

Intérêt du bilan allergologique dans le traitement de l'asthme et la rhinosinusite chronique

Interest of allergology evaluation for the treatment of asthma and rhinosinusitis

O. Michel

Clinique d'Immuno-allergologie, C.H.U. Brugmann

RESUME

L'allergie est la conséquence clinique d'une réaction inflammatoire immunitaire exagérée, au contact de substances de l'environnement, substances appelées allergènes. Le diagnostic de l'allergie repose, d'une part, sur l'anamnèse reliant les symptômes à l'exposition allergénique, et d'autre part, sur la détection d'anticorps IgE spécifiques de ces allergènes. La détection de ces IgE spécifiques repose principalement sur la réalisation de tests cutanés et parfois de dosage sanguin. Le diagnostic étiologique allergénique offre des choix thérapeutiques comme l'éviction et la désensibilisation (immunothérapie). La désensibilisation allergénique est un traitement validé et considéré comme efficace dans la rhinite et l'asthme allergique.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 393-9

ABSTRACT

Clinical allergy is the consequence of an inflammatory immune-mediated hyper-responsiveness, induced by the contact with environmental substances, defined as allergens. The diagnosis of clinical allergy is based on the history of the symptoms appearing when the subject is exposed to the allergens, in association with the detection of allergen specific IgE antibodies. The detection of the specific IgE is mainly based on the skin tests and sometimes on the blood result (RAST). The detection of the causative allergen offers therapeutic options such as avoidance and desensitization (immunotherapy). The allergen desensitization is a validated treatment, considered effective in rhinitis and allergic asthma.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 393-9

Key words : asthma, IgE, allergens, diagnostic methods

INTRODUCTION

La prévalence de l'asthme et des maladies allergiques a augmenté au cours des 30 dernières années dans la plupart des pays occidentaux. Cette augmentation concerne surtout la rhinite et l'eczéma chez l'enfant¹. Le mode de vie occidental est responsable de cette épidémie allergique, comme l'a montré, entre autres, une étude longitudinale comparant les populations de Karélie en Finlande et en Russie². Actuellement, la prévalence de l'asthme semble s'être stabilisée, en particulier dans les pays anglo-saxons, atteignant plus de 20 % de la population adulte^{3,4}. L'asthme et la rhinite sont la conséquence d'interactions entre des facteurs génétiques

prédisposants (en particulier l'atopie, propension génétique à développer une sensibilisation IgE médiée au contact d'antigènes appelés allergènes), et des facteurs environnementaux (incluant l'exposition aux allergènes, la pollution chimique et organique, la nutrition et les conditions d'hygiène de vie)⁵.

DEFINITIONS

L'atopie est la disposition génétique d'un individu à développer une réponse immune médiée par les IgE au contact d'antigènes appelés allergènes. La sensibilisation se définit par la présence d'IgE, spécifiques d'un ou plusieurs allergènes. L'allergie est définie par les manifestations cliniques consécutives à

la présence conjointe des IgE spécifiques et d'une exposition significative aux allergènes. Ces manifestations intéressent les surfaces exposées (cutanées, orales, digestives, respiratoires, nasale, conjonctivale) et peuvent être systémiques (anaphylaxie).

La rhinite allergique est une maladie inflammatoire du nez, médiée par les IgE et consécutive à l'exposition à des allergènes⁵⁻⁷. Les symptômes incluent de la rhinorrhée, des éternuements, du prurit et de l'obstruction. La maladie peut affecter la qualité du sommeil, les activités quotidiennes, professionnelles et scolaires. La rhinite allergique est très souvent associée à de la conjonctivite, et souvent à de la sinusite et de l'asthme.

La rhinosinusite associe une rhinite allergique ou non allergique et une sinusite. La sinusite est presque toujours associée à de la rhinite. Elle est définie par une inflammation de la muqueuse nasale et des sinus paranasaux. Le diagnostic repose sur les symptômes (obstruction nasale, rhinorrhée avec ou sans douleurs faciales et/ou anosmie) et l'examen endoscopique (polypes, œdème/secrétions des méats moyens) ou le CT scan des sinus (atteinte du complexe ostioméatal et/ou des sinus)⁷.

