



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2017) xxx–xxx

Mise au point

Allergie aux acariens. Diagnostic, prise en charge et modalités de l'ITA chez les patients poly-allergiques

Dust mite allergy. Diagnosis, management and AIT methods in multiple allergy patients

P. Demoly^{a,*,b}

^a Département de pneumologie et addictologie, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHU de Montpellier, 371, avenue du Doyen-G.-Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France

^b Équipe EPAR, Sorbonne universités, UPMC Paris 06, UMR-S 1136, IPLESP, 75013 Paris, France

Reçu le 28 janvier 2017 ; accepté le 1^{er} février 2017

Résumé

La majorité des patients atteints de rhinite allergique et d'asthme sont sensibilisés à plusieurs allergènes. Les acariens en sont les principaux responsables, les deux espèces les plus importantes en France étant *Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae*. Ces patients sont polysensibilisés dans 50 à 70 % des cas selon les études. Il ne faut pas confondre « sensibilisation » et « allergie » : la « sensibilisation » est un phénomène uniquement biologique (prick-tests et/ou dosage d'IgE positifs), alors que le terme « allergie » implique l'existence de symptômes cliniques détectables par un interrogatoire précis. La prise en charge d'une allergie aux acariens repose sur leur éviction soigneuse, un traitement symptomatique adapté et sur l'immunothérapie allergénique (ITA) essentiellement par voie sublinguale (ITSL). Les résultats de l'éviction des acariens dépendent du degré de sensibilisation du patient, de l'importance de l'exposition aux acariens, des mesures utilisées mais aussi aux autres allergènes et polluants domestiques. Souvent difficile pour les acariens, l'éviction est aléatoire pour la plupart des autres allergènes (pollens, moisissures, blattes, etc.). L'ITA, seul traitement capable de modifier le statut immunitaire de l'individu allergique, est indiquée lorsque la rhinite et/ou l'asthme ne sont pas bien contrôlés par les mesures globales d'éviction allergénique ou les traitements symptomatiques. Chez un patient poly-allergique, lorsque deux sources d'allergènes sont nécessaires, elles peuvent être administrées en parallèle (avec deux préparations d'allergènes) ou dans un mélange (avec une seule préparation). Lorsque l'ITA est effectuée en parallèle, par exemple acariens et pollens de graminées, il est recommandé de respecter 30 minutes d'intervalle entre les deux. Lorsqu'une ITA est effectuée avec un mélange dans une seule préparation, il est recommandé de composer ce mélange avec des sources d'allergènes compatibles entre eux à 50 % pour chacun d'entre eux. La prescription d'ITA multiples met en exergue l'importance du « facteur de dilution » : le mélange de plusieurs allergènes diminue les doses d'allergènes au prorata du nombre des composants utilisés. L'ITSL est actuellement la voie de référence, presque exclusivement utilisée chez les enfants en raison de sa commodité, de l'absence de douleur et d'effets indésirables sérieux. Elle doit être effectuée avec des extraits allergéniques standardisés de grande qualité, en tenant particulièrement compte de la pertinence clinique des allergènes utilisés, de leur sécurité d'emploi et de la qualité de vie du patient.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Immunothérapie allergénique ; Allergie ; Poly-allergie ; Polysensibilisation ; Qualité de vie

Abstract

The majority of patients presenting allergic rhinitis and asthma are sensitised to several allergens. Dust mites are the chief culprits, with the two most important species in France being *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae*. Studies indicate that 50 to 70% of patients are multi-sensitised. However, it is important to distinguish between sensitisation and allergy: "sensitisation" is an exclusively biological phenomenon (positive prick-tests or IgE assays), while the term "allergy" implies the existence of clinical symptoms detectable by precise history-taking. Management of dust mite allergies is based upon fastidious elimination of the offending source, suitable symptomatically treatment and

* Correspondance.

Adresse e-mail : Pascal.demoly@inserm.fr

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2017.02.004>

1877-0320/© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

allergy immunotherapy (AIT), chiefly by the sublingual route (SLIT). Successful elimination of dust mites depends on the degree of patient sensitisation, the extent of exposure to dust mites, the measures taken, and any other allergies and domestic pollutants present. Removal, which is difficult for dust mites, is random in the case of most other allergens (pollens, moulds, cockroaches, etc.). AIT is the only form of treatment able to modify the immune status of allergic individuals and is indicated in cases of poor control of rhinitis and/or asthma by means of global allergen removal or systematic treatments. In multi-allergic patients, where two sources of allergens are required, these may be administered either in parallel (using two allergen preparations) or in a mixture (using a single preparation). When AIT is given in parallel, for example with dust mites and grass pollens, a recommended interval of 30 minutes should be left between the two allergens. Where AIT is performed using a mixture of allergens within a single preparation, it is recommended that the preparation be made up of a 50/50 mixture of mutually compatible allergen sources. The prescription of multiple AIT underlines the importance of the “*dilution factor*”: mixing several allergens reduces the doses of each allergen in keeping with the number of components used. SLIT is currently the reference pathway, and practically the only approach utilised in children because of its ease of use, as well as the absence of pain and of any serious adverse effects. It must be performed using high-quality standardised allergen extracts with particular attention to the clinical relevance of the allergens used, their safety of use and the patient's quality of life.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Allergen immunotherapy; Allergy; Multiple allergy; Multi-sensitization; Quality of life

1. Introduction

La majorité des patients atteints de pathologies allergiques respiratoires comme la rhinite allergique et l'asthme sont sensibilisés à plusieurs allergènes. Les acariens qui comportent plus de 50 000 espèces sont les principaux responsables de ces allergies respiratoires. Dans le monde, les sensibilisations et les allergies les plus fréquentes sont dirigées contre les acariens pyroglyphides qui vivent au contact direct de l'homme [1]. Ces acariens dits « domestiques » sont présents dans les régions à climat océanique (*Dermatophagoides pteronyssinus* [*D. pteronyssinus*] et *Lepidoglyphus destructor* [*L. destructor*]) ou à climat méditerranéen (*Dermatophagoides farinae* [*D. farinae*]) [1] alors que d'autres espèces comme *Blomia tropicalis* (*B. tropicalis*) sont présentes dans les régions subtropicales et tropicales [2,3].

