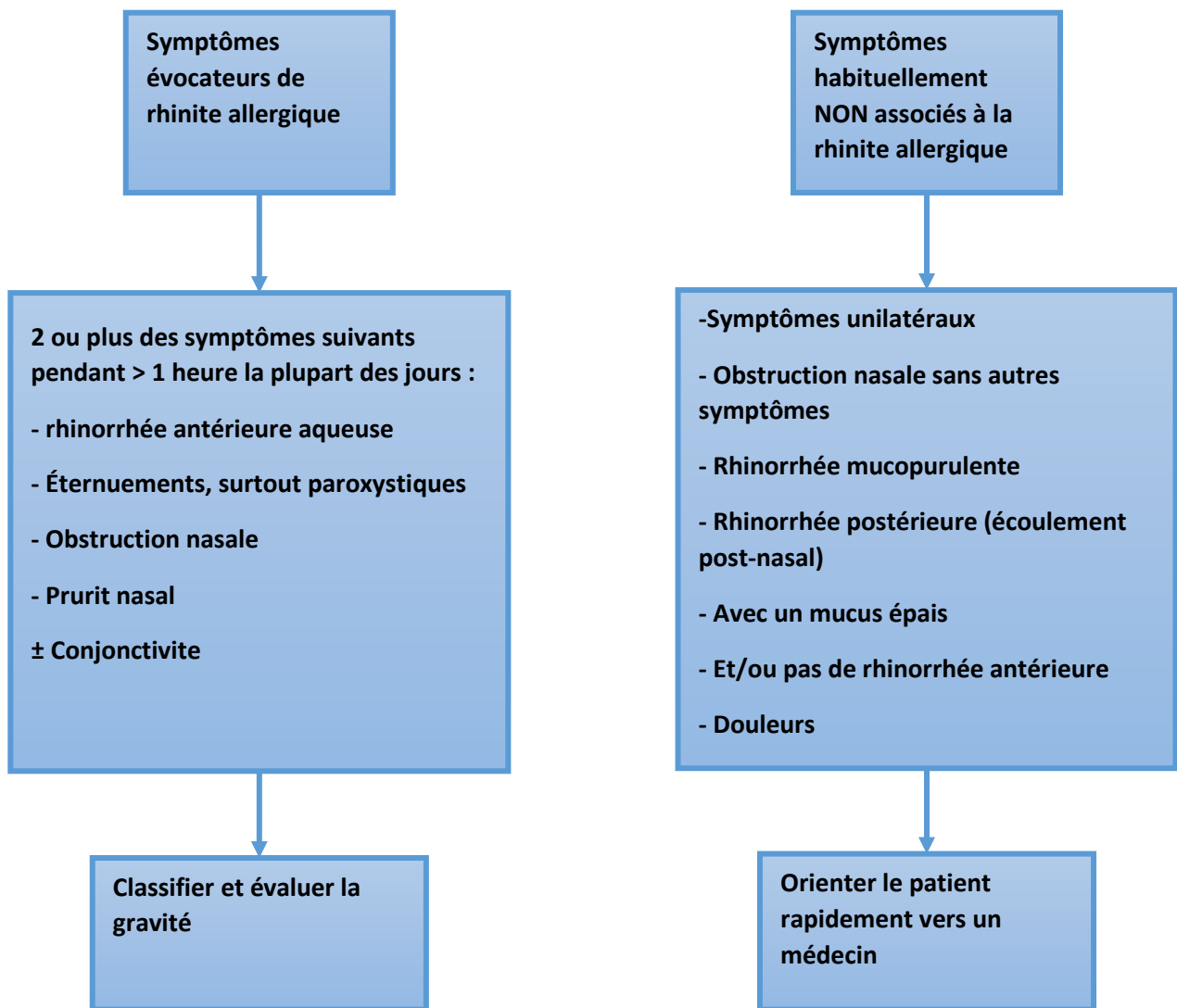


Figure 24 : Différenciation de la rhinite allergique des autres causes.

(263)

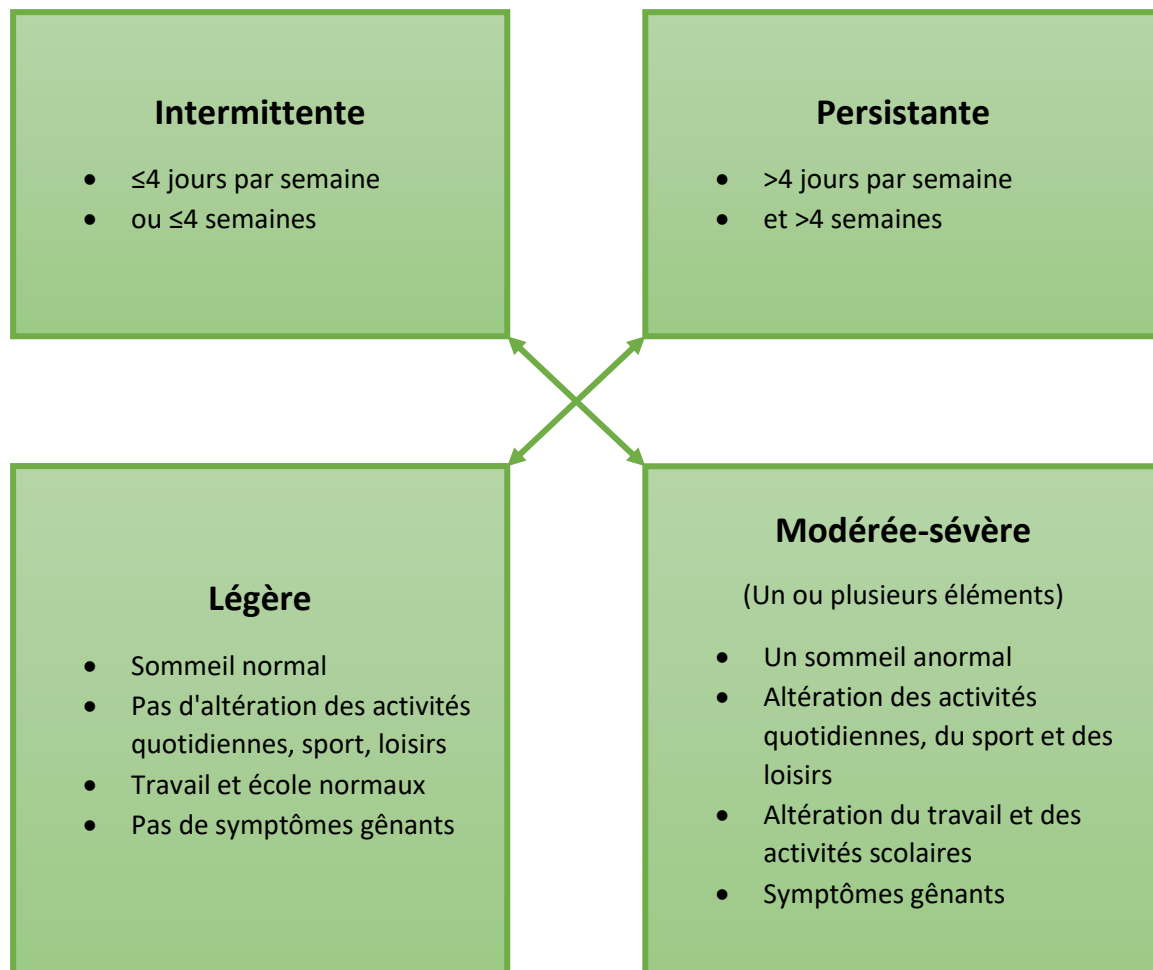
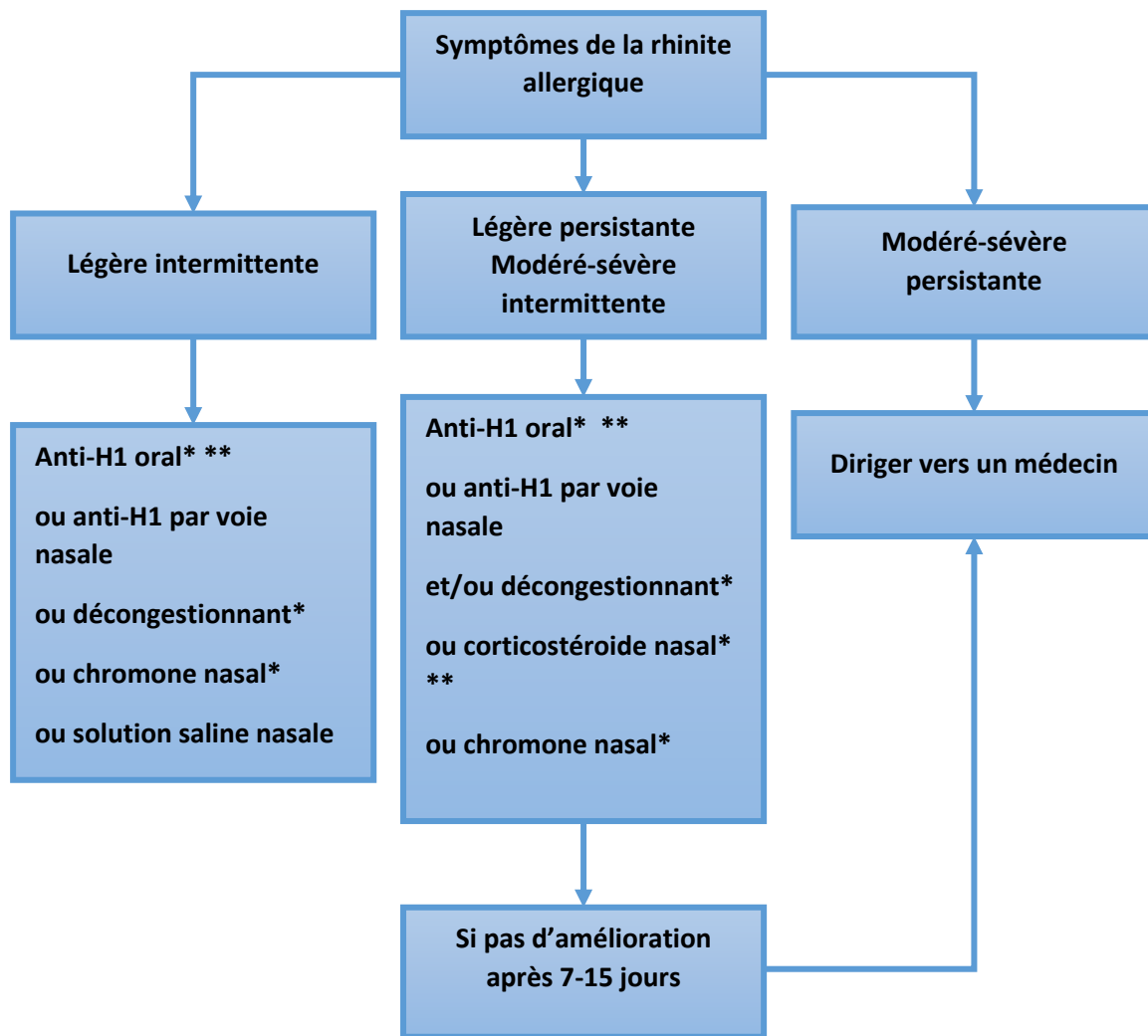


