

Explorer les allergies dans les maladies respiratoires chroniques

Exploring allergies in chronic respiratory diseases

Haccuria A.

Service de Pneumologie, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RESUME

Les allergies respiratoires concernent plus d'un tiers de la population belge et peuvent induire, coexister ou aggraver diverses pathologies respiratoires chroniques rencontrées en médecine générale dont l'asthme, l'ACO, la BPCO, le syndrome d'apnées-hypopnées. Le présent travail vise à préciser les liens qui associent ces pathologies respiratoires au statut atopique, expose les diverses explorations allergologiques utiles à réaliser pour la prise en charge optimale de ces pathologies ainsi que leur pertinence dans chaque contexte.

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 205-10

ABSTRACT

Respiratory allergies are concerning more than a third of the Belgian population and can induce, coexist or deteriorate some chronic respiratory diseases observed in general medicine like asthma, ACO, COPD, apnoea-hypopnea syndrome. The present work aims providing links between those respiratory diseases and the atopic status, exposing the various allergologic investigations useful for optimal management of these pathologies, as well as their pertinence in each context.

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 205-10

Key words : asthma, COPD, atopy

INTRODUCTION

L'atopie est une prédisposition familiale se manifestant classiquement durant l'enfance ou l'adolescence, mais pouvant débuter plus tardivement. Le sujet sensibilisé produit des anticorps de type IgE spécifiques en réponse à une exposition à des allergènes, qui sont le plus souvent des protéines. Les maladies typiques du statut atopique sont l'asthme, la rhino-conjonctivite ou l'eczéma. Le but du bilan allergologique est d'une part d'identifier les IgE spécifiques dans le sérum et/ou par des tests épicutanés (prick-tests) positifs¹ et d'autre part de les associer à la symptomatologie de la maladie.

En Europe du Nord, et en Belgique en particulier, environ 35 % de la population adulte est atopique. La prévalence de la rhinite allergique est de 23-30 % et celle de l'asthme de plus de 7,4 % chez l'adulte, 23-30 % souffrent de rhinite allergique et 7,4 % des adolescents de 13-14 ans souffrent d'asthme. Ces prévalences sont en constante augmentation².

Le présent article décrit les liens qui associent

certaines pathologies respiratoires au statut atopique et passe en revue les examens complémentaires importants dans le dépistage et la prise en charge des maladies allergiques inhalées.

LIENS ENTRE PATHOLOGIES RESPIRATOIRES CHRONIQUES ET ATOPIE

L'allergie comme facteur causal

L'allergie peut être le facteur initiateur d'une pathologie respiratoire chronique. L'exemple le plus illustratif est la sensibilisation aux acariens qui prédispose à la survenue d'un asthme atopique³. Il existe une association fréquente entre l'asthme et l'atopie. En effet, 75 % des asthmatiques adultes présentent une rhinite allergique et l'inverse survient chez 50 % des patients⁴. La manifestation clinique de l'atopie la plus fréquente durant la petite enfance est la dermatite atopique, qui laisse place ultérieurement ou coexiste avec de la rhinite, de la conjonctivite ou de l'asthme. Chez les patients asthmatiques atopiques, les allergènes cliniquement pertinents pour le patient peuvent déclencher des crises, voire des exacerbations

et à l'inverse, l'éviction allergénique améliore le contrôle de l'asthme⁵.

La rhinite allergique comme facteur aggravant de pathologies respiratoires chroniques

La rhinite allergique peut aggraver les pathologies respiratoires chroniques. Ainsi, la rhinite allergique est à la fois un facteur de risque de survenue d'asthme et aussi la comorbidité la plus rapportée chez les patients asthmatiques⁴. L'inflammation des voies aériennes supérieures peut engendrer une inflammation des voies aériennes inférieures⁶. Dès lors, le traitement de la rhinite allergique améliore le contrôle de l'asthme, ce qui souligne l'importance d'identifier les allergènes cliniquement importants pour le patient et de proposer conjointement un traitement médicamenteux. Un autre exemple est celui de la rhinite allergique pouvant causer, mais aussi aggraver un syndrome d'apnée du sommeil connu. Le traitement médicamenteux a également une influence positive sur cette pathologie⁷.