Les patients polysensibilisés aux acariens ou à d'autres aéro-allergènes tels que les pollens, les blattes, les moisissures, les phanères d'animaux (etc.) ne sont pas forcément des poly-allergiques. En effet, il faut distinguer la *sensibilisation* IgE-dépendante à un allergène ou capacité de produire des IgE sériques spécifiques (IgE) sans la présence de symptômes cliniques et l'*allergie* définie par l'association d'une sensibilisation IgE-dépendante et de symptômes cliniques identifiés de façon pertinente par un allergologue. La mono-sensibilisation et la mono-allergie à un allergène sont beaucoup moins fréquentes que les polysensibilisations ou les poly-allergies, aussi bien pour les acariens que pour les autres pneumallergènes usuels.

Les objectifs de cette revue sont :

- de préciser les définitions des termes « sensibilisation » et « allergie » ;
- d'estimer la fréquence des polysensibilisations et des poly-allergies chez les patients allergiques aux acariens ;
- d'identifier ces patients et les allergènes en cause ;
- de définir les modalités de leur prise en charge, les indications de l'immunothérapie allergénique (ITA) utilisant une ou plusieurs sources d'allergènes et les techniques de l'ITA.

2. Sensibilisation et allergie : quelles définitions ?

Les prick-tests cutanés d'allergie (PT), le dosage des IgE dirigées contre les allergènes et les tests de provocation (TP) constituent la base du diagnostic allergologique [4]. En pratique, les PT et le dosage des IgE sont suffisants dans la plupart des allergies respiratoires, en dehors des allergies professionnelles IgE-dépendantes où les TP réalistes sont souvent indispensables. Les positivités des PT et des dosages d'IgE confirment l'existence d'une sensibilisation IgE-dépendante, mais elles ne sont pas suffisantes pour affirmer la présence d'une allergie respiratoire cliniquement expressive. En pratique, la « sensibilisation » est un phénomène uniquement biologique, alors que le terme « allergie » implique l'existence de symptômes cliniques identifiables par un interrogatoire précis, dit « policier », éventuellement repris au vu des résultats des PT ou des dosages d'IgE.

La sensibilisation isolée, sans signe clinique d'allergie, est fréquente. Elle affecte 8 à 30 % de la population en utilisant un panel d'allergènes présents dans la région étudiée [5]. Toutefois, la positivité des PT chez les individus asymptomatiques peut préfigurer le début d'une affection allergique dans 30 à 60 % des cas, cette évolution étant attribuée à la persistance d'une exposition aux allergènes qui ont entraîné la positivité des PT [6]. Dans certains cas, le dosage des IgE des allergènes eux-mêmes (allergologie moléculaire) aidera.

Dans une étude prospective menée pendant 3 ans, 15 adultes ayant des PT positifs au pollen de bouleau ont été comparés à 25 témoins non atopiques et à 6 patients allergiques à ce pollen. Neuf (60 %) des patients sensibilisés développèrent une allergie pendant cette période d'observation : cette évolution clinique était associée à des PT de diamètre supérieur (ou égal) à 4 mm, à un TP conjonctival positif, à des IgE supérieures (ou égales) à 0,70 kU/L et à l'existence d'autres allergies [6].

Dans l'étude ECRHS (European Community Respiratory Health Survey), la fraction d'asthme attribuable aux acariens était de 18,2 % (13,7–22,4 %), plus importante que celle associée aux pollens de graminées (17,1 % [IC 95 % : 14,0–20,1]) ou

au chat (14,1 % [IC 95 % : 11,8–16,3]) [7]. L'association d'un asthme et d'une sensibilisation aux acariens est étroitement liée, en particulier en France puisque l'*Odds-Ratio* (OR) était situé entre 1,8 et 4,6, supérieur à celui qui est observé pour les pollens de graminées (1,4 à 4) [7].

3. Mono-allergie et poly-allergie : quelques données épidémiologiques

La fréquence des allergies respiratoires, rhinite allergique et asthme, est en augmentation dans tous les pays du monde. En France la fréquence de la rhinite allergique est estimée à 31 % [8] et celle de l'asthme à 6,7 % [9]. Au cours des études épidémiologiques, il est important de connaître le nombre et le type des allergènes testés pour bien préciser les causes des allergies respiratoires.

Parmi 11 355 individus de l'étude ECRHS (European Community Respiratory Health Survey), Bousquet et al. [10], utilisant 9 allergènes au cours des PT, ont montré que 35,6 % d'entre eux étaient sensibilisés et que 7 allergènes suffisaient pour détecter les patients sensibilisés ; l'addition d'un autre allergène à la batterie locale des PT n'augmente que de 1 % cette estimation [10]. Les 7 allergènes utiles sont *D. pteronyssinus*, le chat, les pollens de graminées, de bouleau et d'olivier, *Alternaria* et *Cladosporium* [11]. Pour le diagnostic clinique la batterie des PT est étendue en fonction de l'anamnèse, des saisons et des conditions régionales de l'exposition aux allergènes [11].

