



HAL
open science

Caractéristiques de l'asthme allergique en Lorraine et impact de la prise en charge spécialisée sur son évolution à 12 mois

Nicolas Marcozzi

► **To cite this version:**

Nicolas Marcozzi. Caractéristiques de l'asthme allergique en Lorraine et impact de la prise en charge spécialisée sur son évolution à 12 mois. Médecine humaine et pathologie. 2021. hal-04358591

HAL Id: hal-04358591

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04358591v1>

Submitted on 15 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Nicolas MARCOZZI

le 21 octobre 2021

Caractéristiques de l'asthme allergique en Lorraine et impact de la prise en charge spécialisée sur son évolution à 12 mois

Membres du Jury :

Madame la Professeure Cécile RUMEAU

Présidente

Monsieur le Professeur Roland JAUSSAUD

Juge

Monsieur le Professeur Philippe PERRIN

Juge

Madame la Docteure Eva FEIGERLOVA

Juge

Madame la Docteure Iulia IOAN

Juge

Madame la Docteure Angelica TIOTIU

Juge et Directrice

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Pr Antoine KIMMOUN
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESim : Pr Stéphane ZUILY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES-PASS : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT

Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====
DOYENS HONORAIRES

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====
PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Gilbert FAURE - Jean-Pierre KAHN - Alain LE FAOU - Thierry MAY - Patrick NETTER - François PLENAT - Jean-Luc SCHMUTZ - Paul VERT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN - Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE – Professeur Hervé SARTELET

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUJEL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY - Professeur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

5^e sous-section : (*Médecine d'urgence*)

Professeur Tahar CHOUIHED

49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER
Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Olivier HUTTIN

Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET -

Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU

2^e sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Jean-Baptiste CONART

3^e sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN –

Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Docteure Iulia-Cristina IOAN (stagiaire) - Docteur Jacques JONAS

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN – Docteur Abdou OMOROU (stagiaire)

2^e sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Docteure Alice AARNINK

4^e sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI

3° sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : (*Neurochirurgie*)

Docteur Fabien RECH

3° sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Docteur Thomas SCHWITZER

4° sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Docteur Fabienne ROUYER-LIGIER

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1° sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Anthony LOPEZ

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1° sous-section : (*Pédiatrie*)

Docteure Cécile POCHON – Docteur Amandine DIVARET-CHAUVEAU (stagiaire)

3° sous-section :

Docteur Charline BERTHOLD (stagiaire)

4° sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1° sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7° Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19° Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

63° Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET – Madame Rümeyza BASCETIN (stagiaire) - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ – Monsieur Christophe NEMOS – Monsieur Simon TOUPANCE (stagiaire)

69° Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Docteur Cédric BERBE – Docteur Antoine CANTON - Docteur Jean-Charles VAUTHIER

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de

Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A notre Présidente du jury,

Madame la Professeure Cécile RUMEAU, Professeur Universitaire et Praticien Hospitalier en Oto-rhino-laryngologie,

Vous avez accepté de présider notre jury de thèse. Nous en sommes d'autant plus honorés que nous savons vos nombreuses obligations hospitalières et universitaires. Nous vous prions de croire à l'expression de notre profond respect.

A nos Juges,

Monsieur le Professeur Roland JAUSSAUD, Professeur Universitaire et Praticien Hospitalier en Médecine interne,

Nous vous sommes profondément reconnaissants de votre participation à notre jury de thèse et sommes honorés de pouvoir bénéficier de l'apport de vos connaissances. Veuillez recevoir l'expression de notre respectueuse considération.

Monsieur le Professeur Philippe PERRIN, Professeur Universitaire en Physiologie et Praticien Hospitalier en Oto-rhino-laryngologie,

Merci d'avoir accepté, malgré nos péripéties administratives, de participer à notre jury. Je suis honoré de pouvoir bénéficier de votre expérience et de vos connaissances. Je vous prie de croire, en l'assurance de notre plus haute considération.

Madame la Docteure Eva FEIGERLOVA, Maître De Conférences Des Universités et Praticien Hospitalier en Endocrinologie, Diabète Et Maladies Métaboliques,

Merci d'avoir accepté avec tant de promptitude de faire partie de notre jury et de juger ce travail. Veuillez accepter nos plus sincères remerciements.

Madame la Docteure Iulia IOAN, Maître De Conférences Des Universités et Praticien Hospitalier en Pédiatrie,

Merci d'avoir accepté de prendre de votre temps, précieux, afin de participer à notre jury. Veuillez croire en notre plus profond respect.

Madame la Docteure Angelica TIOTIU, Praticien Hospitalier en Pneumologie, Directrice de thèse,

Merci de m'avoir proposé ce sujet passionnant et de m'avoir accompagné dans la réalisation de ce travail. Merci également pour ton soutien et ta disponibilité sans faille. Tu as mon plus profond respect et mon amitié sincère.

Au Professeur Frédéric De Blay, nous vous sommes profondément et sincèrement reconnaissant de nous avoir fait l'honneur de votre enseignement. Merci de nous avoir accompagné et soutenu dans cette année de Master 2, et dans la dure validation de notre mémoire de DES. Veuillez croire en l'assurance de notre plus profond respect.

Au Docteur Bertrand Michy, merci de m'avoir fait reprendre goût à la pneumologie, et d'avoir partagé avec moi ta passion et ton enseignement. Je suis heureux de rejoindre votre équipe.

Au Docteur Pierre Botrus, merci d'avoir fait du service de pneumologie de Thionville ce qu'il est aujourd'hui, et de permettre aux internes de s'y épanouir.