L'asthme est une maladie chronique des voies aériennes associée à une hyperréactivité bronchique, qui conduit à des épisodes récurrents de *wheezing*, dyspnée, oppression thoracique et toux, particulièrement la nuit et tôt le matin. Ces épisodes sont généralement espacés et variables, l'obstruction bronchique étant le plus souvent réversible spontanément ou après traitement⁸.

Les pneumallergènes sont les allergènes aéroportés ; les trophallergènes sont les allergènes alimentaires.

OBJECTIFS

Les objectifs visent à poser un diagnostic d'atopie, d'allergie, de rhinite/rhinosinusite et d'asthme. Nous passerons en revue l'intérêt de détecter une sensibilisation IgE spécifique (" bilan allergologique ") dans la décision thérapeutique, chez l'asthmatique et lors de la rhinosinusite. Nous analyserons la faisabilité des tests en médecine générale et leur rapport coût/bénéfice.

Les principales approches et techniques diagnostiques en allergologie incluent l'anamnèse, les tests cutanés immédiats, le dosage des IgE totales et spécifiques, les tests de provocation spécifiques et non spécifiques. L'évaluation environnementale fait également partie du bilan allergologique, mais sa faisabilité est souvent limitée.

Une partie des informations reprises dans cet article provient des recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française, par un groupe

d'experts réunis en 2007¹⁰.

ROLE DE L'ALLERGIE DANS L'ASTHME

La sensibilisation à un ou plusieurs allergènes (en particulier domestiques) est un facteur de risque de développer un asthme^{10,11} et, dans ce cas, de présenter des exacerbations. Lorsqu'un asthmatique sensibilisé à un allergène est exposé au-delà d'un seuil défini, le risque symptomatique et d'exacerbations augmente¹¹. Des seuils ont été proposés pour les allergènes d'acariens, de chien et de chat¹². Donc, à condition de pouvoir interférer spécifiquement sur l'allergie (évitement et désensibilisation), l'identification des allergènes responsables devrait aider dans la stratégie thérapeutique.

En revanche la sensibilisation et le niveau d'exposition aux allergènes est moins bien corrélé avec la sévérité de l'asthme. En d'autres termes, un asthmatique qualifié de sévère (volume expiratoire maximum en une seconde - VEMS < 60 % de la valeur prédite, en dépit d'un traitement continu par corticoïdes inhalés associés à des bronchodilatateurs bêta-mimétiques de longue durée et éventuellement des corticostéroïdes oraux) n'est pas plus souvent sensibilisé à un ou des allergènes et n'est pas exposé plus intensément¹³. Aux stades plus légers de l'asthme, il semble exister une relation entre exposition, sensibilisation et niveau d'hyperréactivité bronchique. Dans notre expérience, l'exposition à une concentration en allergènes d'acariens DPT (*Dermatophagoides pteronissinus*) et DPF (*Dermatophagoides farinae*) supérieure à 10 µg/g de poussières, chez des sujets sensibilisés (présentant des tests cutanés positifs pour le DPT/DPF) est un facteur de risque de développer de l'asthme, par rapport aux sujets peu exposés¹⁴. En revanche, parmi les asthmatiques, il n'y a pas de relation entre le niveau d'exposition allergénique et la sévérité de la maladie¹⁴. Ces données suggèrent que, dans l'asthme sévère, l'efficacité du traitement allergologique spécifique puisse être limitée.

BILAN ALLERGOLOGIQUE (TABLEAU 1)

Anamnèse

Il est utile de faire une enquête environnementale domestique et professionnelle chez tout patient asthmatique, dans le but de relier les symptômes à l'exposition. Cette anamnèse devrait obéir à la règle de " la triade classique " c'est-à-dire l'unité de temps, de lieu et d'action. En quoi cela consiste-t-il ? Il s'agit d'associer la survenue de symptômes à une situation se caractérisant par le temps, le lieu et l'action. Par exemple des symptômes respiratoires survenant en automne, dans l'habitation (et s'améliorant lors de séjours en montagne), pendant le sommeil suggèrent une sensibilisation aux acariens.