Coexistence du statut atopique avec une pathologie respiratoire

La survenue d'une ABPA (aspergillose bronchopulmonaire allergique) chez environ 11 % des patients souffrant de mucoviscidose est une condition qui doit être diagnostiquée et traitée⁸.

Certaines allergies confèrent une sévérité accrue de la maladie respiratoire chronique

La sensibilisation aux moisissures dans l'asthme allergique est par exemple un facteur de risque d'asthme plus sévère avec nécessité d'hospitalisations et avec des exacerbations plus fréquentes comparativement aux asthmatiques non sensibilisés aux moisissures⁹.

Enfin, la maladie respiratoire *per se* peut être responsable de la survenue d'allergies

Les antibiothérapies itératives administrées dans certaines pathologies respiratoires chroniques comme la BPCO (bronchopathie chronique obstructive), et en particulier la mucoviscidose, peuvent se compliquer d'allergies aux antibiotiques. La mise au point permettra dans ce cas de dégager des familles d'antibiotiques alternatives, tolérées par le patient¹⁰.

LES ALLERGIES CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT DE CERTAINES MALADIES RESPIRATOIRES CHRONIQUES

Asthme, asthme sévère avec sensibilisation fongique, aspergillose bronchopulmonaire allergique

Asthme

Selon les recommandations internationales GINA 2019, l'asthme est défini principalement par deux

- caractéristiques, une clinique et l'autre fonctionnelle :
1. Des symptômes de sifflements expiratoires, de dyspnée, d'oppression thoracique et de toux, qui peuvent varier dans le temps et en intensité ET ;
 2. Une limitation variable du flux expiratoire.

L'asthme peut se présenter sous de nombreuses formes (maladie hétérogène), habituellement caractérisées par une inflammation chronique des voies respiratoires¹¹. Plus de 50 % des asthmatiques adultes et 70 % des asthmatiques adultes sévères¹² sont atopiques. Dans ce cas la mise en évidence du statut atopique chez le patient asthmatique lui confère plusieurs bénéfices, puisqu'il permet :

- De diminuer la fréquence des symptômes et des exacerbations et donc potentiellement d'alléger à terme le traitement de fond en proposant des mesures d'éviction environnementales adaptées⁵ ;
- D'améliorer la qualité de vie du patient et le contrôle de l'asthme en traitant la rhinite allergique si elle est présente⁴ ;
- Dans l'asthme sévère avec exacerbations fréquentes, de pouvoir proposer l'omalizumab en cas de sensibilisation pérenne à un allergène ;
- De mettre en évidence et prendre en charge des allergies alimentaires associées à l'asthme. En effet, l'asthme, lorsqu'il est associé à des allergies alimentaires, est un facteur aggravant la mortalité par anaphylaxie chez ce type de patients¹¹ ;
- De dépister une éventuelle sensibilisation aux moisissures atmosphériques. La sensibilisation aux moisissures est un facteur de risque de sévérité de l'asthme allergique⁹. La mise en évidence d'une allergie aux moisissures devrait orienter le clinicien à proposer une enquête environnementale et éventuellement à renforcer le traitement anti-inflammatoire inhalé. En cas d'aggravation des plaintes respiratoires et de détérioration de la fonction respiratoire, la recherche d'une sensibilisation aux moisissures est essentielle chez le patient asthmatique afin de ne pas méconnaître la survenue de deux entités particulières d'asthme : l'asthme sévère avec sensibilisation fongique (*SAFS, severe asthma with fungal sensitization*) et l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA). Le diagnostic de ces pathologies chez un asthmatique sévère et/ou incontrôlé est une indication de renforcer le traitement habituel par des azolés et des corticoïdes oraux dans un premier temps.

L'asthme sévère avec sensibilisation fongique (SAFS, severe asthma with fungal sensitization) est par définition¹³ :

- Un asthme sévère ;
- Avec une ou plusieurs sensibilisations aux moisissures (prick et/ou IgE spécifiques) ; et
- Un taux d'IgE totales <1.000 kU/l.

