

Revue
des **Maladies**

Respiratoires

Organe Officiel de la Société de Pneumologie de Langue Française

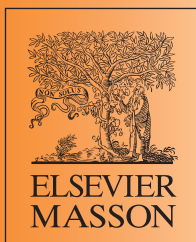
Références

Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur « Asthme et Allergie »

Conférence d'experts - textes longs
Coordination : I. Tillie-Leblond

636109

Publication périodique mensuelle



Indexée dans :
Medline (Index Medicus)
Embase (Excerpta Medica)
SCI Search
Pascal (INIST/CNRS)
Current Contents/Clinical Medicine

octobre
Vol 24 **2007**
Cahier 3

n° **8**

Éditions Masson

62, rue Camille-Desmoulins,
92442 Issy-les-Moulineaux Cedex.
Pascal Léger
Tél. : +33 (0)1 71 16 54 12
Télécopie : +33 (0)1 71 16 51 84
p.leger@elsevier.com
Serveur : <http://www.masson.fr>

Régie publicitaire

Frédérique Baudoin
Tél. : +33 (0)1 71 16 51 03
Télécopie : +33 (0)1 71 16 51 64
f.baudoin@elsevier.com

Abonnements

Adresser commande et paiement à Elsevier Masson SAS,
Service Abonnements, 62, rue Camille-Desmoulins
92442 Issy-les-Moulineaux cedex. Paiement par chèque,
carte de crédit (CB, Mastercard, Eurocard ou Visa :
indiquer le n°, la date d'expiration de la carte,
le cryptogramme et signer) ou par virement :
CCF (AGEI) n° 30056 00024 00242223774 20.
Tél. : +33(0)1 71 16 55 99
Télécopie : +33(0)1 71 16 55 77
infos@masson.fr
2007 : 10 numéros

Abonnements institutionnels

France (+ Monaco et Andorre) : 240 €
Voir tarifs complets au 33(0)1 71 16 55 99
Les membres de la Société de Pneumologie de Langue
Française bénéficient de conditions préférentielles
d'abonnement ; se renseigner auprès de la SPLF.
L'abonnement à la Revue des Maladies Respiratoires
permet un accès gratuit à la version en ligne de la revue
à l'adresse suivante : www.splf.org (pour les abonnés
membres de la SPLF) ou www.masson.fr/rmr
(pour les autres abonnés).

Les abonnements sont mis en service dans un délai
maximum de quatre semaines après réception
de la commande et du règlement. Ils démarrent
du premier numéro de l'année. Les réclamations pour
les numéros non reçus doivent parvenir chez Masson
dans un délai maximum de six mois. Les numéros
et volumes des années antérieures (jusqu'à épuisement
du stock) peuvent être commandés à la même adresse.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale
ou partielle faite sans l'autorisation de l'éditeur des pages
publiées dans le présent ouvrage, par quelque procédé
que ce soit, est illicite et constitue une contrefaçon.
Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions
strictement réservées à l'usage privé du copiste
et non destinées à une utilisation collective et,
d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère
scientifique ou d'information de l'oeuvre dans laquelle
elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2
du Code de la Propriété intellectuelle).

Des photocopies payantes peuvent être réalisées
sous réserve de l'accord de l'éditeur. S'adresser au :
Centre Français d'exploitation du droit de copie,
20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris, France.
La Revue des Maladies Respiratoires est éditée
par Elsevier Masson SAS, SAS au capital de 675 376 euros,
RCS Nanterre 542.037.031.

Siège : 62, rue Camille Desmoulins,
92442 Issy-les-Moulineaux Cedex .
Président : Daniel Rodriguez
Actionnaire unique : Elsevier Holding France SAS.
Création graphique : Pierre Finot
Directeur de la Publication : P. Godard
© 2007 SPLF. Édité par Elsevier Masson SAS.

Tous droits réservés
Publication périodique bimestrielle
Commission paritaire no 0307 T 81445
Dépôt légal : à parution
Composition : Estela Ranchy
Imprimé par Technic Imprim, Les Ulis (91).
4ème trimestre 2007.

Rédacteur en chef

J.C. Meurice (Poitiers)

Rédacteur en chef associé

N. Roche (Paris)

Rédacteurs adjoints

J.M. Brechot (Bobigny), A. Chaouat (Strasbourg), P. Diot (Tours),
A.T. Dinh-Xuan (Paris), M. Murris-Espin (Toulouse), H. Nunes (Bobigny),
P. Carré (Carcassonne), A. Bergeron (Paris), F.X. Blanc (Paris, Kremlin Bicêtre),
F. Barlési (Marseille), C. Raheison (Bordeaux), G. Zalcmán (Caen),
E. Marchand (Mont-Godinne, Belgique), F. Trémolière (Mantes-la-Jolie)

Consultant pour la pneumopédiatrie

J. De Blic (Paris)

Consultants pour la méthodologie et les biostatistiques

C. Chouaid (Paris), A. Vergnenègre (Limoges)

Consultant pour l'imagerie

G. Ferretti (Grenoble)

Consultant pour la réanimation respiratoire

E. L'Her (Brest)

Consultants pour la pathologie respiratoire professionnelle

J.C. Dalphin (Besançon), J.C. Pairon (Créteil)

Consultant pour la physiologie respiratoire

R.S. Sergysels (Bruxelles, Belgique)

Consultants pour l'anatomie pathologique

M. Kambouchner (Bobigny), S. Camilleri-Broët (Paris)

Traducteurs

A.W. Matthews, N. Hopkinson

Adresser tout ce qui concerne la Revue au Rédacteur en chef,
Secrétariat de la Revue des Maladies Respiratoires,
66, boulevard Saint-Michel, 75006 Paris, France.
Tél.-: +33(0)1 46 34 03 87
Télécopie : +33(0)1 46 34 58 27

Adresse électronique : RevMalRespir@splf.org

Présentation et compléments électroniques : www.splf.org/rmr/

Site d'accès à la soumission électronique : <http://rmr.fontismedia.com/rmr>

Société de pneumologie de langue française

Siège social : 66, boulevard Saint-Michel, 75006 Paris.

Tél.-: +33(0)1 46 34 03 87

Télécopie : +33 (0)1 46 34 58 27

Adresse électronique : splf@splf.org

Conseil d'administration

Membres élus :

P. Godard (Président),
E. Lemarié (Vice-Président),
F. Blanchon (Vice-Président),
D. Piperno (Vice-Président),
F. Bonnaud, P. Camus, J.M. Chavaillon,
B. Delclaux, A. Didier, M. Grivaux, D. Israel Biet,
G. Khayat, J. Lacroix, E. Lemarié, C. Leroyer,
J.M. Marcos, F. Martin, D. Muller, E. Orvoen Frija,
J. Le Trent, B. Pigearias, Y. Rogeaux, S. Salmeron,
J.P. Sculier, B. Stach, D. Valeyre

Secrétaires généraux :

E. Biron (Communication)
P. Carré (Formation Médicale)
A. Didier (Conseil Scientifique)
P. L'Her (Relations Internationales)

Trésorier :

H. Barbieux

Rédacteur en Chef

de la Revue des Maladies Respiratoires :

J.C. Meurice

Rédacteur en Chef d'Info-Respiration

D. Baud

Rédacteur en Chef du Site Internet www.splf.org

C. Pison

Membres de droit :

G. Huchon (CNMR),
J.F. Muir (ANTADIR)

Bureau de la société

H. Barbieux, D. Baud, E. Biron, P. Carré, A. Didier,
P. Godard, J.P. Grignet, P. L'Her, E. Lemarié,
J.C. Meurice, J.P. Orlando, C. Pison

Conseil scientifique de la société

J. Cadranel, F. Chabot, V. Cottin, B. Crestani, A. Cuvelier,
B. Delclaux, A. Didier, M. Hayot, M. Humbert, N. Just,
R. Kessler, E. Marchand, C. Marguet, M. Miguères,
T. Perez, M. Reynaud Gaubert, B. Stach, P. Terrioux,
I. Tillie Leblond, V. Westeel

Textes longs des Recommandations Asthme et Allergie

Conférence d'experts SPLF 2007

Editorial

Introduction pour le texte long de la conférence d'experts de la Société de pneumologie de langue française (SPLF),

en partenariat avec la SFAIC, la SFMT et l'association « asthme-allergie »

I. Tillie-Leblond, P. Godard

Question 1 : quelle est la place de l'allergie dans l'expression clinique de l'asthme ?

J.-P. Orlando (Aubagne), S. Salmeron (Paris), A. Magnan (Marseille), P. Chanez (Montpellier), C. Delacourt (Créteil)

1. Quelle est la place de l'allergie dans la survenue des symptômes et des exacerbations ?
2. Y-a-t-il un lien entre allergie et sévérité de l'asthme ? (y compris évolution vers un TVO fixé.)

Question 2 : quand et comment faire une enquête allergologique ?

G. Pauli (Strasbourg), P. Scheinmann (Paris), J.-M. Tunon De Lara (Pessac), P. Demoly (Montpellier), A.-B. Tonnel (Lille)

1. Faut-il faire une enquête allergologique chez tout asthmatique ?
2. Quels sont les allergènes à tester ?
3. Quelle est la place des prick-tests dans le diagnostic de l'allergie chez l'asthmatique ?
4. Quelle est la place des examens biologiques sériques dans le diagnostic de l'allergie ?

Question 3 : l'asthme représente-t-il un facteur de risque de l'anaphylaxie ?

D. Vervloet (Marseille), F. Rance (Toulouse), J. Birnbaum (Marseille), O. Clement (Paris)

1. L'asthme allergique est-t-il un facteur de risque d'allergie aux curares ?
2. L'asthme allergique est-t-il un facteur de risque d'accident vaccinal ?
3. L'asthme allergique est-t-il un facteur de risque d'allergie aux pénicillines ?
4. L'asthme allergique est-t-il un facteur de risque d'allergie aux hyménoptères ?
5. L'asthme allergique est-il un facteur de risque d'allergie à l'iode ?
6. Y a-t-il des asthmatiques allergiques à risque accru de choc anaphylactique ? (aliments)

Question 4. Quelle est la place de l'examen clinique chez l'asthmatique allergique ?

B. Wallaert (Lille), S. Kouzan (Béthune), C. Leroyer (Brest), C. Delacourt (Créteil), A.-B. Roguedas (Brest)

1. Faut-il interroger systématiquement un asthmatique allergique sur l'existence de symptômes ORL ?
2. Quel interrogatoire ORL type peut-on proposer à un asthmatique allergique ?
3. Faut-il pratiquer un examen ORL systématique chez un asthmatique allergique ?
4. Quel examen ORL pratiquer chez un asthmatique allergique ?
5. Faut-il interroger systématiquement un asthmatique allergique sur l'existence de symptômes cutanés ?
6. Quelle approche clinique proposer à un asthmatique allergique pour identifier une dermatite atopique ?

Question 5 : Existe-t-il des traitements spécifiques pour l'asthmatique allergique ?

A. Didier (Toulouse), F. De Blay (Strasbourg), L. Tetu (Toulouse), J.-C. Dubus (Marseille), A. Grimfeld (Paris), J. Just (Paris), P. Demoly (Montpellier), C. Dubus (Marseille)

1. Quelle est la place de l'immunothérapie spécifique chez l'asthmatique allergique ?
2. Quelle est la place des anticorps anti-IgE dans le traitement de l'asthme allergique ?
3. Quelle est la place de l'éviction allergénique dans le traitement de l'asthme allergique ?

Question 6 : Quelles sont les interactions entre l'asthme allergique et l'environnement professionnel ?

J. Ameille (Garches), D. Choudat (Paris), J.-C. Pairon (Créteil), G. Pauli (Strasbourg), A. Perdrix (Grenoble), O. Vandenplas (Yvoir)

1. Quel est le poids des facteurs professionnels dans l'asthme ?
2. Comment diagnostiquer l'origine professionnelle d'un asthme ?
3. Quelles sont les spécificités de la prise en charge de l'asthme professionnel ?

Conférence d'experts SPLF 2007 Asthme et Allergie

Introduction pour le texte long de la conférence d'experts de la Société de pneumologie de langue française (SPLF),

I. Tillie-Leblond¹, P. Godard²

En partenariat avec la SFAIC, la SFMT et l'association « asthme-allergie »

Le plan Asthme publié par le ministère français de la Santé en 2002, les recommandations éditées par l'ANAES sur l'éducation thérapeutique puis le suivi de l'asthmatique, l'inscription de cette maladie dans la Loi de santé publique ont été des faits marquants au cours de ces dernières années. La communauté médicale, pneumologique en particulier, a montré son implication dans la prise en charge de ce problème de santé publique. Mais l'allergie n'était pas assez prise en compte, alors même que la part lui étant attribuable est d'environ 50 à 60 %.

La prévalence de l'asthme et des allergies a augmenté au cours des vingt dernières années dans la plupart des pays dits développés [1, 2]. Elle évolue de façon variée en fonction des pays et de l'âge : l'augmentation de la prévalence des allergies est plus fréquente chez les enfants de 6-7 ans, notamment celles de la rhinite et de l'eczéma [3]. La prévalence de l'asthme semble avoir atteint un plateau dans certains pays nordiques ou avoir baissé chez les 13-14 ans (pays anglo-saxons) [3]. Les raisons en sont multiples, globalement attribuées à un changement de mode de vie. L'asthme est la conséquence d'une interaction entre une prédisposition génétique et l'environnement, où l'on retrouve les allergènes [4] mais aussi le tabac.

Les relations entre allergie et asthme sont complexes. Ont été discutés au cours de cette conférence les différents points essentiels auxquels sont confrontés, en pratique courante, les médecins en charge de patients asthmatiques. Les facteurs de risque, les méthodes d'exploration chez le petit enfant et l'adulte et les traitements spécifiques sont en effet des points essentiels à évaluer pour une pathologie fréquente à laquelle est confronté un nombre important de médecins. L'éventail des experts est large, représentant la pneumologie (Société de pneumologie de langue française), le monde du travail (Société française de médecine du travail), la pathologie allergique (Société française d'allergologie et d'immunologie clinique), les malades avec l'association « Asthme & Allergie », des médecins provenant de la médecine générale, des hôpitaux généraux, du privé et de CHU en France.

¹Service de pneumologie et d'immuno-allergologie, Hôpital Albert-Calmette, CHRU de Lille, Lille.

²Service de pneumologie, CHU Hôpital Arnaud-de-Villeneuve, Montpellier.

Les recommandations proposées ont pour buts d'aider les praticiens à discerner ce qui est démontré de ce qui reste à prouver et/ou évaluer, concernant les différentes modalités d'exploration ou de traitement de l'asthme allergique.

Références

- 1 Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, Daures JP. The public health implications of asthma. *Bull World Health Organ* 2005 ; 83 : 548-54.
- 2 Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms : the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998 ; 12 : 315-35.
- 3 Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H ; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood : ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006 ; 368 : 733-43.
- 4 Hoffjan S, Nicolae D, Ober C. Association studies for asthma and atopic diseases : a comprehensive review of the literature. *Respir Res* 2003 ; 4 : 14.

Recommandations de la SPLF sur Asthme et Allergie

Conférence d'experts-Texte long

Comité d'organisation :

Pr Jacques Ameille : pneumologue, médecin du travail, Garches, France
Pr Alain Didier : pneumologue, allergologue, Toulouse, France
Pr Antoine Magnan : pneumologue, allergologue, Marseille, France
Pr Gabrielle Pauli : pneumologue, allergologue, Strasbourg, France
Pr Daniel Vervloet : pneumologue, allergologue, Marseille, France
Pr Benoît Wallaert, pneumologue, allergologue, Lille, France

Président :

Pr Philippe Godard (et président de la SPLF) : pneumologue, Montpellier, France

Secrétariat :

Mme Fabienne Duguet : secrétaire de la SPLF, Paris, France

Coordonnateur :

Pr Isabelle Tillie-Leblond : pneumologue, allergologue, Lille, France

Bibliographie

Mme Camille Dumont : conservateur responsable des bibliothèques de Santé, faculté de Médecine, Université de Lille, France

Experts :

Dr Joëlle Birnbaum : pneumologue et allergologue, Marseille, France
Dr Pascal Chanez : pneumologue, Montpellier, France
Pr Dominique Choudat : pneumologue et médecin du travail, Paris, France
Pr Olivier Clément : radiologue, Paris, France
Pr Frédéric de Blay : pneumologue, Strasbourg, France
Pr Christophe Delacourt : pédiatre, France
Pr Pascal Demoly : pneumologue et allergologue, Montpellier, France
Pr Jean-Christophe Dubus : pneumopédiatre, Marseille, France
Pr Alain Grimfeld : pneumopédiatre, allergologue, Paris, France
Pr Dominique Huas : médecin généraliste, Paris, France

Pr Jocelyne Just : pneumopédiatre, allergologue, Paris, France
Dr Serge Kouzan : pneumologue, Béthune, France
Pr Christophe Leroyer : pneumologue, Brest, France
Dr Jean-Pierre Orlando : pneumologue, Aubagne, France
Pr Jean-Claude Paireon : médecin du travail, Créteil, France
Dr Alain Perdrix : pneumologue, médecin du travail, Grenoble, France
Dr Fabienne Rancé : pédiatre, allergologue, Toulouse, France
Dr Anne-Marie Roguedas : dermatologue, Brest, France
Dr Sergio Salméron : pneumologue, Paris, France
Pr Pierre Scheinmann : pneumopédiatre, allergologue, Paris, France
Dr Laurent Tétu : pneumologue, Toulouse, France
Pr André-Bernard Tonnel : pneumologue, allergologue, Lille, France
Pr Manuel Tunon de Lara : pneumologue, Bordeaux, France
Pr Olivier Vandenplas : pneumologue, Yvoir, Belgique
Pr Alain Vergnenègre : pneumologue, méthodologiste, Limoges, France

Comité de relecture :

Dr Jean-Michel Boidin : médecin généraliste, Roubaix
Dr Jean-Luc Bouchereau : allergologue, Cholet
Dr Daniel Caillot : allergologue, Eaubonne
Dr Agnès Cheynel : allergologue, Chambéry
Dr Lucile Courvoisier : allergologue, Oullins
Dr Jamel Dakhil : pneumologue, allergologue, Pamiers
Dr Antoine Deschildre : pneumopédiatre, allergologue, Lille
Dr Jean-Marc Devoisins : allergologue, Cholet
Dr James Le Sellin : allergologue, Angers
Dr Yves Maria : pneumologue, allergologue, Annecy
Dr Jean-Pierre Martin : médecin généraliste, Wattrelos
Dr Christine Pasquet Noualhaguet : allergologue, Bois-d'Arcy
Dr Jean-Marc Rame : allergologue, Besançon
Dr Florence Trébuchon : allergologue, Montpellier
Dr François Touraine : allergologue, Limoges
Dr Henry Viniaker : interniste, allergologue, Vitry-le-François

Préambule

Le comité d'organisation, au cours de la première réunion, a identifié six questions à aborder lors de la conférence. Un groupe de travail a été constitué afin d'apporter des réponses à chacune d'elles, et de proposer des recommandations. Les animateurs de chaque groupe se sont entourés d'un groupe d'experts. La bibliographie a été rassemblée par C. Dumont, conservateur responsable des bibliothèques de Santé à la faculté de Médecine de Lille, avec une revue exhaustive de la littérature. Pour chaque question, les animateurs et les experts ont rédigé des textes longs, qui sont ici publiés.

À l'issue de ce travail, le comité d'organisation et les experts ont proposé une première version de recommandations, qui ont fait l'objet d'un vote par l'ensemble des experts. Ce vote avait trois niveaux de réponse : tout à fait d'accord, pas tout à fait d'accord, en total désaccord. Les recommandations consensuelles (soit ayant plus de 85 % « tout à fait d'accord » et moins de 10 % de « total désaccord ») ont été retenues d'emblée. Dans les autres cas, les recommandations sans consensus ont été rediscutées en réunion plénière avec tous les experts et à nouveau soumises au vote.

Le texte court avec recommandations a été relu et validé par le comité de lecture et par les animateurs. Ce texte court avec recommandations a fait l'objet d'une publication anticipée sur le site de la Revue des Maladies Respiratoires, pour permettre au public de la séance de février 2008, à Lyon, lors du 11e Congrès de pneumologie de langue française de préparer ses remarques.

Le niveau de recommandation retenu est celui proposé par la Haute Autorité de Santé, avec 3 grades (A, B, C) :

Grade A : recommandation fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1). Essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, méta-analyse d'essais randomisés, analyse de décision fondée sur des études bien menées ; exceptionnellement, un grade A a été attribué par les experts à une recommandation reposant sur des preuves scientifiques moindres mais correspondant à un « message fort » délivré par la conférence d'experts.

Grade B : recommandation fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2) ; par exemple, essais comparatifs randomisés de faible puissance, méta-analyse de méthodologie critiquable, études comparatives non randomisées mais bien menées, étude de cohorte.

Grade C : recommandation fondée sur des études de moindre niveau de preuve ; par exemple, cas-témoins (niveau de preuve 3), séries de cas (niveau de preuve 4).

En l'absence de précision, les recommandations proposées reposent sur un accord professionnel au sein du groupe de travail et du groupe de lecture (avis d'experts).

Les textes longs sont présentés successivement, question 1 à 6, suivis à la fin de chaque question par la bibliographie référencée dans le texte.

Quelle est la place de l'allergie dans l'expression clinique de l'asthme ?

J.-P. Orlando¹, S. Salmeron², A. Magnan³, P. Chanez⁴, C. Delacourt⁵

La maladie asthmatique résulte d'une inflammation chronique des bronches, entraînant des symptômes respiratoires à type de toux et de dyspnée, dont une des caractéristiques essentielles est leur réversibilité spontanée ou sous l'effet du traitement. Le patient souffrant d'asthme oscille entre un état asymptomatique et un état symptomatique. Selon la sévérité de l'asthme, l'importance des symptômes, l'altération de la fonction respiratoire et la difficulté à traiter et prévenir, ces symptômes sont variables. La question posée ici est d'évaluer la responsabilité de l'allergie dans la survenue des troubles respiratoires et dans la sévérité de l'asthme. Il ne s'agira donc pas de discuter la relation entre l'allergie et l'émergence clinique de l'asthme.

La question est déclinée en deux grands chapitres, recouvrant successivement les notions classiques de contrôle et de sévérité. La première partie concerne les relations entre allergie, symptômes d'asthme et exacerbations, et la seconde les relations entre allergie et sévérité. Pour chacune de ces deux parties, on a distingué ce qui relève de la sensibilisation et ce qui relève de l'exposition aux allergènes.

1. Quelle est la place de l'allergie dans la survenue des symptômes et des exacerbations ?

Le but des études consacrées à cette question a été de savoir si les individus asthmatiques atopiques, ayant une sensibilisation au moins à un aéro-allergène avaient plus de symptômes d'asthme ou d'exacerbations que les sujets asthmatiques non allergiques. La sensibilisation aux pneumallergènes est définie soit par la positivité d'un test cutané (skin prick-test) (SPT), soit par un taux d'IgE spécifiques supérieur à 0,35 kU/l. Cependant certaines études ont considéré l'atopie dans un sens plus large, en prenant en compte les IgE totales ou l'éosinophilie sanguine. Nous envisagerons d'abord la relation entre sensibilisation et symptômes d'asthme

¹Service de Pneumologie de l'hôpital d'Aubagne, Aubagne.

²Service de pneumologie, Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph, Paris.

³Département des Maladies Respiratoires, Hôpital Sainte Marguerite, Marseille.

⁴CHU Hôpital Arnaud-de-Villeneuve, Montpellier

⁵Centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil

1.1. Relations entre sensibilisation et asthme (tableau I)

La liaison entre sensibilisation et risque d'asthme est clairement démontrée, et nous citerons seulement certaines des études pertinentes dans cette approche. Ainsi parmi 263 garçons et 277 filles issus de la fameuse cohorte de Tucson, Sherill et coll. [1] ont suivi l'évolution du taux d'IgE totales et des tests cutanés à l'âge de 1, 6 et 11 ans, et ont montré que les enfants ayant un wheezing persistant avaient une sensibilisation précoce et des taux d'IgE totales élevés à tous les âges. De la même façon, Guilbert et coll. [2], chez 285 enfants issus de la même cohorte, ont montré que les sensibilisations cutanées, les IgE totales et l'éosinophilie sanguine étaient liées aux symptômes d'asthme (nombre d'hospitalisations, utilisation de salbutamol inhalé, réveils nocturnes) et au risque d'asthme persistant. Simpson et coll. [3] ont montré le

lien entre l'élévation des taux d'IgE spécifiques et la présence d'asthme chez 521 enfants suivis entre l'âge de 3 et 5ans. En particulier, la sensibilisation aux allergènes d'acariens, de chats et de chiens est associée à la présence d'asthme persistant (OR à 1,28). Des études plus anciennes ont montré que le risque d'asthme était augmenté chez les rhinitiques, d'autant plus qu'ils étaient atopiques [4], qu'ils étaient sensibilisés aux allergènes domestiques (acariens, chats, blattes, moisissures) [5], et que les sensibilisations étaient nombreuses [6]. Enfin parmi les asthmatiques, l'atopie est présente dans 70 % des cas, mais la sensibilisation limitée aux pollens est rare [7].

Ainsi l'atopie, au sens de sensibilisation aux allergènes de l'environnement est un facteur de risque d'asthme et de survenue de symptômes chez l'asthmatique, d'autant plus clairement que la sensibilisation concerne les allergènes domestiques.

Tableau I.

Relations entre sensibilisation aux allergènes, symptômes, exacerbation ou sévérité de l'asthme. + = il existe une relation ; - = il n'y a pas de relation.

Étude	Symptômes	Exacerbation	Sévérité	Enfants	Atopie	Moisissures	Acariens	Blattes	Chats	Chiens	Pollens
Sherill [1]	X			X	+						
Guilbert [2]	X	X		X	+						
Simpson [3]	X		X	X			+		+	+	
Black [8]		X				+					
Al Moussawi [9]		X				+			+	+	
Zuriek [10]		X	X		-	+	+		-		-
Lewis [11]		X						+	+		
Gruchalla [12]		X						+			
Gehring [13]		X		X			+		+		
Siroux [14]		X	X		-	-	-		-		
Choi [20]			X								
Caroll [21]			X	X	+						
Nelson [22]			X	X	-						
Tunnicliffe [23]			X				+		+	+	

1. 2. Relations entre sensibilisation et exacerbations (tableau I)

Une exacerbation est définie comme un épisode de dégradation progressive, sur quelques jours, de l'état clinique respiratoire avec augmentation des symptômes (dyspnée, toux), et des paramètres fonctionnels d'obstruction bronchique. Une exacerbation est dite grave quand elle nécessite une corticothérapie par voie systémique ou si le débit expiratoire de pointe (DEP) a chuté de plus de 30 % au dessous des valeurs initiales pendant 2 jours successifs. Cependant, les recommandations internationales ne s'accordent pas actuellement sur une définition stricte des exacerbations, de sorte que selon les études cliniques, les critères retenus ne sont pas forcément les mêmes : augmentation du score de symptômes, consultation non programmée, consultation dans un service d'urgences, hospitalisation, diminution du DEP de plus de 30 % par rapport au meilleur DEP, augmentation d'utilisation des traitements de secours, diminution de leur efficacité, recours à une corticothérapie orale... L'analyse de la littérature doit tenir compte de ces disparités. En ce qui concerne spécifiquement les relations entre sensibilisation et exacerbation, plusieurs études sont toutefois contributives.

Plusieurs études mettent en évidence une relation nette entre sensibilisation aux moisissures et risque d'exacerbation. Black et coll. [8] ont réalisé des tests cutanés chez 137 patients âgés de 18 à 50 ans, répartis en 3 groupes : Groupe 1 : 37 patients pris en charge en soins intensifs pour une exacerbation ; Groupe 2 : 50 patients pris en charge aux urgences pour une exacerbation ; Groupe 3 : 50 patients n'ayant jamais eu recours à un traitement d'urgence ou aux urgences pour une exacerbation. L'étude a montré que 54,1 % des patients du groupe 1 avaient un SPT positif pour au moins 1 moisissure (*alternaria*, *cladosporium*, *epicoccum*, *helminthosporium*) contre seulement 30 % dans les groupes 2 et 3. En revanche les SPT spécifiques des acariens, du chat, des pollens, n'ont pas révélé de différence significative entre les 3 groupes. Cette prééminence du rôle des moisissures est probablement aussi à mettre en relation avec l'exposition relative à certains allergènes par rapport à d'autres. Ainsi Al-Mousawi et coll. [9] ont confirmé le lien entre sensibilisation et exacerbation d'asthme, selon le degré d'exposition, notamment en ce qui concerne les moisissures. Cette étude concernait 160 enfants âgés de 9 à 16 ans vivant au Koweït, où la concentration en allergène de chat est inférieure à celle trouvée en Occident, même dans les maisons abritant un chat, du fait de conditions atmosphériques différentes. L'étude a montré que le risque de sensibilisation aux allergènes de chat et le risque d'exacerbation était plus élevé chez les détenteurs de chat. Le résultat le plus significatif concernait toutefois le risque d'exacerbation chez les patients sensibilisés à *Alternaria* (OR = 11,13). Zurick et coll. [10] ont inclus 1 132 patients âgés de 20 à 44 ans, répartis en 3 groupes de sévérité différente, avec en

conséquence une quantité différente d'exacerbations lors des 12 derniers mois : 70 % des 584 patients du groupe le moins sévère avaient un nombre d'exacerbations inférieur à 2 tandis que 70 % des 235 patients du groupe le plus sévère avaient un nombre d'exacerbations supérieur à 6. La sensibilisation des patients aux moisissures (*alternaria* et *cladosporium*) et aux acariens était significativement plus élevée pour les patients du groupe 3 (OR à 2,16 et 1,48 respectivement). En revanche, il n'y a pas dans cette étude de différence significative entre les groupes pour la sensibilisation aux pollens et au chat. Ainsi dans cette étude réalisée dans le cadre de l'ECRHS (European Community Respiratory Health Survey), non seulement la sensibilisation aux moisissures mais aussi celle aux acariens sont en cause. Dans une autre étude [11], les taux d'allergènes de blattes, d'acariens, de chats ont été mesurés à domicile dans un groupe de 458 femmes. Les femmes sensibilisées et exposées aux blattes avaient une augmentation de visites en urgence (OR à 6,8) par rapport aux femmes non sensibilisées. Parallèlement, les femmes sensibilisées et exposées aux chats avaient une augmentation de la morbidité globale de l'asthme (incluant tous les critères cliniques) avec un OR à 5,4, par rapport aux femmes non sensibilisées. L'importance de la sensibilisation aux blattes dans la survenue des exacerbations a été montrée également par Gruchalla et coll. [12]. L'étude a concerné 937 enfants dont 69 % étaient sensibilisés aux blattes, 62 % aux acariens et 50 % aux moisissures, suivis pendant 2 ans. Le risque relatif d'hospitalisations était de 1,54, et celui de visites imprévues de 1,27 chez les sujets sensibilisés aux blattes. Gehring [13] a montré chez 405 patients âgés de 25 à 50 ans qu'un taux d'allergène Der f 1 supérieur à 10 µg/g et à Fel d 1 supérieur à 8 µg/g de poussière est un facteur de risque d'exacerbations chez les sujets sensibilisés (OR = 7,94 et 4,65 respectivement). De façon inattendue, le risque d'exacerbation chez les sujets exposés non sensibilisés reste significativement supérieur à celui des sujets non exposés (OR = 1,69 et 2,22 respectivement). Une seule étude s'inscrit en faux dans cette relation entre sensibilisation et exacerbation : V. Siroux [14] a étudié une population de 216 enfants asthmatiques âgés de moins de 16 ans. L'asthme a été caractérisé par des scores de sévérité, et le nombre d'hospitalisations pour exacerbation. Le pourcentage d'enfants sensibilisés aux allergènes testés était moins important dans le groupe des enfants hospitalisés pour au moins une exacerbation. Ainsi, 61,1 % des enfants hospitalisés pour exacerbation étaient sensibilisés à *Dermatophagoides Pteronyssinus* contre 74,6 % dans le groupe des enfants n'ayant pas été hospitalisés. Les résultats sont similaires concernant les allergènes de chat et de moisissures.

Ainsi la plupart des études montrent une relation positive entre sensibilisation et risque d'exacerbation. Les allergènes en cause sont les acariens, les chats, les moisissures et les blattes.

1.3. Quelles sont les relations entre exposition aux allergènes et exacerbation d'asthme (tableau II) ?

On a vu déjà dans le chapitre précédent qu'il était difficile d'étudier la relation sensibilisation-symptôme sans prendre en compte l'exposition aux allergènes. Plusieurs études ont directement pris en compte ce facteur. Tobias et coll. [15] ont montré une association entre le taux de pollen de graminées (*Poaceae*) et plantains (*Plantago*) et le nombre d'exacerbations reflété par le nombre de visites pour asthme aux urgences. Dales et coll. [16] ont montré au Canada l'augmentation des hospitalisations pour exacerbation en rapport avec des taux élevés de moisissures (basidiomycètes, ascomycètes, deutéromycètes) et de pollens dans l'air : on observe une augmentation journalière du nombre d'hospitalisations pour exacerbation de 3,3 % lors de taux élevés de basidiomycètes, de 3,1 % pour ascomycètes, de 3,2 % pour deutéromycètes, de 3,0 % pour les pollens de graminées et de 2,9 % pour les pollens de divers arbres. Ces chiffres sont à mettre en relation avec les 0,22 % d'augmentation des hospitalisations lors des pics de pollution à l'ozone dans la même étude. De même Matheson et coll., [17] ont montré une relation entre les taux d'allergènes de *cladosporium* dans l'air et le risque d'exacerbation (OR = 1,52) : les taux de Fel d 1 sont associés seulement au diagnostic d'asthme. En revanche, Gehring et coll. [13, 18] comme dans l'étude citée au chapitre précédent, ont montré une augmentation du nombre d'exacerbations d'asthme en fonction du taux d'exposition à Fel d 1 et Der f 1 et aux endotoxines. L'étude montre également une augmentation du risque d'exacerbations en cas d'exposition à plusieurs allergènes.

L'expression la plus caractéristique de la responsabilité de l'exposition allergénique dans la survenue des symptômes d'asthme est certainement rencontrée dans la forme allergique (non irritative) de l'asthme professionnel. La relation est

ici suffisamment évidente pour ne pas prétendre décrire la littérature de façon exhaustive, et un chapitre est directement consacré à cette pathologie d'origine professionnelle. Plus de 300 substances ont pu être incriminées, avec un risque accru d'asthme dans le milieu de la chimie (OR à 5,69), de la boulangerie et agro-alimentaire (OR à 8,62), de la sidérurgie (OR à 4,52), dans les métiers de la forêt (OR à 6,0), le caoutchouc et le plastique (OR à 2,61), dans le textile (OR à 4,70), dans l'industrie dentaire (OR à 4,74). Les allergènes les plus fréquemment en cause sont les farines de céréales, les isocyanates, le latex et les aldéhydes. L'exposition à ces agents est typiquement un facteur déclenchant les exacerbations, chez le sujet sensibilisé [19].

Les sensibilisations et l'exposition aux allergènes de l'environnement domestique augmentent le risque de survenue de symptômes d'asthme, ainsi que le risque d'exacerbations de l'asthme, qu'il s'agisse des visites en urgence ou des hospitalisations (NP1).

L'exposition aux allergènes de chat, blattes, acariens, pollens et moisissures (*aspergillus*, *alternaria* et *cladosporium*) dans les populations sensibilisées est associée à la survenue de symptômes d'asthme (NP1).

L'exposition aux blattes et aux moisissures augmente les symptômes d'asthme (NP1).

2. Y-a-t-il un lien entre allergie et sévérité de l'asthme (y compris évolution vers un TVO fixé) ?

Les différents stades de sévérité de l'asthme sont regroupés dans la classification GINA depuis 1998, allant du stade intermittent à persistant sévère. Cette classification prend en compte la fréquence des symptômes et la charge thérapeuti-

Tableau II.

Relations entre exposition aux allergènes, exacerbations ou sévérité de l'asthme. + = il existe une relation ; - = il n'y a pas de relation.

Étude	Exacerbation	Sévérité	Atopie	Moisissures	Acariens	Chats	Chiens	Pollens
Tobias (15)	X							+
Dales (16)	X			+				+
Matheson (17)	X			+				
Gehring (18)	X				+	+		
Tuncliffe (23)		X			+	+	+	
Langley (24)		X			-	-	-	
Enfumosa (28)		X	-		-	-		

que, mais aussi la fonction respiratoire. Les études de la relation entre sensibilisation et/ou exposition aux allergènes et sévérité de l'asthme portent sur les stades GINA ou sur la diminution du VEMS. Certaines études portent sur l'hyper-réactivité bronchique. Nous les avons incluses bien qu'il ne s'agisse pas à proprement parler de sévérité.