L'anamnèse devrait passer en revue les conditions d'habitation (animaux, plantes, humidité, literie, tapis), la pratique de sports/hobbies et la

Tableau 1 : Allergènes les plus fréquemment impliqués.

Allergènes	enfant < 3 ans	enfant > 3 ans	adulte
Pneumallergènes			
DPT	+	+	+
chat	+	+	+
chien	+	+	+
graminées	+	+	+
bouleau	-	+	+
noisetier	-	+	+
plantain	-	+	+
armoise	-	+	+
blatte	-	+/-	+
cladosporium	-	+	+
alternaria	-	+	+
aspergillus	-	+	+
Trophallergènes			
œuf	+	+	+/-
lait	+	+	+/-
noisette	+	+	+/-
arachide	+	+	+/-
morue	+	+	+/-
crustacés	-	-	+/-
farines	-	+	+/-
Autres			
latex	-	-	+
trichophyton	-	-	+
guêpe	-	-	+
+ = recommandé en première approche ; - = pas recommandé en première approche ; +/- = selon anamnèse.			

profession exercée (personnel de santé, de nettoyage, agricole, boulangers, peintres, coiffeurs, soudeurs). Le déclenchement de symptômes par des aliments et/ou médicaments doit aussi être soigneusement noté. Les facteurs synergiques, comme le tabagisme, font partie de l'anamnèse de base en allergologie. Tenant compte de la définition de l'atopie, il faut aussi investiguer les antécédents familiaux allergiques.

Selon la SPLF, il est recommandé de faire une enquête allergologique chez tout asthmatique âgé de plus de 3 ans¹⁰.

Choix des allergènes

Les extraits commerciaux doivent être

standardisés et leur contenu en allergènes (ou en équivalent d'activité allergénique " IR ") doit être connu. Si le choix des allergènes repose sur les informations obtenues par l'anamnèse, un petit nombre d'allergènes est responsable de la grande majorité des problèmes cliniques : acariens, chat, chien, graminées, bouleau, herbacées (plantain, armoise) et moins souvent *alternaria/aspergillus*, blatte, latex. Après l'âge de 3 ans, tout asthmatique devrait être testé pour les acariens, chat, chien, pollens d'arbre, de graminées et d'herbacées, et les moisissures *aspergillus*, *alternaria*, *cladosporium*¹⁰. Avant 3 ans, en présence de symptômes persistants évoquant de l'asthme, il est recommandé de tester les acariens, chat, chien, graminées, et certains trophallergènes (lait, œuf, noisette, arachide, soja, morue).

L'identification des allergènes causaux est fondamentale pour l'instauration du traitement spécifique qui comporte les mesures d'éviction et la désensibilisation.

Tests cutanés

Les *prick-tests* sont considérés comme le " *gold standard* " pour la détection d'une sensibilisation allergénique. Ils devraient être réalisés avant toute autre investigation, en particulier biologique. Il s'agit d'une étape essentielle dans la recherche d'une sensibilisation.

Deux techniques sont pratiquées : le *prick* et l'intradermoréaction. Le *prick* consiste à injecter l'extrait allergénique dans l'épiderme, à l'aide d'une pointe généralement en plastique (par exemple *Stallerpoint*, *Stallergènes*, France) ; la pression doit être légère pour éviter le passage dermique, qui se marque par l'apparition de sang. En d'autres termes, l'apparition de sang rend le test ininterprétable. Avec le *prick-test*, le risque de réaction systémique est très faible (sauf avec le latex et les aliments). L'intradermoréaction consiste à injecter l'allergène en intradermique ; elle n'est plus utilisée en routine (sauf en cas de suspicion d'ABPA – aspergillose broncho-pulmonaire allergique).