Les critères diagnostiques de *l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA)* comprennent¹⁴ :

- Asthme ou mucoviscidose avec détérioration de la fonction respiratoire ;

- IgE totales sériques >1.000 kU/l ;
- Tests épicutanés positifs pour *Aspergillus sp* ;
- IgE ou IgG positives pour *Aspergillus sp* ;
- Infiltrats pulmonaires radiologiques.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et chevauchement asthme - BPCO (ACO, *asthma-COPD overlap*)

L'asthme et la BPCO sont deux maladies inflammatoires chroniques obstructives des voies aériennes, différentes du point de vue de leur physiopathologie et de leur traitement. Le diagnostic d'asthme ou de BPCO est aisé en cas de présentation classique. Par exemple, on pensera volontiers à de l'asthme chez un jeune patient atopique présentant des crises de dyspnée aiguë, de *wheezing* et un trouble ventilatoire obstructif réversible à la spirométrie. Le diagnostic de BPCO est facilement posé chez un patient âgé, fumeur, présentant une dyspnée lentement progressive et une toux chronique, en présence d'un syndrome obstructif non réversible et d'emphysème à la tomodensitométrie thoracique.

Dans l'éventualité où un patient de plus de 40 ans présente des caractéristiques cliniques des deux pathologies et un syndrome obstructif (VEMS/CVF < 0,7 post bronchodilatation), on parle de chevauchement entre asthme et BPCO (ACO). L'ACO concernerait 27 % des asthmatiques fumeurs et entre 5 et 21 % des patients BPCO. Bien que des recommandations internationales ne soient pas établies, le diagnostic d'ACO pourrait reposer sur :

- Des plaintes de *wheezing* intermittent ;
- Un syndrome obstructif (VEMS/CVF < 0,7 post bronchodilatation) avec réversibilité significative du VEMS ;
- Un tabagisme significatif ;
- Des antécédents d'asthme ou d'atopie ;
- Une éosinophilie sanguine.

Le diagnostic d'ACO est important à établir pour plusieurs raisons :

- Ce sont des patients plus symptomatiques, présentant plus d'exacerbations que les patients asthmatiques et BPCO ;
- L'ACO est associée à de nombreuses comorbidités (cardiopathie ischémique, obésité, syndrome d'apnées-hypopnées, ostéoporose) ;
- Le traitement de tous les patients souffrant d'ACO devrait comprendre des corticoïdes inhalés (tandis que seuls certains patients BPCO doivent en bénéficier).

Dès lors, une mise au point allergologique par prick-tests et/ou IgE spécifiques devrait être réalisée en cas de suspicion d'ACO afin d'appuyer le diagnostic et proposer un traitement adapté¹⁵.

Syndrome d'apnées-hypopnées

Le syndrome d'apnées-hypopnées est une pathologie respiratoire chronique dont la prévalence

est en constante augmentation depuis la reconnaissance de ce syndrome dans les années 1970. C'est actuellement un problème de santé publique et une pathologie à morbidité accrue. La mise au point allergologique complète les investigations habituelles pour identifier une rhinite allergique. Dans cette entité le traitement de la rhinite (par corticoïdes topiques, l'éviction allergénique et l'immunothérapie) associé au traitement conventionnel par CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) améliore la qualité de vie et l'index d'apnées-hypopnées¹⁶.

Mucoviscidose

L'amélioration constante de la survie des patients mucoviscidosiques en fait une pathologie respiratoire chronique de l'adulte. Plusieurs manifestations allergiques peuvent survenir chez ces patients :

- Asthme et rhinite allergiques concomitantes¹⁷ : 15-19 % des patients atteints de mucoviscidose peuvent présenter de l'asthme et la prévalence de l'atopie est identique à la population générale. Les critères diagnostiques sont différents de ceux des patients ne souffrant pas de mucoviscidose et reposent sur l'association de plusieurs signes cliniques et paracliniques distincts (présence d'atopie, d'éosinophilie sanguine, réponse clinique et spirométrie aux corticoïdes inhalés, entre autres). La mise en évidence des allergies et/ou de l'asthme permet la réduction des exacerbations et une amélioration de la qualité de vie de ces patients¹⁸ ;
- Aspergillose bronchopulmonaire allergique concomitante (cf. *supra*) ;
- Allergie aux antibiotiques liée à l'exposition itérative à ceux-ci¹⁰.