2.1. Quelles sont les relations entre atopie et sévérité de l'asthme (tableau I) ?

Plusieurs études citées plus haut se sont également intéressées aux relations entre sensibilisation et sévérité de l'asthme. C'est ainsi que l'étude publiée par Simpson et coll. [3] montre non seulement que les taux d'IgE totales et spécifiques sont liés à la présence d'asthme, mais aussi que l'augmentation du taux d'IgE spécifiques aux acariens, au chat, et au chien, est significativement associée à une réduction de la fonction respiratoire chez l'enfant. Choi et coll. [20] ont également montré chez l'enfant que la sensibilisation aux acariens était associée chez les asthmatiques à une diminution de la fonction respiratoire. L'étude a inclus 55 asthmatiques et 48 témoins dont on a examiné la sensibilisation aux allergènes (*Dermatophagoides pteronyssinus* et *farinae*, *alternaria*, blatte) par dosage des IgE spécifiques. Chez les asthmatiques seulement, le VEMS est significativement abaissé en association avec l'élévation des IgE spécifiques de *Dermatophagoides farinae* ou *pteronyssinus*. Récemment, Carroll et coll. [21] ont confirmé le lien entre atopie et sévérité de l'asthme chez l'enfant. L'étude a inclus 400 enfants aux antécédents d'asthme âgés de 7 à 18 ans, appartenant à tous les groupes de sévérité : 17,8 % intermittents, 35,8 % légers persistants, 16,8 % modérés persistants et 13,5 % sévères persistants. La sévérité de l'asthme a pris en compte les critères cliniques et spirométriques tandis que le dosage d'IgE totales et les SPT aux aéro-allergènes classiques permettaient de quantifier l'atopie. L'étude a montré qu'il y avait une association significative entre le taux d'IgE totales et le score de sévérité (267 UI/ml chez les sévères contre 150 chez les intermittents, 199 chez les légers et 155 chez les modérés). De plus, le taux d'IgE était nettement plus élevé chez les enfants ayant un VEMS inférieur à 80 % de la théorique (379 UI/ml vs 154 UI/ml). Il y avait aussi une relation entre la réactivité cutanée et l'obstruction bronchique. Une dernière étude pédiatrique va à l'encontre des résultats précédents [22], en montrant dans un groupe de 1 041 enfants asthmatiques de 5 à 12 ans, légers à modérés, que, s'il y avait un lien direct entre la sensibilisation et l'hyper-réactivité bronchique, la sensibilisation aux allergènes n'était pas associée à une diminution de la fonction respiratoire.

Chez l'adulte, les résultats sont également contrastés. Zureik et coll. [10] ont montré que la sensibilisation aux acariens (recherchée par SPT) était significativement plus

fréquente dans l'asthme modéré persistant par rapport à l'asthme léger persistant, avec un OR à 1,48. Entre l'asthme sévère persistant et l'asthme léger, l'OR était à 2,16 pour la sensibilisation aux acariens et de 2,34 pour celle aux moisissures (*alternaria* et *cladosporium*). Par contre, il n'y avait pas, dans cette étude de relation entre sensibilisation aux pollens ou aux chats et sévérité de l'asthme. Tunnicliffe et coll. [23] ont étudié les différences d'exposition allergénique dans les habitations de patients asthmatiques légers (n = 28) et sévères (n = 28). 71 % des patients sévères étaient sensibilisés à la fois aux allergènes de chat, chien, et acariens contre seulement 4 % des patients légers, ce qui tend à montrer qu'il existe un lien entre sensibilisation et sévérité.

Siroux et coll. [14] ont montré dans l'étude déjà citée au chapitre précédent, que si la sévérité de l'asthme était bien liée à l'augmentation du taux d'IgE totales, elle n'était pas liée à l'atopie. En effet le pourcentage de patients sensibilisés à *Dermatophagoides alternaria* et aux allergènes de chat est équivalent chez les patients dont le VEMS était supérieur à 80 % de la valeur prédite et chez les patients plus sévères. Parallèlement, le nombre de SPT positifs est équivalent dans le groupe d'asthmatiques légers persistants et dans le groupe d'asthmatiques sévères persistants. Le pourcentage de patients sensibilisés aux acariens, *alternaria* et aux allergènes de chat est même supérieur chez les asthmatiques légers par rapport aux asthmatiques sévères.

2.2. Quelles sont les relations entre exposition allergénique et sévérité de l'asthme (tableau II) ?

Tunnicliffe et coll. [23], dans l'étude déjà citée ci-dessus, montrent que pour une exposition à Der p 1 supérieure à 2 µg/g de poussière, à Fel d 1 supérieure à 8 µg/g, et à Can f 1 supérieure à 10 µg/g, la proportion de patients sévères sensibilisés est bien plus importante que celle des patients légers persistants. Langley et coll. [24] ont étudié 248 asthmatiques exposés aux acariens, aux chats et aux chiens mais non sensibilisés. Les asthmatiques significativement exposés aux acariens (> 2 µg/g) et au chien (> 10 µg/g) et non sensibilisés ont une nette augmentation de l'hyper-réactivité bronchique par rapport aux non exposés (OR = 4,1 et 3,3 respectivement). En revanche l'étude n'a pas montré de différence significative quant à la valeur du VEMS. Il n'y avait pas non plus de relation entre exposition à Fel d 1 (> 10 µg/g) et hyper-réactivité ou chute du VEMS. Matheson et coll. dans l'étude déjà citée [17] ont montré également que pour un doublement de l'exposition à Der p 1 au niveau du matelas, il y avait une augmentation de 64 % de l'hyper-réactivité bronchique. Il en est de même dans l'étude de Dharmage [25] où la relation exposition-sévérité existe pour le chat, les moisissures mais pas avec les acariens.

L'exposition continue aux allergènes et notamment aux acariens semble aussi être à l'origine d'un remodelage accru des voies aériennes chez l'asthmatique sévère [26, 27].

L'étude ENFUMOSA (European Network For Understanding Mechanisms Of Severe Asthma) [28] s'inscrit en faux sur ces relations entre expositions aux allergènes et sévérité de l'asthme. L'étude comportait 2 groupes : 148 patients asthmatiques de légers à modérés, et 155 patients sévères. Les patients ont répondu à un questionnaire sur leurs symptômes, et des SPT ont été réalisés ainsi que des mesures spirométriques. L'étude a montré une association négative entre la sévérité de l'asthme et les symptômes d'allergie reportés sur le questionnaire et avec une histoire familiale d'allergie (OR à 0,45). L'étude n'a pas montré de différence significative d'exposition aux allergènes domestiques dans les 2 groupes d'asthmatiques ; en revanche le groupe d'asthmatiques sévères reportait significativement plus de symptômes au travail (OR à 2,7). L'étude conclut donc qu'une histoire d'allergie personnelle ou familiale est associée à un asthme léger mais non sévère. La proportion d'asthme intrinsèque est plus importante chez les asthmatiques sévères, tandis que l'asthme atopique est plus souvent associé à un asthme léger à modéré. Enfin aucun facteur de risque d'exposition dans l'enfance n'a été identifié comme étant associé à un asthme sévère.

Il est donc difficile de conclure sur les relations entre allergie et sévérité. Chez l'enfant, les sensibilisations sont le plus souvent retrouvées comme un facteur de sévérité de l'asthme. Chez l'adulte, tout se passe comme si la forme d'asthme non atopique de survenue tardive, volontiers plus sévère que l'asthme atopique, venait contredire cette relation entre allergie et sévérité.

La sévérité de l'asthme chez l'enfant et le jeune adulte sensibilisés dépend du niveau d'exposition aux allergènes (NP2)

Conclusion

Les relations entre allergie et expression clinique de l'asthme ont été considérées à quatre niveaux, en fonction des symptômes et de la sévérité, de la sensibilisation et de l'exposition. La relation entre sensibilisation, exposition, déclenchement des symptômes et exacerbation semble claire et linéaire : l'exposition induit les sensibilisations, provoque les symptômes chez les sujets sensibilisés, conduisant parfois à l'exacerbation.

En ce qui concerne la sévérité de l'asthme, ces relations sont moins claires. La sensibilisation est liée à la sévérité de l'asthme, surtout chez l'enfant, mais les données concernant les relations avec l'exposition sont limitées. Chez l'adulte, ces relations font intervenir les asthmes sévères non atopiques,

qui contrebalancent la sévérité directement liée à l'allergie, retrouvée dans certaines études.

Seules les études multicentriques, prospectives, de cohortes, permettant de définir au mieux les nombreux phénotypes retrouvés dans l'hétérogénéité de l'asthme, permettront de répondre clairement à une question bien plus complexe qu'elle ne le paraissait de prime abord.

Recommandation 1

Il est recommandé d'interroger tout asthmatique sur son environnement domestique, extérieur et professionnel, et de rechercher un lien entre une exposition à un allergène et la survenue de symptômes (NP1) (recommandation de grade A).

Références

- Sherrill DL, Stein R, Halonen M, Holberg CJ, Wright A, Martinez FD : Total serum IgE and its association with asthma symptoms and allergic sensitization among children. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 104 : 28-36.
- Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, Larsen G, Lemanske RF, Liu A, Mauger DT, Sorkness C, Szeffer SJ, Strunk RC, Taussig LM, Martinez FD : Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 114 : 1282-7.
- Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, Murray CS, Woodcock A, Custovic A : IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ; 116 : 744-9
- Magnan A, Fourre-Julian C, Jullian H, Badier M, Lanteaume A, Vervloet D, Charpin D : Rhinitis alone or rhinitis plus asthma : what makes the difference ? *Eur Respir J* 1998, 12 : 1073-8.
- Boulet LP, Turcotte H, Laprise C, Lavertu C, Bedard PM, Lavoie A, Hebert J : Comparative degree and type of sensitization to common indoor and outdoor allergens in subjects with allergic rhinitis and/or asthma. *Clin Exp Allergy* 1997 ; 27 : 52-9.
- Leynaert B, Neukirch C, Kony S, Guenegou A, Bousquet J, Aubier M, Neukirch F : Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 113 : 86-93.
- Nieves A, Magnan A, Boniface S, Proudhon H, Lanteaume A, Romanet S, Vervloet D, Godard P ; ARIA : Phenotypes of asthma revisited upon the presence of atopy. *Respir Med* 2005 ; 99 : 347-54.
- Black PN, Udy AA, Brodie SM. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. *Allergy* 2000 ; 55 : 501-4.
- Al-Mousawi MS, Lovel H, Behbehani N, Arifhodzic N, Woodcock A, Custovic A : Asthma and sensitization in a community with low indoor allergen levels and low pet-keeping frequency. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 114 : 1389-94.
- Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F ; European Community Respiratory Health Survey : Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. *BMJ* 2002 ; 325 : 411-4.

- 11 Lewis SA, Weiss ST, Platts-Mills TA, Burge H, Gold DR : The role of indoor allergen sensitization and exposure in causing morbidity in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 961-6.
- 12 Gruchalla RS, Pongracic J, Plaut M, Evans R 3rd, Visness CM, Walter M, Crain EF, Kattan M, Morgan WJ, Steinbach S, Stout J, Malindzak G, Smartt E, Mitchell H : Inner City Asthma Study : relationships among sensitivity, allergen exposure, and asthma morbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ; 115 : 478-85.
- 13 Gehring U, Bischof W, Fahlbusch B, Wichmann HE, Heinrich J : House dust endotoxin and allergic sensitization in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 166 : 939-44. Erratum in : *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 91.
- 14 Siroux V, Oryszczyn MP, Paty E, Kauffmann F, Pison C, Vervloet D, Pin I : Relationships of allergic sensitization, total immunoglobulin E and blood eosinophils to asthma severity in children of the EGEA Study. *Clin Exp Allergy* 2003 ; 33 : 746-51.
- 15 Tobias A, Galan I, Banegas JR : Non-linear short-term effects of airborne pollen levels with allergenic capacity on asthma emergency room admissions in Madrid, Spain. *Clin Exp Allergy* 2004 ; 34 : 871-8.
- 16 Dales RE, Cakmak S, Judek S, Dann T, Coates F, Brook JR, Burnett RT : Influence of outdoor aeroallergens on hospitalization for asthma in Canada. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 113 : 303-6.
- 17 Matheson MC, Abramson MJ, Dharmage SC, Forbes AB, Raven JM, Thien FC, Walters EH : Changes in indoor allergen and fungal levels predict changes in asthma activity among young adults. *Clin Exp Allergy* 2005 ; 35 : 907-13.
- 18 Gehring U, Heinrich J, Jacob B, Richter K, Fahlbusch B, Schlenvoigt G, Bischof W, Wichmann HE ; Indoor Factors and Genetics in Asthma (INGA) Study Group : Respiratory symptoms in relation to indoor exposure to mite and cat allergens and endotoxins. Indoor Factors and Genetics in Asthma (INGA) Study Group. *Eur Respir J* 2001, 18 : 555-63.
- 19 Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM : Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 172 : 280-305.
- 20 Choi SY, Sohn MH, Yum HY, Kwon BC, Kim KE : Correlation between inhalant allergen-specific IgE and pulmonary function in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2005, 39 : 150-5.
- 21 Carroll WD, Lenney W, Child F, Strange RC, Jones PW, Whyte MK, Primhak RA, Fryer AA : Asthma severity and atopy : how clear is the relationship? *Arch Dis Child* 2006, 91 : 405-9.
- 22 Nelson HS, Szeffler SJ, Jacobs J, Huss K, Shapiro G, Sternberg AL : The relationships among environmental allergen sensitization, allergen exposure, pulmonary function, and bronchial hyperresponsiveness in the Childhood Asthma Management Program. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 104 : 775-85.
- 23 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.
- 24 Langley SJ, Goldthorpe S, Craven M, Woodcock A, Custovic A : Relationship between exposure to domestic allergens and bronchial hyperresponsiveness in non-sensitised, atopic asthmatic subjects. *Thorax* 2005 ; 60 : 17-21.
- 25 Dharmage S, Bailey M, Raven J, Mitakakis T, Cheng A, Guest D, Roland J, Forbes A, Thien F, Abramson M, Walters EH : Current indoor allergen levels of fungi and cats, but not house dust mites, influence allergy and asthma in adults with high dust mite exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 65-71.
- 26 Pepe C, Foley S, Shannon J, Lemiere C, Olivenstein R, Ernst P, Ludwig MS, Martin JG, Hamid Q : Differences in airway remodeling between subjects with severe and moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ; 116 : 544-9.
- 27 Johnson JR, Wiley RE, Fattouh R, Swirski FK, Gajewska BU, Coyle AJ, Gutierrez-Ramos JC, Ellis R, Inman MD, Jordana M : Continuous exposure to house dust mite elicits chronic airway inflammation and structural remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 169 : 378-85.
- 28 The ENFUMOSA Study Group : The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003 ; 22 : 470-7.

Quand et comment faire une enquête allergologique ?

G. Pauli¹, P. Scheinmann², J.-M. Tunon de Lara³, P. Demoly⁴, A.-B. Tonnel⁵

1. Faut-il faire une enquête allergologique chez tout asthmatique ?

Les recommandations qui suivent découlent des réponses données à la question 1.

Faut-il faire une enquête allergologique chez tout asthmatique âgé de plus de 3 ans ?

L'interrogatoire oriente le bilan allergologique. Les allergènes à tester sont adaptés à l'âge, à l'histoire clinique et à l'environnement.

Recommandation 2

Il est recommandé de faire une enquête allergologique chez tout asthmatique âgé de plus de 3 ans (recommandation de grade A).

Faut-il faire une enquête allergologique chez tous les enfants âgés de moins de 3 ans ?

Recommandation 3

Il est recommandé de faire une enquête allergologique chez tous les enfants de moins de 3 ans qui présentent des symptômes respiratoires persistants et/ou récidivants et/ou sévères et/ou nécessitant un traitement continu et/ou associés à des symptômes extra-respiratoires compatibles avec une origine allergique. Cela inclut une histoire compatible avec une allergie alimentaire (NP3) (recommandation de grade B).

¹ Service de pneumo-allergologie, CHU de Strasbourg, Strasbourg.

² Service de pneumologie et allergologie pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants malades, groupement hospitalier universitaire Ouest, Paris.

³ Service de pneumologie, CHRU de Bordeaux, Hôpital Haut-Levêque, Pessac.

⁴ Exploration des allergies, maladies respiratoires et Inserm U454-IFR3, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHU de Montpellier, Montpellier.

⁵ Service de Pneumologie, Hôpital Albert-Calmette, CHRU de Lille, Lille.

2. Quels sont les allergènes à tester ?

2.1. Choix des pneumallergènes

2.1.1. Types d'extraits allergéniques

Les extraits allergéniques utilisés doivent être dans la très grande majorité des extraits commerciaux standardisés dont

le contenu en allergènes est connu [1]. L'utilisation d'allergènes recombinants est toujours du domaine de la recherche clinique [2, 3].

2.1.2. Choix des extraits allergéniques

Les allergènes testés dépendent de l'âge du patient, des renseignements anamnestiques et du lieu d'habitation. Un petit nombre de pneumallergènes représente une majorité des sensibilisations cliniquement significatives et doivent être réalisés de façon systématique : acariens, chats, chiens, pollens de graminées (dactyle et phéole surtout), armoise, bouleau ou cyprès selon les régions [4-6].

Les pneumallergènes domestiques à tester doivent comprendre :

- les acariens pyroglyphides : la prévalence de la sensibilisation envers le *Dermatophagoïdes pteronyssinus* ou le *Dermatophagoïdes farinae* oscille entre 9 et 27,5 % dans la population générale et elle atteint 70 % chez les adultes asthmatiques ou rhinitiques. Chez les patients habitant en zone tropicale ou en Polynésie, une recherche de sensibilisation envers *Blomia tropicalis* sera nécessaire ;

- la blatte germanique : la prévalence de cette sensibilisation est de 5 % ;

- les animaux domestiques : le chat, ubiquitaire et à fort pouvoir sensibilisant, le chien. Par ailleurs, le cheval ou tout animal de compagnie, si des symptômes apparaissent en sa présence ou lors du nettoyage sera testé.

Les pneumallergènes intérieurs et extérieurs sont représentés par les moisissures : les *cladosporium* sont très abondantes mais modérément sensibilisantes ; les *Alternaria* sont retrouvés à raison de 5 à 10 % sur les capteurs, cette famille provoque rhinoconjonctivites et asthmes volontiers sévères (parfois par épidémies locales estivales) ; les *Aspergillus* sont imputés dans certaines formes d'asthmes ; enfin, les *Penicillium* sont fréquemment retrouvés à l'intérieur des maisons et la sensibilisation envers eux est courante. Il convient d'éviter les extraits commerciaux contenant un mélange de différentes familles de moisissures, ce qui diminue la spécificité du test sans augmenter sa sensibilité.

Trois types de pollens se succèdent dans l'atmosphère de janvier à octobre : ceux des arbres, puis des graminées et enfin des herbacées. Depuis une dizaine d'années, la saison des arbres prend une importance grandissante (bouleau et cyprès).

Parmi les pollens d'arbres :

- dans la famille des Bétulacées (bouleau, aulne, noisetier), les pollens de bouleau sont les plus allergisants et très présents dans toute la moitié nord et l'est du pays (antigénicité croisée fréquente avec la pomme et les noisettes). Les extraits commerciaux sont standardisés ;

- dans le pourtour méditerranéen, l'allergie aux cupressacées (cyprès, genévrier...) pose des problèmes grandissants depuis une trentaine d'années. On dispose depuis peu d'un extrait standardisé de pollen de *Juniperus ashei* (mais pas de *Cupressus sempervirens*) ;

- la sensibilisation aux pollens d'oléacées (olivier, frêne) est fréquente mais sa traduction clinique est difficile à apprécier. La sensibilisation envers les pollens de platane diminue depuis 10 ans ;

- enfin, les pollens de la famille des fagacées (chêne, hêtre, châtaignier) et ceux de la famille des Salicacées (peuplier, saule) sont plus rarement responsables de signes cliniques.

Les pollens de graminées (dactyle et phéole surtout) sont très fréquemment responsables de rhinoconjonctivites et d'asthmes. Les extraits commerciaux sont d'excellente qualité et existent soit isolément soit en divers mélanges. Des sensibilisations croisées envers des trophallergènes (blé, tomate...) sont possibles mais ont rarement une traduction clinique.

Différentes herbacées pollinisent de mai à septembre :

- l'armoise est souvent impliquée dans des rhinoconjonctivites estivales (allergies alimentaires croisées possibles : céleri, persil, carotte, épices...)

- dans la vallée du Rhône, l'ambroisie s'étend progressivement et provoque des rhinoconjonctivites et des exacerbations d'asthme parfois sévères ;

- sur le pourtour méditerranéen, et surtout en Provence et Côte d'Azur, la pariétaire est une cause fréquente de rhinoconjonctivites estivales surtout mais de plus en plus pluriannuelles et d'asthme ;

- les pollens de chénopodes et de plantain sont d'importance secondaire.

Les extraits commerciaux de latex sont standardisés et leur sensibilité supérieure à 90 %. Une sensibilisation envers cet allergène est recherchée en présence d'un contexte clinique évocateur [7].

En pédiatrie, la sensibilisation allergénique se met en place et commence le plus souvent par les trophallergènes (lait de vache, œuf, arachide essentiellement) puis vient les pneumallergènes intérieurs (acariens, phanères d'animaux) et enfin les pneumallergènes extérieures (différents pollens et moisissures). La polysensibilisation est fréquente mais rarement en rapport avec une allergie clinique réelle. Aussi, si l'enquête allergologique doit être large, l'interprétation doit être rigoureuse et doit tenir compte de l'interrogatoire. Il faut en effet différencier une allergie vraie (réaction clinique au contact de l'allergène) qui peut demander un traitement spécifique (évitement voir immunothérapie spécifique) d'une sensibilisation biologique sans signe clinique qui demande un suivi clinique et allergologique mais pas de traitement spécifique.

Quels sont les allergènes à tester avant l'âge de 3 ans ?

Recommandation 4

Chez l'enfant, il est recommandé de tester les pneumallergènes domestiques (acariens, chat, chien, pollens de graminées) et certains trophallergènes (lait de vache, œuf, arachide, soja, morue, noisette). Une positivité des tests cutanés allergologiques à cet âge révèle plus souvent un facteur de risque de persistance des symptômes respiratoires qu'une allergie vraie. De ce fait, elle nécessite rarement des évictions alimentaires mais entraîne une nécessité d'un suivi respiratoire et allergologique. D'autres pneumallergènes peuvent être testés en fonction de l'écologie locale et de l'histoire clinique (Recommandation de grade C).

Quels sont les allergènes à tester après l'âge de 3 ans ?

Recommandation 5

Il est recommandé de tester les pneumallergènes domestiques : acariens, chat, chien, les pollens d'arbres, de graminées, d'herbacées (ambroisie, armoise, plantain), les moisissures le plus fréquemment impliquées (*aspergillus*, *alternaria*, *cladosporium*). Les autres allergènes, dont les blattes, seront testés en fonction des données de l'interrogatoire et des particularités locorégionales (NP3) (Recommandation de grade B).

3. Quelles est la place des prick-tests dans le diagnostic de l'allergie chez l'asthmatique ?

Les prick tests sont des tests cutanés largement utilisés permettant d'identifier les IgE spécifiques d'un allergène sur les mastocytes cutanés (NP1) :

- méthodes : en pratique et interprétation, limite (période dans l'année, médicaments perturbateurs, état cutané...);
- type d'allergènes utilisés et place des antigènes recombinants ;
- à partir de quel âge peut-on pratiquer des prick-tests ?
- faut-il tester les nourrissons siffleurs ?
- y-a-t-il un intérêt à pratiquer des prick-tests après 65 ans ?
- la présence d'IgE spécifiques d'un allergène signifie-t-elle une allergie à cet allergène ?

- prévalence de TC positif dans la population générale ;
- notion d'allergènes croisés.

Des liens physiopathologiques et épidémiologiques étroits unissent l'asthme à l'atopie : plus de 70 % des asthmatiques adultes jeunes sont sensibilisés à au moins un pneumallergène (et plus encore chez l'enfant) [4-6]. La recherche de sensibilisation envers les pneumallergènes est donc indispensable et permet de mieux maîtriser l'environnement du patient et d'orienter son éducation et la thérapeutique. L'immunothérapie spécifique fait partie de la stratégie du traitement de l'asthme léger à modéré surtout chez le sujet jeune et l'indication ne peut être posée qu'au vu des résultats du bilan allergologique complet [8].

Recommandation 6

La réalisation de prick tests est recommandée en première intention dans le bilan allergologique (NP3) (recommandation de grade B).

3.1. Technique des tests cutanés

Largement utilisés depuis les années 70, les tests cutanés aux pneumallergènes sont l'étape essentielle de la recherche des sensibilisations (c'est-à-dire la mise en évidence d'IgE spécifiques sur les mastocytes cutanés). Deux techniques [9] sont utilisées en routine :

- le prick test : une goutte de solution contenant le ou les allergènes (dites extrait ou solution d'allergènes) est déposée sur la peau et celle-ci est ensuite introduite dans l'épiderme par une petite effraction de la couche cornée ;
- l'intradermo-réaction : on injecte une quantité inférieure ou égale à 0,05 ml de la solution d'allergènes à une concentration déterminée dans le derme superficiel. En ce qui concerne les pneumallergènes, cette technique n'est utilisée qu'en recherche clinique (échelles de concentrations) ou lors des suspicions de mycoses bronchopulmonaires allergiques.

Différents systèmes commerciaux permettent, en piquant à travers la goutte avec un angle d'abord de 45 ° ou 90 °, de faire pénétrer une quantité reproductible de la solution d'allergènes dans l'épiderme (*tableau I*) [10]. En aucun cas, la piqûre ne doit être trop profonde et atteindre le derme (sang visible). La pression doit être identique pour tous les tests. Un nouveau système piqueur doit être utilisé à chaque nouvelle goutte d'allergène [10].

Tableau I.

Comparaison des différents systèmes de prick tests utilisés en France.

	Aiguille Kendall® 23 G	Stallerpointe®	Allerbiopointe®	Lancette DHS®
Composition	Acier	Polymétacrylate	Acier	Acier
Angle d'abord de la peau	45 °	90 °	90 °	45 °
Laboratoire	Kendall Company	Stallergènes s.a.®	Allerbio®	Stallergènes-DHS®

Le risque de réactions systémiques est négligeable avec les extraits commerciaux. Les seuls cas de réactions systémiques rapportés le sont avec des extraits non commerciaux, le plus souvent alimentaires [11-13].

3.2. Lecture et limites des prick tests

3.2.1. Témoins négatif et positif

L'appréciation de la positivité d'un test cutané doit se faire par rapport à un témoin positif et un témoin négatif (sérum glycérolé). La négativité du témoin positif (histamine 10 mg/ml ou phosphate de codéine 9 %) doit faire rechercher la cause de l'anergie cutanée. La positivité du témoin négatif doit faire rechercher un dermatisme.

3.2.2. Critères de positivité

La réaction immédiate, appelée triade de Lewis (érythème, papule œdémateuse et prurit) apparaît 10 à 15 min. après l'introduction de l'allergène dans la peau. La taille de la papule est mesurée : on retient la moyenne de son plus grand diamètre et du diamètre perpendiculaire. Une papule d'un diamètre supérieur ou égal à 3 mm par rapport au témoin négatif (en général totalement négatif) [14] ou supérieur à 50 % du témoin positif est considérée comme positive.

Les erreurs proviennent de tests trop rapprochés (superposition des positivités de tests éloignés de moins de 2 cm) [15], d'induction de saignement (faux positifs), d'épiderme insuffisamment égratigné (faux négatifs), de mauvais extraits commerciaux ou de facteurs modifiant la réactivité cutanée.

La pratique d'un test avec un témoin positif (histamine 10 mg/ml ou phosphate de codéine 9 %) permet de quantifier la réponse aux allergènes et de rechercher une incapacité de la peau à répondre aux stimulants habituels du mastocyte s'il est négatif (NP1). La pratique d'un test avec le diluant des allergènes (témoin négatif) permet de rechercher, s'il est positif, un dermatisme. Le dermatisme rend les tests ininterprétables.

Recommandation 7

Il est recommandé de pratiquer un prick-test avec un témoin négatif (avec le diluant qui sert à diluer les allergènes qui seront testés) et un témoin positif (recommandation de grade A).

3.2.3 Facteurs modifiant la réactivité cutanée

Ces facteurs sont principalement médicamenteux. Les antihistaminiques H1 doivent être interrompus 3 à 5 jours avant les tests (le délai peut être plus long pour les antidépresseurs de type phénothiazine à longue demi-vie plasmatique et à activité antihistaminique, pour le kétotifène et l'oxatomide).

La corticothérapie systémique abolit uniquement les réactions retardées. Il ne faut pas tester sur une zone où un corticoïde local est appliqué (une semaine de délai est nécessaire).

La réactivité cutanée est diminuée en dessous de l'âge de 5 ans et chez le sujet âgé [16], mais les tests sont faisables dès l'âge de 3 mois [17]. Elle augmente à la fin de la saison pollinique des arbres et diminue ensuite [18].

3.2.4. Répétition des prick tests

Les tests peuvent être répétés dans les situations suivantes [1] :

- chez les petits enfants qui acquièrent avec l'âge de nouvelles sensibilisations, raisonnablement tous les deux ans (jusqu'à 6 ans en général) ;
- chez les patients exposés à de nouveaux allergènes (lors d'un déménagement, ou de l'acquisition d'un animal de compagnie) si leur symptomatologie a changé.

La surveillance d'une immunothérapie spécifique ne nécessite pas de répéter les prick tests [8].

Recommandation 8

Il est recommandé de répéter les prick-tests si l'asthme persiste au cours de l'enfance ou si l'évolution clinique n'est pas favorable (NP4, avis d'experts). (Recommandation de grade C).

La modification de la réactivité cutanée au cours de l'immunothérapie est très variable et non corrélée à son efficacité (NP2) dans le cas des pneumallergènes.

Recommandation 9

Il est recommandé de ne pas répéter les prick-tests dans l'évaluation de l'efficacité d'une immunothérapie spécifique (recommandation de grade B).

Recommandation 10

Il est recommandé de retenir une positivité du prick test à un allergène lorsque le diamètre de la papule est supérieur ou égal à 3 mm (témoin avec le diluant négatif) (recommandation de grade B).

Un test cutané positif à un allergène met en évidence une sensibilisation à cet allergène. Le rôle de cet allergène dans la survenue de symptômes est retenu sur les données de cette sensibilisation et de l'interrogatoire (NP2).

Il est recommandé de confronter le résultat d'un prick test à un allergène aux données de l'interrogatoire et de la clinique (recommandation de grade B).

3.3. Interprétation des prick tests positifs

Les *prick tests* sont recommandés par diverses sociétés savantes européenne [19] et américaine [1] comme premier test à réaliser pour le diagnostic des maladies allergiques dépendantes des IgE.

La présence d'un *prick test* positif permet la détection d'IgE spécifiques vis à vis des allergènes de l'extrait utilisé, pas forcément en rapport avec une maladie allergique, c'est la première étape dite de sensibilisation. Leur présence peut précéder l'apparition d'une réelle maladie allergique [20, 21]. Le poids de l'histoire clinique est ensuite très important. Ainsi, l'histoire clinique seule permet un diagnostic d'allergie dans 82-85 % pour des allergènes saisonniers (et 77 % pour des allergènes perannuels) devant une rhinite par exemple ; l'ajout des *prick tests* augmente la valeur prédictive à 97-99 % [22]. La valeur prédictive des *prick tests* aux aliments est beaucoup moins bonne [23, 24].

Les *prick tests* sont plus sensibles mais moins spécifiques que le dosage des IgE spécifiques [25], avec lesquels la concordance varie entre 85-95 % selon l'extrait standardisé utilisé [22, 26, 27]. Ils sont par ailleurs moins chers et donnent un résultat immédiat.

Recommandation 11

Il est recommandé de confronter le résultat d'un *prick-test* à un allergène aux données de l'interrogatoire et de la clinique. (Recommandation de grade B).

4. Quelle est la place des examens biologiques sériques dans le diagnostic de l'allergie ?

Les indications de dosage des IgE dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques a fait l'objet de recommandations proposées par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2005 [28]. Les sensibilités, spécificités, valeurs diagnostiques de ces tests sont largement décrites dans le document accessible sur le site de l'HAS. Pour cette raison, les recommandations proposées par les experts ci-dessous ont pour but unique de préciser la place de ces tests chez l'asthmatique.

La prescription d'examen(s) biologique(s) ne se conçoit qu'en fonction de l'interrogatoire et de l'examen clinique. Comme pour les tests cutanés, la présence d'IgE sériques spécifiques d'un allergène ne signifie pas que les symptômes du patient soient en relation avec l'allergène identifié. Les résultats biologiques pris isolément, indépendamment les uns des autres et de la clinique, ne permettent pas de déterminer quel est le traitement à mettre en œuvre pour un patient donné.

De nombreux examens biologiques peuvent être réalisés dans le cadre de la démarche diagnostique en allergie respiratoire. L'intérêt respectif de ces différents examens est variable et dépend de la situation clinique. Leur prescription ne se conçoit qu'après un interrogatoire et un examen clinique minutieux. Comme pour les tests cutanés, un résultat positif ne signifie pas que les symptômes du patient sont déclenchés

par une réaction IgE médiée induite par l'inhalation de l'allergène identifié. C'est toute la difficulté de l'interprétation des examens biologiques en allergie dont les résultats pris isolément ne permettent pas de déterminer quel est le traitement à mettre en œuvre pour un patient donné.

4.1. Faut-il pratiquer un test multi-allergénique dans le dépistage de l'allergie chez l'asthmatique ?

Les tests multi-allergéniques s'adressent à la phase d'orientation du diagnostic allergologique. Plusieurs allergènes sont testés simultanément, mélangés dans le même réactif ou fixés sur le même support. Les réponses sont exprimées de façon qualitative : réponse globale (positif ou négatif selon le seuil de chaque test). Le premier test multi-allergénique à réponse globale est le Phadiatop commercialisé en 1986. Dans une méta-analyse publiée en 1990 concernant l'intérêt du Phadiatop et du Cap Phadiatop dans la détection de la sensibilisation aux pneumallergènes, la sensibilité moyenne était de 91 % et la spécificité de 93 % [29]. Cependant, la valeur prédictive positive pour l'identification d'une sensibilisation pertinente sur le plan clinique, n'est dans certaines études que de 55 % [30]. Plusieurs autres tests de dépistage des allergies respiratoires dont la composition n'est pas toujours équivalente sont commercialisés : Alatop (12 pneumallergènes), Stallerscreen (7 pneumallergènes), Vidas Stallertest (10 pneumallergènes). Les limites de ces multitest sont celles de leur composition. Ainsi, certains allergènes comme les blattes, les acariens de stockage ou des pollens régionaux peuvent ne pas y figurer, entravant ainsi leur valeur prédictive négative. Les résultats obtenus avec les tests multiallergéniques entièrement automatisés (Alatop TM (DPC), Cap Phadiatop TM (Pharmacia) ont montré une concordance de 96,6 % [31].

Ce type d'examen biologique est destiné principalement aux médecins généralistes auxquels il indique l'intérêt d'entreprendre une enquête allergologique s'il se révèle positif. Par ailleurs, du fait de sa forte valeur prédictive négative, il est également utile aux spécialistes dans les diagnostics frontières de l'asthme allergique, telle qu'une bronchite asthmatiforme, une toux spasmodique chez l'adulte...

Lorsque les allergènes ne sont pas mélangés il s'agit de test multiallergénique à réponse spécifique dont les résultats peuvent être fournis de manière semi-quantitative (par exemple en classe de 0 à 4). Ils ne constituent pas des tests de dépistage puisqu'ils permettent en une seule fois d'identifier les IgE spécifiques d'un nombre élevé d'allergènes (pneumallergènes, trophallergènes ou support mixte). Le dosage des IgE spécifiques n'est pas précis, ne comportant pas de courbe de calibrage par allergène. L'interprétation de ces tests peut être délicate : ainsi en cas d'IgE totales élevées on peut observer des fixations non spécifiques (faux positif). Différents tests

ont été ou sont commercialisés (Matrix, Stallerdis, Mast Cla). Plusieurs études ont comparé ces tests biologiques aux tests cutanés et aux dosages d'IgE spécifiques unitaires [32-37]. La concordance avec les tests cutanés varie selon l'allergène considéré, ainsi pour le Mast Cla elle est bonne (en moyenne 87,5 %) pour la phléole, le dactyle et les acariens, mais médiocre pour les phanères animaux, le plantain et l'armoise [33].