Tout *prick-test* doit comporter un témoin positif et négatif. Le témoin positif (histamine) permet de s'assurer que la peau est apte à réagir et d'éviter ainsi des faux négatifs. C'est le cas lorsque le patient est sous l'influence d'anti-histaminiques. Le témoin négatif (solvant des allergènes) permet d'exclure un faux positif, comme en cas de dermatographe provoqué par la stimulation mécanique du test. Dans ce cas, le test est considéré comme ininterprétable.

La réaction immédiate (15 minutes) comporte de l'érythème, une papule œdémateuse et du prurit. L'interprétation se fait par la mesure du diamètre maximum de la papule qui doit être de 5 mm ou plus chez l'adulte, et 3 mm ou plus chez l'enfant. Il s'agit de critères le plus souvent admis ; toutefois certains auteurs considèrent une réaction de 3 mm comme positive¹⁵. Avant de réaliser des *prick-tests*, il faut

stopper les médicaments à action anti-histaminique H1, généralement 4 à 5 jours avant le test. Les anti-dépresseurs (phénothiazines) et le kétotofène (Zaditen®) doivent être stoppés plus longuement. Les corticostéroïdes n'ont pas d'effets sur la réaction immédiate et peuvent être poursuivis. Les tests sont réalisables, dès l'âge de 3 mois ; chez le sujet âgé, la réactivité cutanée est toutefois atténuée.

Il peut être utile de répéter des tests cutanés pour détecter l'apparition de nouvelles sensibilisations¹⁰.

Lorsqu'un test cutané est positif, il s'agit d'une sensibilisation. Le diagnostic d'allergie clinique (rôle de la sensibilisation dans la symptomatologie) exige une confrontation aux données de l'anamnèse.

Le coût du *prick-test* est faible (code INAMI et matériel < 25) par rapport aux informations qu'il apporte. Le code 350055/066 " recherche d'allergènes par la méthode des tests successifs, avec rapport de synthèse " est toutefois réservé aux médecins spécialistes.

IgE totales

La concentration en IgE circulantes étant très faible, le dosage fait appel à des techniques immunologiques et est exprimé en Unités Internationales (1 UI = 2,4 ng) par litre. Il n'y a pas de relation entre le taux total d'IgE et le risque d'atopie ; il n'y a pas d'association entre le taux d'IgE et la positivité des tests cutanés ou des IgE spécifiques pour les principaux pneumallergènes¹⁶. Le dosage des IgE totales n'est donc pas utile dans le bilan de l'asthme.

Cependant, dans deux situations, le dosage des IgE totales peut être utile : l'asthme très sévère si on envisage un traitement par omalizumab (Xolair®) et en cas d'ABPA (aspergillose bronchopulmonaire allergique). Le taux d'IgE totale doit en effet être compris entre 79 et 700 UI/ml pour introduire une demande de remboursement de l'omalizumab. Le taux total d'IgE est un des critères de diagnostic de l'ABPA et est recommandé pour le suivi évolutif de la maladie¹⁷.

IgE spécifiques

Les IgE spécifiques permettent d'évaluer la sensibilisation par rapport à des allergènes purifiés et d'investiguer les croisements allergéniques. Le croisement allergénique est lié à la présence d'épitope(s) (l'épitope est la plus petite partie d'un allergène reconnue spécifiquement par l'IgE) commun(s) à deux allergènes. Par exemple : l'allergène Bet v1 qui est commun à l'allergène de bouleau et de pomme, et explique leur croisement, se manifestant cliniquement par des manifestations orales lors de la consommation de pomme et respiratoires au contact des pollens de bouleau.

La détermination des IgE spécifiques sériques se fait par dosage radio-immunologique (RAST)

amélioré par le système " CAP " automatisé (*Pharmacia Ltd*). Les résultats sont exprimés en kU/L (1 UI correspondant à environ 2,4 ng).