Figure 25 : Classification de la rhinite allergique selon ARIA.

(264)

C-Prise en charge par les pharmaciens ou orientation vers un médecin

Une fois la rhinite allergique identifiée, sa gravité peut être évaluée en demandant au patient dans quelle mesure les symptômes affectent la vie quotidienne. Lorsque les symptômes sont intermittents, c'est-à-dire qu'ils surviennent moins de 4 jours par semaine ou pendant moins de 4 semaines, ou légers, c'est-à-dire qu'ils n'interfèrent que très peu avec la vie quotidienne, la prise en charge par le pharmacien peut être appropriée, en fonction de la disponibilité des médicaments et si les médicaments sont en vente libre (263).



* : selon la disponibilité des médicaments et non dans un ordre préférentiel

** : les anti-H1 non sédatifs doivent être privilégiés

*** : si l'obstruction nasale prédomine, les stéroïdes intranasaux sont le traitement de première intention.

Figure 26 : Sélection du traitement de la rhinite allergique par les pharmaciens.

L'orientation vers un médecin doit être envisagée dans les cas où :

- des symptômes persistants, modérés à sévères de rhinite sont présents, (bien que le traitement initial puisse être fourni par un pharmacien en attendant de voir un médecin),
- les symptômes sont évocateurs d'un asthme non diagnostiqué ou d'un asthme non contrôlé chez les patients ayant reçu un diagnostic d'asthme (par exemple, respiration sifflante ou essoufflement),
- Des symptômes d'infection (écoulement mucopurulent, mal de gorge, myalgie, asthénie, fièvre) sont signalés,
- les sujets dont les symptômes ne répondent pas à la prise en charge pharmaceutique initiale dans un délai de 2 à 4 semaines,
- des effets indésirables sont ressentis.

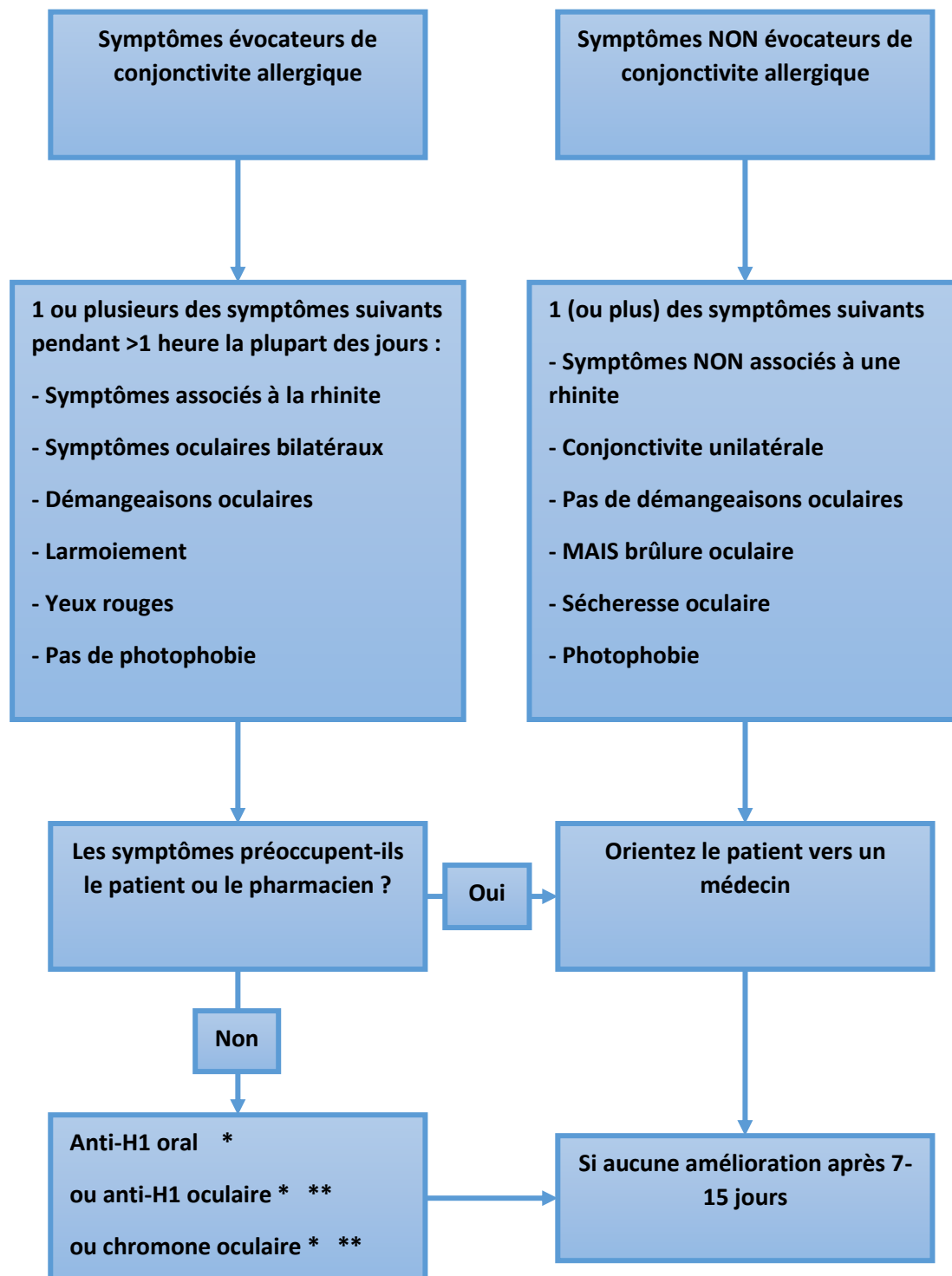
Tableau 16 : Circonstances où il est conseillé de consulter un médecin avant le traitement pour la rhinite allergique

-
- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Enfants de moins de 12 ans- Femmes enceintes ou allaitantes- Symptômes qui ne sont généralement pas associés à la rhinite allergique :- Obstruction unilatérale- Anosmie (perte de l'odorat)- Obstruction nasale sans rhinorrhée (écoulement)- Sécrétion épaisse de mucus vert ou jaune (infection)- Rhinorrhée postérieure- Épistaxis récurrente (saignement de nez)- Rhinite allergique persistante sévère- Symptômes d'un asthme non diagnostiqué- Symptômes de l'asthme non contrôlé- Mal d'oreille (peut indiquer une otite)- Symptômes ne répondant pas au traitement- Effets indésirables inacceptables du traitement |
|---|
-

(263)

D-Conjonctivite

Les symptômes oculaires sont fréquents chez les patients souffrant de rhinite allergique mais n'existent pas chez tous les patients atteints de rhinite. Dans certains cas, les symptômes oculaires peuvent prédominer sur la rhinite (265), c'est pourquoi le terme "rhinoconjonctivite" ne peut pas remplacer le terme "rhinite". La présence d'une conjonctivite doit toujours être envisagée. D'autre part, la conjonctivite n'est pas toujours induite par des déclencheurs allergiques (figure 3). La photophobie (sensibilité à la lumière) est un symptôme important à noter et, si elle est présente, elle doit être évaluée par un médecin. Les démangeaisons oculaires sont fréquentes dans la conjonctivite allergique. En revanche, les brûlures oculaires sont rarement un signe de conjonctivite allergique (265).