Au Docteur Didier Laugros, merci de m'avoir montré que la médecine pouvait aussi s'exercer en musique.

Au Docteur Sébastien Lefevre, merci pour tout ce que tu m'as apporté et ce que tu m'apporteras encore. Je suis heureux de rejoindre votre équipe. Tu ne me feras jamais courir.

Au Docteur Etienne Beaudouin, c'est un honneur d'apprendre l'allergologie à vos côtés. Soyez assuré de ma plus sincère amitié.

Au Docteure Amélie Vaillant, sans toi l'allergologie aurait été beaucoup moins amusante. Merci.

Au Docteur Jean-Philippe Oster, je vous suis profondément reconnaissant pour votre enseignement et votre bienveillance. Merci de m'avoir accueilli à Colmar.

A l'équipe de Schuman, merci de m'avoir soutenu, et permis de finir ma thèse.

Au Docteur Emanuel Gomez, merci de m'avoir enseigné toutes les subtilités de la maladie respiratoire, car oui, c'est un grand classique. Grâce à vous mes dossiers sont toujours à la bonne date.

A mes parents,

Il est impossible d'écrire et de décrire votre soutien indéfectible. Merci.

A Pouchok,

Je ne suis pas chômeur, mais je suis barbu. J'espère que tu n'es pas trop déçue.

A Mij,

Tes histoires me manquent beaucoup, j'espère m'en souvenir toujours pour les raconter.

A Melo,

Je pense que j'ai correctement fait pousser mon externe. Avec tout mon amour.

A Greg, merci, mon ami. Tu es un des rares sur qui je peux toujours compter.

A Branzer, parce que ma vie est un nanar sans toi.

A Denis et Lilli, j'aimerais vous voir plus souvent, mais sachez que je pense à vous, mes amis.

A Xav, pour nos discussions sur le sens de la vie.

A Ludo et Alex, pour nos soirées incroyables.

A Julien, tu prendrais bien un pti Fuze Tea au forxiga ?

A Puenté et Mehdi, l'échelle sera transmise de génération en génération.

A Néral, pour nos soirée powerchicha.

A Ayoub, bonne année.

A Christophe, ne reprend plus jamais de ballon sur une de mes chaises.

A Gautier, parce qu'on a détruit le DP.

A Benjamin, sans qui mon internat aurait été impossible.

A Amaury, pour une paire de fesse.

A Jérôme, pour avoir mis 40 boules pour ma cagnotte.

A Göran, pour te garder à proximité en cas de procès.

A Saïd, mon co-interne de galère.

A Léa, Mégane et Anouk, parce que vous être trop cool.

A mes meilleurs externes (A Victor, parce que, moi aussi, ce n'est pas ma faute si j'ai une passion pour les Ferrari, A Tom parce que c'est trop rect).

Et à tous les gens que j'ai appréciés mais que j'ai perdus de vue, et à tous ceux que j'ai oubliés, merci.

A mon immortel chat, pour avoir autant travaillé que moi.

Aux quatre fantastiques, pour avoir fait de mon internat ce qu'il fût.

A mes semestres au DP, pour lesquels je n'ai pas d'arguments.

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Table des matières

1. Introduction générale	16
1.1. Définitions	16
1.1.1. Asthme	16
1.1.2. Allergie.....	17
1.2. Epidémiologie.....	18
1.3. Physiopathologie de l’asthme allergique	19
1.4. Diagnostic de l’asthme allergique	21
1.5. Prise en charge de l’asthme	22
2. Article	25
2.1. Abstract.....	25
2.2. Introduction	26
2.3. Méthodes	28
2.3.1. Population de l’étude.....	28
2.3.2. Recueil des données et paramètres analysés	28
2.3.3. Analyses statistiques	30
2.4. Résultats.....	31
2.4.1. Flow chart.....	31
2.4.2. Caractéristiques générales des patients à l’inclusion	31
2.4.3. Caractéristiques cliniques et biologiques de l’asthme allergique.....	33
2.4.4. Comorbidités	36
2.4.5. Caractéristiques cliniques de la rhino-conjonctivite allergique	37
2.4.6. Résultats des tests allergologiques	39
2.4.7. Evolution à 12 mois après prise en charge spécialisée.....	41
2.5. Discussion.....	44
3. Conclusion	50

Abréviations :

ACQ-7 : Asthma Control Questionnaire, 7 questions

CHRU : Centre Hospitalo-Universitaire Régional

CVF : Capacité Vitale Forcée

EAACI : European Academy of Allergy and Clinical Immunology

FcεRI : Récepteurs de haute affinité pour les IgE

G/L : Giga par litre

GINA : Global INitiative for Asthma

IgE : Immunoglobuline E

IL : Interleukine

IMC : Indice de Masse Corporelle

ITS : Immunothérapie spécifique

IU : International Units

LABA : Long-acting β adrenoceptor agonists, β 2-agonistes de longue durée d'action

LAMA : Long-acting muscarinic antagonists, anticholinergiques de longue durée d'action

OR : Odds Ratio

PA : Paquet-Années

PAREO : Score Prurit, Anosmie, Rhinorrhées, Eternuements, Obstruction

PRR : Pattern Recognition Receptors

SAOS : Syndrome d'Apnée Obstructives du Sommeil

TH2 : Réponse immunitaire des lymphocytes auxiliaires de type 2

TLR4 : Toll-like receptors 4

VEMS : Volume Expiratoire Maximal dans la première Seconde

1. Introduction générale

1.1. Définitions

1.1.1. Asthme (1)

Global INitiative for Asthma (**GINA**) est un programme international partenaire de l'Organisation Mondiale de la Santé regroupant professionnels de santé et pouvoirs publics. Ce programme a pour but la caractérisation de l'asthme, la baisse de sa prévalence et de sa morbidité, notamment grâce à l'édition et à la diffusion de recommandations de prise en charge unifiées à destination des professionnels de santé. GINA actualise chaque année les recommandations actualisées concernant le diagnostic et la prise en charge de l'asthme.