Ces tests sont également utilisés dans les suspicions d'allergie alimentaire, en particulier chez l'enfant. Une sensibilisation biologique aux allergènes alimentaires constitue en effet un facteur de risque du développement d'un asthme chez les enfants présentant des bronchites sibilantes. Cependant, parmi les méthodes de diagnostic des sensibilisations aux trophallergènes, les tests cutanés en particulier lorsqu'ils sont réalisés avec des allergènes végétaux natifs, sont les plus sensibles [38, 39]. Dans les cas exceptionnels où une allergie alimentaire est à l'origine d'une allergie ORL ou respiratoire, les tests de provocation sont indispensables pour confirmer le diagnostic [40].

L'utilisation des tests multi-allergéniques à réponse spécifique qui ne fournissent pas de réponse véritablement quantitative, pose problème quant à leur réelle nécessité dans la démarche diagnostique allergologique. Il est préférable que des tests cutanés soient pratiqués par un spécialiste qui saura les interpréter en fonction des données de l'anamnèse qu'il est particulièrement apte à recueillir.

En conclusion, les tests multi-allergéniques permettent d'orienter vers une origine allergique des symptômes mais les niveaux de sensibilité et de spécificité sont très variables en fonction des tests, des allergènes et des techniques. Les tests multi-allergéniques à réponse spécifique semi-quantitative peuvent entraîner des fixations non spécifiques, et la concordance avec les tests cutanés est variable (NP2).

Recommandation 12

Si la réalisation de prick tests n'est pas possible en première intention, il est recommandé de réaliser un test multi-allergénique. En cas de positivité, l'enquête allergologique doit être poursuivie (NP3) (recommandation de grade C).

4.2. Faut-il pratiquer un dosage d'IgE totales sériques dans le dépistage de l'allergie chez l'asthmatique ?

L'étude de la réponse globale à IgE peut être évaluée en dosant la concentration totale de cette immunoglobuline dans le sérum. La concentration sérique des IgE circulantes étant infime (de l'ordre de 0,4 mg/l), le dosage sérique doit faire appel à des techniques sensibles et reproductibles. À la différence des autres immunoglobulines, les dosages d'IgE totales sont exprimés en unités internationales (1 UI = 2,4 ng), par

rapport à un étalon préparé par l'OMS. Les limites de détection varient entre 0,1 et 2 kUI/l. Il est probable que la fraction circulante des IgE ne reflète pas suffisamment l'ensemble des immunoglobulines fixées, pour la plupart, à la surface des récepteurs de haute affinité.

La concentration des IgE totales dans le sérum est un reflet indirect de la réponse à IgE et n'est pas corrélée au caractère allergique de cette réponse (grade B). L'étude ECRH [41] montre que la moyenne géométrique chez l'adulte de 20 à 44 ans varie de 13,2 kU/l à Reykjavik (Islande) à 62,5 kU/l à Bordeaux (France) [41]. Dans cette étude, aucune relation significative n'a pu être démontrée entre la concentration sérique en IgE totales et la notion d'atopie, définie par l'existence d'un ou plusieurs tests cutanés positifs pour les pneumallergènes les plus courants [41]. Une analyse de la concentration en IgE totales en fonction de la sensibilisation à tel ou tel allergène montre soit l'absence de relation significative, soit une relation discordante, positive pour certains allergènes (D. Pteronyssinus, pollen de pariétaire) et négative pour d'autres (pollens de graminées, cladosporium, bouleau).

En pratique, il n'existe pas non plus de seuil permettant de détecter une réponse de type allergique de manière sensible et spécifique [42] (grade B). Si la valeur seuil discriminante retenue pour différencier un asthmatique allergique du non-allergique est de 100 kU/l, le dosage a valeur prédictive positive de 94 % chez les hommes et de 96 % chez les femmes âgés de 20 à 44 ans. La valeur prédictive négative est pour ce seuil de 54 % chez les hommes et de 51 % chez les femmes. Lorsque l'on prend le seuil de 300 kU/l, on augmente la valeur prédictive positive à 98 % chez les hommes et 97 % chez les femmes mais la valeur prédictive négative n'est alors que de 41 à 43 % [42]. Par ailleurs ces valeurs diminuent lorsqu'il s'agit d'une population plus âgée (de 45 à 70 ans). Les IgE totales sont donc un mauvais test de dépistage d'allergie chez l'asthmatique en raison d'une mauvaise sensibilité et/ou spécificité pour un seuil donné.

La concentration sérique en IgE totales peut être associée à différentes caractéristiques de la maladie asthmatique indépendamment de son caractère allergique (grade B). Ainsi, plusieurs études épidémiologiques montrent qu'une élévation des IgE totales peut être associée à d'autres paramètres de l'asthme comme le niveau d'hyperréactivité bronchique, la fréquence des symptômes ou le déclin de la fonction respiratoire, et ce indépendamment de la sensibilisation vis-à-vis des allergènes [43-46]. Ces travaux confirment par ailleurs l'absence de relation entre concentration sérique des IgE totales et atopie.

La concentration en IgE totales est en revanche influencée par différents facteurs indépendants de la maladie asthmatique (grade B). Dans l'étude ECRH, la concentration sérique en IgE totales varie entre les différents pays étudiés mais diminue toujours avec l'âge et chez la femme (concentration sérique diminuée de 26 % par rapport aux hommes) [41].

Une élévation de la concentration en IgE totales est associée au tabagisme actif chez les sujets asthmatiques ou non asthmatiques [47, 48]. La relation avec le tabagisme passif reste en revanche plus controversée [47, 48]. La concentration en IgE totales peut également être modifiée par les événements de la vie hormonale chez la femme et augmentée par l'utilisation des contraceptifs oraux [49]. Par ailleurs, différents types d'affections intercurrentes d'origine néoplasique, virale, ou dysimmunitaires sont également susceptibles de modifier la concentration en IgE totales [50].

Au cours de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique ou ABPA, il existe une réponse à IgE exacerbée, spécifique vis-à-vis d'*Aspergillus fumigatus* mais également non spécifique [51]. L'élévation de la concentration sérique en IgE totales est un des critères diagnostiques de l'ABPA [52]. Il a été proposé une valeur seuil de 417 kU/l (1 000 ng/ml) pour les sujets asthmatiques alors qu'elle serait plus élevée (1 000 kU/l) pour les patients affectés de mucoviscidose [53]. Le dosage des IgE totales est donc indiqué pour conforter le diagnostic d'ABPA chez le malade asthmatique (grade B).

Le dosage des IgE totales a également été proposé pour le suivi de la maladie. La concentration sérique en IgE totales est augmentée lors des phases aiguës d'ABPA et des exacerbations qui y sont liées [54]. Après traitement par itraconazole et à côté de l'amélioration clinique observée, la réponse à IgE totales est diminuée de manière significative par comparaison avec des sujets traités par placebo [55].

Dans le domaine thérapeutique, le dosage des IgE totales dans le sang est nécessaire pour porter l'indication d'un traitement par Omalizumab (grade B). Cet anticorps humanisé peut en effet être indiqué dans le traitement de l'asthme sévère allergique non contrôlé. Le principe de son mécanisme d'action étant de complexer les IgE circulantes, la posologie doit être calculée en fonction de la masse corporelle et de la concentration sérique en IgE totales. Chez un malade asthmatique répondant aux différents critères de l'AMM, l'omalizumab ne peut être ainsi utilisé que si cette concentration est environ comprise entre 30 et 700 kU/l, la posologie exacte devant être calculée en fonction de cette concentration et du poids du sujet [56]. En revanche, chez un malade traité par omalizumab, le dosage des IgE sériques totales n'est pas indiqué pour le suivi du traitement (grade A), une telle mesure ne permettant pas de différencier les IgE libres des IgE liées à l'anticorps [57].

Dans l'asthme il n'existe donc pas d'argument permettant de recommander en première intention le dosage des IgE totales sériques pour diagnostiquer une allergie. En revanche, deux situations peuvent conduire à réaliser ce dosage dans le cadre d'un asthme dit allergique : la suspicion d'une aspergillose broncho pulmonaire allergique afin d'en étayer le diagnostic et l'indication d'un traitement par omalizumab.

Recommandation 13

Le dosage des IgE sériques totales n'est pas recommandé en pratique chez l'asthmatique, sauf dans deux situations cliniques : avant mise en place d'un traitement par anti-IgE, et lorsqu'une aspergillose bronchopulmonaire allergique est suspectée (NP 3) (recommandation de grade A).

Recommandation 14

La répétition des dosages d'IgE totales n'est pas recommandée dans le suivi d'un asthme allergique (recommandation de grade A), sauf lorsqu'un diagnostic d'aspergillose bronchopulmonaire allergique est posé (recommandation de grade C).

4.3. Faut-il pratiquer un dosage d'IgE spécifiques sériques dans le dépistage de l'allergie chez l'asthmatique ?

Le dosage des IgE spécifiques effectué avec les extraits allergéniques classiques permet de doser les réactivités entre les IgE du patient et les différentes protéines allergéniques de l'extrait. Le dosage des IgE spécifiques recouvre aussi des tests plus précis faisant appel à un allergène pur, ces tests *in vitro* sont réalisables en raison du nombre croissant d'allergènes recombinants disponibles [28]. Ils permettent de mieux identifier les allergènes croissants qui sont responsables de la détection simultanée d'IgE spécifiques vis-à-vis de plusieurs extraits allergéniques classiques. Ils permettent ainsi de ne pas prescrire systématiquement des IgE spécifiques vis-à-vis d'allergènes de la même famille (les différentes espèces de graminées ou de pollens d'arbres). Ils permettent également de détecter des allergies associées entre les pneumallergènes et les allergènes alimentaires (par exemple l'allergène recombinant Bet v 1 pour le syndrome pomme-bouleau qui associe des manifestations ORL et respiratoires à un syndrome oral aux pommes) [58, 59]. Le développement des techniques de biologie moléculaire pourrait se concrétiser sous la forme de puces à allergènes permettant de tester simultanément l'IgE réactivité vis-à-vis de nombreuses protéines allergéniques avec des échantillons de 0,5 à 100 nL, alors que la technique ELISA nécessite des échantillons de 100 µl.

4.3.1. Technique

Le dosage des IgE spécifiques d'un extrait allergénique utilisait initialement un disque papier et un dosage radio-immunologique (RAST : Radio-Allergo-Sorbent-Test). Cette technique a été supplantée par des méthodes immuno-enzymatiques. La technique initiale a été améliorée avec le Cap system qui utilise une mousse de cellulose comme phase solide, ce qui augmente les capacités de fixation de la phase

solide et améliore la présentation des déterminants antigéniques aux IgE sériques [60]. Les tests de 1^{re} génération étaient semi quantitatifs avec des résultats fournis en 4 à 6 classes. L'émergence des tests de 2^e génération a permis d'exprimer les résultats de manière quantitative en kIU (kilo *International Units* par litre où 1 IU est approximativement équivalent à 2,4 ng d'IgE) [61]. Les techniques de 3^e génération sont des dosages d'IgE spécifiques entièrement automatisés : immuno Cap system Pharmacia et Immulit 2000 (DPC) : la concordance globale entre les deux méthodes pour 35 allergènes testés est de 90 % et la concordance à une classe de 87 % [31].

Le seuil de positivité indiqué par les fabricants des tests in vitro est de 0,35 kU/l mais n'a que rarement été vérifié par l'établissement de courbe ROC [35, 62].

Différentes études ont eu pour but de montrer qu'une relation pouvait exister entre le degré de réactivité in vitro et la probabilité d'une réelle allergie, principalement dans le cadre des allergies alimentaires [63-65]. En fait, la détermination de seuils en kU/l permettant de poser le diagnostic d'allergie avec une vraisemblance suffisante dépend des techniques utilisées, des populations incluses et reste d'appréciation difficile pour un cas individuel [66].

Récemment, Wickmann et coll. ont montré que chez l'enfant la combinaison des données quantitatives des IgE spécifiques détectées et le nombre d'allergènes respiratoires et alimentaires positifs permettaient un diagnostic plus performant d'une maladie allergique que le résultat du dosage d'IgE spécifiques [67].

La valeur prédictive des IgE spécifiques pour le développement de dyspnée asthmatiforme chez l'enfant a fait l'objet de travaux récents, le risque relatif étant de 2,5 pour un taux global d'IgE spécifiques anti-chat, anti-acariens et anti-chien, égale à 10 kU/l et de 3,3 pour un taux à 30 kU/l [68].

4.3.2. Indications

Les indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques a fait l'objet de recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) [28] : il n'y a pas eu de consensus pour la prescription en 1^{re} intention d'IgE spécifiques unitaires lorsqu'un interrogatoire minutieux a révélé une relation de cause à effet évidente entre l'exposition à un aéro-allergène et les manifestations cliniques. Par contre, le dosage est indiqué en cas de discordance entre les manifestations cliniques et les résultats des tests cutanés ; il est indiqué d'emblée en cas d'impossibilité de réaliser des tests cutanés (traitement antihistaminique en cours et/ou dermatose évolutive), ou lorsque les tests cutanés sont ininterprétables (dermographisme, aréactivité cutanée). Les experts recommandent le dosage en complément des tests cutanés lorsqu'une immunothérapie est envisagée. Les experts de l'HAS se sont appuyés sur les recommandations de la *Joint*

Task Force on Practice Parameters for Allergy Diagnostic testing [69] et sur les recommandations de l'*American Academy of Otolaryngic Allergy* [70] ainsi que sur 8 études diagnostiques publiées, ayant une méthodologie non critiquable et qui analysaient : sensibilité, spécificité, efficacité diagnostique, parfois utilisation de courbe ROC [35, 60, 62, 71-75]. Les dosages des IgE spécifiques seraient moins sensibles que les tests cutanés mais la difficulté est d'établir le gold standard du diagnostic d'une allergie respiratoire (histoire clinique, tests de provocation). Dans une étude concernant l'allergie au chat, les prick tests avaient une meilleure sensibilité que les dosages d'IgE spécifiques par RAST [76].

Le dosage des IgE spécifiques peut également être le seul recours diagnostique lorsqu'un extrait allergénique n'est pas disponible pour les tests cutanés, en particulier dans les cas d'asthme professionnel (formaldéhyde, isocyanates...). Il peut également constituer une preuve supplémentaire de la sensibilisation dans le cas d'une allergie rare ou de problèmes médico-légaux.

Dans le suivi des maladies allergiques respiratoires, la répétition des dosages d'IgE spécifiques est peu contributive du fait du manque d'une relation étroite entre les résultats chiffrés de ces tests et l'expression clinique [28]. Une exception doit être faite pour l'ABPA où l'ascension des IgE anti-aspergillus peut précéder une rechute de la maladie. L'étude évolutive des taux d'IgE spécifiques en cas d'éviction s'est révélée décevante dans l'allergie au latex où l'on n'a pas observé de diminution significative des IgE anti-latex après éviction [77].

4.3.3. Conclusion

Le dosage des IgE spécifiques n'est pas un test pour lequel il existe un résultat « normal ». Une étude critique de la signification clinique d'un taux bas ou élevé est toujours indispensable. L'amélioration du matériel allergénique utilisé pour ces dosages, l'adoption de techniques quantitatives constituent cependant de réels progrès [78].

Le dosage des IgE sériques spécifiques doit être effectué avec une méthode validée. Les résultats sont exprimés en kIU/l. La spécificité et la sensibilité sont évaluées entre 85-95 % et la corrélation IgE spécifiques et prick-test est de 90-95 % avec les techniques immunoenzymatiques récentes (NP3).

Recommandation 15

Il est recommandé de ne pas pratiquer le dosage des IgE sériques spécifiques d'un pneumallergène en pratique courante en première intention (recommandation de grade A). Il est recommandé de pratiquer ce dosage en cas de discordance entre les manifestations cliniques et les résultats des prick-tests ou lorsque les prick-tests ne peuvent être réalisés ou interprétés (recommandation de grade B).

4.4. Faut-il pratiquer un dosage des éosinophiles sériques dans le dépistage de l'allergie chez l'asthmatique ?

Le nombre d'éosinophiles circulants peut être élevé dans l'asthme mais n'est pas associé au caractère allergique de la maladie (grade B). Il a été ainsi démontré que le nombre d'éosinophiles sanguins était corrélé à la notion d'asthme dans l'histoire de la maladie, aux sifflements, aux signes nocturnes ou induits par l'effort ou à la toux persistante chez le malade asthmatique atopique ou non atopique [79]. Dans cette même étude l'hyperéosinophilie est faiblement prédictive de l'atopie et différents autres travaux montrent l'absence d'association entre le nombre d'éosinophiles circulants et le caractère allergique de l'asthme [79].

Ces observations sont cohérentes avec celles faites sur l'infiltration de la muqueuse bronchique par les polynucléaires éosinophiles qui serait associée au niveau d'hyperréactivité bronchique et à certains paramètres de sévérité de la maladie, qu'il s'agisse d'asthme allergique ou non allergique [80, 81]. D'autres études soulignent par ailleurs l'existence d'une hyperéosinophilie bronchique plus élevée dans l'asthme non allergique ou « intrinsèque » [82].

Une élévation importante du nombre d'éosinophiles sanguins circulants peut cependant être associée à différentes situations rencontrées chez le malade asthmatique.

Dans l'aspergillose bronchopulmonaire allergique, on observe une éosinophilie sanguine parfois élevée ($> 1\ 000/\text{mm}^3$), surtout en l'absence de corticothérapie systémique [52]. L'hyper-éosinophilie sanguine est un critère du diagnostic mais n'est pas essentiel [52] (grade B).

La survenue d'une vascularite de Churg et Strauss (vascularite granulomateuse et nécrosante) chez un patient asthmatique se traduit, outre la présentation clinique, par une hyperéosinophilie sanguine (grade B) [83]. L'élévation des éosinophiles circulants ($> 1500/\text{mm}^3$) est habituelle (Lanham) et peut dépasser $5\ 000/\text{mm}^3$. Une éosinophilie sanguine à 10 % est un critère diagnostique de Syndrome de Churg et Strauss ayant une sensibilité de 95 % et une spécificité de 96,6 % [84]. L'éosinophilie sanguine diminue sous traitement corticoïde et augmente à nouveau en cas de rechute de la maladie [83, 85].

Un asthme peut précéder, accompagner ou compliquer la survenue d'une pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles ou maladie de Carrington [86]. Une hyperéosinophilie sanguine est associée à la maladie de Carrington dans près de 90 % des cas et constitue un critère diagnostique. Il est fréquent que l'éosinophilie sanguine dépasse $5\ 000/\text{mm}^3$ [87].

Dans l'asthme, le dosage des polynucléaires éosinophiles dans le sang périphérique ne permet pas de retenir le caractère allergique ou non allergique de la maladie. La recherche

d'une hyperéosinophilie sanguine n'est pas justifiée en première intention.

L'éosinophilie sanguine est observée dans les asthmes allergiques et non allergiques. Elle est fonction de la sévérité de l'asthme non traité. Elle ne représente pas un facteur discriminant d'allergie.

Recommandation 16

Il est recommandé de ne pas rechercher une hyperéosinophilie sérique en première intention chez un asthmatique (recommandation de grade B).

Références

- Bernstein IL, Storms WW : Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995 ; 75 : 543-625.
- Pauli G, Oster JP, Deviller P, et coll : Skin testing with recombinant allergens rBet v 1 and birch profilin, rBet v 2: diagnostic value for birch pollen and associated allergies. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 97 : 1100-9.
- Hoffman-Sommergruber K, Demoly P, Cramer R, Breiteneder H, Ebner C, et coll : IgE reactivity to Api g 1, a major celery allergen, in a Central European population is based on primary sensitization by Bet v 1. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 104 : 478-84.
- Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D : The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994 ; 7 : 954-60.
- The International Study of Asthma and Allergies in Childhood steering committee : Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema : ISAAC. *Lancet* 1998 ; 351 : 1225-32.
- Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, et coll : Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Allergy* 1998 ; 53 : 608-13.
- Bousquet PJ, Gallega MP, Dhivert-Donnadieu H, Demoly P : Latex is not essential in a standardized skin prick test battery. *Allergy* 2005 ; 60 : 407.
- Bousquet J, Lockey R, Malling HJ and the WHO panel members. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998 ; 102 : 558-62.
- Demoly P, Michel FB, Bousquet J : In vivo methods for study of allergy: skin tests, techniques and interpretation. Ed. Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW. Fourth Edition. Allergy, Principles and Practice. Mosby Co, New York 1998, 430-9.
- Piette V, Bourret E, Bousquet J, Demoly P. Prick tests to aero-allergens : Is it possible to simply wipe the device between tests ? *Allergy* 2002 ; 57 : 940-2.

- 11 Lin MS, Tanner E, Lynn J, Friday G, Jr. Nonfatal systemic allergic reactions induced by skin testing and immunotherapy. *Ann Allergy* 1993 ; 71 : 557-62.
- 12 Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA : Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol* 1993 ; 92 : 6-15.
- 13 Devenney I, Falth-Magnusson K : Skin prick tests may give generalized allergic reactions in infants. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000 ; 85 : 429-30.
- 14 Adinoff AD, Rosloniec DM, McCall LL, Nelson HS : Immediate skin test reactivity to Food and Drug Administration-approved standardized extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1990 ; 86 : 766-74.
- 15 Nelson HS, Knoetzer J, Bucher B : Effect of distance between sites and region of the body on results of skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 97 : 596-601.
- 16 Skassa-Brociek W, Manderscheid JC, Michel FB, Bousquet J : Skin test reactivity to histamine from infancy to old age. *J Allergy Clin Immunol* 1987 ; 80 : 711-6.
- 17 Menardo JL, Bousquet J, Rodiere M, et coll : Skin test reactivity in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1985 ; 75 : 646-51.
- 18 Sin BA, Inceoglu O, Mungan D, Celik G, Kaplan A, Misirliligil Z : Is it important to perform pollen skin tests in the season? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001 ; 86 : 382-6.
- 19 Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993 ; 48 : 48-82.
- 20 Hagy G, Settupane G : Prognosis of positive allergy skin tests in an asymptomatic population. A three year follow-up of college students. *J Allergy* 1971 ; 48 : 200-5.
- 21 Horak F : Manifestation of allergic rhinitis in latent-sensitized patients. A prospective study. *Arch Otorhinolaryngol* 1985 ; 242 : 239-45.
- 22 Crobach MJJS, Hermans JO, Kaptein AA, Ridderikhoff J, Petri H, Mulder JD : The diagnosis of allergic rhinitis : how to combine the medical history with the results of radioallergosorbent tests and skin prick tests. *Scan J Prim Health Care* 1998 ; 16 : 30-6.
- 23 Onorato J, Merland N, Terral C, et coll : Placebo-controlled double-blind food challenge in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986 ; 78 : 1139-46.
- 24 Rancé F, Juchet A, Bremont F, Dutau G : Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. *Allergy* 1997 ; 52 : 1031-5.
- 25 Van-der-Zee JS, de-Groot H, van-Swieten P, et coll : Discrepancies between the skin test and IgE antibody assays : study of histamine release, complement activation in vitro, and occurrence of allergen-specific IgG. *J Allergy Clin Immunol* 1988 ; 82 : 270-81.
- 26 Bousquet J, Chanez P, Chanal I, Michel FB. Comparison between RAST and Pharmacia CAP system : a new automated specific IgE assay. *J Allergy Clin Immunol* 1990 ; 85 : 1039-43.
- 27 Wood RA, Phipatanakul W, Hamilton RG, Eggleston PA. A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests, and RASTs in the diagnosis of cat allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 103 : 773-9.
- 28 Indication du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques (document HAS – Mai 2005).
- 29 Erikson NE : Allergy screening with Phadiatop® and CAP Phadiatop® in combination with a questionnaire in adults with asthma and rhinitis. *Allergy* 1990 ; 45 : 285-92.
- 30 Matricardi PM, Nizini R, Pizzolo JG, D'Angelio R : These use of Phadiatop® in mass-screening programmes of inhalant allergies : advantages and limitations. *Clin Exp Allergy* 1990 ; 20 : 151-5.
- 31 Guilloux L, Hamberger C : Dosage des IgE spécifiques sur l'Immulate® 2000 DPC, étude analytique et comparaison avec la technique Immunocap RIA Pharmacia pour 35 pneumallergènes. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2005 ; 45 : 91-102.
- 32 Ownby DR, Bailey J : Comparison of MAST with radioallergosorbent and skin tests for diagnosis of allergy in children. *Am J Dis Child* 1986 ; 140 : 45-8.
- 33 Guerrier G, Bienvenu F, Payot F, Lahet C : Détermination des IgE spécifiques aux pneumallergènes par MAST-CLA® chez l'enfant. Correlation avec les tests cutanés et le RAST. *Rev Fr Allergol* 1992 ; 32 : 113-20.
- 34 Nielsen JP, Ostergaard PA, Harris RI, Gammelby P : Comparison of CLA with BPT, SPT, and RAST in children with asthma. *Allergy* 1992 ; 47 : 30-4.
- 35 De Blay F, Zana H, Offner M, Vérot A, Velten M, Pauli G : Receiver operating characteristic analysis: a useful method for a comparison of the clinical relevance of two in vitro IgE tests. *J Allergy Clin Immunol* 1993 ; 93 : 255-63.
- 36 Nepper-Christensen S, Backer V, DuBuske LM, Nolte H : In vitro diagnostic evaluation of patients with inhalant allergies : summary of probability outcomes comparing results of CLA- and CAP-specific immunoglobuline E test systems. *Allergy Asthma Proc* 2003 ; 24 : 253-8.
- 37 Warner JA, Little SA, Warner JO : Comparison of two IgE antibody test with skin test and clinical history in asthmatic patients. *Pediatr Allerg Immunol* 1990 ; 1 : 34-40.
- 38 Adler BR, Assdullahi T, Warner JA, Warner JO : Evaluation of a multiple food specific IgE antibody test compared to parental perception allergy skin tests and RAST. *Clin Exp Allergy* 1991 ; 21 : 683-8.
- 39 Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Gerard H et coll : Determination of food allergen specific IgE by the chemiluminescent assay (MAST). Correlations with prick tests and RAST. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1990 ; 30 : 225-31.
- 40 Mouton C, Moneret-Vautrin DA : Fréquence de l'allergie alimentaire dans les rhinopathies chroniques, allergiques et non allergiques. Étude de 135 cas par tests cutanés, TDBH et tests de provocation. *Med Hyg* 1988 ; 46 : 1665-9.
- 41 Burney P, Malmberg E, Chinn S, Jarvis D, Luczynska C, Lai E : The distribution of total and specific serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 99 : 314-22.
- 42 Kerkhof M, Dubois AE, Postma DS, Schouten JP, de Monchy JG : Role and interpretation of total serum IgE measurements in the diagnosis of allergic airway disease in adults. *Allergy* 2003 ; 58 : 905-11.
- 43 Burrows B, Martinez Fd, Halonen M, Barbee Ra, Cline MG : Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 271-7.
- 44 Sunyer J, Anto JM, Sabria J, Roca J, Morell F, Rodriguez-Roisin R, Rodrigo MJ : Relationship between serum IgE and airway responsiveness in adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995 ; 95 : 699-706
- 45 Annesi I, Oryszczyn Mp, Frette C, Neukirch F, Orvoen-Frija E, Kauffmann F : Total circulating IgE and FEV1 in adult men. An epidemiologic longitudinal study. *Chest* 1992 ; 101 : 642-8

- 46 Tracey M, Villar A, Dow L, Coggon D, Lampe FC, Holgate ST : The influence of increased bronchial responsiveness, atopy, and serum IgE on decline in FEV1. A longitudinal study in the elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 151 : 656-62.
- 47 Oryszczyn MP, Annesi-Maesano I, Charpin D, Paty E, Maccario J, Kauffmann F : Relationship of active and passive smoking to total IgE in adults of the Epidemiological study of the genetics and environment of asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy (EGEA). *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 1241-6.
- 48 Jarvis D, Chinn S, Luczynska C, Burney P : The association of smoking and sensitisation to common environmental allergens: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 104 : 934-40.
- 49 Siroux V, Curt F, Oryszczyn M P, Maccario J, Kauffmann F : Role of gender and hormonelated events on IgE, atopy, and eosinophils in the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 114 : 491-8.
- 50 Girodet PO, Casset A, Magnan A, de Blay F, Chanez P, Tunon de Lara JM. Immunoglobuline E et maladies respiratoires. *Rev Mal Respir* 2005 ; 22 : 967-82.
- 51 Patterson R, Rosenberg M, Roberts M : Evidence that *Aspergillus fumigatus* growing in the airway of man can be a potent stimulus of specific and non-specific IgE formation. *Am J Med* 1977 ; 63 : 257-62.
- 52 Tillie-Leblond I, Tonnel AB : Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy* 2005 ; 60 : 1004-5.
- 53 Greenberger PA : Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 110 : 685-92.
- 54 Greenberger PA : Allergic bronchopulmonary aspergillosis and funguses. *Clin Chest Med* 1988 ; 9 : 599-608.
- 55 Wark PA, Hensley MJ, Saltos N, Boyle MJ, Toneguzzi RC, Epid GD, Simpson JL, McElduff P, Gibson PG : Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 111 : 952-7.
- 56 Humbert M. Tonnel AB : Traitement par anticorps anti-IgE de l'asthme allergique difficile à contrôler. *Rev Mal Respir* 2005 ; 22 : 983-90.
- 57 Casale TB, Bernstein IL, Busse WW, LaForce CF, Tinkelman DG, Stoltz RR, Dockhorn RJ, Reimann J, Su JQ, Fick RB, Adelman DC : Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 100 : 110-21.
- 58 Pauli G, Oster JB, Deviller P : Skin testing with recombinant allergens rBet v 1 and birch profilin, rBet v 2: diagnostic value for birch pollen and associated allergies. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 97 : 1100-9.
- 59 Metz-Favre C, Birba E, Métivier AC, De Blay F, Pauli G : Intérêt du dosage des IgE vis-à-vis de l'allergène recombinant rBet v 1 dans la prise en charge de la pollinose printanière. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2005 ; 45 : 584-9.
- 60 Bousquet J, Chanez P, Chanal I, Michel FB : Comparison between RAST and Pharmacia CAP system: a new automated specific IgE assay. *J Allergy Clin Immunol* 1990 ; 85 : 1039-43.
- 61 Yunginger JW, Ahlstedt S, Eggleston PA et coll : Quantitative IgE antibody assays in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2000 ; 105 : 1077-84.
- 62 Corey JP, Mamikoglu B, Akbar I, Houser SM, Gungor A : ImmunoCAP and HY.TEC enzyme immunoassays in the detection of allergen-specific IgE compared with serial skin end-point titration by receiver operating characteristic analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000 ; 122 : 64-70.
- 63 Sampson HA, Ho DG : Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 100 : 444-51.
- 64 Rancé F, Abbal M, Auwers-Cancès V : Improved screening for peanut allergy by the combined use of skin prick tests and specific IgE assays. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 109 : 1027-33.
- 65 Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C et coll : Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy. A definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. *J Allergy Clin Immunol* 1995 ; 96 : 580-7.
- 66 Malandain H : Quelle valeur clinique accorder aux résultats chiffrés des dosages d'IgE spécifiques ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002 ; 42 : 798-805.
- 67 Wickman M, Lilja G, Söderström L, van Hage-Hamsten M, Ahlstedt S : Quantitative analysis of IgE antibodies to food and inhalant allergens in 4-year-old children reflects their likelihood of allergic disease. *Allergy* 2005 ; 60 : 650-7.
- 68 Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, Murray S, Woodcock A, Custovic A : IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ; 116 : 744-9.
- 69 Bernstein IL, Storms WW : Joint Task Force on Practice Parameters for Allergy Diagnostic Testing, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology. Practice parameters for allergy diagnostic testing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995 ; 75 : 6 : 553-625.
- 70 Fornadley JA, Corey JP, Osguthorpe JD, Powell JP, Emanuel IA et coll ; American Academy of Otolaryngic Allergy : Allergic rhinitis : clinical practice guideline. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996 ; 115 : 115-22.
- 71 Plebani M, Borghesan F, Basso D, Faggian D : Receiver-operating characteristic (ROC) curves: a fundamental tool for improving the clinical usefulness of in vitro IgE tests. *Allergy* 1996 ; 51 : 407-11.
- 72 Brock Williams P, Dolen WK, Koepke JW, Selner JC : Comparison of skin testing and three in vitro assays for specific IgE in the clinical evaluation of immediate hypersensitivity. *Ann Allergy* 1992 ; 68 : 35-45.
- 73 Van Houte AJ, Bartels PCM : Comparative evaluation of the Pharmacia CAP system and the DPC AlaSTAT system for in vitro detection of allergen-specific IgE with the skin prick test. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992 ; 30 : 101-5.
- 74 Ewan PW, Coote D : Evaluation of a capsulated hydrophilic carrier polymer (the ImmunoCAP) for measurement of specific IgE antibodies. *Allergy* 1990 ; 45 : 22-9.
- 75 Kelson JM, Sodhi N, Gosselin VA, Yunginger JW : Diagnostic performance characteristics of the standard Phadebas RAST, modified RAST, and Pharmacia CAP system versus skin testing. *Ann Allergy* 1991 ; 67 : 511-4.
- 76 Wood RA, Phipatanakul W, Hamilton RG, Eggleston PA : A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests, and RASTs in the diagnosis of cat allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 103 : 773-9.
- 77 Ylitalo L, Alenius H, Turjanmaa K, Palosuo T, Reunala T : Natural rubber latex allergy in children: a follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2000 ; 30 : 1611-7.
- 78 Dolen WK : IgE antibody in the serum – detection and diagnostic significance. *Allergy* 2003 ; 58 : 717-23.

- 79 Lewis SA, Pavord ID, Stringer JR, Knox AJ, Weiss ST, MD, Britton JR : The relation between peripheral blood leukocyte counts and respiratory symptoms, atopy, lung function, and airway responsiveness in adults. *Chest* 2001 ; 119 : 105-14
- 80 Gleich GJ : Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2000 ; 105 : 651-63.
- 81 Woodruff PG, Khashayar R, Lazarus SC, Janson S, Avila P, Boushey HA, et coll : Relationship between airway inflammation, hyperresponsiveness and obstruction in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 108 : 753-8.
- 82 Ying S, Meng Q, Zeibecoglou K, Robinson DS, Macfarlane A, Humbert M, et coll : Eosinophil chemotactic chemokines (eotaxin, eotaxin-2, RANTES, monocyte chemoattractant protein-3 (MCP-3), and MCP-4), and C-C chemokine receptor 3 expression in bronchial biopsies from atopic and nonatopic (Intrinsic) asthmatics. *J Immunol* 1999 ; 163 : 6321-9.
- 83 Cottin V, Cordier JF : Churg-Strauss syndrome. *Allergy* 1999 ; 54 : 535-51.
- 84 Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, et coll : The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 1094-100.
- 85 Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR : Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* (Baltimore) 1984 ; 63 : 65-81.
- 86 Durieu J, Wallaert B, Tonnel AB : Long-term follow-up of pulmonary function in chronic eosinophilic pneumonia. Groupe d'Étude en Pathologie Interstitielle de la Société de Pathologie Thoracique du Nord. *Eur Respir J* 1997 ; 10 : 286-91.
- 87 Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, Durieu J, Tonnel AB, Cordier JF : Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical and follow-up study of 62 cases. Groupe d'études et de recherche sur les maladies « orphelines » pulmonaires (GERM« O »P). *Medicine* (Baltimore) 1998 ; 77 : 299-312.

L'asthme représente-t-il un facteur de risque de l'anaphylaxie ?

D. Vervloet¹, F. Rancé², J. Birnbaum¹, O. Clément³

Plusieurs points sont traités dans cette question, abordant des situations pratiques auxquelles peuvent être confrontés les cliniciens.

Le but de ces questions n'est pas de traiter de façon globale l'allergie aux curares, aux vaccins, aux hyménoptères qui ont fait l'objet de multiples travaux et recommandations de la part des sociétés d'Allergologie et d'Anesthésie-Réanimation, ... mais de se restreindre à la situation du patient asthmatique allergique.