* : Préférer les anti-H1 non sédatifs

** : Les formulations sans agent de conservation sont mieux tolérées

Figure 27 : Différenciation de la conjonctivite allergique des autres causes et choix du traitement par le pharmacien. (263)

E-Gestion de la rhinite allergique

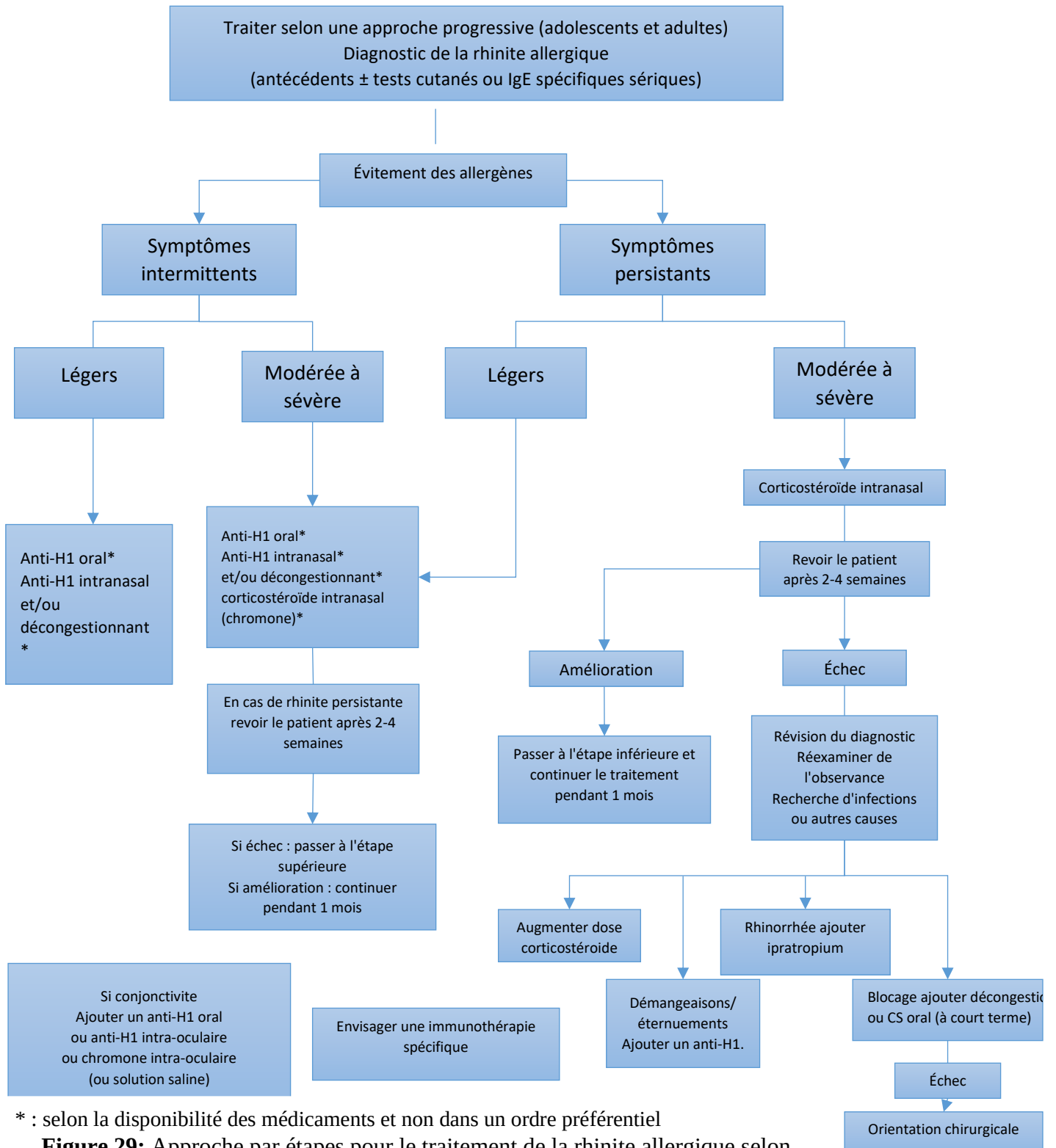


Figure 29: Approche par étapes pour le traitement de la rhinite allergique selon ARIA(263) .

XII-EDUCATION THÉRAPEUTIQUE DES PATIENTS ALLERGIQUES AUX ACARIENS DOMESTIQUES.

L'éducation des patients concernant le contrôle de l'environnement, la pharmacothérapie et l'immunothérapie est essentielle pour la gestion de la RA. L'éducation doit être réalisée sur la base d'une bonne communication entre les médecins et les patients. Les patients doivent savoir non seulement ce qu'ils doivent faire, mais aussi pourquoi et comment faire face à la maladie dès le début (266).

En général, une éducation par étapes aiderait les patients à se rendre compte de la caractérisation de la RA et de ses effets néfastes sur la qualité de vie, à comprendre la stratégie thérapeutique correspondante et à se préparer physiquement et émotionnellement à accepter un traitement de longue durée. En ce sens, la participation active des patients peut contribuer à réduire l'occurrence des effets indésirables et de la concomitance, à réduire les coûts financiers et à améliorer la qualité de vie.

La mise en œuvre d'une éducation individualisée est aussi importante que le traitement personnalisé. Outre les symptômes distincts, les résultats des examens, les résultats du traitement, le statut économique et les circonstances de vie de chaque patient doivent être pris en compte. Les professionnels de santé doivent éduquer les patients en fonction de leur propre situation, en abordant les points suivants : évitement des allergènes, utilisation des médicaments, choix de l'immunothérapie et résultats possibles du traitement.

Il faut faire preuve de plus de patience et d'attention à l'égard des patients qui ne comprennent pas la stratégie thérapeutique ou de ceux qui ont du mal à réaliser l'autogestion. Bien que ces patients puissent avoir un faible niveau d'éducation, une lourde charge économique ou d'autres raisons, leur désir de soulager leurs symptômes est très fort. Par conséquent, une diffusion pertinente nécessite de couvrir les membres de la famille des patients afin d'obtenir un soutien et une coopération suffisants.

Il est aussi à noter pour le cas des enfants que ceux atteints de la RA sont susceptibles de présenter des symptômes avec une atteinte des poumons, de la gorge et des oreilles. Parallèlement, l'altération de la qualité de vie se traduit souvent par un sommeil de mauvaise qualité et une fatigue conséquente. De façon plus conséquente, les problèmes de concentration et de performances scolaires chez les enfants devraient faire l'objet d'une attention particulière.

Ainsi, l'éducation des enfants et de leurs tuteurs en matière de diagnostic précoce et de traitement soigneux est cruciale pour contrôler la RA. (267)

Tableau 17 : Réponses aux questions fréquemment posées.

- Les médicaments servent à soulager les symptômes et n'ont pas d'effet durable lorsqu'ils sont arrêtés. Par conséquent, en cas de maladie persistante, un traitement d'entretien est nécessaire.
- La tachyphylaxie ne se produit généralement pas lors d'un traitement prolongé, sauf pour les décongestionnants intranasaux. Un traitement continu avec d'autres médicaments est efficace.
- La plupart des médicaments recommandés dans cette directive n'ont pas d'effets indésirables importants à long terme et peuvent être administrés pendant des périodes prolongées.

(268)

A decorative frame composed of two concentric rectangular outlines. The inner outline is a solid blue line, and the outer outline is a slightly thicker, darker blue line. The word 'CONCLUSION' is centered within this frame.

CONCLUSION

L'exposition aux acariens de la poussière domestique peut être la cause de divers symptômes chez les personnes qui y sont sensibles. Ces derniers peuvent présenter une rhinite, une conjonctivite, une dermatite atopique, ou un asthme.

Ces symptômes sont dus à une réponse excessive et anormale du système immunitaire face à certains allergènes.

De façon générale, le meilleur traitement des allergies consiste à éviter le plus possible tout contact avec le ou les allergènes en question.

Cela est d'autant plus vrai pour le cas des allergies respiratoires en général et des allergies aux acariens de poussière domestiques en particulier. Ceci peut se faire à travers des mesures de prévention et d'évitement que tout le monde peut adopter.

Les traitements pharmacologiques de cette allergie aux acariens sont efficaces et parviennent à soulager les patients de leurs symptômes. Cependant ces traitements ne sont que symptomatiques, et leurs effets ne perdurent pas après l'arrêt du traitement.

La désensibilisation ou immunothérapie, pour sa part, consiste à administrer aux patients des doses croissantes d'un allergène jusqu'à ce que l'organisme parvienne à tolérer cet allergène. Cependant celle-ci demande un effort constant, s'étalant sur des années. Ce traitement peut avoir un coût relativement élevé que plusieurs personnes ne peuvent pas se permettre selon chaque pays.

L'éducation thérapeutique joue un rôle très important pour le patient et lui permet de prendre conscience sa maladie et de bien la gérer.



RÉSUMÉ

RÉSUMÉ

Titre : Allergie aux acariens de maison : de la physiopathologie aux traitements

Auteur : BENNIS Ali

Rapporteur : BOUSLIMAN Yassir

Mots clés : Allergie aux acariens, test de piqure cutanée, immunothérapie

Il existe plusieurs milliers d'espèces d'acariens, mais seuls quelques uns peuvent être responsables d'allergie chez l'être humain. Trouvant refuge dans les habitations où les conditions de vie leurs sont favorables, ils se nourrissent de squames humaines, et produisent des allergènes qui peuvent être aéroportés, et qui peuvent facilement trouver leur chemin vers la surface des voies aériennes et les yeux, y produisant une cascade de réaction immunologiques engageant plusieurs éléments, cellules, et médiateurs.

Cette cascade de réaction peut engendrer des symptômes tel une rhinite, une conjonctivite, une dermatite, une crise d'asthme, et dans de rares cas une allergie systémique lors d'ingestion d'aliments contaminés par les acariens.