En France, sur les 4227 patients inclus par 264 allergologues participant à l'enquête ODISSEE (Observatoire de l'indication, du choix de prise en charge par immunothérapie spécifique sublinguale) 62 % étaient poly-sensibilisés et 80,4 % présentaient des symptômes d'allergie respiratoire à type de rhinite (98,2 %), de conjonctivite (65,5 %) et d'asthme (48,1 %) [12]. Au cours de la deuxième partie de l'enquête ODISSEE, parmi les 1876 patients retenus, âgés en moyenne de $23,8 \pm 14,9$ ans, 49 % de femmes et 51 % d'hommes, la fréquence des sensibilisations par ordre décroissant s'établissait : acariens (66,6 %), pollens de graminées (55,3 %), pollens de bétulacées (27 %). Globalement 62,7 % étaient poly-sensibilisés, une double sensibilisation acariens + pollens étant observée dans 36,6 % des cas [13]. Chez les asthmatiques la proportion des allergiques dépasse le plus souvent 50 % [7].

4. Intérêt du dosage des IgE dirigées contre les sources d'allergènes et contre les allergènes recombinants

Les allergènes recombinants (allergologie moléculaire) constituent un outil supplémentaire pour porter le diagnostic d'une allergie. Ils aident l'allergologue à identifier le ou les allergènes cliniquement pertinents et à distinguer une sensibilisation vraie à plusieurs allergènes (cosensibilisation) d'une polysensibilisation due à une réactivité croisée (sensibilisation croisée).

Les allergènes des acariens appartiennent à 24 groupes dont les caractéristiques biochimiques, le poids moléculaire et la capacité de fixation aux IgE sont connues pour la plupart d'entre eux [14]. La majorité des allergiques aux acariens (80 %) ont

des IgE qui fixent les allergènes des groupes 1 (Der p 1 et Der f 1) et 2 (Der p 2 et Der f 2). Même si les 20 % restants sont une minorité, la population qui réagit contre les autres groupes d'allergènes est numériquement importante compte-tenu de la grande fréquence de l'allergie aux acariens.

La positivité des PT vis-à-vis des acariens suffit au diagnostic dans un contexte de signes cliniques évocateurs. Toutefois, dans les situations où le rôle des acariens n'est pas formellement démontré, les dosages des IgE contre les sources naturelles de *D. pteronyssinus* et de *D. farinae* peut aider. Leur spécificité et leur sensibilité sont supérieures à 80–90 % [1,15]. Dans l'immense majorité des cas, il est inutile de demander le dosage des IgE contre les allergènes moléculaires rDer p 1 et rDer f 1 [1,15]. Le dosage des IgE sériques totales n'a pas d'intérêt [15].

Plusieurs études ont précisé l'intérêt de déterminer le profil de sensibilisation des enfants et des adultes cliniquement allergiques aux acariens dans un but de diagnostic et de prédiction :

- parmi 919 individus, 503 adultes et 416 enfants, issus de neuf pays européens, le test ISAC® (Immuno-Solid-phase Allergen Chip) a permis de montrer que les IgE de 53 à 70 % d'entre eux reconnaissaient les quatre allergènes majeurs des acariens Der p 1 et Der p 2, Der f 1 et Der f 2. Par contre, seuls 6 à 7 % reconnaissaient uniquement les allergènes du groupe 1 et seuls 19 à 22 % reconnaissaient uniquement les allergènes du groupe 2 [16] ;
- une autre étude portant également sur 477 sujets, enfants et adultes, atteints de rhinite et d'asthme a montré que 90 % d'entre eux étaient sensibilisés contre les allergènes des acariens des groupes 1 et 2, mais que la fréquence de ces sensibilisations était plus élevée pour le groupe 2 (72–96 % pour Der p 2 et 68–94 % pour Der f 2) que pour le groupe 1 (54–94 % pour Der p 1 et 49–80 % pour Der f 1) [17].

Certains profils de sensibilisation sont associés à des risques variables de survenue de l'asthme et/ou à des phénotypes particuliers :

- une étude portant sur des enfants sensibilisés aux allergènes des acariens des groupes 1 et/ou des groupes 2, évalués aux âges de 5, 8 et 11 ans, a montré que les sujets sensibilisés à la fois aux allergènes des groupes 1 et 2 avaient un risque plus important de développer un asthme (OR 7,15 [IC 95 % : 3,80–13,44], $p < 0,001$) que ceux qui étaient uniquement sensibilisés aux allergènes du groupe 1 (OR 4,6 [IC 95 % : 1,83–11,56], $p < 0,001$) ou du groupe 2 (OR 3,02 [IC 95 % : 1,12–8,10], $p < 0,029$) [18]. De plus, ces individus doublement sensibilisés aux allergènes des groupes 1 et 2 des acariens avaient un risque plus élevé de développer des exacerbations sévères d'asthme (OR 3,29 [IC 95 % : 1,62–6,67], $p < 0,001$) et de présenter un phénotype clinique associant asthme + rhinite allergique + dermatite atopique (OR 5,91 [IC 95 % : 2,01–17,37], $p < 0,001$) [18] ;
- l'allergène de haut poids moléculaire Der p 11, localisé dans le muscle et non les fécès, présente une forte homologie avec les paramyosines des acariens, des tiques et d'autres invertébrés.

En Europe et en Afrique la présence d'IgE dirigées contre rDer p 11 est corrélée avec l'existence d'une dermatite atopique. Par contre, rDer p 11 est un allergène mineur chez les patients atteints d'allergie respiratoire aux acariens [19–22].

Finalement, l'intérêt majeur de l'identification du ou des allergènes cliniquement les plus pertinents est de pouvoir proposer au patient une ITA adaptée à son profil avec des produits garantissant la présence des allergènes majeurs sus-cités.