BILAN ALLERGOLOGIQUE

L'anamnèse

L'anamnèse est la pierre angulaire de la mise au point allergologique chez tout patient. Ainsi, l'interrogatoire devra identifier le caractère saisonnier ou pérenne des manifestations, la présence d'animaux au domicile, les activités professionnelles ou récréatives, la présence d'humidité au domicile et dès lors orienter les tests allergiques. Les symptômes sont itératifs, chroniques et surviennent à des périodes particulières. Par exemple, l'allergie aux pollens de bouleau se manifeste plutôt au printemps tandis que pour les acariens domestiques, les plaintes sont pérennes et pour les animaux, lors d'un contact : il y a une unité de temps et de lieu qui va conduire au diagnostic de l'allergène en cause.

Les allergènes domestiques principaux sont : les acariens domestiques (*Dermatophagoides pteronyssinus* et *farinae*), les animaux (chat, chien, cheval, hamster...), la blatte (*Blattella germanica*), les moisissures (par exemple *Aspergillus sp*).

Les allergènes saisonniers du Nord de l'Europe

sont les pollens de graminées, bétulacées, oléacées, herbacées (armoise, plantain) et certaines moisissures atmosphériques (*Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus sp*). Le calendrier pollinique et fongique du Réseau de Surveillance aérobiologique belge¹⁹ est mis à jour très régulièrement et est un outil incontournable pour les patients souffrant d'allergies saisonnières ainsi que pour le clinicien.

Les métiers à risque d'asthme professionnel sont la boulangerie (environ 20 % des asthmes professionnels par sensibilisation à la farine de blé, l' α -amylase, les acariens de stockage), la coiffure (par sensibilisation aux persulfates alcalins), la peinture en bâtiment (par sensibilisation aux isocyanates), le travail dans le milieu des soins de santé (par sensibilisation au latex et aux aldéhydes des désinfectants)²⁰.

Enfin des causes plus rares d'allergies respiratoires sont l'allergie à la plante ornementale d'intérieur *Ficus benjamina* et aux " nouveaux animaux de compagnie " (NAC), comme le furet ou certains rongeurs²¹.

La consommation de cannabis est une cause encore rare, mais émergente, d'allergies respiratoires et alimentaires²².

Les prick-tests ou tests épicutanés

Ils complètent l'anamnèse. Ils sont peu coûteux, faciles à réaliser, sûrs et permettent d'obtenir des résultats immédiats. Dès lors, leur réalisation en consultation de médecine générale est possible.

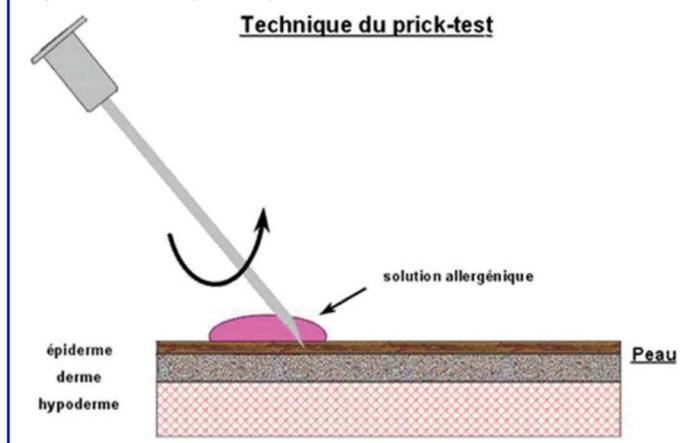
Le principe des tests épicutanés est de mettre en contact un allergène (extrait) avec les IgE spécifiques (du patient) fixées sur les mastocytes, ce qui provoque leur pontage et la libération des médiateurs vasoactifs dont l'histamine. La réaction locale qui s'en suit est appelée triade de Lewis (œdème, érythème et prurit).

Les allergènes sont le plus souvent des extraits commerciaux standardisés d'allergènes inhalables conservés à 4°C. Pour les allergènes alimentaires, il s'agit le plus souvent d'extraits natifs (conservés à -20°C ou fournis par le patient).