Pour confirmer le diagnostic d'une allergie aux acariens domestiques, il est possible de faire certains tests in vivo comme le test de piqure cutanée et le test intradermique ou bien des tests in vitro comme le dosage des IgE sérique totales ou le dosage des IgE spécifiques aux allergènes.

Plusieurs médicaments peuvent être utilisés lors de l'allergie : certains comme traitements, d'autre peuvent aussi servir pour la prévention, mais leurs effets ne sont que provisoires. À ce jour l'immunothérapie reste la seule option qui puisse apporter une réponse pour le long cours.

Le rôle du pharmacien est important pour la prise de conscience des patients en leurs expliquant tout ce qu'ils doivent savoir sur leur maladie notamment les mesure de prévention et d'évitement, et l'importance de la non négligence de cette maladie.

ABSTRACT

Title: House dust mite allergy: from pathophysiology to treatment

Author: BENNIS Ali

Supervisor: BOUSLIMAN Yassir

Keywords: House dust mite allergy, skin prick test, immunotherapy

There are several thousand species of dust mites, but only a few can cause allergies in humans. Finding refuge in homes where living conditions are favorable, they feed on human dander and produce allergens that can be airborne and easily find their way to the surface of the airways and eyes, producing a cascade of immunological reactions involving several elements, cells and mediators.

This cascade of reactions can lead to symptoms such as rhinitis, conjunctivitis, dermatitis, asthma attacks, and in rare cases a systemic allergy when food contaminated by dust mites is ingested.

To confirm the diagnosis of house dust mite allergy, it is possible to perform certain in vivo tests such as the skin prick test and the intradermal test or in vitro tests such as total serum IgE or allergen-specific IgE assays.

Several medications can be used to treat allergies: some as treatments, others also for prevention, but their effects are only temporary. To date, immunotherapy remains the only option that can provide a response for the long-term.

The role of the pharmacist is important in raising the awareness of patients by explaining to them everything they need to know about their disease, including prevention and avoidance measures, and the importance of not neglecting this disease.

ملخص

العنوان: الحساسية لعث غبار المنزل: من الآلية الإمبراضية إلى العلاجات

المؤلف: بنيس علي

المشرف: بوسلمان ياسر

الكلمات الأساسية: حساسية عث غبار المنزل، اختبار وخز الجلد، العلاج المناعي

هناك عدة آلاف من أنواع عث الغبار ، ولكن القليل فقط يمكن أن يسبب الحساسية في البشر .يعثرون على ملجأ في المنازل حيث تكون الظروف المعيشية مواتية ، فإنها تتغذى على الوبر البشري وتنتج عناصر يمكن أن تنتقل عبر الهواء وتجد طريقها بسهولة إلى سطح المسالك التنفسية والعيون ، مما ينتج سلسلة من ردود الفعل المناعية التي تشمل العديد من العناصر والخلايا والوسطاء.

هذه السلسلة من ردود الفعل يمكن أن تؤدي إلى أعراض مثل التهاب الأنف والتهاب الملتحمة والتهاب الجلد وأزمة الربو وفي حالات نادرة حساسية نظامية حادة.

لتأكيد تشخيص حساسية عث غبار المنزل ، من الممكن إجراء بعض الاختبارات في الجسم الحي مثل اختبار وخز الجلد والاختبار داخل الأدمة أو الاختبارات في المختبر مثل فحص IgE للمصل الكلي أو فحوصات IgE الخاصة بمسببات الحساسية.

يمكن استخدام العديد من الأدوية أثناء الحساسية: بعضها كعلاج ، والبعض الآخر يمكن استخدامه أيضاً للوقاية ، ولكن تأثيراتها مؤقتة فقط. ولا يزال العلاج المناعي حتى الآن هو الخيار الوحيد الذي يمكن أن يوفر حلاً للمدى الطويل. ودور الصيدلي مهم في توعية المرضى بشرح كل ما يحتاجون لمعرفته عن مرضهم ، بما في ذلك تدابير الوقاية والتجنب ، وأهمية عدم إهمال هذا المرض.

RÉFÉRENCES ET BIBLIOGRAPHIE

1. Dubuisson C, La Vieille S, Martin A. Allergies alimentaires : Etat des lieux et propositions d'orientations. *Rapp Afssa*. 2002;1–104.
2. Raffard M, Partouche H. Allergologie en pratique. *Trait Médecine Akos* [Internet]. 2008;3(1):1–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1634-6939\(07\)32304-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1634-6939(07)32304-1)
3. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis. *Otolaryngol Neck Surg*. 2015;152:S1–43.
4. QuoixE, LeMaoJ, HoyetC P. Prediction of mites allergen levels by guanine measurements in house-dust samples. *Allergy*. 1993;48(5):306–9.
5. CoineauY, ClévaR D. Ces animaux minuscules qui nous entourent. Lausanne-Paris: Delachaux et Niestlé. 1997;16–9.
6. Dutau G. Allergie aux acariens domestiques: Du diagnostic à la prise en charge. *Rev Fr Allergol* [Internet]. 2014;54(8):544–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2014.10.003>
7. PauliG B. Les acariens: biologie écologie et actualités des allergènes moléculaires. *Rec Fr Allergol*. 2013;53:45–58.
8. FainA, GuérinB H. Acariens et allergies. B Guérined,Allerbio. 1998;1.
9. Bessot JC, Pauli G. House dust mites and their allergens. *Rev Mal Respir*. 2011;28(2):227–39.
10. Miller JD. The Role of Dust Mites in Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(3):312–29.
11. MollettJA,RobinsonWH.DispersalofAmericanhousedust mites (Acari=Pyroglyphidae)inaresidence.*EntSocAmer* 1996;24:844—6.
12. ColoffMJ.SpieksmaFThM.Pictoralkeysfortheidentification of domesticmites.*ClinExpAllergy*1992;22:823—30.
13. HartBJ. Life cycle and reproduction of house dust mites: environmental factors influencing mite reproduction. *Allergy*. 1998;53:13—7.
14. ArlianLG, BernsteinIL, Vyszynski-MoherDL G. Investigations of culture medium-free house dust mites. III. Antigens and allergens of body and fecal extract of *Dermatophagoïdes farinae*. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;349—56.

15. ArlianLG. Development of *Dermatophagoïdes pteronyssinus* (Acari: Pyroglyphidae). *JMedEntomol*. 1990;27:1035—40.
16. Massot O OM. Guide pratique pour asthmatiques allergiques des constituants nocifs de l'environnement intérieur. *Rev Fr Allergol*. 2009;49:142—6.
17. ArlianLG. Humidity as a factor regulating feeding and water balance of the house dust mite *Dermatophagoïdes farinae* and *Dermatophagoïdes pteronyssinus* (Acari =Pyroglyphidae). *J MedEntomol*. 1977;14:484—8.
18. ArlianLG P-M. The biology of dust mites and the remediation of mite allergens in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:406—13.
19. Bouton C, Ducommun J. Allergie aux acariens: Mythes et réalités. *Rev Med Suisse*. 2009;5(199):832—6.
20. Bessot JC. L'asthme aux acariens. Thèse Med, Univ Louis Pasteur. 1973;196.
21. PauliG, DeBlayF, BessotJC, OttM G. The role of mattress bases in the mite infestation of dwellings. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:261—3.
22. NaspitzCK, DinizC, RizzoMC, Fernandez-CaldasE S, D. Human scalps as a reservoir of domestic mites. *Lancet*. 1997;349—404.
23. GreenWF, MarksGB, ToveyER, ToelleBG W. House dust mites and mite allergens in public places. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;89:1196—7.
24. MunirAKM, EinarssonD D. Mite(Der p 1 Der f 1), cat (Feld 1) and Dog (Can f 1) allergens in dust from Swedish day-care centers. *Clin Exp Allergy*. 1995;25:119—26.
25. Jacquet A. Characterization of Innate Immune Responses to House Dust Mite Allergens: Pitfalls and Limitations. *Front Allergy*. 2021;2(March):1—8.
26. KA. S. The new immunology. *J Reconstr Microsurg*. 1992;8:121—9.
27. JW. G. The immune response. *Basic Hum Immunol Applet Lange*. 1991;34—44.
28. Del Prete G, Maggi E RS. Human Th1 and Th2 cells: functional properties, mechanisms of regulation and role in disease. *Lab Investig* 1994. 1994;70(3):299—306.
29. Stahl JL, Cook EB, Barney NP GF. Pathophysiology of ocular allergy: the roles of conjunctival mast cells and epithelial cells. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2002;2(4):332—9.
30. Abelson MB, Leonardi A SL. The mechanisms, diagnosis and treatment of allergy. *Rev Ophthalmol*. 2002;9(4):74—84.