5. Comment peut-on identifier les patients poly-allergiques ?

Le diagnostic des patients allergiques aux acariens et polysensibilisés à d'autres allergènes est fondé sur l'interrogatoire qui précise la nature des symptômes, leurs circonstances de survenue, la nature des allergènes auxquels le patient est exposé, l'importance de cette exposition, et le retentissement de ces symptômes sur la qualité de vie [23,24]. L'aide d'un conseiller en environnement intérieur est souvent déterminante pour détecter des repaires d'allergènes (moisissures, blattes, acariens), des vices de construction favorisant le développement des allergènes, et des sources d'irritants respiratoires comme les composés organiques volatils [25,26]. Les tests de provocation nasaux et/ou conjonctivaux peuvent reproduire les symptômes mais ils sont difficiles à mettre en œuvre en pratique courante en dehors de cas particuliers comme les conjonctivites allergiques ou certaines allergies professionnelles [23].

L'apport du diagnostic moléculaire de l'allergie peut être déterminant, moins pour porter le diagnostic d'allergie aux acariens que pour distinguer les sensibilisations et les allergies vraies à d'autres allergènes comme les pollens, les moisissures, les animaux, ou les aliments. Selon les avis professionnels, l'histoire clinique suffit le plus souvent pour identifier les allergènes ayant une pertinence clinique [23] :

- à titre d'exemple, lorsqu'un patient atteint de rhino-conjonctivite possède des IgE dirigées contre les deux allergènes majeurs de phléole, Phl p1 (bêta-expansine) et Phl p 5 (ribonucléase), le diagnostic de pollinose aux graminées est une certitude. Par contre, chez un patient présentant des symptômes modérés pendant la saison pollinique et n'ayant aucune IgE-réactivité pour Phl p1 et Phl p 5, le diagnostic le plus probable est une sensibilisation à des allergènes mineurs, profilines (Phl p 12) et polcalcines (Phl p 7) [27,28] pour laquelle on ne proposera pas une ITA ;
- des considérations analogues s'appliquent à d'autres allergènes comme les pollens d'arbres (bouleau, cyprès, olivier), les blattes, le chat, certaines moisissures comme *Alternaria* [29]. Les allergènes majeurs d'*Alternaria*, Alt a 1 et Alt a 2, ainsi que celle d'un allergène récemment cloné (MnSOD) sont utiles au diagnostic [30]. Pour *Aspergillus fumigatus* la positivité du dosage des IgE contre deux allergènes recombinants rAsp f 4 et rAsp f 6 permettrait de différencier l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) d'une simple sensibilisation à *Aspergillus* [30]. Le SAFS (*severe*

asthma with fungal sensitization) est un phénotype d'asthme grave [29,31].

Finalement, un patient est « poly-allergique » lorsqu'il présente au moins deux allergies ayant une expression clinique surtout si celle-ci retentit significativement sur sa qualité de vie. Les patients allergiques à trois allergènes ou davantage sont rares. On estime que la moitié au tiers des patients atteints de rhinite allergique et/ou d'asthme sont allergiques aux acariens domestiques [32].

6. Quels sont les allergènes autres que les acariens responsables de symptômes ?

Les principaux allergènes responsables de la rhinite allergique et de l'asthme en dehors des acariens sont les pollens, les blattes, les moisissures, les phanères d'animaux. La répartition des allergènes en cause varie selon l'âge et l'origine géographique des patients. Parmi les nombreux travaux à notre disposition, on peut citer quelques études concernant les enfants, les adolescents et les adultes :

- dans une étude pédiatrique qui analysait la répartition des sensibilisations au cours de l'asthme, les acariens domestiques étaient en cause dans 47 % des asthmes des enfants âgés de plus de 3 ans et chez 11 % des enfants de moins de 3 ans, loin devant les pollens (27 %), les animaux (25 %), et les moisissures (14 %), etc. [32]. Dans cette série pédiatrique 90 % des asthmes étaient allergiques [32] ;
- dans une étude de Trébuchon et al. [33] portant sur 1289 patients enrôlés entre 2002 et 2005, dont 70 % souffraient de rhinite allergique modérée à sévère et 50 % de rhinite allergique, 60 % étaient polysensibilisés, une ITA aux acariens fut prescrite chez 60 % des patients poly-allergiques. La partie pédiatrique de cette étude portait sur 736 enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans : 227 (37,7 %) étaient uniquement sensibles aux acariens et 375 (62,3 %) étaient sensibles aux acariens et au moins à un autre allergène [33] ;
- dans l'étude POLISMAIL qui portait sur 4518 patients atteints d'asthme ou de rhinite allergiques 24,2 % étaient sensibilisés à des allergènes per-annuels (en particulier les acariens) et 75,8 % aux pollens [34] ;
- en 2013, parmi les 1578 patients ayant une allergie aux acariens et susceptibles de bénéficier d'une ITA, les sensibilisations associées étaient dirigées contre les pollens de graminées (59 %), les phanères d'animaux (44,1 %), et les pollens d'arbres (38,2 %) [35].

7. Existe-t-il des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge des allergiques aux acariens atteints d'autres allergies ?

La prise en charge spécifique d'une allergie aux acariens repose sur leur éviction soigneuse, un traitement symptomatique (anti-H1, corticoïdes locaux, etc.), ainsi que sur l'immunothérapie allergénique (ITA), qu'elle soit injectable ou sublinguale. Les résultats de l'éviction des acariens considérés

comme trop faibles dans la littérature dépendent en fait du degré de sensibilisation du patient, de l'importance de l'exposition non seulement aux acariens, des mesures utilisées mais aussi aux autres allergènes et aux polluants intérieurs (tabac, formaldéhyde, composés organiques volatils, fumées de cuisine, etc.). Si l'éviction des acariens obéit à des règles précises et pour la plupart validées, l'éviction des autres allergènes est aléatoire, en particulier celle des pollens et surtout des moisissures et des blattes [36]. Les mesures d'éviction doivent être globales, précoces et prolongées pour prétendre à être efficaces.