1. L'asthme allergique est-t-il un facteur de risque d'allergie aux curares ?

Actuellement les curares sont responsables de plus de 50 % des réactions anaphylactiques peranesthésiques [1]. Il était convenu d'affirmer que l'atopie, dont la définition varié selon les études, était un facteur de risque d'une réaction allergique en raison de sa prévalence élevée dans les séries historiques des réactions allergiques peranesthésiques [2-7]. Actuellement, l'atopie définie par l'existence d'une pathologie IgE médiée, type rhinite, conjonctivite, asthme, dermatite atopique et certaines urticaires aiguës, associée à la positivité d'au moins un test cutané à un pneumallergène, n'est pas un facteur de risque d'allergie aux curares [8]. Dans la dernière étude épidémiologique française, aucune différence n'a été observée entre réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes aux curares concernant les antécédents d'atopie, d'intolérance médicamenteuse et alimentaire. Si l'on s'intéresse aux seules réactions anaphylactiques liées aux curares, la fréquence retrouvée de l'atopie et de l'asthme est respectivement de 10,3 % et 7,4 %, comparable à la population générale [1].

L'asthme allergique n'est donc pas un facteur de risque d'anaphylaxie aux curares.

¹Département des maladies respiratoires, hôpital Sainte-Marguerite, Marseille.

²Service de pédiatrie-pneumologie-allergologie, CHU de Toulouse, hôpital des Enfants, Toulouse.

³Service de radiologie, hôpital Georges-Pompidou, Paris

Recommandation 17

Il est recommandé de ne pas faire systématiquement de tests vis-à-vis des curares chez l'asthmatique allergique qui doit bénéficier d'une anesthésie générale (recommandation de grade B).

2. L'asthme allergique est-t-il un facteur de risque d'accident vaccinal ?

Le risque d'anaphylaxie après vaccination est faible (NP3), et un facteur de risque comme l'asthme allergique ou l'atopie est soit non étudié soit non significatif [9]. L'allergie concernée par la vaccination est principalement l'allergie à l'œuf.

La sensibilisation à l'œuf n'est pas un facteur de risque d'accident allergique aux vaccins contenant des protéines de l'œuf (NP3). Chez l'asthmatique sensibilisé à l'œuf, sans histoire clinique d'allergie à l'œuf, il n'y a pas de preuve que l'asthme soit un facteur de risque d'accident allergique aux vaccins contenant des protéines de l'œuf (NP3). Cependant, la vaccination chez l'enfant allergique à l'œuf, est encore source, en France, d'inquiétude, de soucis et de complications pour le médecin et le patient. Ceci repose sur une circulaire de 1985 qui a toujours été interprétée avec excès et n'a pas toujours été bien comprise. L'analyse de cette circulaire et une revue de la littérature récente montrent que l'allergie vraie à l'œuf ne nécessite pas le plus souvent de précautions particulières pour la vaccination. Des protéines d'œuf (ovalbumine) sont présentes dans le vaccin de la grippe (cultivé sur œuf embryonné de poule) dans des quantités variables chaque année en fonction de la production de la souche vaccinale. La présence de protéines d'œuf n'est pas détectable dans les vaccins disponibles en France ROR® ou Priorix® ; elle est en très faible quantité dans le vaccin américain. Des quantités non négligeables sont retrouvées dans le vaccin de la fièvre jaune qui pousse sur des embryons de poulet. Ces vaccins contiennent d'autres protéines allergisantes, comme la gélatine ou la néomycine, qui seraient en fait responsables de la majorité des réactions allergiques lors de la vaccination. En France, l'allergie alimentaire à la gélatine est rare [10-12].

Recommandation 18

Chez le patient sensibilisé à l'œuf, sans histoire clinique d'allergie à l'œuf, il est recommandé de ne faire une enquête allergologique que chez un patient ayant eu une réaction allergique après une vaccination contre la grippe ou la fièvre jaune ou un autre vaccin contenant des protéines de l'œuf (avis d'experts) (recommandation de grade C).

3. L'asthme allergique est-t-il un facteur de risque d'allergie aux pénicillines ?

L'atopie n'augmente pas le risque de réactions allergiques aux bêta-lactamines (NP3) [13].

Dans une étude récente sur le risque de réactions secondaires durant les tests cutanés aux bêta-lactamines, il n'est observé aucune différence entre le groupe des « réacteurs » et celui des « non-réacteurs » en ce qui concerne les deux facteurs atopie et asthme [14]. Dans le *Position Paper* sur le diagnostic des réactions aux bêta-lactamines, l'asthme allergique n'est pas mentionné comme un facteur permettant de reconnaître les patients à risque élevé de réactions secondaires soit lors des tests cutanés soit lors des tests de provocation [15]. Aucune donnée n'a été publiée sur l'asthme allergique, facteur de risque d'allergie aux pénicillines. L'asthme allergique n'augmente pas le risque de réaction aux pénicillines (avis d'experts). L'asthme allergique ne majore pas le risque de réactions secondaires durant les tests cutanés diagnostiques aux bêta-lactamines. (NP3).

Recommandation 19

Il est recommandé de ne pas contre-indiquer l'administration de bêta-lactamines chez l'asthmatique allergique, sauf s'il existe un antécédent d'allergie documenté à cette classe d'antibiotiques. En cas de suspicion d'allergie à la pénicilline sur les données de l'interrogatoire, il faut faire un bilan pour affirmer ou infirmer l'allergie à la pénicilline, avant toute prescription d'un antibiotique de cette classe. En cas d'allergie à la pénicilline documentée, tout antibiotique de cette classe est à proscrire. (recommandation de grade C). Le choix d'une céphalosporine sera orienté par les tests cutanés à cette céphalosporine (recommandation de grade B).

4. L'asthme allergique est-t-il un facteur de risque d'allergie aux hyménoptères ?

Dans les facteurs de risque influençant la survenue d'une réaction anaphylactique aux piqûres d'hyménoptères, l'asthme n'est pas retenu [16]. Un terrain atopique est trouvé avec une fréquence identique chez les patients allergiques aux hyménoptères et dans la population générale [17-19]. Dans la population générale, l'asthme et l'atopie ne sont pas des facteurs de risque de réaction anaphylactique aux piqûres d'hyménoptères (NP3).

Chez les apiculteurs allergiques aux hyménoptères, la rhino conjonctivite et l'asthme allergique accroissent le risque de développer une réaction systémique après piqûre d'abeille (NP3). En effet, l'atopie (clinique et IgEs aux pneumallergènes) est plus souvent rapportée chez les apiculteurs allergiques

aux hyménoptères que chez les apiculteurs non allergiques [20-22]. Les apiculteurs qui souffrent de rhino conjonctivite ou d'asthme sont le plus souvent sensibilisés aux corps totaux, quelquefois aux venins d'abeille [23] et sont plus à risque de développer une réaction systémique après piqûre d'abeille [24].

Recommandation 20

Il est recommandé de ne pas prendre de précautions particulières dans la pratique des tests cutanés ou de la désensibilisation aux hyménoptères chez l'asthmatique, sauf chez l'apiculteur (avis d'experts). Il faut retarder une désensibilisation (initiation ou dose de maintien) vis-à-vis des hyménoptères si l'asthme n'est pas contrôlé (recommandation de grade C).

5. L'asthme allergique est-il un facteur de risque d'allergie à l'iode ?

Chez l'asthmatique, l'administration de produit de contraste, en particulier les produits iodés (PCI), peut aggraver la pathologie [25], du fait de l'activation non spécifique des mastocytes pulmonaires et des basophiles sanguins [26]. Quatre-vingt pour cent des médecins prescripteurs considèrent que l'asthme est un facteur de risque de réaction à l'injection de PCI [27]. Toutes les études épidémiologiques ont montré une augmentation de l'incidence globale des réactions aux PCI dans une sous-population ayant des antécédents d'asthme, comparée à la population totale : 11,2 % versus 5 % [28] ; 13,3 % versus 7,9 % [28] (NP3). Cependant, il n'est jamais précisé si les sujets avaient des signes cliniques d'asthme au moment de la procédure. L'incidence des réactions sévères (dyspnée, hypotension, perte de connaissance, arrêt cardiaque) est aussi plus élevée chez les sujets ayant des antécédents d'asthme : 1 % versus 0,15 % (NP3).

Recommandation 21

Il est recommandé de signaler au radiologue l'existence d'un asthme avant un examen nécessitant une injection de produit de contraste iodé. (Recommandation de grade A). Il faut retarder une injection de produit de contraste iodé, dans la mesure du possible, si l'asthme n'est pas contrôlé (avis d'experts).

L'incidence des accidents est trois fois plus élevée avec les PCI ioniques qu'avec les PCI non ioniques : l'incidence globale des réactions est de 12,66 % dans la population totale et de 19,68 % chez les asthmatiques avec les PCI ioniques, et respectivement de 3,13 % et 7,75 % avec les non ioniques. Pour les réactions sévères, l'incidence est de 0,22 % dans la

population totale et de 1,88 % chez les asthmatiques avec les PCI ioniques, et respectivement de 0,04 % et 0,23 % avec les non ioniques [29]. Il a été recommandé en 1998 par l'American College of Radiology dans le *Manual on Contrast Media* [30] d'utiliser des PCI de basse osmolalité chez les patients asthmatiques. Chez l'asthmatique non contrôlé, il faut discuter le rapport bénéfice/risque avant de proposer un examen avec injection de produit de contraste iodé.

Recommandation 22

Chez l'asthmatique, il est recommandé d'utiliser des produits de contraste iodés de basse osmolalité (recommandation de grade C).

Une prémédication supplémentaire fondée sur l'utilisation de corticoïdes et/ou d'antihistaminiques de ces patients n'a pas été évoquée [30]. Une étude a montré que l'incidence des réactions chez les patients allergiques n'était pas différente entre ceux prémédiqués et ceux non prémédiqués, pour les PCI de basse osmolalité [29]. Chez l'enfant asthmatique, les études sont très rares. Sur une petite cohorte, une incidence de réactions aux PCI de basse osmolalité de 12,5 % a été calculée [31]. Chez les adultes ayant des antécédents d'asthme, sans signe clinique ni traitement en cours pour cette pathologie, il a été proposé d'utiliser des PCI de basse osmolalité, sans prémédication. Pour les asthmes actifs, le risque élevé impose de discuter l'intérêt de l'opacification, de prémédiquer, et d'être prêt à traiter une réaction éventuelle [32]. L'intérêt d'une prémédication avant utilisation d'un produit de contraste iodé n'est pas démontré (NP3), ni dans une population non sélectionnée, ni chez les patients ayant un terrain atopique.

Recommandation 23

Il n'est pas recommandé d'utiliser une prémédication chez l'asthmatique avant injection de produits de contraste iodés (recommandation de grade C).

6. Y-a-t-il des asthmatiques allergiques à risque accru de choc anaphylactique (aliments) ?

Définition du choc anaphylactique

L'anaphylaxie (choc anaphylactique) est une réaction allergique sévère, généralisée ou systémique, qui met en jeu le pronostic vital et qui apparaît brutalement après un contact avec une substance allergisante. Une définition plus simple est aussi énoncée : l'anaphylaxie est une réaction allergique sévère d'apparition rapide et qui peut causer la mort [33]. Elle peut apparaître à tout âge. L'allergie alimentaire est la cause la plus

fréquente de l'anaphylaxie chez l'enfant [34-37]. Les critères cliniques pour le diagnostic d'une anaphylaxie sont précisés dans le *tableau I* [33].

L'asthme fait donc partie du tableau clinique du choc anaphylactique.

Épidémiologie

L'asthme uniquement lié à une allergie alimentaire est relativement rare, alors que l'asthme avec allergie(s) alimentaire(s) est beaucoup plus fréquent. La prévalence de l'asthme avec allergie alimentaire se situe entre 2 % (tous âges confondus) [38] et 10 % (chez l'enfant) [39]. Chez 163 enfants asthmatiques et allergiques aux aliments, un asthme par allergie alimentaire prouvée par test de provocation par voie orale a été enregistré dans 9,5 % des cas, et l'asthme est isolé dans seulement 2,8 % de l'effectif [8].

L'analyse des observations de choc anaphylactique et de décès après ingestion d'aliments chez l'enfant ou l'adolescent montre que la majorité est asthmatique. L'asthme constitue un facteur de risque de développer un choc anaphylactique (NP2). Les adolescents et les adultes jeunes sont plus à risque.

Sampson et coll. [37] ont rapporté les observations de 13 enfants ou adolescents âgés de 2 à 17 ans ayant eu une menace de mort subite (7 cas) ou décédés (6 cas) d'allergie alimentaire. Ils avaient apparemment un asthme bien équilibré. Dans la majorité des cas, la mort est liée à un accès d'asthme suraigu et non au collapsus. Bock et coll. ont revu les observations de

32 décès induits par l'ingestion d'un aliment chez des enfants et des adultes [34]. Lorsque l'information était connue, les auteurs ont pu observer que 95 % d'entre eux étaient asthmatiques. Les aliments à l'origine de la réaction fatale sont l'arachide (67 %), les fruits à coque (33 %), le lait de vache et les poissons (9 %) [40]. Le décès survient par arrêt respiratoire d'un asthme suraigu et non par collapsus comme cela est observé au cours des anaphylaxies mortelles liées aux allergies aux venins d'hyménoptères ou aux allergies médicamenteuses [41]. L'arachide et les fruits à coque sont en tête de liste des aliments à risque léthal. Sicherer et coll. [42] soulignent également que les manifestations les plus sévères d'allergie alimentaire surviennent chez les patients porteurs d'asthme à l'aide du registre volontaire des allergiques américains à l'arachide et aux fruits secs : 33 % des réactions sont sévères chez les patients porteurs d'asthme versus 21 % chez les patients sans asthme. La différence est significative ($p < 0,0001$).

En comparaison avec le non asthmatique, l'enfant asthmatique a 14 fois plus de risque de développer une réaction allergique sévère à l'ingestion d'un aliment [43]. Mac Dougall et coll. ont répertorié 231 réactions induites par l'ingestion d'un aliment dont 51 réactions sont définies comme sévères (le patient a présenté un arrêt cardiorespiratoire nécessitant un remplissage ou à bénéficier de plus d'une injection d'adrénaline ou de plus d'une nébulisation de bronchodilatateur) ; six d'entre elles sont « presque fatales » du fait d'une intubation requise et 3 ont été mortelles. Il s'agit d'une enquête prospective en Grande Bretagne et en Irlande entre 1998 et 2000

Tableau I.

Les critères cliniques pour le diagnostic d'une anaphylaxie [33].

L'anaphylaxie est hautement probable sur la présence d'au moins un des trois critères suivants

- | | | |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Début rapide (quelques minutes à plusieurs heures) de signes qui atteignent la peau, les muqueuses ou les deux (prurit ou rash généralisé, gonflement des lèvres, langue ou luette) ; avec au moins un des signes suivants : - gêne respiratoire (dyspnée, sifflements, toux laryngé, diminution du débit expiratoire de pointe, hypoxémie) ; - chute de la tension artérielle ou association de symptômes de défaillance d'organe [hypotonie (collapsus), perte de connaissance, incontinence. | <ul style="list-style-type: none"> - Deux ou plus des signes suivants apparaissant rapidement après une exposition à un probable allergène pour le patient (quelques minutes à plusieurs heures) : - atteinte du tissu cutanéomuqueux (prurit ou rash généralisé, gonflement des lèvres, langue ou luette) ; - gêne respiratoire (dyspnée, sifflements, toux laryngé, diminution du débit expiratoire de pointe, hypoxémie) ; - chute de la tension artérielle ou association de symptômes de défaillance d'organe [hypotonie (collapsus), perte de connaissance, incontinence ; - symptômes digestifs persistants (crampes abdominales, vomissements). | <ul style="list-style-type: none"> - Chute de la tension artérielle après exposition à un allergène connu du patient (quelques minutes à plusieurs heures) : - nourrissons et enfants : hypotension ou chute de la pression artérielle systolique (âge-dépendant) de plus de 30 %* ; - adultes : pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg ou chute de plus de 30 % par rapport à la valeur de base. |
|---|--|--|

* L'hypotension artérielle systolique est définie chez l'enfant par : inférieure à 70 mmHg entre 1 et 12 mois ; inférieure à $70 \text{ mmHg} + [2 \times \text{âge}]$ entre 1 et 10 ans ; inférieure à 90 mmHg entre 11 et 17 ans.

portant sur les admissions hospitalières pédiatriques pour réactions d'allergie alimentaire. Les patients asthmatiques comparés aux sujets non porteurs d'asthme ont un risque de développer une réaction plus sévère multiplié par un facteur 14,4 ($p = 0,0002$) [43]. Les fruits à coque sont cités en tête de liste, suivis par l'arachide et le lait de vache. En revanche, la gravité d'une première réaction n'est pas déterminante pour le pronostic des réactions aux réexpositions ($p > 0,05$).

Colver et coll. [44] publient les résultats de la même étude à partir de l'analyse de 58 réactions sévères. Sur les 9 réactions les plus sévères (3 décès et 6 réactions « presque fatales »), 8 enfants étaient asthmatiques. Un antécédent d'asthme est noté 36 fois (62 %) en cas de réaction sévère versus 69 sur (14 %) en cas de réaction non sévère ($p = 0,002$). Les aliments impliqués dans les réactions sévères sont arachide [10], fruits à coque [12], lait de vache [8] et œuf [3]. Les patients asthmatiques qui prennent un traitement préventif quotidien sont principalement concernés par le risque de développer une réaction sévère [45]. L'étude rétrospective de Braganza et coll. conduite en Australie de 1998 à 2001 a porté sur les origines des anaphylaxies admises aux urgences chez les enfants d'âge inférieur à 16 ans [46]. Le diagnostic d'anaphylaxie est retenu chez 57 enfants parmi les 607 enfants admis pour une réaction généralisée. Aucun décès n'a été rapporté. Un antécédent d'asthme est noté chez 36,8 % des enfants avec anaphylaxie. Une cause alimentaire est retenue chez 32 des enfants qui ont présenté une anaphylaxie (56 % des cas) versus 54 (soit 10,3 %) de ceux qui avaient des réactions généralisées.

En considérant que l'asthme aigu grave est une forme de choc anaphylactique chez le patient allergique aux aliments, l'étude de Roberts et coll. est particulièrement intéressante [47] : cette étude cas-témoins a porté sur 19 enfants (13 garçons) admis en unité de soins intensifs pour asthme aigu grave ayant nécessité une ventilation artificielle. Âgés en moyenne de 10 ans (1-16 ans), ils ont été appariés à 38 témoins (2 témoins par patient) qui avaient présenté une exacerbation sans risque vital. Les facteurs favorisant l'asthme aigu grave à risque vital ont été les suivants : l'allergie alimentaire (OR : 8,58 (IC à 95 % : 1,85-39,71)), le syndrome des allergies multiples défini par plus de 3 allergies (OR : 4,42 (IC à 95 % : 1,17-16,71)), le début de l'asthme au cours de la première année (OR : 6,48 (IC à 95 % : 1,36-30,85)), les admissions fréquentes pour asthme (OR : 14,2 (IC à 95 % : 1,77-113,59)). D'autres facteurs sont également impliqués : utilisation quotidienne de corticoïdes inhalés, sensibilisation au chien, sensibilisation à 4 allergènes ou plus. Toutefois, l'analyse multivariée montre qu'il ne reste que 2 facteurs de risque d'asthme mortel indépendants : l'allergie alimentaire (OR : 9,85 (IC à 95 % : 1,04-93,27)) et les admissions fréquentes pour asthme (OR : 5,89 (IC à 95 % : 1,06-32,61)) [47]. L'asthmatisme et allergique aux aliments est à risque de développer un asthme aigu grave, assimilable à un choc anaphylactique. Dans une autre étude

Roberts et coll. [48] ont étudié 12 enfants âgés en moyenne de 6,2 ans (2 à 13 ans) ayant à la fois une allergie alimentaire par ingestion confirmée par test de provocation par voie en double aveugle et des symptômes respiratoires faisant suite à l'inhalation de particules de ces mêmes aliments : poisson (6 fois), pois chiches (2 fois), lait (2 fois), œuf (1 fois), sarrasin (1 fois). Parmi les 9 enfants qui acceptèrent un test de provocation par inhalation, 5 développèrent des symptômes avec le poisson (3 fois), le pois chiche (1 fois) et le sarrasin (1 fois) [48]. Ces auteurs émettent l'hypothèse que l'inhalation préalable d'allergènes alimentaires pourrait sensibiliser les jeunes enfants qui, par la suite, développeraient des symptômes d'allergie alimentaire par ingestion. Cette possibilité est estimée, entre 5 et 10 % des cas d'enfants atteints d'allergies alimentaires [49-50].

Peut-on identifier des facteurs de risque de choc anaphylactique alimentaire chez les asthmatiques allergiques ?

L'âge

Les adolescents et les adultes jeunes sont particulièrement concernés [34, 37].

Les aliments

Presque tous les allergènes alimentaires sont connus pour provoquer des symptômes graves. Toutefois, il faut signaler le rôle prépondérant de l'arachide, des fruits à coque et du sésame. Dans le groupe des sensibilisations aux pneumallergènes et des allergènes croissants, certains aliments apparaissent plus à risque que d'autres. Citons à titre d'exemple les escargots, dans le cadre des réactions acariens-escargots [51]. Les manifestations sévères liées à l'allergie à l'avocat, la banane et au kiwi sont rapportées chez plus de la moitié des patients allergiques au latex et aux aliments croisés [52]. Dans le cadre des réactions croisées classiques, l'asthme à l'ingestion d'œuf est fréquent dans le syndrome œuf-oiseau.

Asthme mal contrôlé

L'asthme mal contrôlé est un facteur de risque identifié : 90 % des patients sont atteints d'un asthme négligé ou mal maîtrisé par le traitement de fond [34, 41]. D'autres éléments indirects de mauvais contrôle de l'asthme sont relevés par Roberts (15), comme l'utilisation quotidienne de corticoïdes inhalés, et les admissions fréquentes pour asthme (OR 5,89 (IC à 95 % : 1,06-32,61)).

Autres facteurs

Les autres facteurs de risque des allergies graves chez l'asthmatique sont l'alcool, la mastocytose, certaines prises de

médicaments (aspirine, AINS, bêta-bloqueurs, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) [53].

L'anaphylaxie induite par l'ingestion d'aliments et l'exercice physique, initialement décrite par Maulitz et coll. [54] puis par Kidd et coll. [55], est un cas particulier du rôle de l'effort associé à une ingestion d'aliment.

Ainsi, l'asthme constitue un facteur de risque de développer un choc anaphylactique (NP2). Les enfants, les adolescents et les adultes jeunes sont plus à risque. Tous les aliments peuvent être en cause, mais certains, comme l'arachide, les fruits à coque et le sésame, ont un rôle prépondérant. L'asthme mal contrôlé est un facteur de risque (NP2). L'alcool, l'effort (anaphylaxie d'effort) ou la prise d'aspirine et d'AINS sont aussi des facteurs de risque ou de gravité (NP2). Le choc anaphylactique est plus sévère lorsqu'il survient chez un asthmatique (NP3).

Recommandation 24

Chez un asthmatique ayant une allergie alimentaire, il est recommandé de prendre toutes les mesures (évitement de l'allergène causal, trousse d'urgence et carte d'allergie) pour prévenir et traiter un choc anaphylactique (NP2) (recommandation de grade A).

Références

- Mertes PM, Laxenaire MC, GERAP : Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France. Seventh epidemiologic survey (January 2001-December 2002). *Ann Fr Anesth Reanim* 2004 ; 23 : 1133-43.
- Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA, Vervloet D : The French experience of anaphylactoid reactions. In *Anesthesiol Clin* 1985 ; 23 : 145-60.
- Galletly DC, Treuren BC : Anaphylactoid reactions during anaesthesia: seven years' experience of intradermal testing. *Anaesthesia* 1985 ; 40 : 329-33.
- Laforest M, More D, Fisher M : Predisposing factors in anaphylactoid reactions to anaesthetic drugs in an Australian population: the role of allergy atopy and previous anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 1980 ; 8 : 454-9.
- Duvaldestin P, Wigdorowicz C, Gabriel I : Anaphylactic shock to neuromuscular blocking agent: a familial history. *Anesthesiology* 1999 ; 90 : 1211-2.
- Fee JPH, Medonald JR, Clarke RSJ, et coll : Incidence of atopy and allergy in 10000 preanesthetic patients. *Br J Anaesth* 1979 ; 50 : 74-8.
- Fisher MM, Outhred A, Bowey CJ : Can clinical anaphylaxis to anaesthetic drugs be predicted from allergic history ? *Br J Anaesth* 1987 ; 59 : 690-2.
- Charpin D, Benzarti M, Hémon Y, Senft M, Arnaud A, Vervloet D, et coll : Atopy and systemic reactions to suxamethonium. *J Allergy Clin Immunol* 1988 ; 82 : 356-60.
- Bohkle K, Davis RL, Marcy SM, Braun MM, DeStefano, Black SB et coll : Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003 ; 112 : 815-20.
- Bidat E, Rancé F, Gaudelus J : Vaccination chez l'enfant allergique à l'œuf. *Arch Pediatr* 2003 ; 10 : 251-3.
- Grüber C, Niggemann B : A practical approach to immunization in atopic children. *Allergy* 2002 ; 57 : 472-9.
- Bidat E, Rancé F : Vaccins et allergie à l'œuf. En réponse à D. Berdah. *Arch Pediatr* 2004 ; 11 : 460-1.
- Adkinson NF : Risk factors for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1984 ; 74 : 567-72.
- Co Minh HB, Bousquet JP, Fontaine C, Kvedarienne V, Démoly P : Systemic reaction during skin tests with beta-lactam : a risk factor analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2006 ; 117 : 466-8.
- Torres MJ, Blanca M, Fernabdez J, Romano A, De Weck A, Aberer W, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P and the EAACI interest group on drug hypersensitivity : Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003 ; 58 : 961-72.
- Biló BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN; the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity : Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005 ; 60 : 1339-49.
- Settipane GA, Newstead GJ, Boyd GK : Frequency of hymenoptera allergy in an atopic and normal population. *J Allergy Clin Immunol* 1972 ; 50 : 146-50.
- Huber P, Schmid P, Hoigné R, Müller U : Atopy and generalized allergic reactions to insect stings. *Schweiz med Wochenschrift* 1983 ; 113 : 1863-5.
- Müller U : Epidemiology of insect sting allergy. *Monogr Allergy* 1993 ; 31 : 131-46.
- Miyachi S, Lessof MH, Kemeny DM, Green LA : La comparison of the atopic background between allergic and non-allergic beekeepers. In *Arch Allergy Appl Immunol* 1979 ; 58 : 160-6.
- Annala IT, Karjalainen ES, Mörsky P, Kuusisto PA : Clinical symptoms and immunologic reactivity to bee and wasp strings in beekeepers. *Allergy* 1995 ; 50 : 568-74.
- Bousquet J, Coulomb Y : Clinical and immunological surveys in beekeepers. *Clin Allergy* 1982 ; 12 : 331-42.
- Böhny FW, Müller U, Wüthrich B : Professional inhalatory allergies in beekeepers. *Allergologie* 1986 ; 9 : 337-40.
- Annala IT, Annala PA, Mörsky P : Risk assessment in determining systemic reactivity to honeybee strings in beekeepers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997 ; 78 : 473-7.
- Asthma: taking medicines safely. *Am Fam Physician* 2001 ; 63 : 1217-8.
- Stellato C, de Crescenzo G, Patella V, Mastronardi P, Mazzarella B, Marone G : Human basophil/mast cell releasability. XI. Heterogeneity of the effects of contrast media on mediator release. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 97 : 838-50.
- Konen E, Konen O, Katz M, et coll : Are referring clinicians aware of patients at risk from intravenous injection of iodinated contrast media? *Clin Radiol* 2002 ; 57 : 132-5.
- Shehadi WH : Adverse reactions to intravascularly administered contrast media. A comprehensive study based on a prospective survey. *AJR Am J Roentgenol* 1975 ; 124 : 145-52.
- Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T et coll : Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report of the Japanese committee

- on the safety of contrast media. *Radiology* 1990 ; 175 : 621-8.
- 30 Cohan RH, Matsumoto JS, Quagliano PV : ACR Manual on contrast media, 4th ed. Reston VA: American College of Radiology, 1998.
- 31 Mikkonen R, Kontkanen T, Kivisaari L : Late and acute adverse reactions to iohexol in a pediatric population. *Pediatr Radiol* 1995 ; 25 : 350-2.
- 32 Taragin BH, Newhouse JH . Pretreatment of patients with asthma who are administered low-osmolar contrast material. *Am J Roentgenol* 2001 ; 177 : 1211-2.
- 33 Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr., Bock SA, Branum A : Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006 ; 117 : 391-7.
- 34 Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA : Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 107 : 191-3.
- 35 Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G : Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 2005 ; 60 : 443-51.
- 36 Mehl A, Wahn U, Niggemann B : Anaphylactic reactions in children--a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy* 2005 ; 60 : 1440-5.
- 37 Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP : Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 380-4.
- 38 Onorato J, Merland N, Terral C, Michel FB, Bousquet J : Placebo-controlled double-blind food challenge in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 78 : 1139-46.
- 39 Novembre E, de Martino M, Vierucci A : Foods and respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1988 ; 81 : 1059-65.
- 40 Rancé F, Dutau G : Asthme et allergies alimentaires : à propos de 163 observations pédiatriques. *Arch Pediatr* 2002 ; 9 : 402-7.
- 41 Pumphrey RSH : Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000 ; 30 : 1144-50.
- 42 Sicherer SH, Furlong TJ, Munoz-Furlong A, Burks AW, Sampson HA : A voluntary registry for peanut and tree nut allergy: characteristics of the first 5149 registrants. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 108 : 128-32.
- 43 Macdougall CF, Cant AJ, Colver AF : How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2002 ; 86 : 236-9.
- 44 Colver AF, Nevantaus H, MacDougall CF, Cant AJ : Severe food-allergic reactions in children across the UK and Ireland 1998-2000. *Acta Paediatrica* 2005 ; 94 : 689-95.
- 45 Pumphrey R : Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004 ; 4 : 285-90.
- 46 Braganza SC, Acworth JP, McKinnon DRL, Peake JE, Brown AFT : Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Arch Dis Child* 2006 ; 91 : 159-63.
- 47 Roberts G, Patel N, Kevi-Schaffer FL, Habibi P, Lack G : Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 112 : 168-74.
- 48 Roberts G, Golder N, Lack G : Bronchial challenges with aerosolized food in asthmatic, food-allergic children. *Allergy* 2002 ; 57 : 713-7.
- 49 Roberts G, Lack G : Food allergy and asthma--what is the link? *Paediatr Respir Rev* 2003 ; 4 : 205-12.
- 50 Roberts G, Lack G : Relevance of inhalational exposure to food allergens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003 ; 3 : 211-5.
- 51 Vuitton DA, Rancé F, Paquin ML, Adessi B, Vigan M, Gomot L, Dutau G : Cross-reactivity between terrestrial snails (*Helix* species) and house-dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*): I. In vivo study. *Allergy* 1998 ; 53 : 144-50.
- 52 Lavaud F, Cossart C, Reiter V, Bernard J, Deltour G, Holmquist I : Latex allergy in patient with allergy to fruit. *Lancet* 1992 ; 339 : 492-3.
- 53 Dutau G : Facteurs de risque des allergies graves. *Rev Fr Allergol Clin Immunol* 2004 ; 44 : 235-70.
- 54 Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL : Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol* 1979 ; 63 : 433-4.
- 55 Kidd JM, Cohen SH, Sosman AJ, Fink JN : Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1983 ; 71 : 407-11.

Quelle est la place de l'examen clinique chez l'asthmatique allergique ?

B. Wallaert¹, S. Kouzan², C. Leroyer³, C. Delacourt⁴, A.-B. Roguedas⁵

1. Faut-il interroger systématiquement un asthmatique allergique sur l'existence de symptômes ORL ?

1.1 La rhinite est très souvent associée à l'asthme

La fréquence de l'association est estimée à 80 % dans les travaux récents [1]. Les études épidémiologiques conduites à partir des années 80 ont mis en évidence une augmentation parallèle de la prévalence des deux affections, notamment dans les pays européens. La fréquence de l'asthme apparaît plus élevée chez les personnes présentant une rhinite persistante que chez les personnes présentant une rhinite intermittente [2]. Une atteinte inflammatoire infra-clinique peut d'ailleurs exister, avec éosinophilie au lavage nasal de patients asthmatiques, qu'il y ait ou non des symptômes ORL [3].

1.2 La rhinite peut être un facteur aggravant l'asthme

Une analyse rétrospective de patients inclus dans plusieurs études cliniques suggère une plus grande sévérité des symptômes d'asthme (en particulier toux dyspnée et sibilants) chez les patients ayant une rhinite allergique saisonnière (comparés aux symptômes des asthmatiques ne présentant pas de rhinite), avec de plus une corrélation entre l'intensité des symptômes d'asthme et de rhinite [4]. Une analyse rétrospective sur 1 490 personnes, ayant un asthme modéré non contrôlé par les seuls corticoïdes inhalés, montre que le nombre d'exacerbations est plus important chez les asthmatiques ayant une rhinite allergique associée, comparé aux patients sans rhinite allergique associée (odds ratio 1,35), de même que le recours aux soins d'urgence (odds ratio 2,32) [5].

¹Service de pneumologie et immuno-allergologie, hôpital Albert-Calmette, CHRU Lille, Lille.

²Service de pneumologie, CH Germon et Gauthier, Bethunes.

³Service de médecine interne et pneumologie, hôpital de la Cavale Blanche, CHU de Brest, Brest.

⁴Service de pédiatrie, CHI de Créteil, Créteil.

⁵Service de dermatologie, hôpital de la Cavale Blanche, CHU de Brest, Brest.

L'analyse d'une base de données de soins médicaux fait état d'une consommation plus importante de ressources de santé en rapport avec l'asthme en cas de rhinite associée [6]. Deux autres études de bases de données, adulte et enfant, montrent une augmentation des hospitalisations, des visites chez le praticien, ainsi que des coûts des médicaments nécessaires à l'asthme en cas de rhinite associée [7, 8]. Un travail semble cependant nuancer le rôle aggravant de la rhinite dans le cadre de l'asthme allergique, ne retrouvant ce rôle aggravant qu'en cas d'asthme non allergique [9].

Toutes ces études sont des études, soit de base de données de patients, soit des analyses rétrospectives (post hoc) de patients inclus dans des études certes randomisées, mais dont le but n'était pas de comparer rhinite avec absence de rhinite.

1.3 Le traitement de la rhinite associée à l'asthme semble améliorer le contrôle de l'asthme

Des études ont montré qu'un traitement spécifique de la rhinite (corticoides locaux avec ou sans antihistaminiques) a parallèlement un impact favorable sur l'asthme associé. Ainsi plusieurs analyses rétrospectives de cohortes ou études cas-contrôles ont montré un impact favorable de la prise en charge thérapeutique d'une rhinite sur le recours aux soins d'urgence et sur les hospitalisations pour asthme (NP3) [10-12].

En conclusion, la rhinite est associée à l'asthme dans environ 80 % des cas. Plusieurs études montrent un moins bon contrôle de l'asthme, plus d'exacerbations et d'hospitalisations, lorsque l'asthme est associé à une rhinite (NP3).

Le contrôle de la maladie est plus difficile chez l'asthmatique, qui a de façon concomitante une rhinite intermittente et/ou une rhinite persistante. Rechercher une atteinte ORL chez l'asthmatique est nécessaire.

Le traitement spécifique de la rhinite peut avoir un effet bénéfique sur l'asthme (NP3).

Recommandation 25

Il est recommandé de traiter la rhinite pour améliorer le contrôle d'un asthme associé (NP3) (Recommandation de grade B).

2. Quel interrogatoire ORL type peut-on proposer à un asthmatique allergique ?

Un certain nombre de questionnaires ont été développés pour la rhinite. Si certains ont pour but le diagnostic, d'autres vont de plus quantifier l'importance des symptômes et leur retentissement. Certains questionnaires semblent plus adaptés à la pratique praticienne courante alors que d'autres ont été développés dans le cadre d'études cliniques.

2.1 Symptômes cardinaux

On trouve dans les recommandations de l'OMS « ARIA », tout comme dans celles émanant de l'AAAAI un descriptif des symptômes de rhinite allergique [13, 14]. Ces recommandations s'adressent à tous les patients porteurs d'une rhinite allergique, sans individualiser les patients asthmatiques. Tous les auteurs retiennent quatre symptômes cardinaux de rhinite qui constituent le socle d'un interrogatoire a minima : l'écoulement (et son aspect aqueux, séreux ou purulent), l'obstruction nasale, le prurit nasal et les éternuements. Le groupe de travail de l'AAAAI mentionne un cinquième symptôme : l'écoulement postérieur.