31. Male D, Brostoff J, Roth DB RI. Immunological tolerance. *Immunol Mosby*. 2006;343–64.
32. Male D, Brostoff J, Roth DB RI. Antigen presentation. *Immunol Mosby*. 2006;145–62.
33. Delves PJ, Martin SJ, Burton DR RI. Lymphocyte activation. *Roitt's Essent Immunol Blackwell Publ*. 2006;174–84.
34. AW T. Ocular immunosuppressive microenvironment. *Niederborn JY, Kaplan HJ, Ed Immune response eye Chem Immunol allergy*. 2007;92:71–85.
35. Delves PJ, Martin SJ, Burton DR RI. The production of effectors. *Roitt's Essent Immunol Blackwell Publ*. 2006;185–210.
36. Bonini S, Lambiase A, Sacchetti M BS. Cytokines in ocular allergy. *Int Ophthalmol Clin J*. 2003;43(1):27–32.
37. AI T. Mechanism of hypersensitivity. *Stites DP, Terr AI, Parslow TG, Ed Basic Clin Immunol*. 1994;314–26.
38. Benjamin E, Coico R SG. Hypersensitivity reactions: antibody-mediated (type I) reactions. *Immunol a short course Wiley–Liss*. 2000;279–300.
39. Solomon A, Pe'er J L-SF. Advances in ocular allergy: basic mechanisms, clinical patterns and new therapies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001;1(5):477–82.
40. Dullaers M, De Bruyne R, Ramadani F, Gould HJ, Gevaert P, Lambrecht BN. The who, where, and when of IgE in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol [Internet]*. 2012;129(3):635–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.10.029>
41. MK. A. Immediate hypersensitivity reactions. <http://www.emedicine.com/med/topic1101.htm>. 2006;
42. Butrus S PR. Ocular allergy: diagnosis and treatment. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005;18:485–92.
43. S B. Allergic conjunctivitis: the forgotten disease. *Allergy asthma Mod Soc a Sci approach Chem Immunol allergy*. 2006;91:110–20.
44. SR D. The inflammatory nature of allergic disease. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(6):20–4.
45. PW A. Proposing Th2 DTH relevant to asthma: cutaneous basophil hypersensitivity then and now. *Chem Immunol*. 200AD;78:112–23.
46. Male D, Cooke A, Owen M, Trowsdale J CB. Cytokine and chemokines. *Adv Immunol*

- Mosby Co. 1996;10.1–10.14.
47. Male D, Brostoff J, Roth DB RI. Hypersensitivity type IV. *Immunol Mosby*. 2006;477–92.
 48. Delves PJ, Martin SJ, Burton DR RI. Hypersensitivity. *Roitt's Essent Immunol Blackwell Publ*. 2006;336–63.
 49. Male D, Brostoff J, Roth DB RI. Hypersensitivity type III. *Immunol MosbyMosby*. 2006;461–76.
 50. Benjamin E, Coico R SG. Hypersensitivity reactions: antibody-mediated (type II) cytotoxic reactions and immune complex (type III) reactions. *Immunol a short course Wiley–Liss*. 2000;301–15.
 51. AI T. Mechanism of hypersensitivity. *Med Immunol Applet Lange*. 1997;376–88.
 52. P. H. Antihistamines in rhinoconjunctivitis. *Clin Allergy Immunol*. 2002;17:179–220.
 53. Srivastava A, Sur S TS. The role of eosinophils in ocular allergy. *Int Ophthalmol Clin J*. 2003;43(1):9–26.
 54. S. R. Lymphokine production by human T cells in disease states. *Annu Rev Immunol*. 1994;12:227–57.
 55. Oppenheim JJ, Faltynek C RF. Cytokines. Stites DP, Terr AI, Ed *Basic Hum Immunol Applet Lange*. 1991;78–100.
 56. AI. T. Inflammation. Stites DP, Terr AI, Parslow TG, Ed *Med Immunol Applet Lange*. 1997;182–95.
 57. G. R. Cell-mediated immune responses. Roitt I, Brost J, Male D, Ed *Immunol St Louis CV Mosby Co*. 1989;9.1–9.14.
 58. TR. M. T lymphocyte subsets, cytokines and effector functions. *Ann N Y Acad Sci*. 1992;664:89–92.
 59. Park AY SP. IL-12: keeping cell-mediated immunity alive. *Scand J Immunol*. 2001;53:529–32.
 60. Jacquet A. The role of innate immunity activation in house dust mite allergy. *Trends Mol Med*. 2011;17(10):604–11.
 61. L L. Cells of the immune response: lymphocytes and mononuclear phagocytes. Stites DP, Terr AI, Ed *Basic Hum Immunol Applet Lange*. 1991;61–72.

62. Calder VL LP. Basic science and pathophysiology of ocular allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004;4:326–31.
63. W. C. Dendritic cells and CD4⁺ CD25⁺ T regulatory cells: crosstalk between two professional in immunity versus tolerance. *Front Biosci.* 2006;11:1360–70.
64. W C. Dendritic cells and CD4⁺ CD25⁺ T regulatory cells: crosstalk between two professional in immunity versus tolerance. *Front Biosci.* 2006;11:1360–70.
65. Male D, Brostoff J, Roth DB RI. Introduction to the Immune System. *Immunol Mosby.* 2006;3–18.
66. NF AJ. The basic immunology of allergic diseases. *Allergy Proc.* 1990;11(1):5–6.
67. Male D, Brostoff J, Roth DB RI. Cells, tissue, and organs of the immune system. *Immunol Mosby.* 2006;19–58.
68. Male D, Cooke A, Owen M, Trowsdale J CB. Class I and II molecules of major histocompatibility complex. *Adv Immunol Mosby Co.* 1996;4.1–4.16.
69. M O. Major histocompatibility complex. Roitt I, Brost J, Male D, Ed *Immunol St Louis CV Mosby Co.* 1989;4.1–4.12.
70. Male D, Cooke A, Owen M, Trowsdale J CB. Antigen processing and presentation. *Adv Immunol Mosby Co.* 1996;7.1–7.20.
71. Kamani NR DS. Structure and development of the immune system. Stites DP, Terr AI, Ed *Basic Hum Immunol Applet Lange.* 1991;9–33.
72. BN L. Allergen uptake and presentation by dendritic cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001;1(1):51–9.
73. Ciprandi G, Buscaglia S, Catrullo A, Pesce G, Fiorino N, Montagna P et al. Azelastine eye drops reduce and prevent allergic conjunctival reaction and exert anti-allergic activity. *Clin Exp Allergy.* 1997;27:182–91.
74. Abu El-Asrar AM, Struyf S, Van Damme J GK. Role of chemokines in vernal keratoconjunctivitis. *Int Ophthalmol Clin J.* 2003;43(1):33–40.
75. Chigbu DGI. The pathophysiology of ocular allergy: A review. *Contact Lens Anterior Eye.* 2009;32(1):3–15.
76. Lordan J, Djukanovic R, Holgate ST. Pathophysiology and clinical aspects of respiratory allergies with reference to asthma. *Rev Fr d'Allergologie d'Immunologie Clin.*

- 2000;40(1):33–45.
77. Calderón MA, Linneberg A, Kleine-Tebbe J, De Blay F, Hernandez Fernandez De Rojas D, Virchow JC, et al. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(1):38–48.
 78. Gell PGH, Coombs RRA. The classification of allergic reactions underlying disease. In: Coombs, R.R.A., Gells, P.G.H. (Eds.), *Clinical Aspects of Immunology*, Blackwell, Oxford. 1963.
 79. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Bernstein J, et al. Anaphylaxis—a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015; 115:341–384.
 80. Lei DK, Grammer LC. An overview of allergens. *Allergy Asthma Proc*. 2019; 40:362–365.
 81. Rajan T V. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: A re-interpretation. *Trends Immunol*. 2003;24(7):376–9.
 82. Devonshire AL, Kumar R. Pediatric asthma: Principles and treatment. *Allergy Asthma Proc*. 2019; 40:389 –392.
 83. Agnihotri NT, Saltoun C. Acute severe asthma (status asthmaticus). *Allergy Asthma Proc*. 2019; 40:406–409.
 84. Guo C, Saltoun S. Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2019; 40:437– 440.
 85. Celik GE, Pichler WJ, Adkinson NF Jr. Drug allergy. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Burks AW, et al, eds. *Middleton’s Allergy: Principles and Practice*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2014.
 86. Dispenza MC. Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(6):470–3.
 87. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med*. 2003; 139:683–693.
 88. Ditto AM. Drug allergy. *Patterson’s allergic diseases*. 8th ed. In: Grammer LC, Greenberger PA, editors. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2018; 308–354.
 89. Chan-YeungM, Manfreda J, Dimich-Ward H, Lam J, Ferguson A, Warren P, Simons E,

- Broder I, Chapman M, Platts-Mills T. Mite and cat allergen levels in homes and severity of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1805–11.
90. Tunnicliffe WS, Fletcher TJ, Hammond K, Roberts K, Custovic A, Simpson A, Woodcock A, Ayres JG. Sensitivity and exposure to indoor allergens in adults with differing asthma severity. *Eur Respir J*. 1999;13:654–9.
 91. Bennett WD, Herbst M, Alexis NE, Zeman KL, Wu J, Hernandez ML, Peden DB. Effect of inhaled dust mite allergen on regional particle deposition and mucociliary clearance in allergic asthmatics. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:1719–28.
 92. Mouthuy J, Detry B, Sohy C, Pirson F, Pilette C. Presence in sputum of functional dust mite-specific IgE antibodies in intrinsic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:206–214.
 93. Celedon JC, Milton DK, Ramsey CD et al. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:144–149.
 94. Richgels PK, Yamani A, Chougnet CA, Lewkowich IP. Maternal house dust mite exposure during pregnancy enhances severity of house dust mite-induced asthma in murine offspring. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:1404–15.
 95. Lodge CJ, Lowe AJ, Gurrin LC, Hill DJ, Hosking CS, Khalafzai RU, Hopper JL, Matheson MC, Abramson MJ, Allen KJ, Dharmage SC. House dust mite sensitization in toddlers predicts current wheeze at age 12 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:782–8.
 96. Llanora GV, Ming LJ, Wei LM, van Bever HP. House dust mite sensitization in toddlers predict persistent wheeze in children between eight to fourteen years old. *Asia Pac Allergy*. 2012;2:181–6.
 97. Chusakul S, Phannaso C, Sangsarsri S, Aeumjaturapat S, Snidvongs K. House-dust mite nasal provocation: a diagnostic tool in perennial rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24:133–6.
 98. Rolla G, Guida G, Heffler E, Badiu I, Bommarito L, de Stefani A. Diagnostic classification of persistent rhinitis and its relationship to exhaled nitric oxide and asthma: a clinical study of a consecutive series of patients. 2007;131:1345–52.