Selon GINA, l'**asthme** est une pathologie inflammatoire chronique des voies aériennes inférieures définie par l'association de symptômes cliniques (dyspnée, respiration sifflante, toux, oppression thoracique) variables en intensité et dans le temps et d'une hyperréactivité bronchique chronique qui peut se traduire sur le plan fonctionnel respiratoire par un trouble ventilatoire obstructif réversible lors d'un traitement (ex. bronchodilatateur de type bêta-2-agoniste).

Selon différentes caractéristiques identifiées par analyse de clustering, plusieurs **phénotypes d'asthme** sont décrits : asthme allergique précoce, asthme à éosinophile, asthme induit par l'aspirine, asthme associé au tabagisme, asthme associé à l'obésité et asthme tardif. Ces phénotypes sont corrélés à des **endotypes**, correspondant à un sous type d'asthme caractérisé par un mécanisme physiopathologique spécifique (2).

L'asthme allergique précoce correspond à un phénotype spécifique d'asthme dont les symptômes sont induits par un, ou plusieurs, allergènes. L'asthme allergique se développe dans la plupart des cas dans un contexte d'atopie. Ces allergènes peuvent être, comme dans la majorité des cas, des pneumallergènes, mais aussi, beaucoup plus rarement, des trophallergènes (3,4).

L'asthme sévère correspond à un asthme restant mal contrôlé malgré un traitement bien conduit de stade GINA 4 ou 5 ou s'aggravant lorsque la pression thérapeutique est diminuée (5).

1.1.2. Allergie

Selon l'EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), une *allergie*, est un « trouble causé par une réaction anormale à une substance inoffensive appelée allergène ». *L'allergène* est un antigène de l'environnement habituellement non pathogène, mais qui peut provoquer une réaction anormale du système immunitaire chez un individu prédisposé, dit *sensibilisé*. L'allergie met en jeu certains mécanismes *d'hypersensibilité*, c'est-à-dire liés à une activation excessive du système immunitaire, et regroupés en fonction du mécanisme physiopathologique dans la classification de Gell and Coombs (6).

On distingue classiquement deux types d'hypersensibilité menant à des manifestations allergiques, l'hypersensibilité immédiate et l'hypersensibilité retardée (6) :

L'hypersensibilité immédiate (type I de Gell and Coombs) est médiée par les mastocytes et peut être *IgE-dépendantes* (anaphylactique) comme dans l'anaphylaxie, l'urticaire, l'asthme ou la rhinite allergique, ou bien *indépendantes des IgE* (réaction non immunologique ou anaphylactoïde) comme dans certaines réactions aux produits de contraste iodés.

L'hypersensibilité retardée (Type IV de Gell and Coombs) est liée soit à l'activation des macrophages par un microenvironnement cytokinique proinflammatoire Th1, comme dans la dermatite de contact, soit à une inflammation éosinophile médiée par un microenvironnement cytokinique Th2, comme dans l'exanthème maculopapuleux ou le DRESS. Certaines hypersensibilités retardées peuvent également être provoquées par une activation directe de cellules T cytotoxiques, comme dans la nécrolyse épidermique toxique.

L'atopie correspond à une prédisposition à développer des allergies envers les allergènes courants. La présence d'une atopie personnelle multiplierait par 5,1 le risque de développer un asthme (7). La présence d'un antécédent d'atopie familiale entraîne également un risque de développer un asthme multiplié par 1,9 à 4 (8). L'étiologie de l'atopie est multifactorielle. Elle implique des causes génétiques, telles que les polymorphismes de la région chromosomique 17q21, ou environnementales, telles que le tabagisme ou les expositions professionnelles (9).

Les manifestations les plus fréquentes d'allergie respiratoire sont l'asthme allergique et la rhinite allergique. Dans l'asthme allergique, l'exposition à un, ou des pneumallergènes envers lesquels le patient est sensibilisé, c'est-à-dire pour lesquels des IgE spécifiques ont été

produites, entraîne des poussées répétées de bronchospasmes et d'obstruction des voies respiratoires par dégranulation mastocytaire.

La rhinite allergique, qui accompagne souvent l'asthme allergique, est une inflammation locale de la muqueuse nasale induite par un, ou plusieurs, allergènes. Les symptômes habituellement décrits sont les éternuements en salve, la rhinorrhée séreuse, l'obstruction nasale, le prurit nasal, du palais et de la gorge. Dans 60 à 70% des cas, la rhinite allergique est associée à une *conjonctivite allergique*. Classiquement, la rhinite peut être *saisonnière*, se manifestant périodiquement, notamment lors d'une allergie aux pollens, qui ne se manifeste qu'en période de pollinisation, ou *perannuelle*, se manifestant tout au long de l'année sans variation des symptômes (10,11).

1.2. Epidémiologie

L'asthme est une pathologie fréquente, dont la prévalence, estimée à 300 millions d'individus dans le monde, est en constante augmentation depuis 50 ans. Longtemps considéré comme affectant uniquement les pays industrialisés, l'asthme affecte depuis peu des pays en voie de développement (1).