2.2 Autre symptomatologie associée

Les symptômes ORL fréquemment associés incluent : des symptômes oculaires (prurit, œdème, larmolement, prurit et rougeur) ; des symptômes pharyngés (prurit, irritation de la gorge, raclement de gorge et toux) ; des signes auriculaires (diminution de l'acuité auditive, sensation d'oreille « bouchée »). La constatation d'un prurit palatin ou auriculaire est considérée comme un indice de sévérité d'une rhinite, de même que les céphalées, qui suggèrent un impact négatif au niveau sinusien. Une évaluation des perturbations de l'odorat (allant jusqu'à la cacosmie) et du goût fait partie du questionnaire de rhinite employé par Raheerison et coll. [15].

2.3 Dépistage

Le questionnaire SFAR (score for allergic rhinitis) a fait l'objet d'un développement et d'une validation soignée avec l'objectif d'un instrument fiable pour les études épidémiologiques [16]. Il est mentionné dans les recommandations ARIA. Composé de 8 questions pondérées, il permet, en cas de score supérieur ou égal à 7, de poser le diagnostic de rhinite allergique avec une sensibilité de 74 % et une spécificité de 83 % ;

De même, le questionnaire utilisé par Raheerison et coll. (cf supra) semble adapté dans un but de diagnostic positif.

2.4 Durée et sévérité

L'interrogatoire type doit s'efforcer de mettre en évidence deux notions qui permettent de classer la rhinite allergique : la durée des symptômes d'une part, leur intensité (ou sévérité) d'autre part. L'appréciation de la durée des symptômes permet de classer la rhinite selon les recommandations ARIA en intermittente (moins de 4 jours/semaine ou 4 semaines ou moins) et persistante (4 jours par semaine et plus de 4 semaines). L'introduction de ces critères de durée aboutit à un changement de classification (par rapport au concept antérieur de rhinite saisonnière ou per annuelle) dans près de la moitié des cas dans l'étude de Demoly et coll. [17].

La mesure de la sévérité des symptômes peut être facilitée par l'emploi d'échelles de Likert en 7 points, plus fiables que des échelles en 5 points. La sévérité est appréciée en référence à une période de temps (les dernières 24 heures, les derniers 15 jours...). L'emploi d'une échelle visuelle analogique (échelle de 0 à 10 cm) est une alternative validée de manière indirecte dans des études thérapeutiques [18]. Une quantification simple de l'intensité de l'écoulement nasal proposée par le groupe de travail de l'AAAAI consiste à demander au patient d'apprécier le nombre de mouchoirs utilisés dans une journée.

Des signes généraux tels que fatigue, difficultés de concentration, inappétence peuvent être la conséquence d'une rhinite sévère ; ils sont bien captés par les questionnaires de qualité de vie, tout comme leurs répercussions sur la vie quotidienne (sommeil, travail ou activités scolaires, sports et loisirs).

2.5 Évaluation de l'impact des traitements

L'appréciation de l'impact des traitements (antérieurs et actuels) éventuels peut être également effectuée au moyen d'échelles de Likert en sept points [14]. L'interrogatoire peut porter non seulement sur les traitements directs de la rhinite (anti-histaminiques, corticoïdes locaux), mais aussi sur les traitements de l'asthme (anti-leucotriènes, corticoïdes oraux). L'appréciation de l'observance de ces traitements paraît essentielle pour la prise en charge ultérieure.

2.6 Qualité de vie

L'évaluation du retentissement d'une rhinite en termes de qualité de vie a fait l'objet de nombreux travaux. Le questionnaire générique SF 36 a été validé de manière indirecte dans une étude thérapeutique [19]. Ce sont toutefois les questionnaires spécifiques qui ont fait l'objet de plus de travaux dans la rhinite ; parmi ceux-ci, le Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – RQLQ – a fait l'objet d'un développement et d'une validation rigoureuse ; ce questionnaire de 28 items utilise une échelle de Likert en 7 points et se réfère à la semaine précédente [20]. Une version brève de 14 items est disponible ; la traduction française validée est disponible pour les deux versions. L'utilisation d'un tel instrument standardisé permet de capter à la fois l'intensité des symptômes et leur répercussion sur les activités.

2.7 Valeur prédictive de l'interrogatoire

Dans le cadre du diagnostic d'une rhinite chez l'asthmatique, la spécificité et la sensibilité et les valeurs prédictives des symptômes ORL ont été évaluées : l'absence de symptôme ORL (obstruction nasale, écoulement antérieur ou postérieur,

éternuements, prurit nasal, perte de l'odorat/goût, céphalée) a une excellente valeur prédictive négative, alors que leur présence ne permet pas de différencier rhinite, sinusite ou polyposé nasale (NP2) [15].

En conclusion, l'interrogatoire ORL type d'un patient asthmatique allergique doit comprendre a minima la recherche de quatre symptômes : écoulement, obstruction nasale, prurit nasal et éternuements. Seule l'absence des symptômes confère une valeur prédictive négative suffisante ; leur présence en revanche ne permet pas de différencier une rhinite d'une sinusite ou d'une polyposé nasale (grade B). L'interrogatoire doit s'attacher à caractériser le statut intermittent ou persistant de la rhinite, ainsi que son intensité (recommandation d'expert). L'emploi de scores permet de faciliter le diagnostic positif (grade B) ; celui de questionnaires de qualité de vie permet d'apprécier l'intensité et l'impact de la rhinite (grade A). Ces instruments ont été peu employés en dehors d'essais cliniques.

L'interrogatoire a une bonne valeur diagnostique dans la rhinite, et l'absence de symptômes ORL a une bonne valeur prédictive négative (NP2).

Recommandation 26

Il est recommandé de rechercher par l'interrogatoire une rhinite associée chez l'asthmatique allergique : un écoulement antérieur et/ou postérieur, une anosmie, une obstruction et un prurit nasal et des éternuements (recommandation de grade B).

3. Faut-il pratiquer un examen ORL systématique chez un asthmatique allergique ?

Les recommandations ARIA distinguent la rhinite intermittente, pour laquelle l'examen ORL est souhaitable, de la rhinite persistante, pour laquelle il apparaît indispensable. Il s'agit d'un avis d'expert.

L'examen ORL systématique ne paraît recommandé qu'en cas de rhinite persistante (avis d'expert).

4. Quel examen ORL pratiquer chez un asthmatique allergique ?

Les indications et l'intérêt de la réalisation d'une rhinoscopie antérieure ne paraissent pas avoir été évalués spécifiquement chez les patients asthmatiques.

La détection d'une polyposé nasale par rhinoscopie associée à une endoscopie a fait l'objet d'une étude chez plus de 3 800 patients asthmatiques adultes présentant une rhinite

associée : la polyposse nasale semble moins fréquente dans l'asthme allergique (2,4 %) que dans l'asthme non-allergique (13 %) [21] (étude sur n = 3 817 pts). La faible fréquence d'une polyposse chez les patients consultant pour rhinite allergique peut donc être soulignée.

La place de l'imagerie (radiographie simple ou examen tomodensitométrique) a été évaluée en aveugle de la clinique par un travail chez 124 patients : ces deux examens ont une mauvaise valeur prédictive négative pour la rhinite (24,3 %), meilleure pour la sinusite (91 %) et la polyposse nasale (97 %). Les valeurs prédictives positives sont inférieures à 40 % dans les trois cas de figure.

Recommandation 27

Il est recommandé de ne pas pratiquer une imagerie des sinus (radiographie et tomodensitométrie) en première intention ou en dépistage de la rhinite chez l'asthmatique allergique (recommandation de grade B).

5. Faut-il interroger systématiquement un asthmatique allergique sur l'existence de symptômes cutanés ?

5.1 La population des patients asthmatiques comporte elle une fréquence exagérée de dermatite atopique (DA) ?

Des études épidémiologiques récentes, ont évalué les prévalences observées des 2 maladies en particulier l'étude ISAAC portant sur 463 801 enfants scolarisés de 13-14 ans dans 56 pays. La prévalence de symptôme d'asthme dans les 12 derniers mois variait selon les pays de 1,6 à 36,6 %. Pour la DA, la prévalence, également évaluée à partir d'un questionnaire, variait de 0,3 à 20,5 % [22] Cette augmentation parallèle des prévalences est également retrouvée dans une étude américaine plus récente [23].

Aucune de ces études ne détaille la fréquence de l'association asthme-dermatite atopique.

5.2 Le développement d'une DA prédispose-t-il à devenir asthmatique ?

La DA a longtemps été considérée comme le premier signe de la « maladie atopique » [24]. Des suivis de cohortes de faible taille ont laissé supposer que les jeunes enfants ayant une DA avaient un risque accru de développer ultérieurement un asthme. Ainsi, dans une cohorte de 100 enfants finlandais de moins de 2 ans hospitalisés pour une bronchite asthmatiforme, la présence d'une DA lors de l'hospitalisation augmentait le risque de développer un asthme vrai dans les 3 ans

qui suivent [25] ; une étude japonaise suivant 169 enfants de moins d'un an avec DA, le risque de développer un asthme était de 35 % à 4 ans. Après 2 ans les principaux facteurs associés à la survenue d'un asthme était la persistance de la DA (OR : 4,2) et la présence d'un animal à fourrure (OR : 3,8) [26].

Ces conclusions sont actuellement discutées. Dans l'étude MAS, une cohorte de nouveau nés allemands (n = 1 314) a été suivie de façon prospective de la naissance à 7 ans (prévalence cumulée de la DA de 21,5 % à 2 ans) : à l'issue du suivi de 7 ans, il apparaît que la DA en soi ne constitue pas un facteur de risque [27]. Ces données semblent indiquer que la DA et l'asthme sont des co-manifestations atopiques présentes simultanément chez un petit nombre d'enfants.

Les incidences de l'asthme et de la DA augmentent (grade A). La DA précède le plus souvent l'asthme mais ne constituerait pas un facteur de risque de développer un asthme (grade B). Les 2 maladies peuvent être associées dans 1/3 des cas (avis d'expert).

5.3 La présence de DA est elle un facteur de gravité d'asthme ?

Une étude assez ancienne [28] a suggéré un lien entre la présence d'une DA et le pronostic de l'asthme chez l'enfant. Ainsi le suivi, durant 10 ans, d'enfants asthmatiques sans DA retrouvait 41 % de patients guéris, 52 % avaient un asthme modéré et 5 % un asthme sévère. En revanche, parmi les enfants asthmatiques souffrant de DA, 34 % était équilibrés, 54 % avaient un asthme modéré et 11 % avaient un asthme sévère ou en étaient décédés. Par ailleurs, la présence, chez des asthmatiques, d'une dermatite atopique peut majorer les réponses bronchiques retardées observées après un test de provocation par inhalation d'allergène [29].

La présence d'une dermatite atopique associée à une rhinite, augmente de manière synergique le risque d'asthme sévère dans une population d'enfants et d'adolescents brésiliens examinés dans le cadre de l'enquête ISAAC (NP3) [30].

6. Quelle approche clinique proposer à un asthmatique allergique pour identifier une dermatite atopique ?

Comment établir le diagnostic de dermatite atopique ? Le diagnostic de la DA est basé sur des signes cliniques variant selon l'âge (encadré 1). Par ailleurs, il peut être utile de recourir aux grilles de critères qui ont été élaborées. Deux grilles sont utilisables : Les critères de Hanifin et Rajka (encadré 2) permettent de retenir le diagnostic de DA devant l'association

de 3 critères majeurs et de 3 critères mineurs. Cette grille est la plus utilisée, cependant, certains termes manquent de précision, (par exemple : définition de chronicité, de la pâleur faciale). La grille de critères du United Kingdom Working Party (UKWP) (encadré 3) est plus facile d'utilisation, Le diagnostic de DA est retenu devant la présence d'un prurit associé à 3 des 5 items cités. Cette grille de critère est spécifique (96 %) mais assez peu sensible (85 %). Sa praticité semble excellente [31] et cet instrument a été retenu par la conférence de consensus française sur la DA (www.sfdermato.org).

La DA est une maladie cutanée inflammatoire dont les aspects cliniques varient selon l'âge (avis d'experts). Le diagnostic est clinique. La grille de critère du UKWP permet de valider le diagnostic (avis d'expert). (www.sfdermato.org)

Recommandation 28

Il est recommandé de rechercher une DA par l'interrogatoire sur les antécédents et par l'examen clinique chez tout enfant asthmatique allergique. (recommandation de grade A.

Encadré I.

L'aspect clinique de la DA selon les âges.

La DA débute dans les premières semaines de la vie par une atteinte symétrique prédominant sur les convexités du visage et des membres. Une sécheresse cutanée (xérose) est fréquente. Le prurit est constant après l'âge de 3 mois, souvent associé à des troubles du sommeil. L'aspect des lésions varie selon le moment de l'examen (poussées ou rémission).

Chez l'enfant après 2 ans :

Les lésions sont localisées aux plis (cou, coudes, genoux) et aux extrémités (mains et poignets, chevilles). La lichenification (épaississement de la peau) est un symptôme fréquent et témoigne d'un prurit localisé persistant.

Chez l'adolescent :

La majorité des DA disparaît dans l'enfance. Quand la DA persiste à l'adolescence la lichenification et la xérose sont fréquentes. Par ailleurs l'atteinte du visage et du cou sous forme d'un érythème est caractéristique.

Encadré II.

Le diagnostic de DA est retenu devant l'association de 3 critères majeurs et de 3 critères mineurs parmi les 2 listes suivantes

Critères majeurs	Critères mineurs	
Topographie suggestive (plis de flexion, face chez le nourrisson)	Xérose Ichtyose Eczéma	Hyper linéarité palmaire Tendance aux infections cutanées Pli cervical antérieur
Évolution chronique à rechute	Conjonctivite Kératose pileaire Réaction cutanée de type I	Pityriasis alba Prurit à la transpiration intolérance à la laine et aux solvants des lipides Déclenchements par des facteurs émotionnels ou de l'environnement
Histoire personnelle ou familiale d'atopie	Début précoce Signe de Dennie-Morgan Pigmentation orbitaire	Dermite des mains et des pieds Kératocône Cataracte sous-capsulaire antérieure
Prurit	Pâleur faciale Eczéma du mamelon Chéilite	Dermographisme blanc Taux élevé d'IgE

Encadré III.

Critères de United Kingdom Working Party (1994)

**Prurit associé à
3 des 5 critères suivants**

- Antécédents d'eczéma des plis de flexion et/ou des joues de l'enfant
- Antécédents personnels d'asthme ou de rhinite (antécédents d'eczéma, asthme ou rhinite chez un parent du premier degré chez l'enfant de moins de 4 ans)
- Antécédents de peau sèche généralisée (xérose) au cours de la dernière année
- Eczéma des grands plis visibles ou eczéma des joues, du front et des convexités des membres chez l'enfant au-dessous de 4 ans
- Début des signes de 2 ans (critère utilisable pour les plus de 4 ans seulement)

Références

- 1 Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N ; Aria Workshop Group ; World Health Organization : Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 108 : S147-S334.
- 2 Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F : Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 104 : 301-4.
- 3 Gaga M, Lambrou P, Papageorgiou N, Koulouris NG, Kosmas E, Fragakis S, Sofios C, Rasidakis A, Jordanoglou J : Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2000 ; 30 : 663-9.
- 4 Bousquet J, Boushey HA, Busse WW, Canonica GW, Durham SR, Irvin CG, Karpel JB, Van Cauwenberge P, Chen R, Iezzoni DG, Harris AG : Characteristics of patients with seasonal rhinitis and concomitant asthma. *Clin Exp Allergy* 2004 ; 34 : 897-903.
- 5 Bousquet J, Gaugris S, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Polos PG, Bjerner L : Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2005 ; 35 : 723-7.
- 6 Halpern MT, Schmier JK, Richner R, Guo C, Toggias A : Allergic rhinitis: a potential cause of increased asthma medication use, costs, and morbidity. *J Asthma* 2004 ; 41 : 117-26.
- 7 Price D, Zhang Q, Kocevar VS, Yin DD, Thomas M : Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults. *Clin Exp Allergy* 2005 ; 35 : 282-7.
- 8 Thomas M, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Price D : Asthma-related health care resource use among asthmatic children with and without concomitant allergic rhinitis. *Pediatrics* 2005 ; 115 : 129-34.
- 9 Kanani AS, Broder I, Greene JM, Tarlo SM : Correlation between nasal symptoms and asthma severity in patients with atopic and nonatopic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005 ; 94 : 341-7.
- 10 Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennessy S, Strom BL : Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma : a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 113 : 415-9.
- 11 Crystal-Peters J, Neslusan C, Crown WH, Torres A : Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 109 : 57-62.
- 12 Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST : Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 109 : 636-42.
- 13 Bachert C, van Cauwenberge P, Khaltaev N ; World Health Organization : Allergic rhinitis and its impact on asthma. In collaboration with the World Health Organization. Executive summary of the workshop report. 7-10 December 1999, Geneva, Switzerland. *Allergy* 2002 ; 57 : 841-55.
- 14 Spector SL, Nicklas RA, Chapman JA, Bernstein IL, Berger WE, Blessing-Moore J, Dykewicz MS, Fineman SM, Lee RE, Li JT, Portnoy JM, Schuller DE, Lang D, Tilles SA ; Joint Task Force on Practice Parameters ; American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology ; American College of Allergy, Asthma, and Immunology ; Joint Council of Allergy, Asthma, and Immunology : Symptom severity assessment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003 ; 91 : 105-14.
- 15 Raheison C, Montaudon M, Stoll D, Wallaert B, Darras J, Chanez P, Crampette L, Magnan A, Demessi P, Orlando JP, Didier A, Serrano E, Prud'homme A, Meurice JC, Klossek JM, Tunon-de-Lara JM ; SPLF Working Group « Nez-Bronches ». How should nasal symptoms be investigated in asthma ? A comparison of radiologic and endoscopic findings. *Allergy* 2004 ; 59 : 821-6.
- 16 Annesi-Maesano I, Didier A, Klossek M, Chanal I, Moreau D, Bousquet J : The score for allergic rhinitis (SFAR): a simple and valid assessment method in population studies. *Allergy* 2002 ; 57 : 107-14.
- 17 Demoly P, Allaert FA, Lecasble M, Bousquet J ; PRAGMA : Validation of the classification of ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma). *Allergy* 2003 ; 58 : 672-5.
- 18 Bousquet J, Lund VJ, van Cauwenberge P, Bremard-Oury C, Mounedji N, Stevens MT, El-Akkad T : Implementation of guidelines for seasonal rhinitis : a randomized controlled trial. *Allergy* 2003 ; 58 : 733-41.
- 19 Bousquet J, Duchateau J, Pignat JC, Fayol C, Marquis P, Mariz S, Ware JE, Valentin B, Burtin B : Improvement of quality of life by treatment

- with cetirizine in patients with perennial allergic rhinitis as determined by a French version of the SF-36 questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 98 : 309-16.
- 20 Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN : Validation of the standardized version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 104 : 364-9.
- 21 Grigoreas C, Vourdas D, Petalas K, Simeonidis G, Demeroutis I, Tsioulos T, Nasal polyps in patients with rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc* 2002 ; 23 : 169-74.
- 22 Beasley R : The International Study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) Steering Committee. *The Lancet* 1998 ; 351 : 1225-32.
- 23 Laughter D, Istvan JA, Tofte S, Hanifin JM : The prevalence of atopic dermatitis in Oregon schoolchildren. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 43 : 649-55.
- 24 Spergel JM, Paller AS : Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 112 : S118-27.
- 25 Reijonen TM, Kotaniemi-Syrjänen A, Korhonen K, Korppi M : Predictors of asthma three years after hospital admission for wheezing in infancy. *Pediatrics* 2000 ; 106 : 1406-12.
- 26 Ohshima Y, Yamada A, Hiraoka M, Katamura K, Ito S, Hirao T, Akutagawa H, Kondo N, Morikawa A, Mayumi M : Early sensitization to house dust mite is a major risk factor for subsequent development of bronchial asthma in Japanese infants with atopic dermatitis: results of a 4-year followup study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002 ; 89 : 265-70.
- 27 Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, Wahn U ; Multicenter Allergy Study Group : The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 113 : 925-31.
- 28 Buffum WP, Settiple GA : Prognosis of asthma in childhood. *Am J Dis Child* 1966 ; 112 : 214-7.
- 29 Brinkman L, Raaijmakers JA, Bruijnzeel-Koomen CA, Koenderman L, Lammers JW : Bronchial and skin reactivity in asthmatic patients with and without atopic dermatitis. *Eur Respir J* 1997 ; 10 : 1033-40.
- 30 Sole D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Melo KC, Naspitz CK : Is rhinitis alone or associated with atopic eczema a risk factor for severe asthma in children ? *Pediatr Allergy Immunol* 2005 ; 16 : 121-5.
- 31 Fleming S, Bodner C, Devereux G, Russell G, Campbell D, Godden D, Seaton A : An application of the United Kingdom Working Party diagnostic criteria for atopic dermatitis in Scottish infants. *J Invest Dermatol* 2001 ; 117 : 1526-30.
- 32 Hanifin JM, Rajka G : Diagnostic features of atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980 ; 60 : 44-7.
- 33 Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ : The UK Working Party's criteria for atopic dermatitis III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol* 1994 ; 131 : 406-16.

Existe-t-il des traitements spécifiques pour l'asthmatique allergique ?

A. Didier¹, F. de Blay², L. Tetu¹, J.C. Dubus³, A. Grimfeld⁴, J. Just⁴, P. Demoly⁵

1. Quelle est la place de l'immunothérapie spécifique chez l'asthmatique allergique ?

1.1. L'immunothérapie spécifique est elle efficace chez l'asthmatique allergique ?

L'immunothérapie spécifique (ITS) ou désensibilisation a été utilisée, par voie sous cutanée, depuis le début du 20^e siècle dans le traitement des maladies allergiques, rhinite et asthme en particulier. Des règles d'utilisation pratiques ont été établies qui ont fait l'objet de recommandations internationales [1-3]. Cependant, ces recommandations s'attachent essentiellement à des aspects pratiques (indications et contre-indications, nombre d'allergènes maximum à utiliser, précautions d'utilisation). Concernant l'efficacité de l'ITS dans l'asthme, elles ne comportent pas d'évaluation du niveau de preuve établi selon les modalités actuellement recommandées.

L'efficacité de l'ITS par voie sous-cutanée a été confirmée par une méta-analyse régulièrement réactualisée depuis 1995 [4-6]. La dernière version de cette méta-analyse a recensé 75 essais cliniques concernant l'ITS par voie injectable dans le traitement de l'asthme (3 506 patients) effectués entre 1954 et 2001. Seuls les essais randomisés contrôlés ont été retenus pour l'analyse. Cent soixante-six études effectuées dans ce domaine pendant la même période ont été exclues de l'analyse soit parce qu'elles ne répondaient pas aux prérequis méthodologiques définis soit parce qu'elles avaient été effectuées avec une autre voie d'administration (sublinguale en particulier). Cinquante six études sur 65 (75 %) ont été réalisées en double aveugle.

À partir d'une échelle allant de 1 (faible) à 5 (excellente), la qualité méthodologique des essais finalement retenus a été considérée en moyenne comme modérée (*tableau I*).

¹Clinique des Voies Respiratoires, CHU de Toulouse, hôpital Larrey, Toulouse.

²Service de pneumo-allergie, CHU de Strasbourg, Strasbourg.

³Service de pédiatrie et neurologie pédiatrique-Unité de médecine infantile, CHU de Marseille, hôpital de la Timone, Marseille.

⁴Service de pédiatrie et neurologie pédiatrique, Centre de l'asthme, hôpital Armand-Trousseau, Groupement hospitalier universitaire Est, Paris.

⁵Service de pneumologie, CHU hôpital Arnaud-de-Villeneuve, Montpellier.

Tableau I

Qualité méthodologique des essais retenus dans la méta-analyse de l'efficacité de l'ITS injectable dans l'asthme (d'après [6]).

	1	2	3	4	5	Non évaluable
Nombre d'études	11	19	27	13	4	1

Le type d'allergène utilisé dans les essais retenus est présenté dans le *tableau II*. La majorité des essais concernent les acariens et les pollens.

Pour l'ensemble des essais retenus un effet statistiquement significatif en faveur de l'ITS a été mis en évidence sur les symptômes d'asthme, la consommation de médicaments, l'hyperréactivité bronchique (HRB) spécifique et non spécifique. Aucun effet significatif n'a été mis en évidence sur la fonction respiratoire, en particulier sur le VEMS.

Une analyse par sous-groupe d'allergènes a été effectuée chaque fois que cela était possible (en fonction du nombre d'études disponibles par allergène et des critères d'efficacité disponibles dans les essais). Les auteurs confirment l'existence d'un effet positif significatif sur les symptômes d'asthme pour l'ITS aux acariens et au pollen mais non significatif pour les allergènes animaux. L'effet d'amélioration de l'HRB spécifique de l'allergène est significatif pour les trois types d'allergènes.

Tableau II

Nombre d'études retenues dans la méta-analyse d'efficacité de l'ITS sous cutanée dans l'asthme en fonction du type d'allergène utilisé.

Pollens	30
Poussière de maison (avant 1971)	3
Pollens (graminées, bouleau, ambroisie)	20
Animaux (chat, chien)	10
Cladosporium	2
Latex	1
Mélanges d'allergènes	6
Divers	4

1.1.1. Proposition

Compte tenu de la qualité de la méta-analyse un niveau de preuve 1 pourrait être retenu pour l'efficacité globale de l'ITS sous cutanée dans l'asthme.

Par ailleurs, un faisceau d'éléments indiquent que l'ITS est susceptible de modifier l'histoire naturelle de l'allergique mais, dans ce domaine les études sont encore peu nombreuses et leur méthodologie parfois critiquable.

1.1.2. Persistance de l'efficacité à l'arrêt de l'ITS

Des Roches et coll. [7] ont rapporté la persistance de l'efficacité sur les symptômes d'asthme 3 ans après l'arrêt du traitement mais cette étude de suivi ne comporte pas de groupe contrôle. Durham et coll. [8] ont démontré, dans une étude méthodologiquement plus satisfaisante, que l'effet sur les symptômes d'allergie pollinique de la désensibilisation au pollen de graminées après 3 années, restait comparable chez les sujets chez lesquels la désensibilisation était stoppée par rapport à celle observée chez les sujets poursuivant le traitement. Ces deux groupes étaient significativement moins symptomatiques pendant la saison pollinique qu'un groupe contrôle non désensibilisé. Mais cette étude concerne essentiellement des patients présentant une rhinite pollinique et non des asthmatiques.

L'étude la plus longue a été effectuée par Eng et coll. [9, 10]. Treize enfants désensibilisés au pollen de graminées ont pu être suivis et évalués 6 ans et 12 ans après l'arrêt de l'ITS et comparés à un groupe contrôle non désensibilisé. Cette étude retrouve une efficacité significativement persistante dans le groupe ayant reçu l'ITS sur les symptômes d'allergie pollinique et la consommation médicamenteuse. Un effet significatif sur les symptômes d'asthme en période pollinique a été observé à l'évaluation 6 ans après l'arrêt de l'ITS. À l'évaluation à 12 ans, l'effet sur l'asthme pollinique n'est plus significatif ($p = 0,08$) mais il persiste une tendance. Cette étude est particulièrement intéressante par la durée du suivi mais le petit nombre de patients et les critères d'inclusion initiaux (rhinite pollinique avec ou sans asthme pollinique) en limitent la portée.

1.1.3. Moindre fréquence d'acquisition de nouvelles sensibilisations aux allergènes de l'environnement

Une moindre fréquence d'acquisition de nouvelles sensibilisations aux allergènes chez 22 enfants de moins de 5 ans désensibilisés pendant 3 ans aux acariens a été constatée par Des Roches et coll. [11] par rapport à un groupe contrôle non désensibilisé. Pajno et coll. [12] ont observé des résultats similaires mais dans une étude plus importante. Soixante-quinze enfants initialement monosensibilisés aux acariens ont été désensibilisés à ces allergènes pendant trois ans pour asthme ou rhinite et comparés à un groupe témoins de 63 enfants également initialement monosensibilisés. Trois ans après l'arrêt

du traitement, le groupe ayant reçu l'ITS était significativement ($p < 0,0002$) moins polysensibilisé. Le groupe témoin ne recevait cependant pas de placebo.

1.1.4. Réduction du risque d'asthme chez les patients initialement désensibilisés pour une rhinite allergique [13-14]

L'étude de Grembiale et coll. [13] comporte un vrai groupe placebo. Elle met en évidence, après deux ans d'ITS aux acariens, chez des sujets présentant une rhinite allergique sans asthme une amélioration significative de l'HRB non spécifique dans le groupe traité et une tendance non significative, compte tenu du petit nombre de sujets inclus dans l'étude [44], à une fréquence moindre d'apparition de l'asthme (0 % contre 9 %)

L'étude de Moller et coll. [14] porte sur un nombre de patients plus important (205 enfants âgés de 6 à 14 ans) et comporte un groupe contrôle non traité (malheureusement sans placebo). Après 3 ans d'ITS au pollen de graminées ou de bouleau, une différence significative sur le risque d'apparition d'un asthme chez des sujets initialement exclusivement rhinitiques est observée en faveur du groupe désensibilisé avec un odds ratio à 2,52 ($p < 0,5$).

Proposition : Compte tenu du petit nombre d'études et de leur méthodologie le niveau de preuve de l'ITS sur l'histoire naturelle de la maladie allergique proposé est 2.

1.2. Quelle voie d'administration faut-il utiliser : sous cutanée ou sublinguale ?

L'efficacité de l'ITS dans l'asthme a été bien établie pour la voie sous cutanée (paragraphe 1.1.). La voie sublinguale (ITSL), de développement plus récent (depuis 1990) a fait l'objet d'une méta-analyse qui a permis de confirmer son efficacité dans le traitement de la rhinite allergique [15]. Dans ce document un effet significatif est observé sur les deux critères habituels d'évaluation de l'efficacité des traitements de la rhinite à savoir le score des symptômes et le score d'utilisation des médicaments de secours. L'effet paraît cependant plus important pour les allergènes polliniques que pour les allergènes perannuels. Une revue générale récente [16] réalisée à l'initiative d'un groupe de travail comportant des membres de l'*American College of Allergy, Asthma and Immunology*, et de l'*American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* a examiné 104 publications concernant l'ITSL publiées en anglais, français ou allemand. Parmi celles ci, 39 publications concernent des études randomisées effectuées en double aveugle contre placebo et 5 des études randomisées contrôlées. Le groupe de travail a identifié 16 études répondant à des critères méthodologiques de grande qualité (randomisation, double aveugle, contrôlé contre placebo, allergènes bien définis à une

dose connue, critères d'inclusion et d'évaluation bien précisés, au moins 45 sujets évaluables). Sur ces 16 études seules 2 ont comme critère d'inclusion obligatoire l'asthme. Quatre études concernent des patients exclusivement rhinitiques. Les autres études dans ce groupe, incluent des sujets rhinitiques avec parfois un asthme associé et l'efficacité ou l'absence d'efficacité sur l'asthme n'est pas toujours rapportée de façon spécifique. Les deux études ayant l'asthme en critère d'inclusion principal concernent l'ITSL aux acariens [17, 18]. Elles concluent toutes les deux à une amélioration significative du score de symptômes d'asthme dans le groupe recevant l'ITSL par rapport au placebo. Une autre étude non retenue dans ce groupe des 16 publications de grande qualité, mais néanmoins réalisée en double aveugle contre placebo dans l'indication asthme montre également une efficacité significative sur le score de symptôme d'asthme de l'ITSL aux acariens [19]. Plusieurs essais comparant l'efficacité de l'ITS sous cutanée et de l'ITSL ont été publiés [20-23] mais ils n'incluent pas tous un groupe contrôle placebo. Ces études concluent, en général, à l'absence de différence significative entre les deux voies cependant une seule de ces études concerne des sujets ayant un asthme aux acariens [22]. Dans ce travail les deux modes d'administration sont significativement efficaces sur le score médicamenteux mais le score des symptômes d'asthme n'est significativement amélioré que dans le groupe recevant l'ITS par voie sous cutanée.

Une méta-analyse de l'efficacité de l'ITSL dans l'asthme utilisant la méthodologie Cochrane a été publiée en octobre 2006 [24]. À partir de 119 citations dans la littérature scientifique les auteurs ont identifiés 25 études répondant à des critères méthodologiques de qualité et pour lesquelles suffisamment d'informations concernant l'asthme étaient disponibles. Ces études concernent un total de 1 706 patients. 10 d'entre elles ont été effectuées exclusivement en population pédiatrique, 3 exclusivement chez des patients adultes et les 12 autres incluent à la fois des enfants et des adultes. Les allergènes utilisés sont : les acariens (8 études), les pollens (14 études), le latex (1 étude) et un mélange d'allergène dans 2 études (pollen et acariens 1 fois, pollen, acariens, phanère animales, moisissures 1 fois) (tableau III).

Tableau III

Nombre d'études retenues dans la méta-analyse d'efficacité de l'ITSL dans l'asthme en fonction du type d'allergène utilisé.

Pollens	14
Acariens	8
Mélanges d'allergènes	2
Latex	1

Dans la plupart des études la SLIT a été administrée sous forme de goutte placée sous la langue de 1 à 3 minutes puis avalée (dans 1 seule étude le produit a été recraché après administration).

Le score méthodologique sur une échelle de 5 (excellent) à 1 (mauvais) a été évalué à 5 pour 12 études, à 4 pour 4 études, à 3 pour 7 études et à 2 pour 2 études (*tableau IV*).

Tableau IV

Qualité méthodologique des essais retenus dans la méta-analyse de l'efficacité de l'ITSL dans l'asthme (d'après [24]).

Score méthodologique	1	2	3	4	5
Nombre d'études	0	2	7	4	12

Les résultats sur l'amélioration globale de l'asthme (évalué simplement par les termes : aggravation, amélioration ou sans changement) ont pu être apprécié pour 7 études (876 patients). La différence avec le placebo est significative $-0,27$ (IC à 95 % : $-0,33$ à $0,21$) avec un Risque Relatif d'aggravation à $0,48$ (IC à 95 % : $0,40$ - $0,57$). Les auteurs ont estimé qu'il était nécessaire de traiter 3,70 patients pour éviter une aggravation de l'asthme ou pour avoir une absence de modification des symptômes. Par comparaison dans la méta-analyse d'Abramson [6] concernant l'efficacité de l'immunothérapie injectable dans l'asthme le risque relatif d'aggravation avec le traitement est de $0,51$ et il apparaît nécessaire de traiter 4 patients pour éviter une aggravation ; il s'agit donc de résultats comparable en terme de puissance mais sur beaucoup moins d'études (et de malades) pour la voie sublinguale. L'analyse de l'évolution des scores spécifiques de symptômes d'asthme a pu être faite dans 9 études (303 patients). Il existe une tendance à l'amélioration pour ce paramètre mais qui n'atteint pas le seuil de significativité statistique peut être en raison du faible nombre de patients. La méta-analyse met en évidence une amélioration significative, sous traitement, des scores combinés de symptômes et de traitement mais ces scores inclus à la fois les symptômes et les traitements de la rhinite et de l'asthme. Une seule étude utilise un score combiné symptôme/traitement spécifique de l'asthme et pour ce paramètre les résultats de cet essai sont non significatif. L'évolution d'un score médicamenteux spécifique de l'asthme a été étudiée dans 6 essais (254 patients) ; les résultats sont non significatifs alors que dans les 10 études étudiant l'évolution d'un score médicamenteux global (incluant à la fois les médicaments de l'asthme et de la rhinite) les résultats sont significativement en faveur de l'ITSL.

L'évolution de la fonction ventilatoire a été évaluée par la mesure du VEMS dans 4 études (144 patients). Un effet significatif du traitement sur ce paramètre a été mis en évidence (SMD $1,48$; IC 95 % : $0,13$ - $2,82$). Rappelons qu'aucun effet sur l'obstruction bronchique n'a été mis en évidence dans la méta-analyse concernant l'immunothérapie injectable dans l'asthme [6].

Enfin la tolérance a pu être évaluée pour 20 études (1 501 patients). Aucun effet secondaire grave n'a été observé. Seuls des effets secondaires légers et généralement spontanément résolutifs, touchant le plus souvent la sphère buccale, ont été notés. Les auteurs estiment qu'il est nécessaire de traiter 14,28 patients pour observer un effet secondaire léger chez un patient.

La conclusion de cette méta-analyse est qu'il existe un effet bénéfique de l'ITSL dans l'asthme mais que l'amplitude de cet effet est faible. Par contre la tolérance est excellente.