Chez un patient allergique aux acariens l'échec relatif des mesures spécifiques d'éviction ou le non-contrôle de la symptomatologie par un traitement symptomatique représentent des arguments à considérer pour proposer une ITA à une ou aux deux sources d'allergènes responsables. À côté des acariens, les allergènes les plus souvent impliqués sont des pollens, et plus rarement certaines moisissures ou des phanères d'animaux (chat, chien). Il n'existe pas de recommandations spécifiques reconnues.

8. Quelles sont les indications d'une ITA utilisant une seule source d'allergène chez les patients poly-allergiques ?

Chez les patients poly-allergiques, l'ITA utilisant une seule source d'allergène (ex : *D. pteronyssinus* et *Dermatophagoide farinae*) est recommandée lorsqu'un allergène est responsable des symptômes les plus intenses et/ou les plus gênants [23].

À titre d'exemple dans l'étude observationnelle AdArA effectuée en France métropolitaine une ITA à une source d'allergène fut prescrite à 40 % des patients dont les symptômes allergiques n'étaient pas correctement contrôlés [35].

À l'intérieur d'un groupe homologue d'allergènes comme les acariens, les pollens de graminées, d'herbacées ou d'arbres (Bétulacées), il est recommandé d'utiliser une seule ITA avec un mélange d'allergènes qui reproduit l'exposition allergénique auquel le patient est soumis. À titre d'exemples on peut citer un mélange *D. pteronyssinus/D. farinae*.

Plusieurs études ont montré l'efficacité clinique d'une ITA utilisant principalement une seule source d'allergènes chez les patients polysensibilisés :

- dans l'étude de Ciprandi [37] qui portait sur 167 patients polysensibilisés, principalement aux acariens, aux pollens de graminées et à ceux de pariétaire, une ITSL fut surtout effectuée avec un extrait (73,6 %), ou deux extraits (18,6 %), ou même trois extraits (7,8 % des cas). Une amélioration significative ($p < 0,01$) de la qualité de vie globale et pour tous les symptômes catégoriels fut enregistrée [37] ;
- dans une autre étude, 244 adultes jeunes atteints de rhinite allergique et/ou d'asthme avec polysensibilisations ont reçu une ITA pendant un an, 165 fois avec un seul extrait et 65 fois avec un mélange de deux extraits. Il fut observé une amélioration significative des symptômes et une diminution de la consommation médicamenteuse [38] ;
- les mêmes observations ont été faites dans un groupe de 51 enfants et adolescents polysensibilisés, atteints de

rhinite ou d'asthme allergiques, âgés en moyenne de 11,8 ans (5,2–17,7 ans) : la majorité (42 [82,4 %]) reçurent un seul extrait, 4 deux extraits différents et 3 un mélange d'allergènes [39] : il fut observé une diminution des symptômes et de la sévérité clinique. Fait notable, cette étude montrait aussi une diminution significative du nombre des sensibilisations ($p = 0,018$) au bout d'un an d'ITSL [39] ;

- dans l'étude de Demoly [40], 68 % des 992 patients adultes inclus étaient polysensibilisés (41 % aux pollens de graminées, 41 % aux épithélia de chat, 28 % aux poils de chien, et 22 % aux pollens de nouleau). La taille de l'effet après 52 semaines de traitement avec un comprimé d'acarien Dp/Df était identique entre les mono-sensibilisés comparés aux polysensibilisés. Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude de Bergmann [41], concernant 509 patients adultes traités par ce même procédé.

Globalement, au cours de ces études portant sur des patients polysensibilisés, atteints de rhinite et/ou d'asthme, recevant majoritairement une seule source d'allergène, les résultats cliniques furent excellents ainsi que la tolérance puisque aucune réaction systémique ne fut observée [37–39]. Chez les enfants, la réduction du nombre des sensibilisations [39] est en accord avec les avantages démontrés de l'ITA que sont la persistance de son efficacité après son arrêt et la réduction de l'acquisition de nouvelles sensibilisations [42–45].

9. Quelles sont les indications d'une ITA utilisant deux sources d'allergènes chez les patients poly-allergiques ?

Chez les patients poly-allergiques, une ITA utilisant deux sources d'allergènes différents administrés en parallèle ou un mélange de deux allergènes différents compatibles (cf. tableau d'aide à la décision), est indiquée lorsque ces deux allergènes sont responsables de symptômes cliniques manifestes et ont un impact important sur leur qualité de vie, en fonction des critères exposés ci-dessus [23].

En pratique, le prescripteur se retrouve devant un choix : prescrire l'ITA à deux allergènes en deux préparations différentes (en parallèle) ou en un mélange (Fig. 1).

9.1. Prescrire deux préparations différentes

Lorsque l'ITA est effectuée en parallèle avec deux préparations différentes, par exemple acariens et pollens de graminées, il est recommandé d'administrer les deux allergènes à 30 minutes d'intervalle, de façon séquentielle.