En France, la prévalence estimée de l'asthme est de 6.7% de la population âgée de 6 ans ou plus, soit 3,8 millions de personnes, avec un coût annuel estimé à 631€ par patient et par an (12). La loi du 9 août 2004 a, par ailleurs, retenu l'asthme comme une priorité nationale avec la création du « Plan Asthme ».

Un mécanisme allergique est souvent impliqué dans la physiopathologie de l'asthme. Ainsi, l'asthme allergique pourrait concerner jusqu'à 75% des patients asthmatiques adultes, et donc en France environ 3 millions de français (13). La prévalence exacte de l'asthme allergique n'est, néanmoins, pas connue.

La rhinite est une des complications la plus fréquente de l'asthme. Elle complique environ 80% des asthmes, et environ 30% des patients présentant une rhinite ont un asthme associé (10,11,14).

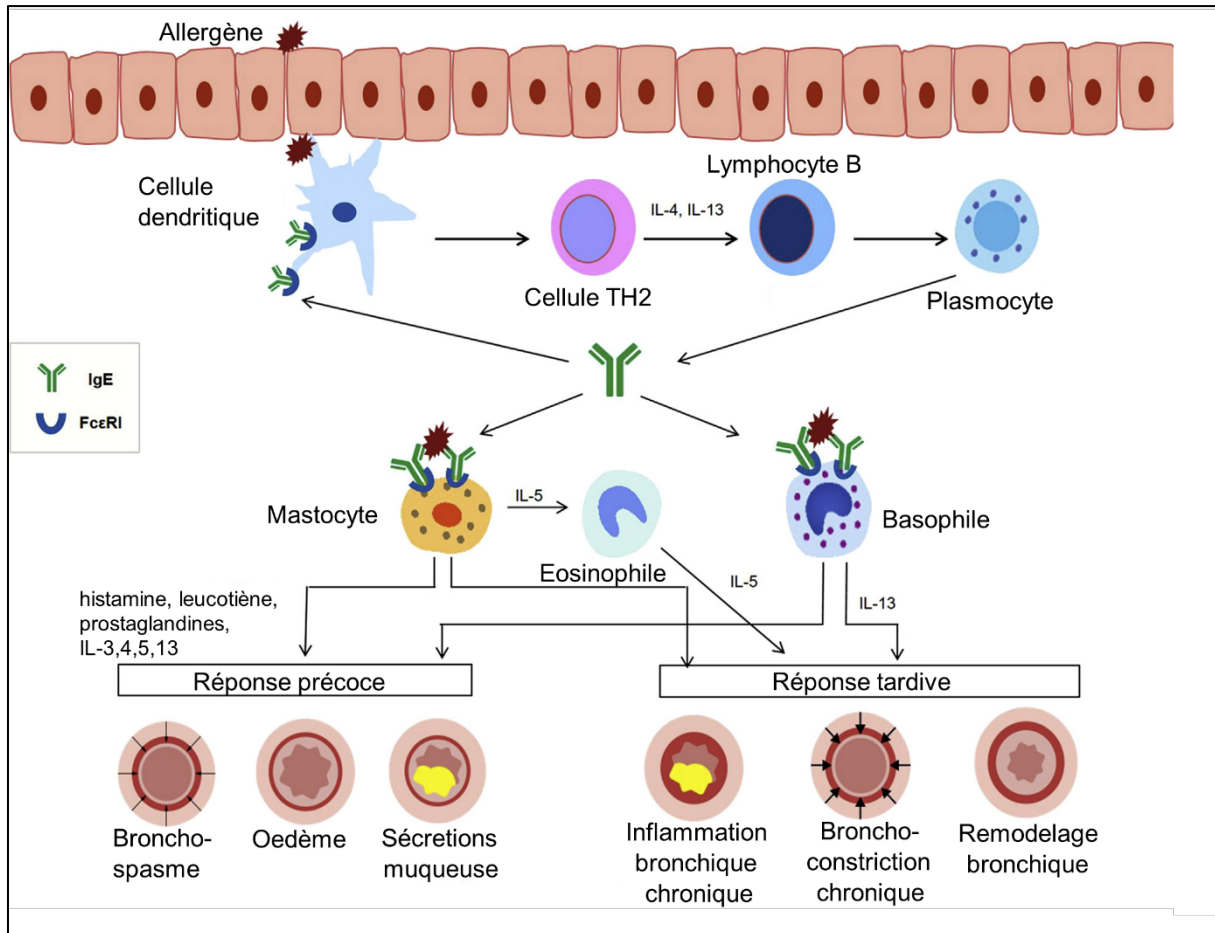
1.3. Physiopathologie de l'asthme allergique

La physiopathologie de l'asthme est complexe et dépend de son endotype. L'asthme allergique, sous sa forme archétypale appelée « early-onset allergic asthma », correspond à un endotype nommé « Th2-High » (2,3,15) :