99. Bergmann KC, Demoly P, Worm M, Fokkens WJ, Carrillo T. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dustmite allergen extracts in adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1608–14.
100. Ryu JH, Yoo JY, Kim MJ, Hwang SG, Ahn KC. Distinct TLR-mediated pathways regulate house dust mite-induced allergic disease in the upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:549–61.
101. Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, Fonseca J, Morais Almeida M, Todo Bom A, et al. The Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) score of allergic rhinitis using mobile technology correlates with quality of life: The MASK study. *Allergy*. 2018;7.
102. Klossek JM, Annesi-Maesano I, Pribil C, Didier A. The burden associated with ocular symptoms in allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;158:411–17.
103. Mumcuoglu YK, Zavaro A, Samra Z, Lazarowitz Z. House dust mites and vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmologica*. 1988;196:175–81.
104. Colloff MJ. Exposure to house dust mites in homes of people with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1992;127:322–7.
105. Teplitzky V, Mumcuoglu KY, Babai I, Dalal I, Cohen R, Tanay A. House dust mites on skin, clothes, and bedding of atopic dermatitis patients. *Int J Dermatol*. 2008;47:790–795.
106. Nakamura T, Hirasawa Y, Takai T, Mitsuishi K, OkudaM, Kato T, Okumura K, Ikeda S, Ogawa H. Reduction of skin barrier function by proteolytic activity of a recombinant house dust mite major allergen Der f 1. *J Investig Dermatol*. 2006;126:2719–23.
107. Arlian LG, Morgan MS. Immunomodulation of skin cytokine secretion by house dust mite extracts. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156:171–8.
108. Guerra Bernd LA, Arruda LK, Barros Antunes HB. Oral anaphylaxis to mites. *Allergy*. 2001;56:83–4.
109. Blanco C, Quiralte J, Castillo R et al. Anaphylaxis after ingestion of wheat flour contaminated with mites. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:308–13.
110. Cain G, Elderfield AJ, Green R, Smillie FI, Chapman MD, Custovic A, Woodcock A. The effect of dry heat on mite, cat, and dog allergens. *Allergy*. 1998;53:1213–5.
111. Matsumoto T, Satoh A. The occurrence of mite-containing wheat flour. *Pediatr Allergy*

- Immunol. 2004;15:469–71.
112. Wildenberg ME, van den Brink GR. House dust mite: a new player in intestinal inflammation? *Gut*. 2016;65:727–8.
 113. van Ree R, Antonicelli L, Akkerdaas JH et al. Asthma after consumption of snails in house-dust-mite-allergic patients: a case of IgE cross-reactivity. *Allergy*. 1996;51:387–93.
 114. Sidenius KE, Hallas TE, Poulsen LK, Mosbech H. Allergen cross-reactivity between house-dust mites and other invertebrates. *Allergy*. 2001;56:723–33.
 115. Gamez C, Zafra M, Boquete M et al. New shrimp IgE-binding proteins involved in mite-seafood cross-reactivity. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58:1915–25.
 116. van Ree R, Antonicelli L, Akkerdaas JH, Garritani MS, Aalberse RC, Bonifazi F. Possible induction of food allergy during mite immunotherapy. *Allergy*. 1996;51:108–13.
 117. Cortellini G, Spadolini I, Santucci A, Cova V, Conti C, Corvetta A, Passalacqua G. Improvement of shrimp allergy after sublingual immunotherapy for house dust mites: a case report. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2011;43:162–4.
 118. Marshall AH, Jones NS, Robertson IJ. CSF rhinorrhoea: the place of endoscopic sinus surgery. *Br J Neurosurg*. 2001;15:8-12.
 119. Flanagan P, Eccles R. Spontaneous changes of unilateral nasal airflow in man. A re-examination of the ‘nasal cycle’. *Acta Otolaryngol*. 1997;117:590-5.
 120. Jennings CR, Jones NS, Dugar J, Powell RJ, Lowe J. Wegener’s granulomatosis—a review of diagnosis and treatment in 53 subjects. *Rhinology*. 1998;36:188-91.
 121. Laitinen LA. Histamine and methacholine challenge in the testing of bronchial reactivity. *Scand J Respir Dis Suppl*. 1974;86:1-48.
 122. Ortolani C, Ispano M, Pastorello E, Bigi A, Ansaloni R. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy*. 1988;616 Pt 2:47-52.
 123. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, et al. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:260-75.
 124. Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, Mirakian R, Buckley RJ, Dixon T, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis

- (Revised Edition 2017; First edition 2007). Clin Exp Allergy. 2017;47(7):856–89.
125. Hughes RG, Jones NS. The role of nasal endoscopy in outpatient management. Clin Otolaryngol Allied Sci. 1998;23:224-6.
 126. Oppenheimer J, Nelson HS. Skin testing: a survey of allergists. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96(1):19–23.
 127. Portnoy J. Diagnostic testing for allergies. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96(1):3–4.
 128. Dreborg S. Diagnosis of food allergy: tests in vivo and in vitro. Pediatr Allergy Immunol. 2001;12(Suppl 14):24–30.
 129. Malling HJ, Allesen-Holm P, Karved LS, Poulsen LK. Proficiency testing of skin prick testers as part of a quality assurance system. Clin Transl Allergy. 2016;6:36.
 130. McCann WA, Ownby DR. The reproducibility of the allergy skin test scoring and interpretation by board-certified/boardeligible allergists. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002;89(4):368–71.
 131. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. World Allergy Organ J. 2020;13(2).
 132. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;100(3 Suppl 3):S1–S148.
 133. Pawankar R, Holgate ST, Canonica GW, Lockey RF, Blaiss M, eds. WAO White Book on Allergy 2013 Update, World Allergy Organization; 2013.
 134. Werther RL, Choo S, Lee KJ, Poole D, Allen KJ, Tang MLK. Variability in skin prick test results performed by multiple operators depends on the device used. World Allergy Organ J [Internet]. 2012;5(12):200–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/WOX.0b013e31827e6513>
 135. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, et al. A WAO - ARIA - GA(2)LEN consensus document on molecular-based allergy, diagnostics. World Allergy Organ J. 2013;6(1):17.
 136. Klimek L, Hoffmann HJ, Renz H, et al. Diagnostic test allergens used for in vivo diagnosis of allergic diseases are at risk: a European Perspective. Allergy.

- 2015;70(10):1329–31.
137. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013;3(1):1–10.
 138. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(6):1129–36.
 139. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(1):169–75.
 140. Schwindt CD, Hutcheson PS, Leu SY, Dykewicz MS. Role of intradermal skin tests in the evaluation of clinically relevant respiratory allergy assessed using patient history and nasal challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94(6):627–33.
 141. Romano A, Warrington R. Antibiotic allergy. *Immunol Allergy Clin N AM*. 2014;34(3):489–506.
 142. James JMBA. Food allergy: current diagnostic methods and interpretation of results. In: Kemp SFLR, ed. *Diagnostic Testing of Allergic Disease*. New York: Marcel Dekker Inc.; 2000:199–215.
 143. Demoly PPV, Bousquet J. *In Vivo Methods for Study of Allergy: Skin Tests, Techniques and Interpretation*. sixth ed. New York: Mosby; 2003.
 144. Wide L, Bennich H, Johansson SG. Diagnosis of allergy by an in-vitro test for allergen antibodies. *Lancet*. 1967;2(7526):1105–7.
 145. Wittig HJ, Belloit J, De Fillippi I, Royal G. Age-related serum immunoglobulin E levels in healthy subjects and in patients with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 1980;66(4):305–13.
 146. Cookson WO, Young RP, Sandford AJ, et al. Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q. *Lancet*. 1992;340(8816):381–4.
 147. Ozcan E, Notarangelo LD, Geha RS. Primary immune deficiencies with aberrant IgE production. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(6):1054–62.
 148. Thorpe SJ, Heath A, Fox B, Patel D, Egner W. The 3rd International Standard for serum IgE: international collaborative study to evaluate a candidate preparation. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(9):1283–9.