Par ailleurs, lorsque deux allergènes sont prescrits dans deux préparations différentes, la pertinence d'une ITA conduite par voie sublinguale alors que l'autre l'est par voie injectable sous-cutanée, peut se poser. Il n'existe pas de contre-indication à cette association si telle est la préférence du patient et si son niveau d'adhésion est bon. Cette association peut être envisagée pour une ITSC utilisant un allergène per-annuel (acariens) et une ITSL pré- et co-saisonnière au pollen de graminées, ce qui a pour objectif de réduire le nombre d'administrations. Toutefois, il faut rappeler que la voie sublinguale de l'ITA est

Groupes homologues ou allergènes	Bétulacées	Oleacées	Cupressacées	Graminées céréalières et fourragères	Herbacées	Acariens (espèces différentes)	Venin	Phanères	Moisissures
Bétulacées	1 ITA	2 ITA et/ou mélanges	2 ITA et/ou mélanges	2 ITA et/ou mélanges	2 ITA et/ou mélanges	2 ITA	2 ITA	2 ITA	2 ITA
Oleacées	2 ITA et/ou mélanges	1 ITA	2 ITA et/ou mélanges	2 ITA et/ou mélanges	2 ITA et/ou mélanges	2 ITA	2 ITA	2 ITA	2 ITA
Cupressacées	2 ITA et/ou mélanges	2 ITA et/ou mélanges	1 ITA	2 ITA et/ou mélanges	2 ITA et/ou mélanges	2 ITA	2 ITA	2 ITA	2 ITA
Graminées céréalières et fourragères	2 ITA et/ou mélanges	2 ITA et/ou mélanges	2 ITA et/ou mélanges	1 ITA	2 ITA et/ou mélanges	2 ITA	2 ITA	2 ITA	2 ITA
Herbacées	2 ITA et/ou mélanges	2 ITA et/ou mélanges	2 ITA et/ou mélanges	2 ITA et/ou mélanges	1 ITA	2 ITA	2 ITA	2 ITA	2 ITA
Acariens (espèces différentes)	2 ITA	2 ITA	2 ITA	2 ITA	2 ITA	2 ITA et/ou mélanges	2 ITA	2 ITA	2 ITA
Venin	2 ITA	2 ITA	2 ITA	2 ITA	2 ITA	2 ITA	2 ITA	2 ITA	2 ITA
Phanères	2 ITA	2 ITA	2 ITA	2 ITA	2 ITA	2 ITA	2 ITA	2 ITA	2 ITA
Moisissures	2 ITA	2 ITA	2 ITA	2 ITA	2 ITA	2 ITA	2 ITA	2 ITA	2 ITA

Fig. 1. Tableau d'aide à la décision.

actuellement la voie de référence, utilisée dans plus de 80 % des ITA en général [46]. C'est la voie presque exclusivement utilisée chez les enfants en raison de sa commodité, de l'absence de douleur et d'effets indésirables sérieux [47]. Chez l'adulte, le choix doit être décidé lors du colloque singulier patient-médecin.

9.2. Prescrire un mélange de deux sources d'allergènes

Lorsque l'ITA est effectuée avec un mélange de deux sources d'allergènes, dans une seule préparation, il est recommandé de composer ce mélange à 50 % chacun [23]. Il ne faut pas mélanger des allergènes saisonniers et per-annuels (par exemple acariens et pollen de graminées) ou des allergènes possédant une activité protéolytique.

L'ITA aux acariens fait appel à l'association de deux espèces d'acariens *D. pteronyssinus*/*D. farinae* (50/50). L'étude SUMMIT utilisant un mélange d'acariens *D. pteronyssinus*/*D. farinae* au cours de l'ITA chez des patients atteints de rhinite allergique

a montré une relation dose-réponse vis-à-vis des marqueurs immunologiques (IgG4, facteur bloquant les IgE) et des critères de tolérance pour une dose de 300 SRU (*Standard reactivity units*). La dose la plus élevée (300 SRU par jour) a été considérée comme la dose d'entretien [48].

B. tropicalis, observé dans les régions subtropicales et tropicales, se nourrit de grains et de céréales mais doit être considéré comme un acarien domestique. Parmi les 48 espèces recensées, 13 sont présentes dans la poussière de maison [49]. L'inclusion de *B. tropicalis* au cours d'une ITA aux acariens peut se justifier dans les régions où cette espèce est présente, entraînant des symptômes cliniques pertinents. Aux États-Unis, *B. tropicalis* arrive en quatrième position parmi les acariens les plus souvent responsables d'allergies respiratoires. À Mexico City, 28 % des patients atteints de rhinite et/ou d'asthme sont sensibilisés à *B. tropicalis* et à une autre espèce de *Dermatophagoides*, tandis que 12,1 % sont sensibilisés à *B. tropicalis* seul [50]. Ces données mettent en exergue l'importance croissante de cette espèce d'acariens dont la prévalence devrait logiquement augmenter au

vu du réchauffement climatique annoncé, ailleurs que dans les régions subtropicales.

La prescription d'ITA multiples met en exergue l'importance du « facteur de dilution » : quand on mélange plusieurs allergènes, les doses d'allergènes sont réduites au prorata du nombre des composants utilisés. Il convient alors de vérifier que chaque allergène est présent à une dose ayant démontré une efficacité clinique. Par exemple, lors de la prescription d'un mélange Bouleau/Olivier à 300IR, le patient bénéficie en réalité de 150 IR de bouleau et 150 IR d'olivier.

En l'état actuel des connaissances et de l'expérience clinique, il n'est pas recommandé de s'engager dans une ITA comportant plus de 2 allergènes différents. Au demeurant, comme le montrent plusieurs études de la littérature, ces situations sont exceptionnelles, concernant moins de 10 % des patients polysensibilisés, probablement autour de 5 % [37,39].