- Les cellules dendritiques présentes au sein de l'épithélium bronchique capturent un pneumallergène, puis le présentent à un lymphocyte T naïf.
- Les cellules épithéliales bronchiques possèdent, à leur surface et dans leur cytosol, de nombreux « Pattern Recognition Receptors » (PRRs) détectant des signaux de danger. Dans le cadre de l'asthme, le PRR nommé TLR4 (toll-like receptors 4) joue un rôle majeur en détectant certains allergènes comme les acariens (via les allergènes moléculaires, Der p 2 et Der p 7) ou les phanères de chat (via Fel d1) (16).
- L'activation du TLR4 entraîne la génération d'un microenvironnement cytokinique par les cellules épithéliales bronchiques qui polarise le lymphocyte T naïf en lymphocyte T_H2 qui produit de l'interleukine (IL) 4, 5 et 13, permettant notamment la production d'immunoglobulines E (IgE) spécifiques de l'allergène par les lymphocytes B (2).
- Les IgE spécifiques se fixent aux FcεRI (récepteurs de haute affinité pour les IgE), présents notamment sur les basophiles et les mastocytes (3). Cette étape est appelée sensibilisation allergique.
- Lors d'une nouvelle exposition à l'allergène, sa reconnaissance par les IgE spécifiques fixés aux FcεRI entraîne rapidement la dégranulation des mastocytes et des basophiles, permettant le relargage de nombreux composants proinflammatoires, tels que l'histamine, la tryptase ou les leucotriènes. Ces substances entraînent une vasodilatation favorisant l'homing des cellules immunitaires, une bronchoconstriction et un œdème bronchique. Ce phénomène est appelé réponse immédiate.
- Dans un second temps, le microenvironnement cytokinique induit un chimiotactisme puis un homing au sein du parenchyme pulmonaire des éosinophiles, des basophiles, des lymphocytes T et des macrophages. Leur activation entraîne la libération de nouvelles cytokines (ex. Il-5, 13), de protéases, qui induisent des lésions tissulaires, de produits du métabolisme de l'acide arachidonique, telles que les prostaglandines qui entraînent une vasodilatation, et les leucotriènes, qui stimulent la contraction prolongée des muscles lisses. Ces mécanismes induisent une inflammation locale chronique, une

métaplasie des cellules caliciformes productrices de mucus, une hyperréactivité bronchique, et un remodelage bronchique (2,17). Ce phénomène est appelé réponse retardée (*Illustration 1*).

Illustration 1 : Mécanismes immunologiques de l'asthme allergique (3)



De manière similaire, la réaction d'hypersensibilité immédiate est à l'origine de la symptomatologie de la rhinite allergique. L'exposition aux allergènes inhalés, comme les protéines du pollen de graminées entraîne chez les sujets atopiques une dégranulation mastocytaire au niveau de la muqueuse nasale avec la libération de l'histamine et les cellules Th2 produisent l'IL-13 induisant une hypersécrétion de mucus (18).

1.4. Diagnostic de l'asthme allergique

Le diagnostic d'asthme allergique est affirmé par la présence simultanée d'un asthme, d'une sensibilisation à un allergène, et d'une corrélation entre le déclenchement de l'asthme et l'exposition allergénique (19).

Le diagnostic d'asthme est retenu sur les arguments suivants (1) :

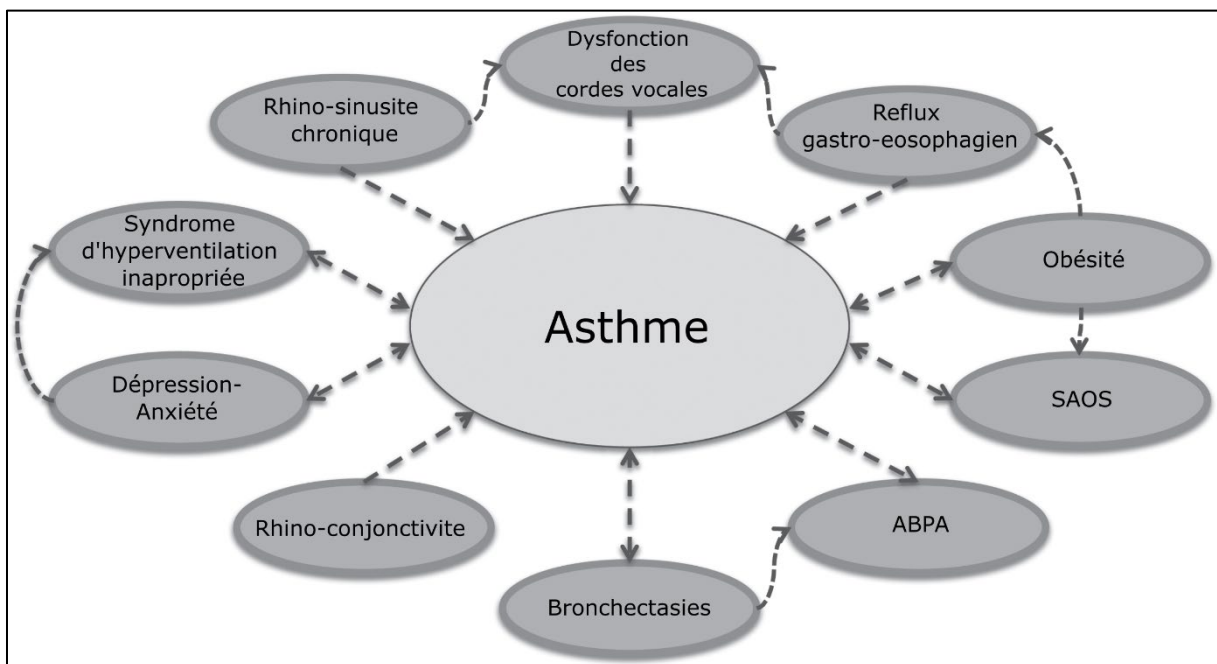
- La présence de symptômes cliniques évocateurs évoluant de façon paroxystique : dyspnée, respiration sifflante, toux ou oppression thoracique.
- La présence d'une hyperréactivité bronchique prouvée aux explorations fonctionnelles respiratoires par la présence :
 - Soit d'un trouble ventilatoire obstructif, défini comme un rapport VEMS/CVF (Volume Expiratoire Maximal dans la première Seconde / Capacité Vitale Forcée) inférieur à 70%, significativement réversible après la prise du traitement avec une augmentation du VEMS de plus de 12% et 200 ml.
 - Soit d'un test de provocation bronchique positif avec chute de 20% du VEMS à la suite de l'administration de la Méthacholine 1% OU un test d'hyperventilation isocapnique positif.