Les tests cutanés (*prick*) restent la première approche d'identification des sensibilisations. Les IgE spécifiques sont indiquées en cas de discordance entre l'histoire clinique et les tests cutanés, lorsque les tests cutanés sont ininterprétables (dermographisme) ou que les anti-histaminiques ne peuvent être stoppés, ou si on souhaite tester des haptènes (exemples : oxydes d'éthylène, isocyanates, formaldéhyde) ou des allergènes pour lesquels il n'existe pas d'extraits commerciaux. Plus de 500 allergènes sont en effet disponibles par la technique du RAST/CAP. Dans notre expérience, les tests cutanés peuvent être faussement négatifs pour le chat, chien, blatte, le diagnostic étant alors établi par le dosage des IgE spécifiques.

Dosage des IgG spécifiques

Le dosage des IgG spécifiques pour les pneumallergènes ou les trophallergènes n'a pas d'utilité dans le bilan allergologique de l'asthme et de la rhinite.

Autres investigations

Mesure de la spirométrie et provocations bronchiques non spécifiques

Le diagnostic de l'asthme repose sur la définition incluant des éléments anamnestiques et fonctionnels pulmonaires. En présence d'une symptomatologie évocatrice (toux et/ou dyspnée et/ou sifflements et/ou oppression thoracique, survenant en fin de nuit et/ou après effort), il faut réaliser une spirométrie avec mesure du rapport de Tiffeneau et du VEMS. Si le rapport de Tiffeneau est < 0,7 et le VEMS < 80 % de la valeur prédite, il s'agit d'une insuffisance ventilatoire obstructive significative. Un bronchodilatateur est administré et les valeurs doivent se normaliser pour confirmer le diagnostic d'asthme. En revanche, si le VEMS est > 80 % de la valeur prédite, il faut réaliser une épreuve de provocation bronchique non spécifique pour démontrer l'existence d'une bronchomotricité anormale associée aux symptômes et poser le diagnostic d'asthme⁹. Cette épreuve utilise des agents pharmacologiques bronchoconstricteurs comme l'histamine et le métacholine⁹. A l'aide d'un dosimètre, l'histamine/métacholine est donnée par inhalation à doses croissantes selon une progression géométrique, le VEMS (et parfois les résistances ou les conductances spécifiques) étant mesuré après chaque dose (2 minutes pour l'histamine). La dose provoquant une diminution de 20 % du VEMS qualifie le niveau d'hyperréactivité bronchique et est appelée DP20 VEMS. Un test de provocation par l'effort peut parfois remplacer ou compléter le test pharmacologique. Lorsque le diagnostic d'asthme est posé, la spirométrie sera répétée au cours du temps, pour évaluer la progression et le contrôle de la maladie sous l'effet du traitement.

Test de provocation bronchique spécifique

Il s'agit de réaliser, par inhalation, une exposition contrôlée à un allergène afin de vérifier que cet allergène est responsable de l'asthme. Ces tests sont principalement réalisés en médecine professionnelle pour démontrer un lien de causalité, dans le cadre d'expertises. Seuls des centres spécialisés les pratiquent.

Test de provocation labiale/orale pour les trophallergènes

Ces tests sont utiles pour détecter les allergies alimentaires, lorsque les tests cutanés sont douteux.

Ils consistent à placer l'allergène alimentaire suspect sur le bord intérieur de la lèvre inférieure et d'observer la réaction immédiate œdémateuse locale qui sera exprimée selon une codification clinique. Les réactions sont classées en 5 stades : I : dépliement de la lèvre inférieure ; II : plaque d'érythème sur la lèvre ; III : urticaire de la joue et du menton ; IV : œdème gagnant la joue, rhinite, larmolement ; V : réaction systémique, prurit sur zone d'eczéma, toux¹⁸. La faible sensibilité de ces tests impose de compléter par un test de provocation orale (TPO), lorsque la réaction labiale est de stade I à III. Les TPO peuvent provoquer des réactions asthmatiques et/ou anaphylactiques sévères ; leur réalisation impose le placement d'une voie d'entrée et un monitoring médical continu en milieu hospitalier¹⁹.