Les tests épicutanés sont réalisés sur les faces antérieures des avant-bras ou sur le dos. Ils consistent en une effraction épidermique réalisée à l'aide d'une pointe plastique à travers une goutte d'extrait allergénique déposée sur la peau (figure). La lecture des prick-tests se fait après 15 à 20 minutes et consiste en la mesure en millimètres de la papule. Le témoin négatif évalue l'absence de dermographisme responsable de faux-positifs. Le chlorhydrate d'histamine teste la réactivité cutanée. Les antihistaminiques doivent être arrêtés quatre à sept jours avant leur réalisation²³.

La batterie standard nord-européenne devrait

Figure : Technique du prick-test.



comprendre les acariens domestiques, les pollens de bétulacées, oléacées, graminées, herbacées, les animaux domestiques, le cheval, la blatte, l'*Alternaria*, le latex, les témoins positifs (histamine) et négatifs²⁴. Les oléacées (dont font partie le frêne, l'olivier, le troène) sont essentiellement représentées par le frêne en Belgique, arbre dont la période de pollinisation est concomitante à celle du bouleau.

Les IgE spécifiques

Ils sont exprimés en KU/l, complètent l'anamnèse et les prick-tests. Leur dosage est orienté par le contexte clinique et dès lors l'utilisation des batteries préétablies (" panels ") ou les mixtures d'IgE spécifiques devraient être évitées.

On distingue les IgE spécifiques extraites d'allergènes globaux (ou naturels), des IgE spécifiques recombinantes obtenues par génie génétique. Ce processus biotechnologique s'appuie sur l'isolement de l'ADN codant pour une protéine donnée, présente dans la source allergénique naturelle.

L'approche habituelle du diagnostic allergologique est basée sur l'anamnèse qui oriente les tests cutanés et le dosage d'IgE spécifiques utilisant les extraits globaux, qui ont une bonne sensibilité et qui sont donc un bon outil de dépistage. Néanmoins, les allergènes naturels sont caractérisés par une variabilité importante sur le plan moléculaire, quantitatif et qualitatif puisque leur teneur en allergènes dépend des procédés d'extraction et de préparation et qu'ils contiennent un mélange de protéines ayant des impacts cliniques différents. En effet, la gravité des manifestations cliniques est liée à la nature physico-chimique des protéines auxquelles le sujet est sensibilisé. Inversément, les allergènes recombinants permettent de définir avec précision le profil de sensibilisation des patients allergiques. Ils sont utiles, en complément des explorations allergologiques classiques par extraits globaux pour mieux comprendre les polysensibilisations liées à des réactions croisées, pour orienter le clinicien sur la sévérité des allergies alimentaires et avant l'instauration d'une désensibilisation²⁵.

Quelques indications de dosage d'IgE spécifiques :

- Prick-tests peu contributifs (dermographisme, absence de réactivité cutanée, lésions cutanées étendues, anaphylaxie, traitement antihistaminique impossible à arrêter) ;
- Extrait pour prick-test inexistant (par exemple pour certaines moisissures) ;
- Extrait pour prick-test peu fiable (la plupart des extraits allergéniques commerciaux pour les allergènes alimentaires végétaux peuvent donner des faux négatifs, dans ce cas les extraits natifs sont utilisés) ;
- Discordance avec l'anamnèse (par exemple en cas de plaintes pérennes et de positivité des prick-tests pour un allergène saisonnier uniquement) ;
- Asthme non contrôlé/sévère pour la prescription de biothérapies (par exemple, une sensibilisation prouvée à un allergène perannuel comme les acariens domestiques fait partie des critères d'éligibilité pour un traitement par omalizumab) ;
- Confirmation d'une sensibilisation vraie aux pollens d'arbres, de graminées, aux acariens, avant l'instauration d'une immunothérapie spécifique allergénique (désensibilisation). Le dosage d'IgE spécifiques recombinantes est utile avant instauration d'une immunothérapie spécifique, afin de s'assurer que le patient est sensibilisé à des allergènes majeurs et que son profil de sensibilisation correspond aux allergènes contenus dans les extraits d'immunothérapie spécifique allergénique qui lui seront éventuellement prescrits ;
- Mise au point des allergies alimentaires avec dosage d'IgE spécifiques recombinantes, qui apportent des informations complémentaires au clinicien sur le plan de la sévérité de l'allergie²⁶.