Afin de caractériser l'asthme comme allergique, une batterie de pneumallergènes standardisée doit être utilisée pour la réalisation des prick-tests selon les recommandations européennes en vigueur (20). Notre batterie comprenait des extraits standardisés des allergènes suivants : acariens domestiques (*Dermatophagoides pteronyssinus et farinae*), blatte (*Blattella germanica*), pollens de graminées, oléacées (*Olea europaea*), bouleaux (*Betula verrucosa*), herbacées, armoise (*Artemisia vulgaris*), platanes (*Platanus acerifolia*), moisissures (*Alternaria alternata Aspergillus fumigatus*), phanères de chien (*Canis familiaris*) et de chat (*Felis domesticus*). Un test est positif si la taille de la papule est supérieure ou égale à 3 mm, ou supérieure ou égale à la moitié du témoin positif (histamine) (20). Le terme de monosensibilisation est utilisé en pratique pour les patients ayant un seul prick-test positif et celui de polysensibilisation pour ceux ayant plusieurs réactions positives (3).

La recherche des biomarqueurs de l'inflammation TH₂, tels que le taux sanguin d'éosinophiles ou les Immunoglobulines E (IgE) totales peut être indiquée, notamment en cas d'asthme sévère afin d'évaluer les possibilités de traitement par biothérapie (21).

Une fois le diagnostic d'asthme allergique affirmé, un bilan systématique, comprenant au minimum un interrogatoire rigoureux, doit être réalisé à la recherche des comorbidités associées à l'asthme et au terrain atopique (1). Certaines comorbidités sont plus spécifiquement associées au phénotype « asthme allergique précoce » : rhinite/rhino-conjonctivite allergique, la kérato-conjonctivite vernale, la dermatite atopique, les allergies alimentaires, l'aspergillose bronchopulmonaire allergique, et la polypose naso-sinusienne (3). D'autres comorbidités comme le syndrome d'hyperventilation inappropriée, la dysfonction des cordes vocales, les troubles psychologiques de type anxiété-dépression, l'obésité, le syndrome d'apnée obstructives du sommeil (SAOS), le reflux gastroœsophagien et les bronchectasies font partie du bilan standard de l'asthme (*Illustration 2*) (10).

Illustration 2 : Comorbidités de l'asthme (10)



1.5. Prise en charge de l'asthme

La prise en charge de l'asthme allergique, ainsi que ses caractéristiques cliniques varient en fonction de sa sévérité, classifiée en *stades ou paliers GINA*, s'étendant de GINA 1 à GINA 5. Chaque stade GINA correspond à un niveau de pression thérapeutique nécessaire pour contrôler les symptômes du patient (1).

Pour tous les paliers, l'éviction de l'exposition allergénique, la prise en charge des comorbidités et l'arrêt des facteurs favorisants (exposition professionnelles, tabagisme, etc.) sont essentiels (1,10).

Quel que soit le stade, le traitement de fond de l'asthme comporte un corticostéroïde inhalé dont la dose peut être faible, moyenne ou forte, et s'évalue en équivalent prednisone. Peut s'y associer la prise de β 2-agonistes de longue durée d'action (LABA : Long-acting β adrenoceptor agonists) ou d'anticholinergiques de longue durée d'action (LAMA : Long-acting muscarinic antagonists).

Lorsque l'asthme est sévère et associé à une rhinite, un antagoniste des récepteurs des leucotriènes (Montélukast) peut être utilisé.

Les macrolides à visée anti-inflammatoire au long cours peuvent également être utilisés en cas de persistance d'exacerbation malgré un traitement inhalé maximal.

En cas de persistance d'un asthme non contrôlé malgré un traitement maximal, une biothérapie peut être initiée. Elle peut être anti-IgE (omalizumab), ou dirigée contre l'Il-5 (mepolizumab, reslizumab), le récepteur de l'Il-5 (benralizumab) ou le récepteur commun de l'Il-4 et Il-13 (dupilumab) pour le contrôle de leur asthme sévère allergique (1).

La prise en charge de la rhinite allergique passe, en premier lieu, au même titre que pour l'asthme, par la prise en charge des facteurs favorisants et notamment l'éviction allergénique. Lorsque celle-ci est impossible, l'adjonction d'un antihistaminique oral est recommandé dans les formes légères à modérées de rhinite (11). L'adjonction d'un corticostéroïde nasal est recommandée dans les formes modérées à sévères.

L'efficacité des traitements est évaluée par quantification des symptômes (11). Pour ce faire, le score PAREO (Prurit, Anosmie, Rhinorrhées, Eternuements, Obstruction) peut être utilisé (22). Il comprend 5 items (Prurit nasal, Anosmie, Rhinorrhée, Eternuements, Obstruction nasale), avec 3 modalités de réponses par item (Non (0), Léger (1), Modéré à sévère (2)). Le score s'étend de 0 (absence de symptômes) à 10 (symptômes sévères).