Test de provocation orale pour les additifs alimentaires et les AINS

Il s'agit de tester la réactivité à certains additifs alimentaires (métabisulfites et benzoate de sodium) capables de provoquer des réactions " pseudo-allergiques " c'est-à-dire ressemblant à une allergie clinique mais en l'absence de mécanisme médié par les IgE. Dans cette situation il n'y a pas de dosage d'IgE spécifique et/ou de test cutané pour poser le diagnostic et il faut avoir recours à une exposition réaliste (TPO). Celle-ci se fera toujours en milieu hospitalier.

Pour éviter les réactions sévères, il est possible de faire en première intention un test de provocation par voie nasale²⁰.

Test de provocation nasale spécifique

Le test de provocation nasale est indiqué lorsque les tests cutanés et *in vitro* ne mettent pas en évidence une sensibilisation allergénique et qu'il persiste une suspicion clinique. Il consiste à instiller un extrait allergénique, à concentrations progressives, sous forme d'aérosol intra-nasal de volume calibré et à évaluer la réponse clinique et fonctionnelle (résistances nasales). Un travail de validation a montré que la mesure des résistances nasales par technique de pléthysmographie corporelle est fiable et reproductible²¹. La mesure

conjointe des résistances bronchiques est susceptible de détecter une réaction bronchique infraclinique.

Test de provocation conjonctival spécifique

Le test de provocation conjonctival (TPC) consiste à instiller un extrait allergénique, à concentrations progressives, sous forme de collyre, sans conservateur au niveau de la conjonctive. La réponse est évaluée sur des critères cliniques, et le cas échéant, ophtalmologiques²².

IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES

Trois approches thérapeutiques anti-allergiques sont actuellement disponibles : l'éviction allergénique, la désensibilisation (immunothérapie " IT ") et les anticorps anti-IgE (omalizumab). L'éviction requiert la détection des allergènes causaux, le plus souvent domestiques ou professionnels. L'IT exige également de déterminer les allergènes impliqués, le plus souvent présents dans l'air extérieur et non évitables (pollens). Il s'agit d'un traitement efficace dans la rhinite et l'asthme^{23,24}.

Le tableau 2 illustre les principales méthodes diagnostiques en allergologie et leur intérêt pour le diagnostic et les mesures thérapeutiques.

BILAN ALLERGOLOGIQUE DE L'ASTHMATIQUE EN MEDECINE GENERALE

Devant tout patient présentant une suspicion ou un asthme confirmé, deux questions doivent être posées :

1. s'agit-il d'un asthme confirmé et quel est son niveau de sévérité ? ;
2. quels sont les facteurs étiologiques spécifiques (médiés par les IgE) ou non spécifiques sur lesquels il est possible d'intervenir ?

Pour répondre à ces deux questions, plusieurs approches sont utilisables en médecine générale :

1. anamnèse symptomatique et environnementale, basée sur le concept " unité de lieu, de temps et d'action " ;
2. examen clinique (pulmonaire, cardiovasculaire, ORL et cutané) ;
3. tests cutanés (témoins positifs et négatifs, DPT, chat, chien, graminées, arbres, herbacées, *alternaria*, *aspergillus*, *cladosporium*) ;
4. spirométrie + bronchodilatation ;
5. RAST si tests cutanés douteux.

Quels sont les obstacles pour mettre en œuvre cette stratégie ?

1. l'anamnèse allergologique est longue et doit pouvoir s'intégrer dans le temps limité de la consultation de médecine générale ;
2. l'examen clinique n'est pas un obstacle au diagnostic des maladies allergiques, en médecine générale ;
3. les tests cutanés demandent du temps (au minimum

Tableau 2 : Intérêt des tests allergologiques pour le diagnostic et le traitement.