En synthèse, à l'heure actuelle, un petit nombre d'essais ont été effectués avec l'ITSL dans l'asthme et il n'existe pas d'étude comparative avec la voie sous cutanée dans cette indication. Bien que l'amplitude du bénéfice obtenu avec l'ITSL dans l'asthme allergique soit encore imprécis, elle peut représenter une alternative à la voie sous cutanée car les risques d'effets secondaires sévères sont incontestablement plus faible qu'avec la voie sous cutanée.

1.3. L'immunothérapie est-elle indiquée chez l'enfant asthmatique allergique ?

L'efficacité de l'immunothérapie par voie sous cutanée chez l'enfant au delà de 5 ans porte sur les mêmes critères que chez l'adulte (symptômes, consommation médicamenteuse, hyperactivité bronchique) [25-28]. L'efficacité de l'ITS sous cutanée chez les enfants de moins de 5 ans n'a pas été démontrée par manque d'études dans ce groupe d'âge.

Les bénéfices constatés sur l'histoire naturelle de l'allergique (paragraphe 1.1.) : persistance de l'efficacité à l'arrêt du traitement, prévention de l'apparition de nouvelles sensibilisations aux allergènes de l'environnement, diminution du risque d'apparition d'un asthme chez les patients présentant une rhinite allergique renforcent l'intérêt de ce traitement chez l'enfant. Cependant la possibilité d'effets secondaires sévères chez les enfants asthmatiques, plus particulièrement pendant la phase de montée des doses [29] doivent faire poser les indications en tenant compte du rapport bénéfice/risque et des données de l'enquête allergologique (paragraphe 1.4.). Cette situation est susceptible d'évoluer en fonction des résultats des études en cours, chez l'enfant asthmatique, avec la voie sublinguale pour laquelle les effets secondaires sévères sont exceptionnels [30].

1.4. Quels asthmatiques peut-on désensibiliser ?

En pratique, deux éléments essentiels sont à prendre en compte, l'aspect allergologique et la maladie asthmatique (sévérité, contrôle).

Le rôle du ou des allergènes identifiés par l'enquête allergologique, dans le déclenchement des symptômes d'asthme doit être clairement démontré [1-3]. Par ailleurs la plupart des essais inclus dans les méta-analyses [4-6] qui ont été effectués avec des extraits allergéniques multiples famille ont donné des résultats négatifs. Les recommandations de bonne pratique de l'ITS suggèrent de ne pas réaliser une ITS avec plus de deux allergènes appartenant à des familles différentes [1-3]. L'ITS ne doit donc pas être envisagée si plus de deux allergènes de familles différentes jouent un rôle significatif dans le déclenchement des symptômes d'asthme chez le patient. L'ITS ne peut être effectuée que pour des allergènes pour lesquels il existe des essais cliniques bien conduits démontrant une efficacité. En pratique dans l'asthme si on se refait à la méta-analyse il s'agit des acariens, des pollens de graminées, de bouleau, d'ambrosie (NP 1) et du chat (NP 2 ou 3).

L'aspect clinique de l'asthme est le deuxième élément conditionnant l'indication de l'ITS. Compte tenu du risque d'effets secondaires en particulier de bronchospasme notamment lors de la phase de montée de doses (paragraphe 1.5.) l'ITS ne peut être envisagée que chez des asthmatiques contrôlés ayant une fonction ventilatoire proche de la normale.

Recommandation 29

Il est recommandé de ne pas réaliser une ITS avec plus de deux allergènes appartenant à des familles différentes (avis d'experts) (recommandation de grade B).

Recommandation 30

Il est recommandé de réaliser une ITS avec des allergènes pour lesquels une efficacité et une sécurité ont été démontrées (acariens, pollens de graminées, de bouleau et d'ambrosie) (NP1) (recommandation de grade B).

1.5. Quels sont les risques de l'ITS chez l'asthmatique ?

L'immunothérapie spécifique peut s'accompagner d'effets secondaires qui vont des réactions locales et loco-régionales, le plus souvent bénignes, aux réactions anaphylactiques systémiques avec parfois choc anaphylactique, en passant par les réactions syndromiques, sans gravité s'il s'agit d'une crise de rhinite, mais potentiellement beaucoup plus sérieuses lorsqu'il s'agit d'asthme. Dans la méta-analyse précédemment citée [6], l'incidence des réactions systémiques est estimée à 1 pour 1 250 à 2 206 injections (le plus souvent, légère) et l'incidence

des décès à 1 pour 1 à 2 millions d'injections. Plusieurs études confirment que l'asthmatique a un risque plus élevé de présenter des manifestations syndromiques ou systémiques graves en particulier lorsque l'asthme est non contrôlé ou le VEMS abaissé [30-35] (NP 1). Tout ceci justifie les précautions de bonne pratique présentes dans les recommandations internationales : injection réalisée par un médecin après vérification de l'état clinique, surveillance au cabinet au moins une demi-heure après l'injection, disponibilité des moyens thérapeutiques des réactions anaphylactiques (en particulier adrénaline injectable). Une information du patient du rapport bénéfice/risque est également indispensable (fiche commission tripartite) [35]. La tolérance de l'ITSL est clairement meilleure que celle de l'ITS par voie sous cutanée notamment en terme d'effets secondaires graves ou sévères [25]. Deux cas d'anaphylaxie avec ce mode d'administration ont été récemment rapportés. Cependant ces deux observations concernent des allergènes non validés pour le traitement de l'asthme ou ne répondant pas aux critères de bonnes pratiques de l'immunothérapie spécifique en terme de nombre d'allergènes utilisés (latex, et mélange de 6 allergènes comportant : alternaria, phanères de chat et de chien, graminées, ambrosie et herbacées).

Recommandation 31

Compte tenu du risque d'effets secondaires, en particulier de bronchospasme, notamment lors de la phase de montée de doses, il est recommandé de ne proposer l'ITS que chez des asthmatiques contrôlés ayant une fonction ventilatoire proche de la normale (VEMS à plus de 70 % de la théorique) (NP1) (recommandation de grade A).

Il est obligatoire de réaliser les injections avec la proximité immédiate d'un médecin après vérification de l'état clinique, surveillance au cabinet au moins une demi-heure après l'injection, disponibilité des moyens thérapeutiques des réactions anaphylactiques (en particulier adrénaline injectable). Une information du patient sur le rapport bénéfice/risque est également indispensable.

2. Quelle est la place des anticorps anti-IgE dans le traitement de l'asthme allergique ?

2.1. Mécanismes d'action des anticorps anti-IgE

Dans la classe des anticorps anti-IgE, seul l'omalizumab (Xolair®) est actuellement disponible. L'omalizumab est un anticorps monoclonal de type IgG1 humanisé qui se fixe de manière sélective aux immunoglobulines E (IgE) humaines.

Il se lie à toutes les formes circulantes d'IgE au niveau du 3^e domaine constant de la chaîne lourde pour former des petits complexes omalizumab-IgE biologiquement inactifs éliminés par voie urinaire. Cette liaison empêche la fixation des IgE à leur récepteur de haute affinité (Fc ε RI) présents sur les mastocytes, basophiles, éosinophiles, monocytes/macrophages et cellules dendritiques qui sont les cellules responsables de la cascade allergique. Il en résulte une diminution des concentrations d'IgE circulantes, et secondairement une diminution progressive du nombre de leur récepteur Fc ε RI [39].

2.2 Efficacité clinique chez le patient asthmatique

L'efficacité d'Omalizumab a été démontrée dans l'étude INNOVATE [40]. Cette étude en double aveugle, contrôlée contre placebo, a réuni sur 28 semaines 419 patients atteints d'asthme allergique sévère, âgés de 12 à 79 ans, ayant une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS entre 40 et 80 % de la théorique) et dont les symptômes de l'asthme étaient mal contrôlés en dépit d'une corticothérapie inhalée à fortes doses et un bêta2-agoniste à longue durée d'action. Les traitements de fond par corticoïde oral, théophylline et anti-leucotriènes étaient autorisés. La fréquence des exacerbations de l'asthme nécessitant des cures de corticothérapie systémique a constitué le critère principal d'évaluation. L'analyse après ajustement sur les taux d'exacerbations à l'entrée a montré une réduction de la fréquence des exacerbations de l'asthme de 26 % ($p = 0,042$). Les autres critères, pour lesquels une différence statistiquement significative ($p < 0,05$) en faveur d'Omalizumab a été retrouvée, étaient notamment la réduction des exacerbations sévères (définie par une réduction de la fonction pulmonaire à moins de 60 % de la meilleure fonction pulmonaire individuelle et la nécessité d'une corticothérapie systémique), la réduction des consultations d'urgence dues à l'asthme (comprenant hospitalisations, présentations dans un service d'urgences et consultations non prévues chez le médecin) et, l'amélioration de l'évaluation globale par le médecin de l'efficacité du traitement, de la qualité de vie liée à l'asthme, des symptômes de l'asthme et de la fonction pulmonaire.

Une méta-analyse récemment publiée [41] retrouve des résultats comparables à ceux de l'étude INNOVATE. Elle confirme l'efficacité d'Omalizumab dans le traitement de l'asthme allergique, notamment en permettant par rapport au placebo une réduction de 50 % de la posologie quotidienne de corticostéroïdes inhalés (6 études, $n = 1\ 651$), ou une diminution de 45 % des exacerbations de l'asthme (6 études, $n = 2\ 151$).

2.3. Quels sont les asthmatiques pouvant bénéficier d'un traitement par Omalizumab ?

Omalizumab est actuellement le seul traitement ayant l'AMM dans l'asthme allergique en plus du traitement conventionnel, et a été intégrée dans la mise à jour 2005 des recommandations GINA 2004 dans l'asthme persistant sévère mal toléré (stade IV). Omalizumab est indiqué comme traitement additionnel pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients adultes ou adolescentes de plus de 12 ans souffrant d'asthme allergique persistant sévère mal contrôlé. Le caractère allergique de l'asthme doit être établi, et les paramètres ventilatoires doivent être altérés avec un VEMS inférieur à 80 % de la théorique.

Recommandation 32

Il est recommandé de réserver le traitement par anti-IgE à l'asthmatique allergique persistant sévère mal contrôlé, en plus du traitement conventionnel optimal (recommandation de grade A).

Quelle évaluation est souhaitable avant de décider d'un traitement par anti-IgE ? Le traitement par anti-IgE a le statut de médicament d'exception et sa prescription est réservée aux spécialistes pneumologues et pédiatres. Dans ce cadre, il ne sera proposé qu'après une réévaluation complète du patient et de son asthme.

Recommandation 33

Il est recommandé de confirmer le diagnostic de sévérité de l'asthme (évaluation du contrôle par questionnaire et explorations fonctionnelles respiratoires), de s'assurer de la prise en charge des facteurs aggravants, de contrôler l'adhésion au traitement avant de proposer le traitement par anti-IgE (avis d'experts) (recommandation de grade B).

3. Quelle est la place de l'éviction allergénique dans le traitement de l'asthme allergique ?

3.1 Introduction

La réduction de l'exposition allergénique, si elle est réalisée le plus globalement possible, est un des traitements de l'asthme allergique en association avec les traitements pharmacologiques et la désensibilisation spécifique. Les sources principales des allergènes de l'environnement domestique sont les acariens, les allergènes d'animaux de compagnie, les blattes et les moisissures essentiellement [42].

3.2 Pour argumenter le traitement (évacuation essentiellement)

L'évaluation de l'efficacité des mesures d'évacuation des pneumallergènes de l'environnement domestique a surtout concerné les acariens. La publication d'une méta-analyse, regroupant des patients dont le diagnostic allergologique était souvent mal précisé et n'utilisant qu'une seule méthode d'évacuation des acariens pendant des durées variables, montrait que pour les acariens le bénéfice de ces méthodes n'était pas démontré [43]. Depuis, l'étude de Morgan [44] effectuée dans une importante population pédiatrique a montré que la diminution de l'exposition aux allergènes (en utilisant des housses et des purificateurs d'air) associée à une évacuation du tabagisme passif et à des conseils d'éducation avait permis une réduction des allergènes d'acariens et de chat au niveau du matelas, des allergènes d'acariens et de blattes au niveau du sol ainsi qu'une réduction de 19 % des symptômes, de 13 % des visites en urgence et de 20 % de l'absentéisme scolaire. Ce travail met l'accent sur la nécessité d'une évacuation globale qui est largement favorisée par l'intervention de conseiller médical en environnement intérieur (CMEI) [45, 46].

Des études de suivi pendant un année montrent également que chez les patients ayant une exposition aux acariens peu importante (moyenne 0,64 µg/g) on note une diminution de l'hyperréactivité bronchique par rapport aux patients où l'exposition aux allergènes d'acariens est élevée (12,5 µg/g) [47]. Des résultats analogues concernant l'hyperréactivité bronchique sont rapportés en cas d'exposition aux allergènes d'acariens et de chat [48]. L'étude de l'exposition aux moisissures de l'habitat a montré qu'un doublement de l'exposition à *cladosporium* entraîne une augmentation de 52 % du risque d'attaque d'asthme au cours de la dernière année ; elle confirme également qu'un doublement de l'exposition à l'allergène majeur du chat entraînait une augmentation de 73 % des crises d'asthme médicalement diagnostiquées et qu'un doublement du taux de Der p 1 (allergène majeur des acariens) est associé à un risque relatif plus élevé de persistance d'une hyperréactivité bronchique [48]. Le rôle favorisant de l'exposition et de la sensibilisation aux blattes a été démontré dans l'asthme de populations citadines [49, 50]. Chez des patients ayant un asthme par allergie à des allergènes d'animaux, l'évacuation de l'animal (chat, chien, hamster, furet) a été évaluée par rapport à un groupe de patients ne se séparant pas de l'animal de compagnie. Bien qu'il s'agisse d'un nombre réduit de patients on note, après un an de suivi, que l'hyperréactivité bronchique non spécifique est très significativement améliorée (4 fois une dose doublante) chez 6 patients sur 10 dans le groupe avec évacuation (contre 2 dans le groupe contrôle) ; la corticothérapie inhalée a pu être arrêtée chez tous les patients ayant pratiqué l'évacuation et chez seulement un des patients du groupe contrôle [51]. Le rôle délétère de la sensibilisation de l'exposition aux allergènes de chat est éga-

lement démontré dans une population féminine exposée aux allergènes de chat par rapport à une population non exposée [52].

3.3 Informer le patient du rôle des allergènes de l'environnement intérieur dans son asthme

Les premières investigations qui peuvent informer le patient sur le rôle éventuel des allergènes de l'environnement sont les tests cutanés allergologiques ou la recherche biologique d'IgE spécifiques. Ces investigations devraient être demandées par le médecin traitant ou le spécialiste, elles sont manquantes chez 60 % d'une cohorte d'adultes hospitalisés pour un asthme persistant [53]. Une fois le diagnostic posé, le patient asthmatique devrait être informé de la nécessité d'entreprendre des mesures spécifiques d'évacuation. Dans l'étude de Busse, seulement 55 % des patients sensibilisés aux acariens avaient eu une information sur les méthodes d'évacuation, et seulement chez 3 patients sur 4 allergiques aux animaux l'évacuation de l'animal avait été conseillée. Dans une population pédiatrique, Callahan [54] a montré que 85 % des patients ayant vu un spécialiste et 50 % ayant vu un généraliste ont eu une information sur l'importance de l'évacuation des acariens.

Si l'information médicale est primordiale, la compliance du patient vis à vis des méthodes d'évacuation proposées sera certainement renforcée si des données objectives concernant la charge allergénique de l'environnement lui sont fournies, d'autant plus si ces méthodes sont proposées par des CMEI. [46] L'évaluation semi-quantitative ou quantitative des allergènes dans la poussière domestique apporte ces arguments.

3.4 Les méthodes de mesure des allergènes domestiques

Il existe deux catégories de méthodes de dosage : les tests domestiques ou *home tests* utilisables en pratique courante par les médecins, le personnel paramédical, voire le patient lui-même ou son entourage, et ceux qui requièrent un laboratoire spécialisé et qui sont plutôt réservés aux recherches épidémiologiques.

3.4.1. Les tests domestiques

L'acarex-test a été le premier test domestique proposé pour mesurer de façon semi-quantitative l'exposition aux allergènes d'acariens [55]. Il est fondé sur le dosage semi-quantitatif de la guanine (qui est le catabolite final du métabolisme azoté des acariens), présente dans les fèces des acariens, ces derniers contenant la plus grande part des allergènes.

Il s'agit d'un test colorimétrique dont les résultats sont donnés en quatre classes. Différentes études ont montré que la classe 0 correspond à des quantités très faibles d'allergènes, alors que les classes 2 et 3 reflètent de fortes concentrations en allergènes dans les poussières prélevées (pour 10 µg d'allergènes par gramme de poussière le test a une spécificité de 89 % lorsqu'il est de classe 2, et de 98,5 % lorsqu'il est de classe 3 [56]). La principale limitation est la classe 1 en raison des variations importantes des taux d'allergènes auxquels elle correspond. Il s'agit d'un test simple dont la reproductibilité de la lecture est excellente pour les classes 0 et 3 [57], qui est commercialisé par le laboratoire Dyn'R (25 euros pour 10 tests). Il a l'avantage de pouvoir évaluer rapidement la contamination de différents supports, de fournir aux patients une information visuelle rapide permettant d'améliorer la motivation dans l'application des mesures d'éviction.

Le Rapid-test® [58] permet de détecter de manière semi-quantitative (3 classes) les allergènes des acariens du groupe 2. Le principe est la mise en évidence sur une membrane de micro-cellulose d'une bande de coloration d'intensité croissante en fonction de la quantité d'anticorps monoclonaux fixés. Le test est vendu avec un embout permettant l'échantillonnage standardisé de la poussière. D'autres tests sont disponibles dans différents pays européens (Dustscreen [59], Aclotest [60] (tableau V)).

3.4.2. Tests utilisant des techniques ELISA

La méthode de référence des dosages quantitatifs des allergènes est basée sur la méthode ELISA sandwich qui utilisent des anticorps monoclonaux dirigés contre les allergènes purifiés ou recombinants. La sensibilité de cette technique permet de détecter des quantités de l'ordre d'une dizaine de ng d'allergènes par gramme de poussière. Les études de

contrôle de qualité ont montré des variabilités inter-laboratoires, mais la reproductibilité intra-laboratoire s'est avérée suffisante pour une bonne identification des taux d'allergènes ainsi que pour l'étude de leur évolution au cours du temps [61]. Ces mesures quantitatives peuvent également être appliquées à des prélèvements aériens. Elles ont permis de montrer que le niveau d'allergènes de rongeurs pouvait être aussi élevé dans certains habitats urbains que dans des environnements professionnels [62].

En conclusion, l'évaluation de l'efficacité des mesures d'éviction des pneumallergènes de l'environnement domestique a surtout concerné les acariens. La publication d'une méta-analyse, regroupant des patients dont le diagnostic allergologique était souvent mal précisé et n'utilisant qu'une seule méthode d'éviction des acariens pendant des durées variables, révélait que, pour les acariens, le bénéfice de cette méthode n'était pas démontré. L'efficacité de l'éviction globale réalisée lors de visites à domicile par des techniciens en environnement a été démontrée chez l'enfant présentant un asthme allergique persistant sévère. Il existait une corrélation entre l'amélioration clinique et l'importance de la réduction allergénique (NP3). L'efficacité de l'éviction globale chez l'enfant présentant un asthme allergique persistant sévère a été démontrée (NP3). Chez l'adulte, plusieurs études limitées ont démontré l'efficacité de l'éviction des allergènes d'acariens (NP4).

Faut-il proposer des mesures d'éviction allergénique ?

Recommandation 34

Il est recommandé de faire une éviction des allergènes responsables, la plus globale possible, chez l'enfant allergique asthmatique (recommandation de grade B). Bien qu'il n'y ait pas encore de données suffisantes chez l'adulte allergique asthmatique, l'éviction des allergènes est recommandée (recommandation de grade B).

Tableau V

Différents tests domestiques disponibles.

Nom	Principe	Allergènes mesurés	Publications scientifiques	Prix	Comment se procurer le test ?
Acarex-test®	Dosage de la guanine	Acariens	++	25 € les 10	www.dynr.com
Rapid test®	Anticorps monoclonaux	Acariens	++	36 € 2 tests	www.inbio.com
Dustscreen®	Anticorps monoclonaux	Acariens, chat, blattes	++	-	-
Aclotest®	Anticorps monoclonaux	Acariens	+	24 € 1 test	www.e-Healthy-Homes.com/aclotest.asp

Recommandation 35

Lorsque l'éviction est proposée, il est recommandé une éviction la plus globale possible des acariens dans la chambre en cas d'asthme allergique aux acariens en fonction de la charge allergénique (recommandation de grade C).

Recommandation 36

Il est recommandé de se séparer du chat, du chien ou de tout autre animal de compagnie en cas d'asthme allergique à l'animal ou de maintenir l'animal en dehors du lieu d'habitation. Lorsque l'éviction n'est pas réalisable, aucune technique n'a démontré son efficacité (recommandation de grade C).

Recommandation 37

Il est recommandé d'évaluer la charge allergénique en acariens au domicile avant de proposer des mesures d'éviction (recommandation de grade C).

Conclusion

La mesure des allergènes de l'environnement domestique est désormais un élément important dans le diagnostic d'une allergie respiratoire. La charge allergénique est évidente lors de la présence d'un animal domestique, mais elle doit être confirmée lors d'un doute sur la présence antérieure d'un animal et lorsqu'un patient présente une sensibilisation aux acariens. Ces mesures permettront d'entreprendre des méthodes de prévention sur la base de données objectives [63].

Références

- Practice parameters for allergen immunotherapy. Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98 : 1001-11.
- Bousquet J, Lockey R, Malling HJ : Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998 ; 102 : 558-62.
- Theodoropoulos DS, Lockey RF : Allergen immunotherapy: guidelines, update, and recommendations of the World Health Organization. *Allergy Asthma Proc* 2000 ; 21 : 159-66.
- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM : Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 151 : 969-74.
- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM : Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. *Allergy* 1999, 54 : 1002-41.
- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM : Allergen Immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 ; (4) : CD001186.
- Des Roches A, Paradis L, Knani J, Hejjaoui A, Dhivert H, Chanez P, Bousquet J : Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996 ; 51 : 430-3.
- Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien O, Noble W, Till SJ, Hamid QA, Nouri-Aria KT : Long term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *New Engl J Med* 1999 ; 341 : 468-75.
- Eng PA, Reinhold M, Gnehm HPE : Long term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002 ; 57 : 306-12.
- Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP : Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006 ; 61 : 198-201.
- Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daures JP, Bousquet J : Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 99 : 450-3.
- 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 : 1392-7.
- Grembale RD, Camporata L, Naty S, Tranfa CM, Djukanovic R, Mariscos A : Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitis individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 2048-52.
- Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S et coll : Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 109 : 251-6.
- Wilson DR, Lima MT, Durham SR : Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 ; (2) : CD002893.
- Cox LS, Linnemann DL, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson H : Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006 ; 117 : 1021-35.
- Tari MG, Mancino M, Monti G : efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double blind study. *Allergol Immunopathol* 1990 ; 18 : 277-84.
- Bousquet J, Scheinmann P, Guinnee MT et coll : Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 1999 ; 54 : 249-60.
- Ippoliti F, De Santis W, Volterrani A et coll. Immunomodulation during sublingual therapy in allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003 ; 14 : 216-21.
- Bernardis P, Agnoletto M, Puccinelli P et coll. : Injective versus sublingual immunotherapy in *Alternaria tenuis* allergic patients. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996 ; 6 : 55-62.
- Quirino T, Iemoli E, Siciliani E, Parmiani S, Milazzo F : Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind (double dummy) study. *Clin Exp Allergy* 1996 ; 26 : 1253-61.
- Mungan D, Misirligil Z, Gurbuz L : Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients

- with rhinitis and asthma : a placebo controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999 ; 82 : 485-90.
- 23** Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, Andre C, Hansen AB, Malling HJ : Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double blind, double dummy study. *Allergy* 2004 ; 59 : 45-53.
- 24** Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Attallah AN : Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane collaboration method. *Allergy* 2006 ; 61 : 1162-72.
- 25** Olaguibel JM, Alvarez Puebla MJ : Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005 ; 15 : 9-16.
- 26** Nelson HS : Efficacy and safety of allergen immunotherapy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006 ; 96 : S2-5.
- 27** Demoly P, Dhivert-Donnadieu H, Bousquet J : Vaccinations aux allergènes chez l'enfant. *Allerg Immunol* 2000 ; 32 : 397-401.
- 28** Malling H, Weeke B : Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 1993 ; 48 : S9-S35.
- 29** Bousquet J, Hejjaoui A, Dhivert H, Clauzel AM, Michel FB : Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. Systemic reactions during the rush protocol in patients suffering from asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989, 83 : 797-802.
- 30** Gidaro GB, Marcucci F, Sensi L, Incorvaia C, Frati F, Ciprandi G : The safety of sublingual-swallow immunotherapy : an analysis of published studies. *Clin Exp Allergy* 2005 ; 35 : 565-71.
- 31** Tabar AI, Garcia BE, Rodriguez A, Olaguibel JM, Muro MD, Quirce S : A prospective safety-monitoring study of immunotherapy with biologically standardized extracts. *Allergy* 1993, 48 : 450-3.
- 32** Luigi A, Senna G, Mezzelani P, Pappalardo G : Safety of specific immunotherapy: a retrospective study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1994, 4 : 250-4.
- 33** Kordash T, Miller J : Allergenic extracts used in immunotherapy fatalities. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 99 : S67.
- 34** Lockett RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC : Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1987, 79 : 660-77.
- 35** Amin HS, Liss GM, Bernstein DI : Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 2006 ; 117 : 169-75.
- 36** Commission tripartite (SFAIC, SNAF, Anaforal) : Désensibilisation spécifique par voie injectable. Fiche d'information. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2000, 40 : 558-9.
- 37** Dunsky EH, Goldstein MF, Dvorin DJ, Belenacech GA : Anaphylaxis to sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006 ; 61 : 1235.
- 38** Antico A, Pagani M, Crema A : Anaphylaxis by latex immunotherapy. *Allergy* 2006 ; 61 : 1236-7.
- 39** Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, Bao W, Fowler-Taylor A, Matthews J, Busse WW, Holgate ST, Fahy JV : Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 170 : 583-93.
- 40** Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, Beeh KM, Ramos S, Canonica GW, Hedecock S, Fox H, Blogg M, Surrey K : Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment) : INNOVATE. *Allergy* 2005 ; 60 : 309-16.
- 41** Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJJ, Walters EH : Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 ; (2) : CD003559.
- 42** Pauli G, de Blay F, Bessot JC : Indoor allergens: identification and environmental control. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2000 ; 40 : 222-9.
- 43** Gotzsche PC, Johansen HK, Schmidt LM, Burr ML. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; (4) : CD001187.
- 44** Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, Kattan M, Evans R et coll. : Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1068-80.
- 45** De Blay F, Pauli G, Ott M, Le A : Intérêt d'un conseil en environnement dans l'acceptation des mesures d'éviction. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2000 ; 40 : 372-3.
- 46** De Blay F, Fourgaut G, Hedelin G, Vervloet D, Michel FB, Godard P et coll. Medical Indoor Environment Counselor (MIEC) : role in compliance with advice on mite allergen avoidance and on mite allergen exposure. *Allergy* 2003 ; 58 : 27-33.
- 47** Maestrelli P, Zanolla L, Puccinelli P, Pozzan M, Fabbri LM : Low domestic exposure to house dust mite allergens (Der p 1) is associated with a reduced non-specific bronchial hyper-responsiveness in mite sensitized asthmatic subjects under optimal drug treatment. *Clin Exp Allergy* 2001 ; 31 : 715-21.
- 48** Matheson MC, Abramson MJ, Dharmage SC, Forbes AB, Raven JM, Thien FCK, Walters EH : Changes in indoor allergen and fungal levels predict changes in asthma activity among young adults. *Clin Exp Allergy* 2005 ; 35 : 907-13.
- 49** Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, Baker D, Slavin RG, Gergen P et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1356-63.
- 50** Gruchalla RS, Pongracic J, Plaut M, Evans R, Visness CM, Walter M, et coll. Inner City Asthma Study: relationships among sensitivity, allergen exposure, and asthma morbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ; 115 : 478-85.
- 51** Shirai T, Matsui T, Suzuki K, Chida K : Effect of pet removal on pet allergic asthma. *Chest* 2005 ; 127 : 1565-71.
- 52** Lewis S, Weiss ST, Platts-Mills TA, Burge HA, Gold DR : The role of indoor allergen sensitization and exposure in causing morbidity in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 961-6.
- 53** Busse PJ, Wang JJ, Halm EA : Allergen sensitization evaluation and allergen avoidance education in an inner-city adult cohort with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ; 116 : 146-52.
- 54** Callahan KA, Eggleston PA, Rand CS, Kanchanaraks S, Swartz LJ, Wood RA : Knowledge and practice of dust mite control by specialty care. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003 ; 90 : 302-7.

- 55 Bischoff E, Schirmacher W : Farbnachweis für allergen-haltigen Hausstaub. *Allergologie* 1984 ; 11 : 446-9.
- 56 Quoix E, Le Mao J, Hoyet C, Pauli G : Prediction of mite allergen levels by guanine measurements in house-dust samples. *Allergy* 1993 ; 48 : 306-9.
- 57 Haouichat H, Pauli G, Ott M, Hedelin G, De Blay F, Vérot A, Bessot JC : Réévaluation de l'Acarex-test dix ans après. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2000 ; 40 : 783-92.
- 58 Tsay A, Williams L, Mitchell EB, Chapman MD and a multi-centre study group : A rapid test for detection of mite allergens in homes. *Clin Exp Allergy* 2002 ; 32 : 1596-601.
- 59 Lau S, Schulz G, Sommerfeld C, Wahn U : Comparison of quantitative ELISA and semiquantitative Dustscreen™ for determination of Der p 1, Der f 1, and Fel d 1 in domestic dust samples. *Allergy* 2001 ; 56 : 993-5.
- 60 Mistrello G, Gentili M, Roncarolo D, Antoniotti P, Ottoboni F, Falagiani P : Dot immunobinding assay for detection of mite antigens in house-dust samples. *J Med Entomol* 1998 ; 35 : 143-7.
- 61 Pate AD, Hamilton RG, Ashley PJ, Zeldin DC, Halsey JF : Proficiency testing of allergen measurements in residential dust. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ; 116 : 844-50.
- 62 Matsui EC, Simons E, Rand C, Butz A, Buckley TJ, Breyse P, Eggleston PA : Airborne mouse allergen in the homes of inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ; 115 : 358-63.
- 63 Chapman MD, Tsay A, Vailes LD : Home allergen monitoring and control-improving clinical practice and patient benefits. *Allergy* 2001 ; 56 : 604-10.

Quelles sont les interactions entre l'asthme allergique et l'environnement professionnel ?

J. Ameille¹, D. Choudat², J.-C. Pairon³, G. Pauli⁴, A. Perdrix⁵, O. Vandenplas⁶

1. Quel est le poids des facteurs professionnels dans l'asthme ?

L'asthme professionnel (AP) est caractérisé par une inflammation des voies aériennes, une obstruction bronchique variable et une hyperréactivité bronchique non spécifique dues à de causes et à des situations attribuables à un environnement professionnel particulier [1]. Il doit être distingué de l'asthme aggravé par le travail, défini comme un asthme préexistant ou récemment apparu, dont les manifestations sont exacerbées au travail, mais la maladie elle-même n'est pas induite par l'exposition aux nuisances professionnelles. Une grande majorité des AP sont des asthmes avec période de latence. Il s'agit le plus souvent d'asthmes allergiques bien que d'autres mécanismes aient été évoqués, notamment à propos des asthmes aux di-isocyanates

1.1. Poids des facteurs professionnels dans l'asthme

Le poids des facteurs professionnels dans la survenue de l'asthme peut être estimé par différentes approches, qui ont récemment fait l'objet d'une revue générale à laquelle l'essentiel des données ici présentées a été emprunté [2].

1.1.1. Statistiques médico-légales

Les statistiques concernant les asthmes déclarés et/ou reconnus en maladie professionnelle constituent une source d'information utile mais très imparfaite sur le nombre des cas incidents d'AP. En France, selon les données publiées par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, dont les prestations concernent environ 15 millions de personnes, 232 asthmes ont été reconnus en maladie professionnelle, par présomption d'origine, en 2003 [3], soit une incidence estimée de l'ordre de 15 cas par million de travailleurs. En Belgique, les statistiques du Fonds des Maladies

¹Unité de pathologie professionnelle, hôpital Raymond-Poincaré, groupement hospitalier universitaire ouest, Garches.

²Pathologie professionnelle, hôpital Cochin, Groupement hospitalier universitaire Ouest, Paris.

³Service de pneumologie et pathologie professionnelle, CHI de Créteil, Créteil.

⁴Service de pneumo-allergologie, CHU de Strasbourg, Strasbourg.

⁵Médecine du travail, Grenoble.

⁶Pneumologie, Yvoir, Belgique.

Professionnelles permettent d'estimer l'incidence de l'AP à 11,9 cas par million de travailleurs et par an durant la période 2000-2002 [4]. Des taux plus importants ont été rapportés en Allemagne [5] : 51 cas par million de travailleurs et par an, et surtout en Finlande [6] : 174 cas par million de travailleurs et par an, dont une proportion très importante chez des fermiers. Les statistiques suédoises, basées sur une auto-estimation des malades, font apparaître un taux de 80 cas par million de travailleurs [7].

Il est manifeste que les statistiques françaises et belges reflètent très imparfaitement l'incidence réelle de l'AP. Certains travailleurs souffrant d'AP changent spontanément d'emploi, sans entreprendre des démarches administratives qu'ils jugent complexes. D'autres préfèrent ne pas introduire de demande d'indemnisation, de crainte de perdre leur emploi. La réticence des travailleurs devant la déclaration est accentuée par le caractère inadapté de la réparation qui prend très mal en compte les conséquences socioprofessionnelles [8]. On observe d'ailleurs que dans la province de Québec (Canada), où l'AP est réparé de façon beaucoup plus favorable [9], l'incidence de la maladie, évaluée à partir des statistiques médicolégales est plus importante qu'en France et en Belgique – environ 25 cas par million de travailleurs et par an – bien que les critères diagnostiques imposés soient beaucoup plus stricts [10].

1.1.2. Programmes de déclaration volontaire

Des systèmes de surveillance reposant sur des programmes de déclaration volontaire ont été mis en place dans plusieurs pays [4, 11-29]. Ils donnent des indications sur l'incidence de l'AP dans la population générale. Aux États-Unis, le programme SENSOR (*Sentinel Event Notification System for Occupational Risks*) a été mis en place en 1988 dans 10 états [11].

En Grande-Bretagne le projet SWORD (*Surveillance of Work-Related and Occupational Respiratory Diseases*) permet, à partir d'un réseau sentinelle de pneumologues et de médecins du travail, de recueillir des informations sur les nouveaux cas de pathologie respiratoire professionnelle [12]. En France, l'ONAP (Observatoire national des asthmes professionnels) a été créé en 1996 sur une initiative commune de la Société de Pneumologie de Langue Française et de la Société Française de Médecine du Travail [25, 26]. Inspiré du projet SWORD il repose sur un réseau de médecins volontaires (médecins des consultations de pathologie professionnelle, médecins du travail, pneumologues, médecins conseil de la sécurité sociale). Des expériences analogues ont été réalisées dans la région des West Midlands en Grande Bretagne [13, 14], dans les provinces de Colombie Britannique [15] et de Québec [19] au Canada, dans la province du Piedmont en Italie [20], en Afrique du Sud [24], en Australie [27] et en Belgique [4]. Les résultats de ces différents programmes (*tableau I*) montrent

Tableau I

Critères de Hanifin et Rajka

Pays	Années	Incidences de l'AP*	Références
Grande-Bretagne			
- SWORD	1989-92	22	[11]
	1992-93	37	[15]
	1992-97	38 (34-41)	[20]
- SCHIELD	1990-97	41	[27]
Etats-Unis (SENSOR)			
- Michigan	1988-94	29	[17]
- Californie	1995	27 (58-204) [§]	[21]
	1993-96	25 (23-27)	[22]
Canada			
- Colombie britannique	1991	92	[14]
- Québec (PROPULSE)	1992-93	42-79	[18]
France (ONAP)			
	1997	26	[25]
	1996-99	24 (22-25)	[19]
Italie, Piedmont (PRIOR)	1996-97	24 (18-30)	[25]
Afrique du Sud (SORDSA)	1997-99	17,5	[23]
Australie (SABRE)	1997-2001	31 (27-38)	[26]
Belgique	2000-2002	23,5 (19-29)	[3]

Les taux d'incidence sont exprimés en nombre de nouveaux cas par an et par million de travailleurs actifs. Les intervalles de confiance à 95 % figurent entre parenthèses. Les taux d'incidence incluent les asthmes professionnels « immunologiques » et les syndromes d'irritation des bronches; § estimations indirectes obtenues par les techniques de capture-recapture. SWORD: Surveillance of Work-related and Occupational Respiratory Diseases; SENSOR: Sentinel Event Notification System for Occupational Risks; PROPULSE: Projet Pulmonaire Sentinelle; ONAP: Observatoire National des Asthmes Professionnels ; SORDSA: Surveillance of Work-related and Occupational Respiratory

des incidences contrastées d'un pays à l'autre, qui reflètent pour partie des différences dans la structure des emplois et des industries, et pour partie des méthodes de recueil des données inhomogènes.