L'immunothérapie spécifique allergénique, qui a pour but d'induire une tolérance immunologique vis-à-vis d'un allergène spécifique par l'exposition à des doses croissantes d'allergène, peut également être proposée dans l'asthme et la rhinite allergique lorsqu'un allergène est identifié et qu'une forme galénique est disponible pour l'allergène (1,23). En France, l'immunothérapie sublinguale (SLIT : Sublingual Immunotherapy) est la plus utilisée. L'immunothérapie sublinguale a montré un bénéfice sur la sévérité de l'asthme dans une

métanalyse prenant en compte 1706 patients (24). Dans la rhinite, l'immunothérapie sublinguale a également prouvé son efficacité dans une large métanalyse (2333 SLIT, 2256 placebos) concernant les symptômes de rhinite et la réduction de l'usage des traitements (25).

2. Article

2.1. Abstract

Introduction : L'asthme allergique peut avoir des caractéristiques cliniques différentes d'une région à l'autre étant influencé par la localisation géographique, le climat, la pollution atmosphérique et l'exposition allergénique.

Objectif principal : Analyser les caractéristiques de l'asthme allergique chez les patients suivis dans le Département de Pneumologie du CHRU de Nancy.

Objectif secondaire : Evaluer l'impact de la prise en charge spécialisée pneumo-allergologique sur l'évolution à 12 mois de la pathologie allergique respiratoire.

Méthode : Une étude observationnelle rétrospective a été réalisée en incluant des patients asthmatiques adultes ayant une sensibilisation à au moins un pneumallergène entre le 1 janvier 2016 et le 31 décembre 2018. Les paramètres étudiés étaient la symptomatologie, le score de contrôle de l'asthme ACQ-7 (Asthma Control Questionnaire) et de la rhinite PAREO (prurit, anosmie, rhinorrhée, éternuements, obstruction nasale), la fonction respiratoire, le bilan allergologique et biologique, la pression thérapeutique, l'intervention du spécialiste et le nombre d'exacerbations par an.

Résultats : Cent-quinze patients ont été inclus, avec l'âge moyen de 42 ± 16 ans, une prédominance de femmes (63%) et non-fumeurs (70%). Quarante-vingt-un pour cent avaient des antécédents atopiques personnels. L'asthme débutait à l'âge de 19 ± 18 ans, nécessitait une pression thérapeutique assez importante (palier thérapeutique 4/5 dans 62% des cas) pour un score ACQ-7 de $1,3 \pm 1,3$. Les symptômes prédominants étaient la dyspnée (74%) et la toux (70%). La plus fréquente comorbidité était la rhinite allergique (83%). Les symptômes ORL principaux étaient la rhinorrhée (67%) et l'obstruction nasale (54%). Les sensibilisations le plus souvent identifiées étaient envers les acariens domestiques (49%) les phanères de chat (43%) et les pollens de graminées (43%). Le bilan à 12 mois de prise en charge spécialisée retrouvait une amélioration significative de la symptomatologie respiratoire, du score ACQ-7 ($0,8 \pm 0,9$) vs $1,3 \pm 1,3$, $p=0,007$), du score PAREO ($0,8 \pm 1,5$ vs $3,6 \pm 2,3$), $p<0,001$), et du volume expiratoire maximal dans la première seconde ($86,2 \pm 21,9\%$ vs $81,3 \pm 20,8\%$, $p=0,002$). Les patients présentaient moins d'une exacerbation par an ($0,6 \pm 0,9$).

Conclusion : Notre travail a permis d'établir le profil de sensibilisation aux pneumallergènes, les caractéristiques cliniques, biologiques, et fonctionnelles respiratoires des patients

asthmatiques allergiques du CHRU de Nancy comme reflet de la population de la région Lorraine, et démontre l'intérêt majeur d'une prise en charge spécialisée en pneumo-allergologie dans l'asthme allergique.

2.2. Introduction

L'asthme est une pathologie inflammatoire chronique des voies aériennes inférieures définie par la présence de symptômes cliniques de type dyspnée, respiration sifflante, toux, oppression thoracique, associés à une hyperréactivité bronchique (1). C'est une maladie très hétérogène et plusieurs phénotypes cliniques ont été identifiés depuis déjà plusieurs années (asthme allergique, hyperéosinophile, du sujet obèse ou âgé etc.).

Le phénotype clinique le plus connu appelé « asthme allergique précoce », ou, en anglais « early-onset allergic asthma » est aussi le plus fréquent, concernant jusqu'à 75% des patients asthmatique adultes (13). Sa prévalence est en constante augmentation depuis les années '90, (+28% de 1996 à 2016) (26). En France, en 2018, la prévalence de l'asthme dans la population adulte était de 6,4% (27). L'asthme allergique précoce pourrait donc toucher plus de 3 millions de français.