10. Conclusions

Chez un patient poly-allergique, une double ITA, lorsqu'elle est indiquée, peut être envisagée. En pratique, celle-ci peut s'effectuer en parallèle avec deux compositions contenant chacune une source d'allergène à bonne dose ou bien à l'aide d'un mélange des deux allergènes en veillant à ce que celui-ci soit autorisé (absence d'activité protéolytique) et au facteur de dilution. Lorsqu'un mélange d'allergènes compatibles est préféré, celui-ci doit être prescrit avec un ratio de 50 % pour chacun d'entre eux.

Dans le cas précis de l'allergique aux acariens chez qui la responsabilité d'un autre allergène a également été démontrée, une double ITA éventuelle s'effectue obligatoirement à l'aide de deux préparations différentes ; en effet, les acariens domestiques ne sont pas mélangeables avec d'autres allergènes qu'eux-mêmes.

Les allergènes utilisés doivent être de haute qualité, documentés et standardisés ainsi que le recommande la World Allergy Organization [51].

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare avoir reçu dans les 3 années passées des honoraires d'expertise et/ou comme orateur pour ALK, Stallergènes, ThermoFisherScientific, Meda, Ménarini, Chiesi, AstraZeneca, Allergopharma.

Références

- [1] Dutau G. Allergie aux acariens domestiques : du diagnostic à la prise en charge. *Rev Fr Allergol* 2014;54:544–53.
- [2] Barber D, Arias J, Boquete M, Cardona V, Carrillo T, Gala G, et al. Analysis of mite allergic patients in a diverse territory by improved diagnostic tools. *Clin Exp Allergy* 2012;42(7):1129–38.
- [3] Fernández-Caldas E, Lockey RF. *Blomia tropicalis*, a mite whose time has come. *Allergy* 2004;59:11614.
- [4] Chiriac AM, Bousquet J, Demoly P. Principle of allergy diagnosis. In: O'Hehir RE, Holgate ST, Sheikh A, editors. *Middleton allergy essentials*. Elsevier; 2017. p. 117–31.

- [5] Bodtger U. Prognostic value of asymptomatic skin sensitization to aeroallergens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4(1):5–10.
- [6] Bodtger U, Poulsen LK, Malling HJ. Asymptomatic skin sensitization to birch predicts later development of birch pollen allergy in adults: a 3-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(1):149–54.
- [7] Sunyer J, Jarvis D, Pekkanen J, Chinn S, Janson C, et al. Geographic variations in the effect of atopy on asthma in the European Community Respiratory Health Study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(5):1033–9.
- [8] Klossek JM, Annesi-Maesano I, Pribil C, Didier A. Un tiers des adultes ont une rhinite allergique en France (enquête Instant). *Presse Med* 2009;38(9):1220–9.
- [9] Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, Le Guen N. L'asthme en France en 2006 : prévalence et contrôle des symptômes, questions d'économie de santé; 2008 [no 138].
- [10] Bousquet PJ, Castelli C, Daures JP, Heinrich J, Hooper R, Sunyer J, et al. Assessment of allergen sensitization in a general population-based survey (European Community Respiratory Health Survey I). *Ann Epidemiol* 2010;20(11):797–803.
- [11] Bousquet PJ, Chinn S, Janson C, Kogevinas M, Burney P, Jarvis D, et al. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy* 2007;62(3):301–9.
- [12] Didier A, Chartier A, Demonet G. Immunothérapie sublinguale : pour quel profil de patients en pratique ? Analyse intermédiaire d'ODISSEE (observatoire de l'indication, du choix de prise en charge par immunothérapie spécifique sublinguale ainsi que de l'adhésion et de l'observance au traitement chez les patients souffrant d'allergie respiratoire [rhinite et/ou conjonctivite et/ou asthme allergique]). *Rev Fr Allergol* 2010;50:426–33.
- [13] Didier A, Chartier A, Demonet G. Immunothérapie spécifique sublinguale : ODISSEE un an après. Résultats préliminaires d'ODISSEE (Observatoire de l'indication, du choix de prise en charge par Immunothérapie spécifique sublinguale ainsi que de l'adhésion et de l'observance au traitement chez les patients souffrant d'allergie respiratoire–rhinite et/ou conjonctivite et/ou asthme allergique). *Rev Fr Allergol* 2011;51(5):476–84.
- [14] 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;3(6):843–55.
- [15] Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques. <http://www.has-sante.fr> [consulté le 6 décembre 2016].
- [16] Batard T, Baron-Bodo V, Martelet A, Le Mignon M, Lemoine P, et al. Patterns of IgE sensitization in house dust mite-allergic patients: implications for allergen immunotherapy. *Allergy* 2016;71(2):220–9.
- [17] Barber D, Arias J, Boquete M, Cardona V, Carrillo T, et al. Analysis of mite allergic patients in a diverse territory by improved diagnostic tools. *Clin Exp Allergy* 2012;42(7):1129–38.
- [18] Custovic A, Sonntag HJ, Buchan IE, Belgrave D, Simpson A, Prosperi MC. Evolution pathways of IgE responses to grass and mite allergens throughout childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2001;136(6):1645–52.
- [19] Banerjee S, Resch Y, Chen KW, Swoboda I, Focke-Tejkl M, et al. Der p 11 is a major allergen for house dust mite-allergic patients suffering from atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2015;135(1):102–9.
- [20] Simpson A, Lazic N, Belgrave DC, Johnson P, Bishop C, Mills C, et al. Patterns of IgE responses to multiple allergen components and clinical symptoms at age 11 years. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(5):1224–31.
- [21] Custovic A, Sonntag HJ, Buchan IE, Belgrave D, Simpson A, Prosperi MC. Evolution pathways of IgE responses to grass and mite allergens throughout childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(6):1645–52.
- [22] Wisniewski JA, Agrawal R, Minnicozzi S, Xin W, Patrie J, et al. Sensitization to food and inhalant allergens in relation to age and wheeze among children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2013;43(10):1160–70.
- [23] Demoly P, Passalacqua G, Pfaar O, Sastre J, Wahn U. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based approach. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:2.
- [24] Zuberbier T, Bachert C, Bousquet J, Passalacqua G, Canonica W, et al. GA2LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010;65(12):1525–30.