En cas d'anaphylaxie idiopathique ou de poly-allergie alimentaire complexe, le clinicien pourrait être amené à réaliser un dosage semi-quantitatif regroupant 112 IgE spécifiques simultanément (ImmunoCAP ISAC). Cependant, ce test est coûteux et non remboursé²⁷.

Les IgE totales

Le dosage des IgE totales est peu utile dans le bilan allergologique habituel, parce que des IgE totales > 76 kU/l peuvent être rencontrées chez plus de 20 % des patients non allergiques. Néanmoins, les IgE totales sont utilisées pour les modalités de remboursement et le calcul de doses à administrer pour l'omalizumab, biothérapie utilisée dans l'asthme sévère. Elles sont également utiles à doser en cas de suspicion d'aspergillose bronchopulmonaire allergique, puisqu'un taux > 1.000 ng/ml dans l'asthme et > 500 ng/ml dans la mucoviscidose est considéré comme un critère diagnostique majeur positif (*cf. supra*, chapitre sur l'ABPA).

Les éosinophiles sanguins

Le dosage des éosinophiles sanguins est une analyse facile à réaliser et fait partie de la prise en charge de base du patient asthmatique. Une éosinophilie sanguine est associée à un déficit

ventilatoire fixé et à la survenue d'exacerbations fréquentes¹¹. En cas d'asthme sévère, la mise en évidence d'un taux d'éosinophiles > 300/ml est un des critères d'éligibilité pour des biothérapies de type anti IL-5²⁸.

Les techniques de mesure de l'inflammation bronchique

La mesure du NO (monoxyde d'azote) exhalé

La mesure du NO exhalé est un marqueur non invasif, facile à réaliser, fournissant des résultats immédiats et donc largement utilisé en consultation de pneumologie. C'est un marqueur et un substitut de l'inflammation éosinophilique des voies aériennes inférieures. Dans l'asthme, il est utilisé à la fois pour le diagnostic en complément aux tests conventionnels et pour le suivi²⁹.

L'expectoration induite

L'expectoration induite est également un examen non invasif de l'inflammation bronchique utilisé dans l'asthme, en milieu hospitalier, puisque sa réalisation est chronophage et nécessite un laboratoire attendant aux consultations. L'analyse de la composition cellulaire de l'expectoration induite (éosinophiles, neutrophiles, macrophages, lymphocytes) et biochimique (cytokines), peut s'avérer utile dans la prise en charge de l'asthme sévère¹¹.

CONCLUSION

Les allergies sont fréquentes et peuvent causer, coexister ou aggraver les pathologies respiratoires chroniques. Leur dépistage est dès lors utile afin d'améliorer la prise en charge, la qualité de vie, le pronostic des patients atteints d'asthme, de BPCO, d'apnées obstructives du sommeil ou de mucoviscidose, entre autres.

Chez le patient asthmatique, les explorations par tests épicutanés, tests sanguins tels que l'éosinophilie sanguine et les IgE spécifiques, conjointement avec la mesure de l'inflammation bronchique, font partie de la prise en charge recommandée et permettent d'adapter de manière optimale le traitement de ces patients.

Conflits d'intérêt : le Dr A. Haccuria a été invitée par les firmes Thermo Fisher Scientific (2017) et ALK (2018) et conférencière pour la firme Stallergenes (2019).

BIBLIOGRAPHIE

1. Johansson SGO, O'B Hourihane J, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T *et al.* A Revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56:813-24.
2. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallo J, Keil U, Mitchell E *et al.* Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007;62(9):758-66.