149. Lee S, Lim HS, Park J, Kim HS. A new automated multiple allergen simultaneous test-chemiluminescent assay (MAST-CLA) using an AP720S analyzer. *Clin Chim Acta*. 2009;402(1-2):182–8.
150. Demoly P, Lebel B, Arnoux B. Allergen-induced mediator release tests. *Allergy*. 2003;58(7):553–8.
151. McNeil BD, Pundir P, Meeker S, et al. Identification of a mastcell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature*. 2015;519(7542):237–41.
152. Van Gasse AL, Sabato V, Uyttebroek AP, et al. Immediate moxifloxacin hypersensitivity: is there more than currently meets the eye? *Allergy*. 2017;72(12):2039–43.
153. Agache I, Bilo M, Braunstahl GJ, et al. In vivo diagnosis of allergic diseases–allergen provocation tests. *Allergy*. 2015;70(4):355–65.
154. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2014;69(7):854–67.
155. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases; 2009:3–13.
156. Rosner-Friese K, Kaul S, Vieths S, Pfaar O. Environmental exposure chambers in allergen immunotherapy trials: current status and clinical validation needs. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):636–43.
157. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Allergic Rhinitis: Developing Drug Products for Treatment Guidance for Industry; 2016.
158. Gern JE. The urban environment and childhood asthma study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(3):545–9.
159. Bousquet J, Gern JE, Martinez FD, Anto JM, Johnson CC, Holt PG, Lemanske RF. Birth cohorts in asthma and allergic diseases: report of a NIAID/NHLBI/MeDALL joint workshop. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1535–46.
160. Gold DR, Bloomberg GR, Cruikshank WW, Visness CM, Schwarz J, Kattan M,

- O'Connor GT. Parental characteristics, somatic fetal growth, and season of birth influence innate and adaptive cord blood cytokine responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(5):1078–8.
161. Matsui EC, Eggleston PA, Buckley TJ, Krishnan JA, Breysse PN, Rand CS, Diette GB. Household mouse allergen exposure and asthma morbidity in inner-city preschool children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(4):514–20.
 162. Thysen AH, Rasmussen MA, Kreiner-Moller E, Larsen JM, Folsgaard NV, Bonnelykke K, Stokholm J, Bisgaard H, Brix S. Season of birth shapes neonatal immune function. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1238–46.
 163. Clark NM, Baptist AP, Ko YA, Leo HL, Song PX. The relationship of season of birth to asthma and allergy in urban African American children from 10 to 13 years of age. *J Asthma*. 2012;49(10):1037–43.
 164. Matheson MC, AL DO, Burgess JA, Giles GG, Hopper JL, Johns DP, Abramson MJ, Walters EH, Dharmage SC. Preterm birth and low birth weight continue to increase the risk of asthma from age 7 to 43. *J Asthma*. 2017;54(6):616–23.
 165. Holt PG. The mechanism or mechanisms driving atopic asthma initiation: the infant respiratory microbiome moves to center stage. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(1):15–22.
 166. Moffatt MF, Cookson WO. The genetics of asthma. Maternal effects in atopic disease. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(3):56–61.
 167. Breton CV, Byun HM, Wenten M, Pan F, Yang A, Gilliland FD. Prenatal tobacco smoke exposure affects global and genespecific DNA methylation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(5):462–7.
 168. Yang IV, Pedersen BS, Liu A, O'Connor GT, Teach SJ, Kattan M, Misiak RT, Gruchalla R, Steinbach SF, Szeffler SJ. DNA methylation and childhood asthma in the inner city. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(1):69–80.
 169. Clifford RL, Jones MJ, MacIsaac JL, McEwen LM, Goodman SJ, Mostafavi S, Kobor MS, Carlsten C. Inhalation of diesel exhaust and allergen alters human bronchial epithelium DNA methylation. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(1):112–21.
 170. Thorne PS, Kulhánková K, Yin M, Cohn R, Arbes SJ, Zeldin DC. Endotoxin exposure

- is a risk factor for asthma: the national survey of endotoxin in United States housing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(11):1371–7.
171. Sheehan WJ, Hoffman EB, Fu C, Baxi SN, Bailey A, King EM, Chapman MD, Lane JP, Gaffin JM, Permaul P, Gold DR, Phipatanakul W. Endotoxin exposure in inner-city schools and homes of children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108(6):418–22.
 172. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, Gruchalla RS, KattanM, Teach SJ, Pongracic JA. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1005–15.
 173. Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ, Calatroni A, Wildfire JJ, Gergen PJ, Cohen RT, Pongracic JA, Kercksmar CM. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy C*.
 174. RiceMB, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, GillmanMW, Liebman N, Kloog I, Luttmann-Gibson H, Coull BA. Lifetime air pollution exposure and asthma in a pediatric birth cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1932–4.
 175. Duki MI, Sudarmadi S, Suzuki S, Kawada T, Tri-Tugaswati A. Effect of air pollution on respiratory health in Indonesia and its economic cost. *Arch Environ Health* 2003;58:135–43.
 176. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet*. 2014;383(9928):1581–92.
 177. JerrettM, Arain A, Kanaroglou P, Beckerman B, Potoglou D, Sahuvaroglu T, et al. A review and evaluation of intraurban air pollution exposure models. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2005;15:185–204.
 178. Kim KH, Jahan SA, Kabir E. A review on human health perspective of air pollution with respect to allergies and asthma. *Environ Int* [Internet]. 2013;59:41–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2013.05.007>
 179. Matsui EC, Hansel NN, McCormack MC, Rusher R, Breyse PN, Diette GB. Asthma in the inner city and the indoor environment. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2008;28(3):665–86.

180. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, Britton JR, McKeever TM. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;129(4):735–44.
181. O'Connor GT, Lynch SV, Bloomberg GR, Kattan M, Wood RA, Gergen PJ, Jaffee KF, Calatroni A, Bacharier LB, Beigelman A. Early-life home environment and risk of asthma among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1468–75.
182. Wang Z, May SM, Charoenlap S, Pyle R, Ott NL, Mohammed K, Joshi AY. Effects of secondhand smoke exposure on asthma morbidity and health care utilization in children: a systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(5):396–401.
183. Jacob P 3rd, Benowitz NL, Destailats H, Gundel L, Hang B, Martins-Green M, Matt GE, Quintana PJ. Thirdhand smoke: new evidence, challenges, and future directions. *Chem Res Toxicol*. 2017;30(1):270–94.
184. Hansel NN, Breyse PN, McCormack MC, Matsui EC, Curtin- Brosnan J, Williams DL, Moore JL, Cuhran JL, Diette GB. A longitudinal study of indoor nitrogen dioxide levels and respiratory symptoms in inner-city children with asthma. *Environ Health Perspect*. 2008.
185. Bauman LJ, Wright E, Leickly FE, Crain E, Kruszon-Moran D, Wade SL, Visness CM. Relationship of adherence to pediatric asthma morbidity among inner-city children. *Pediatrics*. 2002;110 (1 Pt 1):e6.
186. Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, Gergen PJ, O'Connor GT, Morgan WJ, Kattan M, Pongracic JA. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial.
187. Ramratnam SK, Visness CM, Jaffee KF, Bloomberg GR, Kattan M, Sandel MT, Wood RA, Gern JE, Wright RJ. Relationships among maternal stress and depression, type 2 responses, and recurrent wheezing at age 3 years in low-income urban families. *Am J Respir Crit*.
188. Wing R, Gjelsvik A, Nocera M, McQuaid EL. Association between adverse childhood experiences in the home and pediatric asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*.

- 2015;114(5):379–84.
189. Belamarich PF, Luder E, Kattan M, Mitchell H, Islam S, Lynn H, Crain EF. Do obese inner-city children with asthma have more symptoms than nonobese children with asthma? *Pediatrics*. 2000;106(6):1436–41.
 190. Jensen ME, Gibson PG, Collins CE, Hilton JM, Wood LG. Diet-induced weight loss in obese children with asthma: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(7):775–84.
 191. Liu AH, Babineau DC, Krouse RZ, Zoratti EM, Pongracic JA, O'Connor GT, Wood RA, Khurana Hershey GK. Pathways through which asthma risk factors contribute to asthma severity in inner-city children. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):1042–50.
 192. Nwaru BI, Takkinen HM, Kaila M, Erkkola M, Ahonen S, Pekkanen J, et al. Food diversity in infancy and the risk of childhood asthma and allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1084-91.
 193. Sabouchi S, Bollyky J, Nadeau K. Review of environmental impact on the epigenetic regulation of atopic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:33.
 194. Miller DR, Turner SW, Spiteri-Cornish D, Scaife AR, Danielian PJ, Devereux GS, et al. Maternal vitamin D and E intakes during early pregnancy are associated with airway epithelial cell responses in neonates. *Clin Exp Allergy* 2015;45:920-7.
 195. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:11971-5.
 196. Fujimura KE, Lynch SV. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2015;17:592-602.
 197. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science* 2016; 352:539-44.
 198. Platts-Mills TA, Tovey ER, Mitchell EB, Moszoro H, Nock P, Wilkins SR. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982;2:675-8.
 199. Platts-Mills TA. Allergen avoidance in the treatment of asthma: problems with the meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:694-6.
 200. Ingram JM, Sporik R, Rose G, Honsinger R, Chapman MD, Platts-Mills TA.