- [25] Speyer-Olette C, Rolland C, Vervloet D. Conseillère en environnement intérieur. Bilan et suivi de cinq années d'exercice. *Rev Fr Allergol* 2009;49(8):577–81.
- [26] Charpin D, Baden R, Bex V, Bladt S, Charpin-Kadouch S, et al. Environmental home inspection services in Western Europe. *Environ Health Prev Med* 2011;16(2):73–9.
- [27] Hejl C, Wurtzen PA, Kleine-Tebbe J, Johansen N, Broge L, Ipsen H. Phleum pratense alone is sufficient for allergen-specific immunotherapy against allergy to Pooideae grass pollens. *Clin Exp Allergy* 2009;39(5):752–9.
- [28] Bokanovic D, Aberer W, Hemmer W, Heinemann A, Komericki P, et al. Determination of sIgE to rPhl p 1 is sufficient to diagnose grass pollen allergy. *Allergy* 2013;68(11):1403–9.
- [29] Bush RK, Prochnau JJ. Alternaria-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(2):227–34.
- [30] Twaroch TE, Curin M, Valenta R, Swoboda I. Mold allergens in respiratory allergy: from structure to therapy. *Ann Asthma Immunol Res* 2015;7(3):205–20.
- [31] Agarwal R. Severe asthma with fungal sensitization. *Curr Allergy Asthma Res* 2011;11(5):403–13.
- [32] Rancé F, Juchet A, Brémont F, Dutau G. Répartition des sensibilisations dans l'asthme de l'enfant et corrélations avec les données cliniques et fonctionnelles. *Rev Fr Allergol* 1996;36(2):160–6.
- [33] Trébuchon FG, David M, Demoly P. Medical management and sublingual immunotherapy practice in patients with house dust mite-induced respiratory allergy: a retrospective, observational study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012;25(1):193–206.
- [34] Ciprandi G, Alesina R, Ariano R, Aurnia P, Borrelli P, et al. Characteristics of patients with allergic polysensitization: the POLISMAIL study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2008;40(3):77–83.
- [35] Gayraud J, Refabert L, Chartier A. Modalités et motivations dans la prise en charge par immunothérapie spécifique d'une allergie aux acariens. Conséquences de la présence d'un asthme associé. *Enquête observationnelle AdArA. Rev Fr Allergol* 2013;53(5):458–67.
- [36] Dutau G. Les allergies de l'automne. *Lett ORL* 2006;306–307:6–10.
- [37] Ciprandi G, Cadario G, Valle C, Ridolo E, Verini M, Di Gioacchino M, et al. Sublingual immunotherapy in polysensitized patients: effect on quality of life. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20(4):274–9.
- [38] Ciprandi G, Cadario G, Di Gioacchino M, Gangemi S, Minelli M, et al. Sublingual immunotherapy in polysensitized allergic patients with rhinitis and/or asthma: allergist choices and treatment efficacy. *J Biol Regul Homeost Agents* 2009;23(3):165–71.
- [39] Ciprandi G, Cadario G, Di Gioacchino GM, Gangemi S, Gasparini A, et al. Sublingual immunotherapy in children with allergic polysensitization. *Allergy Asthma Proc* 2010;31(3):227–31.
- [40] Demoly P, Emminger W, Rehm D, Backer V, Tommerup L, Kleine-Tebbe J. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: results from a randomized double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(2):444–51.
- [41] Bergmann KC, Demoly P, Worm M, Fokkens WJ, Carrillo T, Tabar AI, et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(6):1608–14.
- [42] Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31(9):1392–7.
- [43] Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daurés JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *Allergy Clin Immunol* 1997;99(4):450–3.
- [44] Purrello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001;31(8):1295–302.
- [45] Pifferi M, Baldini G, Marrazzini G, Baldini M, Ragazzo V, Pietrobelli A, et al. Benefits of immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract in asthmatic children: a three-year prospective study. *Allergy* 2002;57(9):785–90.
- [46] Galera C, Demoly P. Stratégies thérapeutiques dans l'allergie aux acariens. *Rev Fr Allergol* 2013;53(Suppl. 1):S59–64.
- [47] Frati F, Ridolo E, Fuiano N, Barberi S, Dell'Albani I, Landi M, et al. Safety of sublingual immunotherapy in children. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(7):947–53.
- [48] Didier A, Campo P, Moreno F, Durand-Perdriel F, Marin A, Chartier A. Dose-dependent immunological responses after a 6-month course of sublingual house dust mite immunotherapy in patients with allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;168(3):182–92.
- [49] Pauli G, Bessot JC. Les acariens : biologie écologie et actualités des allergènes moléculaires. *Rec Fr Allergol* 2013;53(Suppl. 1):S45–58.
- [50] Martínez Jiménez NE, Aguilar Angeles D, Rojas Ramos E. Sensitization to *Blomia tropicalis* and *Dermatophagoides pteronyssinus*, *farinae* and *siboney* prevalence in patients with rhinitis, allergic asthma, or both, in a population of a metropolitan area of Mexico City. *Rev Alerg Mex* 2010;57(1):3–10.
- [51] Bachert C, Larché M, Bonini S, Canonica GW, Kündig T, Larenas-Linnemann D, et al. Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation – a WAO statement. *World Allergy Organ J* 2015;8:2.