3. Posa D, Hofmaier S, Arasi S, Matricardi PM. Natural Evolution of IgE Responses to Mite Allergens and Relationship to Progression of Allergic Disease: a Review. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(5):28.
4. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S *et al.* Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):950-8.
5. Platts-Mills T. Allergen avoidance. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2004;113(3):388-91.
6. Braunstahl GJ, Fokkens WJ, Overbeek SE, Kleinja A, Hoogsteden HC, Prins JB. Mucosal and systemic inflammatory changes in allergic rhinitis and asthma: a comparison between upper and lower airways. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(5):579-87.
7. Young T, Finn L, Kim H. Nasal obstruction as a risk factor for sleep-disordered breathing. The University of Wisconsin Sleep and Respiratory Research Group. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(2):S757-62.
8. Knutsen AP, Bellone C, Kauffman H. Immunopathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2002;1(2):76-89.
9. O'Driscoll BR, Hopkinson LC, Deanning DW. Mold sensitization is common amongst patients with severe asthma requiring multiple hospital admissions. *BMC Pulm Med.* 2005;5:4-5
10. Wright MFA, Bush A, Carr SB. Hypersensitivity reactions to intravenous antibiotics in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2018;27:9-12.
11. Global Initiative for Asthma (GINA). (Consulté le 10/05/19). [Internet]. <https://ginasthma.org/>
12. Schleich F, Brusselle G, Louis R, Vandenplas O, Michils A, Pilette C *et al.* Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med.* 2014;108(12):1723-32.
13. Denning DW, Pashley C, Hartl D, Wardlaw A, Godet C, Del Giacco S *et al.* Fungal allergy in asthma-state of the art and research needs. *Clin Transl Allergy.* 2014;4:14.
14. Knutsen AP, Bush RK, Demain JG, Denning DW, Dixit A, Fairs A, Greenberger PA *et al.* Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):280-91.
15. Maselli DJ, Hardin M, Christenson SA, Hanania NA, Hersh CP, Adams SG *et al.* Clinical Approach to the Therapy of Asthma-COPD Overlap. *Chest.* 2019;155(1):168-77.
16. Kiely JL, Nolan P, McNicholas WT. Intranasal corticosteroid therapy for obstructive sleep apnoea in patients with co-existing rhinitis. *Thorax.* 2004;59(1):50-5.
17. Kent BD, Lane SJ, van Beek EJ, Dodd JD, Costello RW, Tiddens HA. Asthma and cystic fibrosis: a tangled web. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(3):205-13.
18. Morgan WJ, Butler SM, Johnson CA, Colin AA, FitzSimmons SC, Geller DE *et al.* Epidemiologic study of cystic fibrosis: design and implementation of a prospective, multicenter, observational study of patients with cystic fibrosis in the U.S. and Canada. *Pediatr Pulmonol.* 1999;28:231-41.
19. Sciensano - AirAllergy.be. (Consulté le 10/05/19). Réseau de Surveillance aérobiologique belge. [Internet]. <https://airallergy.sciensano.be>
20. Vandenplas O, Suojalehto H, Cullinan P. Diagnosing occupational asthma. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(1):6-18.
21. Díaz-Perales A, González-de-Olano D, Pérez-Gordo M, Pastor-Vargas C. Allergy to uncommon pets: new allergies but the same allergens. *Front Immunol.* 2013;4:492.
22. Van Gasse A, Sabato V, Bridts C, Ebo D. L'allergie au cannabis : bien plus qu'un voyage stupéfiant. *Revue française d'allergologie.* 2014;54:144-7.
23. Bourrain J. Méthodologie des tests à lecture immédiate. *Annales de dermatologie et de vénéréologie.* 2009;136:66-7.
24. Heinzerling L, Frew A, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, Bresciani M. *et al.* Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe – a survey from the GA2LEN network. *Allergy.* 2005;60:1287-300.
25. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S *et al.* EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27 Suppl 23:1-250.
26. Hamilton RG, Franklin AN, Jr. In vitro assays for the diagnosis of IgE-mediated disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:213-25.
27. Westwood M, Ramaekers B, Lang S, Armstrong N, Noake C, de Kock S *et al.* ImmunoCAP® ISAC and Microtest for multiplex allergen testing in people with difficult to manage allergic disease: a systematic review and cost analysis. *Health Technol Assess.* 2016;20(67):1-178.
28. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A *et al.* Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1198-207.
29. Petsky HL, Cates CJ, Kew KM, Chang AB. Tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils): a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2018;73(12):1110-9.

Correspondance :

A. HACCURIA
 Hôpital Erasme (ULB)
 Service de Pneumologie
 Route de Lennik, 808
 1070 Bruxelles
 E-mail : Amaryllis.Haccuria@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 31 mai 2019 ; accepté dans sa version définitive le 9 juillet 2019.