- Quantitative assessment of exposure to dog (Can f 1) and cat (Fel d 1) allergens: relation to sensitization and asthma among children living in Los Alamos, New Mexico. *J Allergy Clin I*.
201. Perzanowski MS, Ronmark E, Nold B, Lundback B, Platts-Mills TA. Relevance of allergens from cats and dogs to asthma in the northernmost province of Sweden: schools as a major site of exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103: 1018-24.
 202. Wilson JM, Platts-Mills TAE. Home Environmental Interventions for House Dust Mite. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2018;6(1):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.10.003>
 203. Warner AM, Bjorksten B, Munir AK, Moller C, Schou C, Kjellman NI. Childhood asthma and exposure to indoor allergens: low mite levels are associated with sensitivity. *Pediatr Allergy Immunol* 1996;7:61-7.
 204. Woodcock A, Lowe LA, Murray CS, Simpson BM, Pipis SD, Kissen P, et al. Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;17:433-9.
 205. Custovic A, Taggart SC, Woodcock A. House dust mite and cat allergen in different indoor environments. *Clin Exp Allergy* 1994;24:1164-8.
 206. Vaughan JW, McLaughlin TE, Perzanowski MS, Platts-Mills TA. Evaluation of materials used for bedding encasement: effect of pore size in blocking cat and dust mite allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:227-31.
 207. Miller JD, Naccara L, Satinover S, Platts-Mills TA. Nonwoven in contrast to woven mattress encasings accumulate mite and cat allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:977-9.
 208. Miller JD. Difference in mite survival in blankets washed in top-loading vs. front-loading washing machines. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:Ab119.
 209. Platts-Mills TA, Hayden ML, Chapman MD, Wilkins SR. Seasonal variation in dust mite and grass-pollen allergens in dust from the houses of patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:781-91.
 210. Prasad C, Hogan MB, Peele K, Wilson NW. Effect of evaporative coolers on skin test reactivity to dust mites and molds in a desert environment. *Allergy Asthma Proc*

- 2009;30:624-7.
211. Custis NJ, Woodfolk JA, Vaughan JW, Platts-Mills TA. Quantitative measurement of airborne allergens from dust mites, dogs, and cats using an ioncharging device. *Clin Exp Allergy* 2003;33:986-91.
 212. Reisman RE, Mauriello PM, Davis GB, Georgitis JW, DeMasi JM. A doubleblind study of the effectiveness of a high-efficiency particulate air (HEPA) filter in the treatment of patients with perennial allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;
 213. Antonicelli L, Bilo MB, Pucci S, Schou C, Bonifazi F. Efficacy of an aircleaning device equipped with a high efficiency particulate air filter in house dust mite respiratory allergy. *Allergy* 1991;46:594-600.
 214. Sercombe JK, Liu-Brennan D, Causer SM, Tovey ER. The vertical distribution of house dust mite allergen in carpet and the effect of dry vacuum cleaning. *Int J Hyg Environ Health* 2007;210:43-50.
 215. Vojta PJ, Randels SP, Stout J, Muilenberg M, Burge HA, Lynn H, et al. Effects of physical interventions on house dust mite allergen levels in carpet, bed, and upholstery dust in low-income, urban homes. *Environ Health Perspect* 2001; 109:815-9.
 216. Gore RB, Durrell B, Bishop S, Curbishley L, Woodcock A, Custovic A. Highefficiency vacuum cleaners increase personal mite allergen exposure, but only slightly. *Allergy* 2006;61:119-23.
 217. Platts-Mills TA, Vaughan JW, Carter MC, Woodfolk JA. The role of intervention in established allergy: avoidance of indoor allergens in the treatment of chronic allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:787-804.
 218. Leas BF, D'Anci KE, Apter AJ, Bryant-Stephens T, Lynch MP, Kaczmarek JL, et al. Effectiveness of indoor allergen reduction in asthma management: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2018;141(5):1854–69. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.001>
 219. Murray C, Foden P, Sumner H, Shepley E, Custovic A, Simpson A. Preventing severe asthma exacerbations in children: a randomised trial of mite impermeable bedcovers. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:150-8.
 220. Erwin EA, Wickens K, Custis NJ, Siebers R, Woodfolk J, Barry D, et al. Cat and dust

- mite sensitivity and tolerance in relation to wheezing among children raised with high exposure to both allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:74-9.
221. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1139-50.e4.
 222. Simons FE, Simons KJ. H1 antihistamines: current status and future directions. *World Allergy Organ J* 2008;1:145-55.
 223. Simons FE; Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: an 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:535-42.
 224. Kaliner MA, Berger WE, Ratner PH, Siegel CJ. The efficacy of intranasal antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106 Suppl:S6-11.
 225. Cobanoğlu B, Toskala E, Ural A, Cingi C. Role of leukotriene antagonists and antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:203-8.
 226. Bisgaard H, Skoner D, Boza ML, et al. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:568-79.
 227. Liang M, Xu R, Xu G. Recent advances in allergic rhinitis. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2015;29:202-6.
 228. Pipkorn U, Proud D, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Naclerio RM. Inhibition of mediator release in allergic rhinitis by pretreatment with topical glucocorticosteroids. *N Engl J Med* 1987;316:1506-10.
 229. Cheng L, Chen J, Fu Q, He S, Li H, Liu Z, et al. Chinese society of allergy guidelines for diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *Allergy, Asthma Immunol Res*. 2018;10(4):300–53.
 230. Igarashi T, Nakazato Y, Kunishige T, Fujita M, Yamada Y, Fujimoto C, et al. Mometasone furoate nasal spray relieves the ocular symptoms of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Nippon Med Sch* 2012;79:182-9.
 231. Bielory L, Chun Y, Bielory BP, Canonica GW. Impact of mometasone furoate nasal

- spray on individual ocular symptoms of allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2011;66:686-93.
232. Cheng L. Prophylactic treatment for seasonal allergic rhinitis. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2013;48:532-4.
 233. Subspecialty Group of Rhinology, Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery; Subspecialty Group of Rhinology, Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for di.
 234. Meltzer EO, Bernstein DI, Prenner BM, Berger WE, Shekar T, Teper AA. Mometasone furoate nasal spray plus oxymetazoline nasal spray: short-term efficacy and safety in seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:102-8.
 235. Slavin RG. Special considerations in treatment of allergic rhinitis in the elderly: role of intranasal corticosteroids. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:179-84.
 236. Georgitis JW. Nasal hyperthermia and simple irrigation for perennial rhinitis. Changes in inflammatory mediators. *Chest* 1994;106:1487-92.
 237. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Congdon DJ, Adolphson CR, et al. Striking deposition of toxic eosinophil major basic protein in mucus: implications for chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:362-9.
 238. Garavello W, Somigliana E, Acaia B, Gaini L, Pignataro L, Gaini RM. Nasal lavage in pregnant women with seasonal allergic rhinitis: a randomized study. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;151:137-41.
 239. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:18-27.
 240. Bussmann C, Xia J, Allam JP, Maintz L, Bieber T, Novak N. Early markers for protective mechanisms during rush venom immunotherapy. *Allergy* 2010;65:1558-65.
 241. Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, Jacobson MR, Walker SM, Wilcock LK, et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol* 2004;172:3252-9.
 242. Golden DB, Meyers DA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Clinical relevance of the venom-specific immunoglobulin G antibody level during

- immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:489-93.
243. Soyer OU, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of subcutaneous allergen immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31:175- 90.
 244. Moote W, Kim H. Allergen-specific immunotherapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7 Suppl 1:S5.
 245. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:556-68.
 246. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015; 70:897–909.
 247. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127 Suppl:S1-55.
 248. Zhang L, Wang C, Han D, Wang X, Zhao Y, Liu J. Comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with *dermatophagoides pteronyssinus* in the treatment of persistent allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;148:161-9.
 249. Tabar AI, Echechipía S, García BE, Olaguibel JM, Lizaso MT, Gómez B, et al. Double-blind comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with *Dermatophagoides pteronyssinus*. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:109-18.
 250. Lou W, Wang C, Wang Y, Han D, Zhang L. Enhancement of the frequency and function of IL-10-secreting type I T regulatory cells after 1 year of cluster allergen-specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;159:391-8.
 251. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J* 2014;7:6.
 252. Sikora JM, Tankersley MS; ACAAI Immunotherapy and Diagnostics Committee. Perception and practice of sublingual immunotherapy among practicing allergists in the United States: a follow-up survey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:194-197.e4.
 253. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, Ramanathan M, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA* 2013;309:1278-88.

254. Aboshady OA, Elghanam KM. Sublingual immunotherapy in allergic rhinitis: efficacy, safety, adherence and guidelines. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2014;7:241-9.
255. Prigal SJ. A ten-year study of repository injections of allergens: local reactions and their management. *Ann Allergy* 1972;30:529-35.
256. Calabria CW, Stolfi A, Tankersley MS. The REPEAT study: recognizing and evaluating periodic local reactions in allergen immunotherapy and associated systemic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:49-53.
257. Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Canonica GW, Casale TB, Cox L, et al. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the same language. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:93-8.
258. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. AAAAI/ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, years 2008–2012: an update on fatal and nonfatal systemic allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:161-7.
259. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:169-75.
260. Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1021-35.
261. Nathan A. How to treat hay fever and associated allergic conditions in the pharmacy. *Pharm J* 2002;268:575–8.
262. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA)- Executive summary. *Allergy* 2003;57:841–55.
263. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. ARIA in the pharmacy: Management of allergic rhinitis symptoms in the pharmacy - Allergic rhinitis and its impact on asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2004;59(4):373–87.
264. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5 Suppl): S147–334.
265. Bonini S, Bonini S. Pathogenesis: allergic conjunctivitis. In: Denburg J, eds. *Allergy and allergic diseases: the mechanisms and therapeutic*. Tollawa, USA: Human Press Inc; 1998. p. 509–19.
266. Bousquet J, Lockey R, Malling H. WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy:

- Therapeutic Vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53(suppl 54).
267. Scadding GK. Optimal management of allergic rhinitis. *Arch Dis Child* 2015;100:576-82.
268. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines:developing guidelines. *BMJ* 1999;318:593–6.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir 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 méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزاوّل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنلا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفّع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 30

سنة : 2022

الحساسية لعث غبار المنزل:
من الآلية الإمراضية إلى العلاجات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

من طرف

السيد بنيس علي
المزداد في 1997/03/13 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : حساسية عث غبار المنزل، اختبار وخز الجلد، العلاج المناعي

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد: جواد الحارثي

مشرف

أستاذ في الكيمياء العلاجية

عضو

السيد: ياسر بوسليمان

عضو

أستاذ في علم السموم

السيد: مصطفى أبو عطية

أستاذ في علم الكيمياء التحليلية

السيد: هشام السوحي

أستاذ في أمراض الرئة