En France, l'incidence de l'AP estimée sur la base des données de l'ONAP est de 24 cas par million de travailleurs et par an pour la période 1996-1999 [26]. Une majorité de cas est observée chez les hommes (63,1 %). L'âge moyen est de 37 ans. Les données belges issues d'un programme reposant sur une méthodologie très proche de celle de l'ONAP sont très voisines des résultats français : incidence de 23,5 cas par million de travailleurs et par an, 63,7 % de cas masculin, âge moyen de 39 ans [4].

L'évaluation de l'incidence de l'AP dans les programmes de déclaration volontaire est influencée par la précision des tests mis en œuvre pour établir le diagnostic. Or, la majorité des programmes n'imposent pas de critères diagnostiques et ne comportent pas de procédures de validation a posteriori. Un certain nombre de cas d'asthme sont donc probablement considérés à tort comme des AP. L'écueil le plus important est néanmoins la sous-estimation de l'incidence. L'origine professionnelle de nombreux cas d'asthme reste méconnue et tous les cas dont l'origine professionnelle est démontrée ou suspectée ne font pas l'objet d'un signalement.

Certains programmes poursuivis pendant plusieurs années permettent de dégager des tendances évolutives. En Finlande, une augmentation de l'incidence de l'AP a été observée dans la période 1986-1993 [17]. En France, le nombre de cas signalés annuellement est resté stable dans la période 1999-2001. En Grande-Bretagne, le nombre de cas annuels signalés dans le cadre du projet SWORD est plus faible depuis quelques années [29]. Le principal intérêt des programmes de surveillance volontaire réside dans la description des agents étiologiques de l'AP et des métiers en cause.

1.1.3. Approche clinique

En France, une origine professionnelle, étayée par des examens complémentaires, a été retenue dans 9 à 10 % des cas parmi 898 asthmatiques pris en charge dans un service de pneumologie strasbourgeois [30]. Dans la province de l'Ontario au Canada, parmi 310 nouveaux asthmatiques en activité au moment de la survenue de la maladie, 16 (5 %) ont été considérés comme ayant un asthme professionnel allergique probable [31].

1.1.4. Fraction de risque attribuable

La fraction de risque d'asthme attribuable à l'environnement professionnel peut être définie comme la proportion des cas d'asthme qui pourraient être évités en l'absence d'exposition à des agents sensibilisants et/ou irritants sur les lieux de travail. Elle peut être évaluée par des études en population générale (études transversales, études cas-témoins, études de

cohorte). Ces études reposent en général sur des questionnaires. Leur principale limite est l'absence de confirmation du diagnostic d'AP par des méthodes objectives. Dans les études transversales, l'âge lors de la survenue de la maladie et les relations temporelles avec l'exposition ne sont habituellement pas connus, ce qui ne permet pas d'identifier avec fiabilité l'origine professionnelle de l'asthme [32] ni de distinguer clairement les AP « vrais » des asthmes aggravés par le travail [33]. La caractérisation des expositions, souvent sommaire, pourrait être améliorée par l'utilisation de matrices emploi expositions spécifiques [34].

Deux revues générales ont analysé les études qui permettent d'estimer la fraction des asthmes attribuable à des environnements professionnels (35, 36). Blanc et Toren [35] ont sélectionné 43 articles publiés entre 1996 et 1999 et ont observé une valeur médiane de 9 %. En ne retenant que les 12 études ayant le score méthodologique le plus élevé, la fraction de risque attribuable médiane était de 15 %. L'American Thoracic Society a missionné un groupe de travail pour évaluer le risque de BPCO et d'asthme attribuable à des facteurs professionnels dans la population générale [36].

Pour l'asthme, l'analyse du groupe de travail a porté sur 23 publications antérieures à janvier 2000, comportant des résultats de fraction de risque attribuable ou présentant des données permettant d'en faire le calcul. Dans les articles sélectionnés les fractions variaient de 4 à 58 % avec une valeur médiane de 15 %, valeur considérée par le groupe de travail comme une estimation raisonnable de la contribution des facteurs professionnels. Il n'a pas été fait de distinction dans ces estimations entre les hommes et les femmes.

Plusieurs travaux récents, non pris en compte dans les revues de la littérature précédemment citées, confirment l'importance des facteurs professionnels dans la genèse de l'asthme [37-40]. Une étude prospective finlandaise, couvrant l'ensemble de la population âgée de 25 à 59 ans, a permis de recenser pendant la période d'observation 49 575 cas incidents d'asthme. La fraction attribuable au travail était de 29 % chez les hommes (IC 95 % : 25-33 %) et de 17 % chez les femmes (IC : 95 % : 15-19 %) [36]. Au Canada, dans un échantillon de 2 974 sujets âgés de 20 à 44 ans, provenant de 6 collectivités (5 urbaines et 1 à la fois rurale et urbaine), il a été estimé que 36,1 % (IC 95 % : 31-40 %) des cas incidents d'asthme avaient une origine professionnelle probable ou possible [38]. Aux États-Unis, la fraction d'asthme attribuable au travail a été évaluée à 36,5 %, à partir des résultats de l'étude NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*) [39]. En Norvège, une cohorte de 2 819 habitants de la région de Bergen a été suivie pendant 11 ans, avec un recueil systématique d'informations sur l'incidence des symptômes respiratoires [40]. Le pourcentage des cas incidents d'asthme attribuable à des poussières ou fumées a été évalué à 14,1 %.

La contribution des facteurs professionnels au développement de l'asthme apparaît donc importante. Cependant, compte tenu des limites méthodologiques soulignées, en particulier de la difficulté à distinguer l'AP de l'asthme aggravé par le travail, des études cliniques sont nécessaires, en combinaison avec les études en population générale, pour avoir une plus juste appréciation de la proportion des asthmes authentiquement dus au travail.

1.2. Métiers à risque

Certaines études en population générale donnent des informations sur le risque d'asthme en fonction de la profession [32, 37, 39, 41-48]. De nombreuses professions seraient associées à un excès de risque d'asthme. Karjalainen et coll. en Finlande, ont ainsi observé un risque d'asthme significativement augmenté dans 125 professions [45]. Les professions pour lesquelles un excès de risque est retrouvé le plus fréquemment sont le nettoyage [32, 41, 42, 44-48] et les professions agricoles [43-45, 47]. Dans les programmes de surveillance volontaire et les études basées sur des registres, les plus fortes incidences d'AP sont observées chez les boulangers et chez les peintres au pistolet [6, 7, 14, 16, 26]. Des incidences élevées ont été également rapportées dans la coiffure [6, 7, 26], dans l'agriculture [6, 7], dans la soudure [6, 7] et dans la production des matières plastiques [7, 14, 16].

Recommandation 38

Il est recommandé d'interroger tous les patients asthmatiques quant à la relation chronologique entre leurs symptômes et l'exposition professionnelle, en particulier chez les sujets exposés à un agent connu comme responsable d'asthme professionnel (recommandation de grade A).

1.3. Agents étiologiques

Près de 300 agents étiologiques de l'AP ont été recensés, qui ont fait l'objet de chapitre de livre [49] ou de revues générales [50, 51].

Un site internet, régulièrement mis à jour, permet également de connaître les agents causaux et les métiers à risque (www.asmanet.com). Dans tous les pays, les AP allergiques sont beaucoup plus fréquents que les AP induits par une exposition aiguë à des irritants. Ceux-ci ne représentent que 4,7 % des AP au Québec [19], 5,5 % en France [26], 8,1 % en Belgique [4] et 9,5 % dans l'État du Michigan aux États-Unis [18]. Seul un petit nombre d'allergènes est responsable d'un nombre important de cas d'AP. Les informations concernant l'importance respective des différents agents proviennent essentiellement des programmes de surveillance volontaire et des statistiques médicolégales. En France, selon les données de l'ONAP, cinq agents rendent compte de plus de 50 % des cas d'AP [26]. Il s'agit par ordre de fréquence décroissante, de la farine, des isocyanates, du latex, des aldéhydes (principalement formaldéhyde et glutaraldéhyde), et des persulfates alcalins. La répartition des agents étiologiques varie d'un pays à l'autre (*tableau II*) mais la farine et les isocyanates ont toujours une place importante, à l'exception de la Finlande pour les isocyanates [5] et des États-Unis pour la farine [18].

L'évaluation du poids des facteurs professionnels par une approche épidémiologique montre que l'AP est une maladie largement sous-diagnostiquée et sous-déclarée (NP1).

Recommandation 39

Il est recommandé de rechercher de façon approfondie une origine professionnelle chez un asthmatique exerçant une profession à haut risque : professions de nettoyage, agricoles, boulangers, peintres, coiffeurs, professionnels de santé, soudeurs (NP3), (recommandation de grade B).

Tableau II
Comparaison de la répartition des agents étiologiques suspectés dans différents pays

Agent	France ONAP [25] 1996 – 1999 n = 2198	GB SWORD [28] 1992 – 2001 n = 6164	Finlande [5] 1989 – 1995 n = 2602	Canada Québec PROPULSE [18] 1991 – 1992 n = 453	USA (Michigan) SENSOR [17] 1988 – 1994 n = 725	Afrique du Sud SORDSA [23] 1997 – 1999 n = 307	Belgique [3] 2000 – 2002 n = 283
Farine, céréales	21,9%	9%	22,3%	14,3%	1,9%	9,9%	9,9%
Isocyanates	14,1%	14%	4,8%	17,1%	19,9%	16,7%	15,9%
Latex	7,2%	2%	0,3%	-	-	16,0%	9,5%
Aldéhydes	5,9%	4%	1,8%	-	4,1%	1,2%	1,1%
Persulfates alcalins	5,8%	-	1,4%	-	-	-	3,9%
Poussières de bois	3,7%	6%	2,7%	0,8%	0,8%	-	2,8%
Animaux	1,9%	5%	37,7%	6,6%	0,4%	0,9%	3,9%

2. Comment diagnostiquer l'origine professionnelle d'un asthme ?

Affirmer l'existence d'un lien causal entre le travail et un asthme est souvent malaisé.

Quelle que soit la stratégie diagnostique mise en œuvre, le diagnostic d'asthme, suspecté sur les manifestations cliniques, doit impérativement être confirmé par des explorations fonctionnelles respiratoires mettant en évidence un syndrome obstructif réversible et/ou une hyperréactivité bronchique non spécifique [52].

2.1. Interrogatoire

L'anamnèse est un élément important dans la démarche diagnostique de l'asthme professionnel.

L'interrogatoire, utilisant des questions ouvertes ou fermées, permet de mettre en évidence un lien chronologique entre les symptômes d'asthme et l'exposition professionnelle :

- amélioration pendant les périodes de repos hebdomadaires et/ou les congés annuels,
- aggravation pendant les périodes d'activité.

Plusieurs études apportent des éléments d'évaluation de la validité de l'histoire clinique comparativement avec des méthodes diagnostiques objectives, en particulier des tests de

provocation bronchique spécifique [53-62] (*tableau III*).

La valeur prédictive positive d'une histoire clinique suggestive est médiocre. En effet, la diminution des symptômes pendant les périodes d'éviction professionnelle peut être observée également chez des patients ayant un asthme non professionnel. Chez ces sujets en effet, les symptômes peuvent être déclenchés ou aggravés par l'exposition à des irritants, l'exercice, ou des stimuli physiques tels que l'air froid, sur les lieux du travail.

La sensibilité de l'interrogatoire paraît bonne (80 à 93 %) mais peu d'études l'ont évaluée [57-60]. L'interrogatoire peut néanmoins être pris en défaut, en particulier dans les asthmes anciens (avis d'expert). La spécificité semble mauvaise. Elle est en général inférieure à 50 % [57-60].

L'introduction dans l'interrogatoire de questions portant sur l'existence de sifflements respiratoires et de symptômes de rhinoconjonctivite au travail pourrait l'améliorer [63].

Recommandation 40

Du fait du manque de spécificité de l'interrogatoire, et des conséquences potentielles graves de la maladie sur l'emploi, il est recommandé d'étayer le diagnostic d'asthme professionnel par des méthodes objectives (NP2) (recommandation de grade B).

Tableau III

Validité de l'histoire clinique dans le diagnostic d'asthme professionnel

Agent	Nombre de sujets	Nombre de sujets avec histoire clinique suggestive	Type de questionnaire	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	Référence
Crabe des neiges	303	64	Fermé			52%		Cartier, 1984 [53]
Psyllium	130	39	Ouvert			13%		Bardy, 1987 [54]
Psyllium	193	20	Fermé			40%		Malo, 1990 [55]
Gomme guar	162	37%	Fermé			8%		Malo, 1990 [56]
Divers	162	104	Mixte	87%	22%	63%	83%	Malo, 1991 [57]
Cèdre rouge	23	-	Ouvert	93%	45%	-		Cote, 1990 [58]
Divers	204	-	Mixte	80%	55%	-		Baur, 1998 [59]
Latex	45	-	Ouvert	87%	14%	75%	50%	Vandenplas, 2001 [60]
Latex	30	30	Ouvert	89%	50%	-		Quirce, 2003 [61]
Allergènes bovins	-	27	Ouvert			41%		Koskela, 2003 [62]

2.2. Tests immunologiques

L'existence d'une sensibilisation à un allergène professionnel, médiée par des IgE spécifiques, peut être démontrée soit par des tests cutanés (prick tests), soit par le dosage in vitro de ces IgE (radio-allergosorbent test ou RAST).

Les tests cutanés sont intéressants en raison de la simplicité et de la rapidité de leur réalisation, de leur faible coût, et de leur innocuité [64, 65]. Leur mise en œuvre est généralement aisée pour les allergènes de haut poids moléculaire d'origine végétale ou animale le plus fréquemment en cause tels que la farine, le latex ou l'alpha amylase. Elle reste du domaine expérimental pour les allergènes de bas poids moléculaire et n'a pas sa place dans la démarche diagnostique des asthmes professionnels causés par ces allergènes (avis d'expert), sauf pour les sels de platine et les colorants réactifs.

Le dosage des IgE spécifiques est accessible pour la plupart des allergènes professionnels de haut poids moléculaire, en particulier la farine, le latex, l'alpha-amylase, les enzymes protéolytiques et les animaux de laboratoire. Il n'est possible que pour un nombre très restreint d'allergènes chimiques de bas poids moléculaire comme les isocyanates, les anhydrides d'acide, ou le formaldéhyde.

Peu d'études comportent des données permettant d'évaluer la valeur diagnostique des tests immunologiques par comparaison à des méthodes de référence comme le monitoring du débit expiratoire de pointe ou les tests de provocation bronchique spécifique [60-62, 66-70] (tableau IV). Il existe en particulier peu de données concernant la farine, principal allergène professionnel en France selon les données de l'ONAP [26].

La sensibilité des tests immunologiques est excellente pour les agents de haut poids moléculaire [60, 67]. Leur négativité permet d'exclure raisonnablement l'existence d'un asthme professionnel lorsque l'agent incriminé est clairement identifié et qu'il s'agit d'une substance de haut poids moléculaire pour laquelle les tests sont standardisés [71].

La sensibilité des tests immunologiques est faible pour les agents de bas poids moléculaire [69, 70].

La spécificité apparaît satisfaisante pour les enzymes et les isocyanates [67, 70], mauvaise pour un allergène ubiquitaire comme le latex [60].

Recommandation 41

Lorsque la responsabilité d'un allergène professionnel de haut poids moléculaire (protéines animales ou végétales...) est suspectée, il est recommandé de rechercher une sensibilisation à cet allergène par prick test et/ou dosage d'IgE spécifiques sériques (recommandation de grade B).

2.3. Monitoring des débits expiratoires

L'enregistrement, plusieurs fois par jour, du débit expiratoire de pointe (DEP), pendant une durée prolongée incluant des périodes d'activité professionnelle et des périodes sans travail ou sans exposition à l'agent causal présumé, a été proposé de longue date comme outil diagnostique de l'asthme professionnel.

La sensibilité et la spécificité du DEP, évaluées par comparaison avec des tests de provocation bronchique spécifique ou une combinaison d'examen [58, 72-78], varient respec-

Tableau IV

Validité des tests immunologiques dans le diagnostic d'asthme professionnel.

Agent	Nombre de sujets	Type de test	Sensibilité	Spécificité	Référence
Agent de HPM					
- Enzymes	42	Prick test	100%	93%	Merget, 1993 [67]
- Latex	45	Prick test	100%	21%	Vandenplas, 2001 [60]
- Latex	30	Prick test	100%	20%	Quirce, 2003 [61]
- Latex	30	RAST	95%	40%	Quirce, 2003 [61]
- Phanères	27	Prick test	100%	50%	Koskela, 2003 [62]
- Bovidés	27	RAST	82%	100%	Koskela, 2003 [62]
- Céréales	93	Prick test	56%	94%	Sander, 2004 [68]
		RAST	71%	70%	Sander, 2004 [68]
Agents de BPM					
- Isocyanates	62	RAST	31%	97%	Cartier, 1989 [69]
- Isocyanates	100	RAST	28%	91%	Tee, 1998 [70]

tivement de 35 à 93 % et de 65 à 100 % selon les études (tableau V). Elles sont supérieures à 70 % dans 7 études sur 8.

L'allongement de la période de mesure améliore la sensibilité et la spécificité. La sensibilité augmente ainsi de 70 à 82 % et la spécificité de 82 à 94 %, lorsque la période d'observation passe de 2 semaines à 4 semaines [77]. Un nombre de 4 mesures quotidiennes paraît un bon compromis [75, 79].

Des critères de positivité objectifs ont été proposés [72] mais l'analyse visuelle « subjective » par des médecins expérimentés est la méthode la plus largement utilisée. Plus récemment des techniques d'interprétation assistée par ordinateur ont été évaluées [80, 81]. Elles permettraient d'améliorer un peu la spécificité mais leur supériorité par rapport à l'analyse subjective n'est pas manifeste. L'étude récente de Girard et coll. utilisant le logiciel Oasys 2 est ainsi celle qui objective les plus faibles sensibilité et spécificité [78].

En pratique, le monitoring du DEP se heurte à plusieurs difficultés. Une adhésion complète du patient est nécessaire. Un traitement ne doit pas être instauré pendant la période de mesure. Lorsque qu'un traitement a été initié avant la période de monitoring, il ne doit pas être modifié pendant la période de mesure. L'examen n'est interprétable que lorsque l'exposition sur les lieux de travail est régulière.

Des courbes acceptables ne sont obtenues que chez environ 2/3 des patients [82]. Les résultats peuvent être falsifiés ou incorrectement reportés [83, 84], mais cet inconvénient peut être contourné par l'utilisation de mini-spiromètres électroniques portables mémorisant les valeurs. De plus, ces derniers peuvent enregistrer d'autres valeurs fonctionnelles respiratoires (VEMS, CVF, voire toute la courbe débit/volume). L'apport du suivi longitudinal du VEMS n'a été que très peu

étudié. Une seule étude a analysé l'apport diagnostique du VEMS comparativement au monitoring du DEP. Elle n'a pas montré de supériorité de la mesure du VEMS comparativement à la mesure du DEP [76].

La mesure du VEMS, en début et en fin de journée de travail, a également été proposée pour documenter l'asthme professionnel mais les rares données publiées ne permettent pas d'évaluer la validité de cet outil [54, 85, 86].

Cette méthode ne peut être recommandée pour la validation du diagnostic d'asthme professionnel [87].

En revanche, l'enregistrement d'une chute des débits aériens (DEP, VEMS) lors d'une crise dyspnéique au travail est un argument fort pour documenter l'asthme professionnel, d'autant que les circonstances d'exposition peuvent être bien précisées.

Enfin, le monitoring des débits aériens ne permet pas d'identifier formellement l'agent responsable, à plus forte raison, en cas d'exposition simultanée à plusieurs agents étiologiques potentiels.

Recommandation 42

Le monitoring du débit expiratoire de pointe (DEP) ou du VEMS est recommandé en cas de suspicion d'asthme professionnel (NP2) (recommandation de grade B).

Recommandation 43

Il est recommandé d'interpréter les résultats des DEP en tenant compte des périodes d'exposition, du nombre et de la durée des mesures (au minimum 4 mesures quotidiennes pendant au moins 4 semaines), du traitement et de la coopération des patients (NP2) (recommandation de grade C).

Tableau V

Validité du monitoring du débit expiratoire de pointe dans le diagnostic d'asthme professionnel.

Agent	Nombre de sujets	Mode d'interprétation	Test de référence	Sensibilité	Spécificité	Référence
Cèdre rouge	23	Subjective	TPBS	86%	89%	Cote, 1990 (58)
Divers	50	Critères objectifs	TPBS	93%	70%	Liss, 1991 (72)
Cèdre rouge	25	Subjective	TPBS	87%	90%	Cote, 1993 (73)
Divers	61	Subjective	TPBS	81%	74%	Perrin, 1992 (74)
Divers	74	Subjective	TPBS	73%	78%	Malo, 1993 (75)
Divers	20	Subjective	TPBS	73%	100%	Leroyer, 1998 (76)
Divers	141	Subjective	Combinaison d'examens			Anees, 2004 (77)
		- 2 semaines		70%	82%	
		- 4 semaines		82%	94%	
Divers	49	Ordinateur (Oasys 2)	TPBS	35%	65%	Girard, 2004 (78)

TPBS : test de provocation bronchique spécifique

2.4. Mesures répétées de la réactivité bronchique non spécifique

Le niveau de réactivité bronchique non spécifique peut être mesuré de différentes manières. L'agent broncho-constricteur le plus utilisé en France est la méthacholine.

Chez les sujets ayant un asthme professionnel, il a été démontré que l'hyper-réactivité bronchique non spécifique peut régresser, voire disparaître après cessation de l'exposition à l'agent causal, et réapparaître ou augmenter après réexposition [87].

Des mesures répétées de la réactivité bronchique non spécifique, pendant des périodes d'activité professionnelle et pendant des périodes de non exposition peuvent donc permettre de démontrer l'existence d'une relation entre le travail et l'asthme.

Dans une étude concernant des travailleurs suspects d'asthme professionnel au cèdre rouge, la sensibilité et la spécificité de la variation de la réactivité bronchique non spécifique ont été évaluées à 62 % et 78 % respectivement, l'examen de référence étant le test de provocation bronchique spécifique (58). Dans une autre étude portant sur des cas suspects d'asthme professionnel d'étiologies diverses, la sensibilité et la spécificité du test étaient respectivement de 61 % et 52 %, en utilisant comme critère de positivité un doublement ou une diminution de moitié de la PC20 [74] (tableau VI).

La sensibilité et la spécificité des mesures répétées de la réactivité bronchique non spécifique apparaissent donc moins bonnes que celles du monitoring du DEP. De plus, la combinaison des mesures du DEP et de la réactivité bronchique non spécifique n'apporte pas de gain net en terme de sensibilité et de spécificité par rapport au monitoring du DEP seul [58, 74]. Il serait plus aisé de démontrer une augmentation de la réactivité bronchique non spécifique pendant une période d'exposition à l'agent causal, qu'une diminution lors d'une période d'éviction, car l'amélioration peut ne se manifester que très tardivement [88].

Les mesures répétées de la réactivité bronchique non spécifique peuvent être proposées lorsque la collaboration des

patients ne permet pas d'obtenir des mesures fiables du DEP (avis d'expert).

2.5. Étude de l'expectoration induite

L'étude de l'expectoration induite par l'inhalation de sérum salé hypertonique permet d'évaluer de façon non invasive l'inflammation des bronches, notamment par l'analyse du profil cellulaire et la numération des éosinophiles.

Il a été montré que le taux d'éosinophiles dans l'expectoration augmente pendant les périodes d'exposition à différents agents responsables de l'asthme professionnel [89] et après un test de provocation bronchique spécifique positif à l'acide plicatique [90], ou à des agents divers [91].

Une étude prospective multicentrique a évalué l'apport de la numération des éosinophiles, à l'issue de périodes d'exposition et d'éviction professionnelles, dans la stratégie diagnostique de l'asthme professionnel [78]. Dans la population étudiée, constituée de 49 sujets suspects d'asthme professionnel relevant d'étiologies diverses, la recherche de fluctuations de la numération des éosinophiles, en plus du monitoring du DEP et de la PC20, a permis d'améliorer sensiblement la spécificité et légèrement la sensibilité, comparativement au monitoring du DEP seul, l'examen de référence étant le test de provocation bronchique spécifique.

2.6. Mesure du NO exhalé

La mesure de NO exhalé est un examen de plus en plus souvent utilisé pour la détection et la quantification non invasive de l'inflammation bronchique [92].

Des résultats contradictoires ont été observés chez des patients ayant un asthme professionnel dû à divers agents étiologiques [90, 93-95] et la place de cet examen dans la stratégie diagnostique de l'asthme professionnel reste à déterminer. Il faut toutefois noter que la mesure du NO exhalé n'a pas été évaluée dans le diagnostic de l'asthme professionnel en dehors des tests de provocation, par exemple des mesures avant et après une journée de travail ou des périodes d'exposition-éviction.

Tableau VI

Validité des mesures de la réactivité bronchique non spécifique dans le diagnostic d'asthme professionnel.

Agent	Nombre de sujets	Critère de positivité CP ₂₀	Test de référence	Sensibilité	Spécificité	Référence
Cèdre rouge	23	Modification > 2 fois	TPBS	62%	78%	Cote, 1990 (58)
Divers	61	Modification ≥ 2 fois	TPBS	61%	52%	Perrin, 1992 (74)
		Modification ≥ 3,2 fois		43%	65%	

CP20 : Concentration de méthacholine ou d'histamine provoquant une diminution de 20% du VEMS
TPBS : test de provocation bronchique spécifique

2.7. Tests de provocation bronchique spécifique en milieu hospitalier

Les tests de provocation bronchique spécifique visent à objectiver la réponse/réaction bronchique lors de l'inhalation de l'agent présumé responsable de l'asthme (ou objectiver la réactivité bronchique à l'égard de l'agent présumé responsable de l'asthme). Trois méthodes principales sont décrites : la reproduction du geste professionnel (« test de provocation réaliste »), l'administration d'extraits allergéniques commerciaux par voie de nébulisation et l'utilisation de générateurs de particules et de gaz permettant de mesurer de la dose inhalée.

Le critère de positivité du test généralement retenu est une diminution du VEMS de plus de 20 % par rapport à sa valeur de départ. Il faut préalablement avoir vérifié l'absence de variations significatives du VEMS lors d'un test avec un placebo [96]. Il a été également proposé de prendre en considération :

- soit une variation significative de la fonction respiratoire par rapport au test au lactose [97] ;
- soit l'augmentation significative de la réactivité bronchique non spécifique, lorsqu'il n'est pas observé de chute des débits expiratoires [98, 99] ;
- soit l'augmentation du taux d'éosinophiles dans l'expectoration [100].

Un test de provocation bronchique spécifique positif permet à la fois de confirmer le diagnostic d'asthme professionnel et, le plus souvent, d'en préciser l'étiologie.

Les tests de provocation bronchique spécifique sont souvent présentés comme le gold standard pour le diagnostic de l'asthme professionnel. Ils sont habituellement utilisés comme examen de référence pour l'évaluation de la validité des autres outils diagnostiques. De ce fait leur sensibilité et leur spécificité ne peuvent être mesurées. Il existe néanmoins d'importantes limitations pour la mise en œuvre et l'interprétation des tests de provocation bronchique spécifique :

- il s'agit d'exams longs, coûteux et potentiellement dangereux si les contre-indications médicales ne sont pas respectées et si les modalités d'exposition ne sont pas contrôlées. Des recommandations ont été publiées pour pallier ces dangers [98, 101, 102] ;
- les tests de provocation bronchique spécifique ne peuvent pas être réalisés chez les sujets présentant un trouble ventilatoire obstructif sévère ou un asthme instable ;
- l'accessibilité de ces exams est réduite. Très peu de centres, tant en Europe qu'en Amérique du Nord [103], sont équipés pour réaliser les tests de provocation bronchique spécifique dans les conditions de fiabilité et de sécurités requises ;
- le risque de faux positifs semble faible, quoique non évalué. Il résulte d'un effet irritant non spécifique chez des sujets présentant une hyperréactivité bronchique non spécifique, non liée à un asthme professionnel ;
- le risque de faux négatif, lui aussi non évalué, est plus

important et relève de plusieurs causes [104] :

- l'agent testé n'est pas le bon ;
- l'agent n'a pas été testé avec une concentration et/ou une durée d'exposition suffisantes [105]. Il est à noter que le seuil d'exposition nécessaire pour entraîner une chute significative du VEMS augmente avec le temps écoulé depuis la fin de l'exposition professionnelle, ce qui rend le test moins sensible lorsqu'il est réalisé après une absence prolongée du travail.

Un test de provocation négatif en laboratoire ne permet donc de récuser le diagnostic d'asthme professionnel que s'il a été réalisé dans des conditions de fiabilité maximale, en particulier si l'exposition a été suffisamment longue (au minimum de 4 heures) et si la réponse bronchique a été évaluée au moyens des tests les plus sensibles (variations de l'hyperréactivité bronchique non spécifique et des éosinophiles sputaires). En cas de doute concernant les résultats du test de provocation et en l'absence d'autre argument diagnostique, un test d'exposition au poste de travail, comportant des mesures du VEMS et de l'hyper-réactivité bronchique non spécifique (ou des éosinophiles dans l'expectoration), doit être envisagé.

Recommandation 44

Il est recommandé de pratiquer un test de provocation bronchique spécifique dans des centres spécialisés lorsque le diagnostic d'asthme professionnel n'est pas possible par d'autres moyens diagnostiques (recommandation de grade C).

2.8. Stratégie diagnostique de l'asthme professionnel

La stratégie diagnostique de l'asthme professionnel intègre trois démarches distinctes mais très interpénétrées :

- affirmer l'existence d'un asthme ;
- affirmer l'origine professionnelle de l'asthme ;
- identifier sa cause.

De nombreuses propositions ou recommandations, dont certaines émanent de sociétés savantes ont été publiées depuis une quinzaine d'années [52, 64-66, 71, 72, 106-114].

Dans la mesure du possible, les tests pharmacologiques indispensables au diagnostic d'asthme doivent être réalisés moins de 24 heures après la dernière exposition à l'agent présumé responsable, car ils peuvent se normaliser après une plus longue période d'éviction et conduire à tort à exclure un asthme [1].

Sauf cas particuliers, la suspicion d'asthme professionnel ne doit donc pas entraîner la prescription immédiate d'un arrêt de travail. En effet, cette prescription peut ne pas être justifiée si le diagnostic d'asthme professionnel n'est pas confirmé. De plus, la confirmation de l'asthme suspecté cliniquement peut

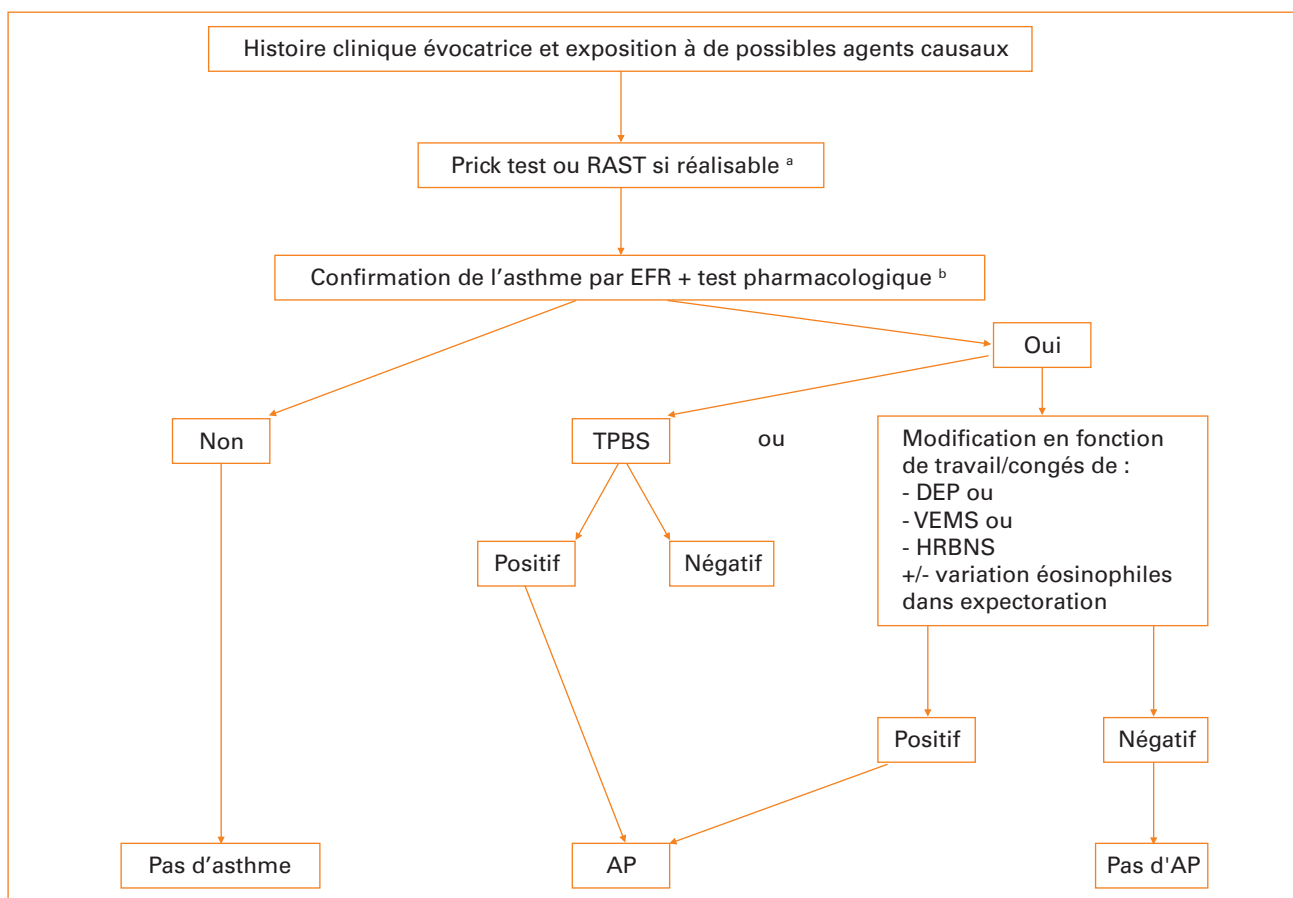


Figure 1.

Proposition d'algorithme pour le diagnostic d'AP (adapté de [65, 108, 114]).

AP : asthme professionnel, TPBS : test de provocation bronchique spécifique, HRBNS : hyperréactivité bronchique non spécifique

a Un test négatif avec un allergène de haut poids moléculaire élimine pratiquement la responsabilité de cet allergène

b L'examen doit être réalisé pendant une période d'activité professionnelle.

ne pas être obtenue si les tests pharmacologiques requis sont réalisés à distance de l'exposition (normalisation possible de la réactivité bronchique non spécifique). Enfin l'éviction professionnelle rend impossible l'étude des variations du DEP, du VEMS, ou du niveau de réactivité bronchique on spécifique.

Recommandation 45

Il est recommandé de pratiquer le bilan pendant une période d'activité professionnelle, sauf si la sévérité de l'asthme ou son caractère particulièrement instable impose une éviction immédiate (NP2) (recommandation de grade B).

Aucun examen ne permet à lui seul de faire le diagnostic d'asthme professionnel. Chacun d'eux donne lieu à de faux résultats positifs et/ou négatifs et leurs critères de positivité restent parfois largement subjectifs (monitoring du DEP).

Recommandation 46

Il est recommandé de confier l'interprétation des résultats à un médecin ayant une expérience en asthme professionnel (avis d'experts).

Toutes les propositions ou recommandations de stratégie diagnostique comportent plusieurs étapes. La *figure 1* est une proposition d'algorithme décisionnel, inspirée de publications antérieures [65, 108, 114].