Méthodes diagnostiques	Diagnostic	Thérapeutiques		
		éviter	IT	anti-IgE
Enquête allergologique	allergie	acariens	pollens	inutile
		animaux	acariens	
		aliments		
		moisissures		
		blatte		
		plantes		
Enquête professionnelle	allergie	reclassement	inutile	inutile
Tests cutanés (<i>prick</i>)	sensibilisation	acariens	pollens	utile *
		animaux	acariens	
		aliments		
		moisissures		
		latex		
		plantes		
RAST/CAP	sensibilisation	animaux	inutile	utile *
		blatte		
		moisissure		
		haptènes		
		recombinants		
IgE totales	ABPA	inutile	inutile	utile *
Eosinophilie	inutile	inutile	inutile	inutile
EFR	stade GINA	inutile	inutile	utile *
HRB	asthme	inutile	inutile	inutile

* critères de remboursement de l'omalizumab (Xolair®).

30 minutes) et du matériel. Le code INAMI 350055/066 recherche d'allergènes par la méthode des tests successifs, avec rapport de synthèse – K20) est réservé aux spécialistes (dans les faits : pédiatres, internistes, dermatologues, pneumologues, ORL). Un code " tests cutanés de base " devrait être accessible aux généralistes, moyennant une courte formation ;

- la spirométrie est accessible aux médecins généralistes ;
- les RAST plus coûteux, devraient être prescrits en fonction des informations obtenues à partir des tests cutanés.

BIBLIOGRAPHIE

- The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee : Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema : ISAAC. *Lancet* 1998 ; 351 : 1225-32
- von Hetzen LC, Makela MJ, Petëyns T *et al.* : Growing disparities in atopy between the Finns and the Russians : a comparison of 2 generations. *J Allergy Clin Immunol* 2006 ; 117 : 151-7
- Asher MI, Montefort S, Bjorksten B *et al.* : ISAAC Phase Three study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood : ISAAC phase One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006 ; 369 : 733-43
- Eder W, Ege MJ, von Mutius E : The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2226-35
- Barnes K : Genetic epidemiology of health disparities in allergy and clinical immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006 ; 117 : 243-54
- Plaut M, Valentine MD : Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 1934-44
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA *et al.* : Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008 ; 63 (Suppl 86) : 8-160

8. Scadding GK, Durhamw SR, Mirakianz R *et al.* : BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. *Clin Exp Allergy* 2007 ; 38 : 260-75
9. Bousquet J, Clark TJ, Hurd S *et al.* : GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy* 2007 ; 62 : 102-12
10. Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur " asthme et Allergie ". Coordination : Tillie-Leblond I. *Rev Mal Respir* 2007 ; 24 : 7S1-7S67
11. Gruchalla RS, Pongracic J, Plaut M *et al.* : Inner City Asthma Study : relationships among sensitivity, allergen exposure, and asthma morbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ; 115 : 478-85
12. Gehring U, Heinrich J, Jacob B *et al.* ; 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
13. 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
14. Michel O, Kips J, Duchateau J *et al.* : Severity of asthma is related to endotoxin in house dust. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 154 : 1641-6
15. Sub-Committee on Skin Tests of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology : Skin tests used in type I allergy testing. Position paper. *Allergy* 1989 ; 44 (Suppl 10) : 1-59
16. 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
17. Greenberger PA : Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 110 : 685-92
18. Rance F, Dutau G : Labial food challenge in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1997 ; 8 : 41-4
19. Santos C, Deschildre A, Paty E, Couderc L, Marguet C, Rance F : Oral food challenge in children : who, when, and how ? Procedures. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2006 ; 46 : 659-69
20. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A : Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998 ; 101 : 581-6
21. Deleuze M : Etude de la résistance nasale en cabine de pléthysmographie. Mémoire de DES en immunoallergologie, U.L.B., 2006
22. Friedlaender MH : Conjunctival provocation testing : overview of recent clinical trials in ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002 ; 2 : 413-7
23. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM : Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 ; 4 : CD001186
24. Wilson DR, Lima MT, Durham SR : Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis : systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005 ; 60 : 4-12

Correspondance et tirés à part :

O. MICHEL
 C.H.U. Brugmann
 Clinique d'Immuno-allergologie
 Place A. Van Gehuchten 4
 1020 Bruxelles
 E-mail : omichel@ulb.ac.be

Travail reçu le 13 mai 2008 ; accepté dans sa version définitive le 10 juin 2008.