La première étape repose sur l'anamnèse : histoire clinique compatible et exposition à de possibles agents causaux. Par histoire compatible il faut entendre la notion de symptômes évocateurs d'asthme rythmés par le travail. Cependant la rythmicité peut s'effacer dans l'asthme vieilli. En pratique, tout asthme apparu chez un adulte de façon concomitante à une exposition professionnelle à des agents connus comme

susceptibles d'induire un asthme, doit faire évoquer un asthme professionnel. La mise en évidence d'une exposition à des agents étiologiques connus de l'asthme professionnel est parfois aisée (exercice d'un métier à haut risque comme celui de boulanger, de peintre automobile ou de coiffeur par exemple). Elle est souvent plus complexe et rend nécessaire une concertation avec le médecin du travail.

La deuxième étape – confirmation de l'asthme par des explorations fonctionnelles respiratoires comportant des tests pharmacologiques – est requise dans tous les cas.

La troisième étape – mise en évidence d'une sensibilisation à un allergène professionnel par prick test ou RAST – n'est pas réalisable pour une majorité d'allergènes de bas poids moléculaire. Pour les allergènes de haut poids moléculaire, la négativité des tests immunologiques permet le plus souvent de récuser leur responsabilité dans l'asthme.

La quatrième étape repose sur la mise en évidence de variations de paramètres fonctionnels en fonction des variations de l'exposition, associée éventuellement à la mise en évidence de variations du taux d'éosinophiles dans l'expectoration induite ou sur les tests de provocation bronchique spécifique.

Lorsqu'il n'est pas possible de réaliser un suivi longitudinal du DEP ou du VEMS, ou lorsque la coopération du patient est jugée insuffisante, il faut encourager la pratique d'un test de provocation bronchique spécifique, en particulier pour les substances de faible poids moléculaire. Ceci suppose d'améliorer l'accessibilité aux infrastructures permettant de réaliser ces tests dans de bonnes conditions de sécurité et de fiabilité. Un test de provocation bronchique spécifique positif, sous réserve que l'allergène n'ait pas été inhalé à des concentrations irritantes, permet d'affirmer l'origine professionnelle de l'asthme et d'en caractériser la cause.

La réalisation des examens nécessaires pour porter un diagnostic d'asthme professionnel avec un haut degré de probabilité se heurte souvent à de grandes difficultés en pratique clinique de routine. Les données de l'ONAP en France [25] et du programme SHIELD en Angleterre [14] montrent que les bilans diagnostiques, même réalisés par des pneumologues ou des consultations de pathologie professionnelle, sont incomplets dans une proportion importante de cas.

Le degré d'exigence dans la rigueur de la démarche diagnostique nous paraît devoir être d'autant plus important que les conséquences socio-professionnelles susceptibles de découler du diagnostic sont grandes.

3. Quelles sont les spécificités de la prise en charge de l'asthme professionnel ?

Seuls seront ici envisagés le traitement médicamenteux, l'immunothérapie spécifique et l'éviction de l'agent causal

3.1. Traitement médicamenteux

Les médicaments antiasthmatiques doivent être utilisés de la même façon que pour les asthmes non liés au travail [115-117]. Deux études montrent que si les travailleurs restent exposés à l'agent causal, qu'il s'agisse du cèdre rouge [118] ou d'allergènes variés de haut et bas poids moléculaire [119], le traitement médicamenteux ne prévient pas la détérioration de la fonction respiratoire. Cependant, une étude longitudinale concernant des sujets restés exposés à l'agent causal de leur maladie, suggère qu'un traitement par corticoïdes inhalés et bêta-mimétiques de longue durée d'action pourrait prévenir la détérioration de la fonction respiratoire [120]. Une étude a montré que l'addition à l'arrêt de l'exposition d'un traitement par corticoïdes inhalés entraîne une amélioration, modeste mais significative, des symptômes d'asthme, de la qualité de vie, de la réactivité bronchique non spécifique et du DEP [121]. Les effets bénéfiques sont d'autant plus marqués que le traitement est débuté tôt après le diagnostic.

Recommandation 47

Il est recommandé d'utiliser les traitements médicamenteux de la même façon que pour les asthmes non liés au travail (recommandation de grade C).

3.2. Immunothérapie spécifique

Il existe très peu d'études sur l'immunothérapie dans l'asthme professionnel [122]. Les essais les mieux documentés concernent les immunothérapies par voie sous-cutanée [123, 124] ou sublinguale chez des professionnels de santé allergiques au latex. L'immunothérapie par voie sous-cutanée avec des extraits de latex, à dose adéquate, semble en mesure de diminuer les symptômes d'asthme. Il s'agit néanmoins d'un traitement à haut risque du fait des réactions systémiques observées.

Quelques publications concernent des essais de désensibilisation à la farine de blé, au bois d'érable et au rat mais il s'agit d'études portant sur un très faible nombre de sujets et/ou non contrôlées [122].

Le développement d'allergènes purifiés ou recombinants laisse néanmoins entrevoir de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Recommandation 48

Il est recommandé de ne pas pratiquer d'immunothérapie spécifique dans l'asthme professionnel (recommandation de grade B).

3.3. Éviction de l'agent causal

Il existe un large consensus pour considérer que l'arrêt précoce et complet de l'exposition à l'agent causal est le

meilleur traitement de l'asthme professionnel mais l'arrêt de l'exposition est souvent obtenu au prix de graves conséquences sociales [8, 118, 119, 125-130], tout particulièrement en France [8, 129], faute notamment d'une réparation adaptée au problème spécifique de l'asthme professionnel dans notre pays.

La réduction de l'exposition, par mutation à un poste moins exposé de la même entreprise, amélioration des conditions de travail ou utilisation d'équipements de protection individuelle, est donc une alternative qui mérite d'être envisagée [131]. Les effets à long terme de la réduction de l'exposition sur l'évolution de l'AP ont été peu étudiés et les résultats sont contradictoires. Une revue exhaustive de la littérature publiée en 2003 a identifié 6 études dont les résultats permettent de comparer l'évolution de l'AP chez des sujets soumis à une exposition réduite et chez des sujets totalement soustraits à l'agent causal [132]. L'analyse des données groupées montre que si la réduction de l'exposition est plus souvent associée à la persistance des symptômes et de l'hyperréactivité bronchique non spécifique, et à l'aggravation de l'asthme, que l'éviction complète de l'agent causal, une amélioration de la maladie peut néanmoins être observée dans environ 30 % des cas. Une étude française multicentrique récente confirme ces données [133]. L'évolution de l'asthme professionnel après réduction de l'exposition pourrait varier en fonction de l'agent causal. Elle paraît meilleure pour les asthmes induits par le latex [134, 135], les sels de platine [136] ou l'anhydride trimellitique [137], que pour les isocyanates [138].

L'arrêt complet de l'exposition demeure le meilleur traitement de l'asthme professionnel, mais la réduction de l'exposition peut représenter un compromis acceptable dans certains cas, pour limiter des conséquences socio-économiques péjoratives.

Recommandation 49

Il est recommandé dans la mesure du possible de soustraire le travailleur à l'agent causal (recommandation de grade B).

Références

- Vandenplas O, Malo JL : Definitions and types of work-related asthma: a nosological approach. *Eur Respir J* 2003 ; 21 : 706-12.
- Ameille J, Larbanois A, Descatha A, Vandenplas O : Epidémiologie et étiologies de l'asthme professionnel. *Rev Mal Respir* 2006 ; 23 : 726-40.
- Statistiques nationales des accidents de travail, des accidents de trajet et des maladies professionnelles (année 2003). Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, Paris, 2005.
- Vandenplas O, Larbanois A, Bugli C, Kempeneers E, Nemery B : Epidémiologie de l'asthme professionnel en Belgique. *Rev Mal Respir* 2005 ; 22 : 421-30.
- Baur X, Degens P, Weber K : Occupational obstructive airway diseases in Germany. *Am J Ind Med* 1998 ; 33 : 454-62.
- Karjalainen A, Kurppa K, Virtanen S, Keskinen H, Nordman H : Incidence of occupational asthma by occupation and industry in Finland. *Am J Ind Med* 2000 ; 37 : 451-8.
- Toren K : Self reported rate of occupational asthma in Sweden 1990-2. *Occup Environ Med* 1996 ; 53 : 757-61.
- Ameille J, Devienne A, Brochard P, Choudat D, Conso F, Garnier R, Iwatsubo Y, Pairon JC : Asthme professionnel: un pronostic social sombre, une réparation inadaptée. *Arch Mal Prof* 1996 ; 57 : 501-7.
- Malo JL, Dewitte JD, Cartier A, Ghezzi H, L'Archevêque J, Boulet LP, Côté J, Bedard G, Bouchet S, Champagne F : Le système québécois d'indemnisation pour l'asthme professionnel. Description, efficacité et coûts. *Rev Mal Respir* 1993 ; 10 : 313-23.
- Lagier F, Cartier A, Malo JL : Statistiques médico-légales sur l'asthme professionnel au Québec de 1986 à 1988. *Rev Mal Respir* 1990 ; 7 : 337-41.
- Matte TD, Hoffman RE, Rosenman KD, Stanbury M : Surveillance of occupational asthma under the SENSOR model. *Chest* 1990 ; 98 : 173S-178S.
- Meredith SK, Taylor VM, McDonald JC : Occupational respiratory disease in the United Kingdom 1989: a report to the British Thoracic Society and the Society of Occupational Medicine by the SWORD project group. *Br J Ind Med* 1991 ; 48 : 292-8.
- Gannon PF, Burge PS : A preliminary report of a surveillance scheme of occupational asthma in the West Midlands. *Br J Ind Med* 1991 ; 48 : 579-82.
- Gannon PF, Burge PS : The SHIELD scheme in the West Midlands Region, United Kingdom. Midland Thoracic Society Research Group. *Br J Ind Med* 1993 ; 50 : 791-6.
- Contreras GR, Rousseau R, Chan-Yeung M : Occupational respiratory diseases in British Columbia, Canada in 1991. *Occup Environ Med* 1994 ; 51 : 710-2.
- Meredith S, Nordman H : Occupational asthma: measures of frequency from four countries. *Thorax* 1996 ; 51 : 435-40.
- Reijula K, Haahtela T, Klaukka T, Rantanen J : Incidence of occupational asthma and persistent asthma in young adults has increased in Finland. *Chest* 1996 ; 110 : 58-61.
- Rosenman KD, Reilly MJ, Kalinowski DJ : A state-based surveillance system for work-related asthma. *J Occup Environ Med* 1997 ; 39 : 415-25.
- Provencher S, Labreche FP, De Guire L : Physician based surveillance system for occupational respiratory diseases: the experience of PRO-PULSE, Quebec, Canada. *Occup Environ Med* 1997 ; 54 : 272-6.
- Bena A, D'Errico A, Mirabelli D : A system for the active surveillance of occupational bronchial asthma: the results of 2 years of activity of the PRIOR program. *Med Lav* 1999 ; 90 : 556-71.
- McDonald JC, Keynes HL, Meredith SK : Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom, 1989-97. *Occup Environ Med* 2000 ; 57 : 823-9.
- Henneberger PK, Kreiss K, Rosenman KD, Reilly MJ, Chang YF, Geidenberger CA : An evaluation of the incidence of work-related asthma in the United States. *Int J Occup Environ Health* 1999 ; 5 : 1-8.
- Reinisch F, Harrison RJ, Cussler S, Athanasoulis M, Balmes J, Blanc P, Cone J : Physician reports of work-related asthma in California, 1993-1996. *Am J Ind Med* 2001 ; 39 : 72-83.
- Esterhuizen TM, Hnizdo E, Rees D : Occurrence and causes of occu-

- pational asthma in South Africa-results from SORDSA's Occupational Asthma Registry, 1997-1999. *S Afr Med J* 2001 ; 91 : 509-13.
- 25 Kopferschmitt-Kubler MC, Ameille J, Popin E, Calastreng-Crinquand A, Vervloet D, Bayeux-Dunglas MC, Pauli G ; Observatoire National de Asthmes Professionnels group : Occupational asthma in France: a 1-yr report of the observatoire National des Asthmes Professionnels project. *Eur Respir J* 2002 ; 19 : 84-9.
 - 26 Ameille J, Pauli G, Calastreng-Crinquand A, Vervloet D, Iwatsubo Y, Popin E, Bayeux-Dunglas MC, and the corresponding members of the ONAP : Reported incidence of occupational asthma in France, 1996-99: the ONAP programme. *Occup Environ Med* 2003 ; 60 : 136-41.
 - 27 Elder D, Abramson M, Fish D, Johnson A, McKenzie D, Sim M : Surveillance of Australian workplace Based Respiratory Events (SABRE) : notifications for the first 3.5 years and validation of occupational asthma cases. *Occup Med* 2004 ; 54 : 395-9.
 - 28 Di Stefano F, Siriruttanaprak S, McCoach J, Di Gioacchino M, Burge PS : Occupational asthma in a highly industrialized region of UK: report from a local surveillance scheme. *Allerg Immunol* 2004 ; 36 : 56-62.
 - 29 McDonald JC, Chen Y, Zekveld C, Cherry NM : Incidence by occupation and industry of acute work related respiratory diseases in the UK, 1992-2001. *Occup Environ Med* 2005 ; 62 : 836-42.
 - 30 Bessot JC, Pauli G, Lenz D, Roegel E : Aspects cliniques de l'asthme professionnel. *Rev Pneumol Clin* 1984 ; 40 : 109-19.
 - 31 Tarlo SM, Leung K, Broder I, Silverman F, Holness DL : Asthmatic subjects symptomatically worse at work: prevalence and characterization among a general asthma clinic population. *Chest* 2000 ; 118 : 1309-14.
 - 32 Le Moual N, Kennedy SM, Kauffmann F : Occupational exposures and asthma in 14,000 adults from the general population. *Am J Epidemiol* 2004 ; 160 : 1108-16.
 - 33 Liss GM, Tarlo SM : Work related asthma. Difficulties in assessing relationships from population based surveys. *Occup Environ Med* 2002 ; 59 : 503-4.
 - 34 Kennedy SM, Le Moual N, Choudat D, Kauffmann F : Development of an asthma specific job exposure matrix and its application in the epidemiological study of genetics and environment in asthma (EGEA). *Occup Environ Med* 2000 ; 57 : 635-41.
 - 35 Blanc PD, Toren K : How much adult asthma can be attributed to occupational factors? *Am J Med* 1999 ; 107 : 580-7.
 - 36 Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, Milton D, Schwartz D, Toren K, Viegi G : American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 787-97.
 - 37 Karjalainen A, Kurppa K, Martikainen R, Klaukka T, Karjalainen J : Work is related to a substantial portion of adult-onset asthma incidence in the Finnish population. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 565-8.
 - 38 Johnson AR, Dimich-Ward HD, Manfreda J, Becklake MR, Ernst P, Sears MR, Bowie DM, Sweek L, Chan-Yeung M : Occupational asthma in adults in six Canadian communities. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 2058-62.
 - 39 Arif AA, Whitehead LW, Delclos GL, Tortolero SR, Lee ES : Prevalence and risk factors of work related asthma by industry among United States workers : data from the third national health and nutrition examination survey (1988-94). *Occup Environ Med* 2002 ; 59 : 505-11.
 - 40 Eagan TM, Gulsvik A, Eide GE, Bakke PS : Occupational airborne exposure and the incidence of respiratory symptoms and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 166 : 933-8.
 - 41 Ng TP, Hong CY, Goh LG, Wong ml, Koh KT, Ling SL. Risks of asthma associated with occupations in a community-based case-control study. *Am J Ind Med* 1994 ; 25 : 709-18.
 - 42 Kogevinas M, Anto JM, Soriano JB, Tobias A, Burney P : The risk of asthma attributable to occupational exposures. A population-based study in Spain. Spanish Group of the European Asthma Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 154 : 137-43.
 - 43 Fishwick D, Pearce N, D'Souza W, Lewis S, Town I, Armstrong R, Kogevinas M, Crane J : Occupational asthma in New Zealanders: a population based study. *Occup Environ Med* 1997 ; 54 : 301-6.
 - 44 Kogevinas M, Anto JM, Sunyer J, Tobias A, Kromhout H, Burney P : Occupational asthma in Europe and other industrialised areas : a population-based study. European Community Respiratory Health Survey Study Group. *Lancet* 1999 ; 353 : 1750-4.
 - 45 Karjalainen A, Kurppa K, Martikainen R, Karjalainen J, Klaukka T : Exploration of asthma risk by occupation--extended analysis of an incidence study of the Finnish population. *Scand J Work Environ Health* 2002 ; 28 : 49-57.
 - 46 Karjalainen A, Martikainen R, Karjalainen J, Klaukka T, Kurppa K : Excess incidence of asthma among Finnish cleaners employed in different industries. *Eur Respir J* 2002 ; 19 : 90-5.
 - 47 Arif AA, Delclos GL, Whitehead LW, Tortolero SR, Lee ES : Occupational exposures associated with work-related asthma and work-related wheezing among U.S. workers. *Am J Ind Med* 2003 ; 44 : 368-76.
 - 48 Jaakkola JJ, Piipari R, Jaakkola MS : Occupation and asthma: a population-based incident case-control study. *Am J Epidemiol* 2003 ; 158 : 981-7.
 - 49 Chan-Yeung M, Malo JL. Tables of major inducers of occupational asthma. In : Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. Asthma in the workplace. New York : Marcel Dekker Inc ; 1999. p. 683-720.
 - 50 Van Kampen V, Merget R, Baur X : Occupational airway sensitizers : an overview on the respective literature. *Am J Ind Med* 2000 ; 38 : 164-218.
 - 51 Mapp CE : Agents, old and new, causing occupational asthma. *Occup Environ Med* 2001 ; 58 : 354-60.
 - 52 Tarlo SM, Liss GM : Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005 ; 62 : 288-9.
 - 53 Cartier A, Malo JL, Forest F, Lafrance M, Pineau L, St-Aubin JJ, Dubois JY : Occupational asthma in snow-crab processing workers. *J Allergy Clin Immunol* 1984 ; 74 : 261-9.
 - 54 Bardy JD, Malo JL, Seguin P, Ghezze H, Desjardins J, Dolovich J, Cartier A : Occupational asthma and sensitization in a pharmaceutical company processing psyllium. *Am J Respir Dis* 1987 ; 135 : 1033-8.
 - 55 Malo JL, Cartier A, L'Archeveque J, Ghezze H, Lagier F, Trudeau C, Dolovich J : Prevalence of occupational asthma and immunologic sensitization to psyllium among health personnel in chronic care hospital. *Am Rev Respir Dis* 1990 ; 142 : 1359-66.
 - 56 Malo JL, Cartier A, L'Archeveque J, Ghezze H, Soucy F, Somers J, Dolovich J : Prevalence of occupational asthma and immunologic sensitization to guar gum among employees at a carpet-manufacturing plant. *J Allergy Clin Immunol* 1990 ; 86 : 562-9.

- 57 Malo JL, Ghezze H, L'Archeveque J, Lagier F, Perrin B, Cartier A : Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma? *Am Rev Respir Dis* 1991 ; 143 : 528-32.
- 58 Cote J, Kennedy S, Chan-Yeung M : Sensitivity and specificity of PC 20 and peak expiratory flow rate in cedar asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990 ; 85 : 592-8.
- 59 Baur X, Huber H, Degens PU, Allmers H, Ammon J : Relation between occupational asthma case history, bronchial methacholine challenge, and specific challenge test in patients with suspected occupational asthma. *Am J Ind Med* 1998 ; 33 : 114-22.
- 60 Vandenplas O, Binard-Van Cangh F, Brumagne A, Cariyer JM, Thimpont J, Sohy C, Larbanois A, Jamart J : Occupational asthma in symptomatic workers exposed to natural rubber latex evaluation of diagnostic procedures. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 107 : 542-7.
- 61 Quirce S, Swanson MC, Fernandez-Nieto M, de las Heras M, Cuesta J, Sastre J : Quantified environmental challenge with absorbable dusting powder aerosol from natural rubber latex gloves. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 111 : 692-4.
- 62 Koskela H, Taivainen A, Tukiainen H, Chan HK : Inhalation challenge with bovine dander allergens. Who needs it? *Chest* 2003 ; 124 : 383-91.
- 63 Vandenplas O, Ghezze H, Munoz X, Moscato G, Perfetti L, Lemiere C, Labrecque M, L'Archeveque J, Malo JL : What are the questionnaire items most useful in identifying subjects with occupational asthma? *Eur Respir J* 2005 ; 26 : 1056-63.
- 64 Moscato G, Malo JL, Bernstein D : Diagnosing occupational asthma: how, how much, how far? *Eur Respir J* 2003 ; 21 : 579-85.
- 65 Pauli G, Bessot JC, Kopferschmitt-Kubler MC, Popin E : Démarches diagnostiques. In: l'asthme professionnel, Bessot JC, Pauli G eds. Paris, Margaux Orange 1999 ; p 127-43.
- 66 Vandenplas O, Larbanois A, Delwiche JP : Approches diagnostiques de l'asthme professionnel. *Rev Mal Respir* 2002 ; 19 : 334-40.
- 67 Merget R, Stollfuss J, Wiewrodt R, Fruhauf H, Koch U, Bolm-Audorff U, Bienfait HG, Shultze-Werninghaus G : Diagnostic tests in enzyme allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1993 ; 92 : 264-77.
- 68 Sander I, Merget R, Degens PO, Goldscheid N, Bruning T, Raulf-Heimsoth M : Comparison of wheat and rye flour skin prick test solutions for diagnosis of baker's asthma. *Allergy* 2004 ; 59 : 95-8.
- 69 Cartier A, Grammer L, Malo JL, Lagier F, Ghezze H, Harris K, Patterson R : Specific serum antibodies against isocyanates: association with occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989 ; 84 : 507-14.
- 70 Tee RD, Cullinan P, Welch J, Burge PS, Newman-Taylor AJ : Specific IgE to isocyanates: a useful diagnostic role in occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998 ; 101 : 709-15.
- 71 Newman Taylor AJ, Cullinan P, Burge PS, Nicholson P, Boyle C : BO-HRF guidelines for occupational asthma. *Thorax* 2005 ; 60 : 364-6.
- 72 Liss GM, Tarlo SM : Peak expiratory flow rates in possible occupational asthma. *Chest* 1991 ; 100 : 63-9.
- 73 Cote J, Kennedy S, Chan-Yeung M : Quantitative versus qualitative analysis of peak expiratory flow in occupational asthma. *Thorax* 1993 ; 48 : 48-51.
- 74 Perrin B, Lagier F, L'Archeveque J, Boulet JP, Cote J, Malo JL : Occupational asthma: validity of monitoring of peak expiratory flow rates and non-allergic bronchial responsiveness as compared to specific inhalation challenge. *Eur Respir J* 1992 ; 5 : 40-8.
- 75 Malo JL, Cote J, Cartier A, Boulet LP, L'Archeveque J, Chan-Yeung M : How many times per day should peak expiratory flow rates be assessed when investigating occupational asthma? *Thorax* 1993 ; 48 : 1211-7.
- 76 Leroyer C, Perfetti L, Trudeau C, L'Archeveque J, Chan-Yeung M, Malo JL : Comparison of serial monitoring of peak expiratory flow and FEV1 in the diagnosis of occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 158 : 827-32.
- 77 Anees W, Gannon PF, Huggins V, Pantin CF, Burge PS : Effect of peak expiratory flow data quantity on diagnostic sensitivity and specificity in occupational asthma. *Eur Respir J* 2004 ; 23 : 730-4.
- 78 Girard F, Chaboillez S, Cartier A, Cote J, Hargreave FE, Labrecque M, Malo JL, Tarlo SM, Lemiere C : An effective strategy for diagnosing occupational asthma. Use of induced sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 170 : 845-50.
- 79 Gannon PF, Newton DT, Pantin CF, Burge PS : Effect of the number of peak expiratory flow readings per day on the estimation of diurnal variation. *Thorax* 1998 ; 53 : 790-2.
- 80 Burge PS, Pantin CF, Newton DT, Gannon PF, Bright P, Belcher J, McCoach J, Baldwin DR, Burge CB : Development of an expert system for the interpretation of serial peak expiratory flow measurements in the diagnosis of occupational asthma. Midlands Thoracic Society Research Group. *Occup Environ Med* 1999 ; 56 : 758-64.
- 81 Bright P, Newton DT, Gannon PF, Pantin CF, Burge PS : OASYS-3: improved analysis of serial peak expiratory flow in suspected occupational asthma. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001 ; 56 : 281-8.
- 82 Nicholson PJ, Cullinan P, Newman Taylor AJ, Burge PS, Boyle C : Evidence based guidelines for the prevention, identification and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005 ; 62 : 290-9.
- 83 Quirce S, Contreras G, Dybuncio A, Chan-Yeung M : Peak expiratory flow monitoring is not a reliable method for establishing the diagnosis of occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 152 : 1100-2.
- 84 Malo JL, Trudeau C, Ghezze H, L'Archeveque J, Cartier A : Do subjects investigated for occupational asthma through serial peak expiratory flow measurements falsify their results? *J Allergy Clin Immunol* 1995 ; 96 : 601-7.
- 85 Burge PS, Perks WH, O'Brien I, Burge A, Hawkins R, Brown D, Green M : Occupational asthma in an electronics factory: a case control study to evaluate aetiological factors. *Thorax* 1979 ; 34 : 300-7.
- 86 Malo JL, Cartier A : Occupational asthma in workers of a pharmaceutical company processing spiramycin. *Thorax* 1998 ; 43 : 371-7.
- 87 Burge PS, Moscato G, Johnson A, Chan-Yeung M : Physiological assessment: serial measurements of lung function and bronchial responsiveness. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DE, eds. Asthma in the workplace, third edition, New York. Taylor & Francis ; 2006 ; p 199-226.
- 88 Cartier A, L'Archeveque J, Malo JL : Exposure to a sensitizing occupational agent can cause a long-lasting increase in bronchial responsiveness to histamine in the absence of significant changes in airway caliber. *J Allergy Clin Immunol* 1986 ; 78 : 1185-9.
- 89 Lemière C, Pizzichini MM, Blakissin R, Chelland J, Efhtimiadis A, O'Shaughnessy D, Dolovich J, Hargreave FE : Diagnosing occupational asthma: use of induced sputum. *Eur Respir J* 1999 ; 13 : 482-8.
- 90 Obata H, Dittrick M, Chan H, Chan-Yeung M : Sputum eosinophils and exhaled nitric oxide during late asthmatic reaction in patients with red cedar asthma. *Eur Respir J* 1999 ; 13 : 489-95.

- 91 Lemièrre C, Chaboillez S, Malo JL, Cartier A : Changes in sputum cell counts after exposure to occupational agents: what do they mean? *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 107 : 1063-8.
- 92 Dinh-Xuan AT, Tiev KP : Que peut-on raisonnablement espérer du NO expiré en 2006 ? *Rev Mal Respir* 2006 ; 23 : 6S9, 6S10.
- 93 Piipari R, Piriilä P, Keskinen H, Tuppurainen M, Sovijärni A, Nordman H : Exhaled nitric oxide in specific challenge tests to assess occupational asthma. *Eur Respir J* 2002 ; 20 : 1532-7.
- 94 Barbinova L, Baur X : Increase in exhaled nitric oxide (eNO) after work-related isocyanate exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 2006 ; 79 : 387-95.
- 95 Baur X, Barbinova L : Latex allergen exposure increases exhaled nitric oxide in symptomatic healthcare workers. *Eur Respir J* 2005 ; 25 : 309-16.
- 96 Sterk PJ, Fabbri L, Quanjer P, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, Juniper EF, Malo JL : Airways responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993 ; 6 : 53-83.
- 97 Choudat D, Fabrière JF, Martin JC, Villette C, Tabka F, Dessanges JF, Dall'Ava J, Conso F : Quantification of the dose of inhaled flour : relation with non-specific bronchial and immunological reactivities. *Eur Respir J* 1999 ; 14 : 328-34.
- 98 Kopferschmitt-Kubler MC, Frossard N, Rohde G, Pauli G : Increase in non specific bronchial hyperresponsiveness without specific response to isocyanate in isocyanate-induced asthma : a pilot study. *Respir Med* 1998 ; 92 : 1093-8.
- 99 Vandenplas O, Delwiche JB, Jamart J, Van de Weyer R : Increase in non-specific bronchial hyperresponsiveness as an early marker of bronchial response to occupational agents during specific inhalation challenges. *Thorax* 1996 ; 51 : 472-8.
- 100 Lemiere C, Chaboilliez S, Trudeau C, Taha R, Maghni K, Martin JG, Hamid Q : Characterization of airway inflammation after repeated exposures to occupational agents. *J Allergy Clin Immunol* 2000 ; 106 : 1163-70.
- 101 Cartier A, Bernstein IL, Burge PS, Cohn JR, Fabbri LM, Hargreave FE, McKay RT, Salvaggio JE : Guidelines for bronchoprovocation on the investigation of occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989 ; 80 : 823.
- 102 Vandenplas O, Malo JL : Inhalation challenges with agents causing occupational asthma. *Eur Respir J* 1997 ; 10 : 2612-29.
- 103 Ortega H, Weissman DN, Carter DL, Banks D : Use of specific inhalation challenge in the evaluation of workers at risk for occupational asthma. A survey of pulmonary, allergy, and occupational medicine residency training programs in the United States and Canada. *Chest* 2002 ; 121 : 1323-8.
- 104 Pauli G, Bessot JC, Vervloet D, Ameille J : Investigations diagnostiques de l'asthme professionnel : nécessités et limites. *Rev Mal Respir* 2002 ; 19 : 289-91.
- 105 Choudat D, Fabrière JF, Martin JC, Villette C : Bronchial challenge with flour: early response is dependent on the dose of activated allergen inhaled. *Eur Respir J* 2002 ; 20 : 409-16.
- 106 Novey HS, Bernstein IL, Mihalas LS, Terr AI, Yunging JW : Guidelines for the clinical evaluation of occupational asthma due to high molecular weight (HMW) allergens. Report of the subcommittee on the clinical evaluation of occupational asthma due to HMW allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1989 ; 84 : 829-33.
- 107 Subcommittee on occupational allergy of the European academy of allergology and clinical immunology. *Clin Exper Allergy* 1992 ; 22 : 103-8.
- 108 Malo JL, Chan Yeung M : Occupational asthma. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 107-12.
- 109 Chan-Yeung M : ACCP consensus statement. Assessment of asthma in the workplace. *Chest* 1995 ; 108 : 1084-117.
- 110 Tarlo S, Boulet LP, Cartier A, Cockcroft D, Cote J, Hargreave FE, Holmes J, Liss G, Malo JL, Chan-Yeung M : Canadian Thoracic Society guidelines for occupational asthma. *Can Respir J* 1998 ; 5 : 289-300.
- 111 Friedman-Jimenez G, Beckett WS, Szernuk J, Petsonk EL : Clinical evaluation, management, and prevention of work-related asthma. *Am J Ind Med* 2000 ; 37 : 121-41.
- 112 Anees W : Use of pulmonary function tests in the diagnosis of occupational asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003 ; 90 : 47-51.
- 113 American Thoracic Society : Guidelines for assessing and managing asthma risk at work, school and recreation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 169 : 873-81.
- 114 Bernstein DI, Campo P, Baur X : Clinical assessment and management of occupational asthma. In : Bernstein IL, Chan Yeung M, Malo JL, Bernstein DE, eds. *Asthma in the workplace*, third edition, New York, Taylor & Francis ; 2006 : p 161-178.
- 115 Mapp CE, Borchetto P, Maestrelli P, Fabbri LM : Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 172 : 280-305.
- 116 Chan-Yeung M, Malo JL, Tarlo SM, Bernstein L, Gautrin D, Mapp C, Newman-Taylor A, Swanson MC, Perrault G, Jaques L, Blanc PD, Vandenplas O, Cartier A, Becklake MR; American Thoracic Society. Proceedings of the first Jack Pepys occupational asthma symposium. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 450-71.
- 117 Pauli G, Gonzalez M, Bessot JC : Asthme professionnel. Quel traitement de fond ? Y a-t-il une place pour la désensibilisation ? *Arch Mal Prof* 2002 ; 57 : 638-43.
- 118 Marabini H, Ward H, Kwan S, Kennedy S, Wexler-Morisson N, Chan-Yeung M : Clinical and socioeconomical features of subjects with red cedar asthma: a follow-up study. *Chest* 1993 ; 104 : 821-4.
- 119 Moscato G, Dellabianca A, Perfetti L et coll. : Occupational asthma: a longitudinal study on the clinical and socio-economic outcome after diagnosis. *Chest* 1999 ; 115 : 249-56.
- 120 Marabini A, Siracusa A, Stopponi R, Tacconi C, Abbritti G : Outcome of occupational asthma in patients with continuous exposure : a 3-year longitudinal study during pharmacologic treatment. *Chest* 2003 ; 124 : 2372-6.
- 121 Malo JL, Cartier A, Cotes J, Milo J, Leblanc C, Paquette L, Ghezzi H, Boulet LP : Influence of inhaled steroids on the recovery of occupational asthma after cessation of exposure : an 18 month double-blind cross-over study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : 953-60.
- 122 Sastre J, Quirce S : Immunotherapy: an option in the management of occupational asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006 ; 6 : 96-100.
- 123 Leynadier F, Herman D, Vervloet D, Andre C : Specific immunotherapy with a standardized latex extract versus placebo in allergic healthcare workers. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 106 : 585-90.

- 124** Sastre J, Fernandez-Nieto M, Rico P, Martin S, Barber D, Cuesta J, de las Heras M, Quirce S : Specific immunotherapy with a standardized latex extract in allergic workers : a double-blind, placebo controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 111 : 985-94.
- 125** Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, Roncello C, Buonomo A, Bartilozzi F, De Pascuale T, Gasbarrini S, Schiavino D : Sublingual desensitization: a new approach to latex allergy problem. *Anesth Analg* 2002 ; 95 : 956-60.
- 126** Cistero Bahima A, Sastre J, Enrique E, Fernandez M, Alonso R, Quirce S, Gandarias B, Parmiani S, Rico P : Tolerance and effects on skin reactivity to latex of sublingual rush immunotherapy with a latex extract. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004 ; 14 : 17-25.
- 127** Gannon PFG, Weir DC, Robertson AS, Burge PS : Health employment and financial outcomes in workers with occupational asthma. *Br J Ind Med* 1993 ; 50 : 491-6.
- 128** Autelitano-Boohs AM, Kopferschmitt-Kubler MC, Blaumeiser-Kapps M, Pauli G : Les conséquences de l'asthme professionnel et de sa déclaration. *Arch Mal Prof* 1996 ; 57 : 94-100.
- 129** Ameille J, Pairon JC, Bayeux MC, Brochard P, Choudat D, Conso F, Devienne A, Garnier R, Iwatsubo Y : Consequences of occupational asthma on employment and financial status : a follow-up study. *Eur Respir J* 1997 ; 10 : 55-8.
- 130** Larbanois A, Jamart J, Delwiche JP, Vandenplas O : Socioeconomic outcome of subjects experiencing asthma symptoms at work. *Eur Respir J* 2002 ; 19 : 1107-13.
- 131** Ameille J, Descatha A : Outcome of occupational asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005 ; 5 : 125-8.
- 132** Vandenplas O, Toren K, Blanc PD : Health and socio-economic impact of work-related asthma. *Eur Respir J* 2003 ; 22 : 689-97.
- 133** Ameille J, Descatha A, Choudat D, Rosenberg N, Garnier R, Pairon JC : Occupational asthma: outcome according to cessation or reduction of exposure. *Eur Respir J* 2006 ; 28 : 360s.
- 134** Vandenplas O, Jamart J, Delwiche JP, Evrard G, Larbanois A : Occupational asthma caused by natural rubber latex : outcome according to cessation or reduction of exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 109 : 125-30.
- 135** Bernstein DI, Karnani R, Biagini RE, Bernstein CK, Murphy K, Berends B, Bernstein JA, Bernstein L : Clinical and occupational outcomes in health care workers with natural rubber latex allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003 ; 90 : 209-13.
- 136** Merget R, Schulte A, Gebler A, Breistadt R, Kulzer R, Berndt ED, Baur X, Schultze-Werninghaus G : Outcome of occupational asthma due to platinum salts after transferral to low-exposure areas. *Int Arch Occup Environ Health* 1999 ; 72 : 33-9.
- 137** Grammer LC, Shaughnessy MA, Kenamore : Clinical and immunologic outcome of 42 individuals with trimellitic anhydride induced immunologic lung disease after transfer to low exposure. *Allergy Asthma Proc* 2000 ; 21 : 355-9.
- 138** Pisati G, Baruffini A, Zedda S : Toluene Diisocyanate induced asthma: outcome according to persistence or cessation of exposure. *Br J Ind Med* 1993 ; 50 : 60-4.