La physiopathologie de l'asthme est complexe et dépend de son endotype (le mécanisme impliqué dans sa pathogénèse). L'asthme allergique fait partie du phénotype inflammatoire nommé « T_H2-High » étant donné le rôle très important joué par les cellules T-helper-2 (T_H2) et leur concentration importante dans les prélèvements histologiques (2,15). Succinctement, les cellules dendritiques présentes au sein de l'épithélium bronchique capturent un pneumallergène, puis le présentent à un lymphocyte T naïf qui se polarise en T_H2. L'activation du lymphocyte T_H2 produit de l'interleukine (IL) 4 et 13, induisant la production d'immunoglobulines E (IgE) spécifiques par les lymphocytes B transformés en plasmocytes (2). Les IgE spécifiques se fixent aux FcεRI (récepteurs de haute affinité pour les IgE), présents notamment sur les basophiles et les mastocytes (3). L'exposition répétée à l'allergène induit dégranulation des mastocytes par la reconnaissance spécifique de l'allergène par les IgE fixés aux FcεRI, permettant la libération d'histamine, de tryptase, de leucotriènes, et de prostaglandines D₂. (2,3,17). Ces substances entraînent, en quelques minutes, une vasodilatation, une bronchoconstriction et un œdème bronchique (réaction allergique immédiate). En même temps, par la production des cytokines comme l'IL-4, -5 et -13, d'autres

cellules inflammatoires, notamment les éosinophiles sont recrutées dans le parenchyme pulmonaire et activées, induisant une inflammation locale tardive. Celle-ci est responsable de l'inflammation chronique présente dans les voies aériennes inférieures dans l'asthme, de la métaplasie des cellules caliciformes productrices de mucus, de l'hyperréactivité et du remodelage bronchique (2,3,17).

L'asthme allergique s'associe fréquemment à d'autres pathologies allergiques. La rhinite allergique complique 80% des asthmes allergiques et se manifeste par une association de symptômes de sévérités variables en lien avec l'exposition allergénique (prurit nasal, obstruction nasale, anosmie, rhinorrhées, éternuements). La conjonctivite allergique, se manifestant, au même titre que la rhinite allergique, par une inflammation locale oculaire (prurit, démangeaisons, larmoiements, érythème) après l'exposition allergénique, complique environ 20 à 40% des asthmes de l'adulte (3). Ces deux pathologies sont fréquemment retrouvées associées chez un même patient sous forme de rhino-conjonctivite allergique (23,28).

Des études précédentes ont bien démontré que l'exposition allergénique (notamment aux acariens domestiques, ou aux pollens) augmente le risque d'apparition de l'asthme (29). Les saisons et le climat, induisant des variations des expositions allergéniques jouent également un rôle dans la sévérité de l'asthme et l'apparition des exacerbations d'asthme (30,31)

Cette interaction entre l'environnement et le développement de l'asthme entraîne une variabilité géographique des caractéristiques de l'asthme (32). Des études ciblées, permettant d'évaluer les spécificités cliniques et le profil de sensibilisation aux pneumallergènes de l'asthme allergique dans les différentes régions françaises, représentent donc une nécessité afin de pouvoir appliquer une médecine personnalisée dans ce domaine.

Plusieurs études de grandes ampleurs, françaises, telle que l'étude EGEA (33), qui avait pour but d'évaluer l'impact des facteurs génétiques et environnementaux sur l'asthme et l'atopie, ou européenne, telle que l'étude GA²LEN (32,34), qui avait comme objectif d'évaluer l'influence du climat et de la sensibilisation allergénique sur l'asthme n'incluaient pas de villes du Grand Est dans leurs analyses.

L'objectif principal de cette étude était d'analyser les caractéristiques cliniques, biologiques, fonctionnelles respiratoires et le profil de sensibilisation aux pneumallergènes courants des patients ayant un asthme allergique pris en charge dans le Département de Pneumologie du

CHRU de Nancy. L'objectif secondaire était d'évaluer l'impact de la prise en charge spécialisée pneumo-allergologique sur l'évolution à 12 mois de la pathologie allergique respiratoire.

2.3. Méthodes

2.3.1. Population de l'étude

Une étude observationnelle rétrospective a été réalisée sur les patients suivis dans le Département de Pneumologie du CHRU de Nancy sur une période s'étendant du 1 janvier 2016 au 31 décembre 2018.

Les critères d'inclusion étaient : âge de plus de 18 ans, un diagnostic d'asthme selon les critères GINA (1) (histoire clinique compatible ET réversibilité significative d'un trouble ventilatoire obstructif aux épreuves fonctionnelles respiratoires OU test de provocation à la méthacholine positif OU test d'hyperventilation isocapnique positif), une sensibilisation pour au moins un des pneumallergènes testés par des « skin prick-tests », suivi pour au moins 12 mois. Les patients dont la durée de suivi après inclusion était ≤ 6 mois étaient considérés comme perdus de vue et exclus des analyses concernant l'objectif secondaire.

La date d'inclusion était fixée à la date de réalisation des tests cutanés.

Les tests cutanés allergologiques par « skin prick-tests » étaient réalisés pour tous les patients inclus dans l'étude selon les recommandations européennes en vigueur (20). Les critères de positivité d'un test étaient la taille de la papule supérieure ou égale à 3 mm, ou supérieure ou égale à la moitié du témoin positif. Les patients ayant un seul skin-prick test positif étaient nommés monosensibilisés et ceux ayant plusieurs réaction positives polysensibilisés (3).

L'étude a été déclarée auprès de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) du CHRU de Nancy et inscrite au registre des études internes. Les patients inclus ont exprimé leur non-opposition à l'utilisation de leurs données de santé dans le cadre de la recherche.

2.3.2. Recueil des données et paramètres analysés

L'ensemble des données collectées était extrait à partir du dossier patient informatisé (DxCare). Les dossiers de tous les patients suivis dans le Département de Pneumologie du CHRU de Nancy et ayant réalisé des tests cutanés allergologiques durant la période d'inclusion étaient screenés manuellement, afin de vérifier la concordance avec les critères d'inclusions. Les données étaient recueillies à partir d'une consultation ou hospitalisation de jour réalisée à la

date d'inclusion \pm 1 mois. A défaut de consultation associée aux tests allergéniques, les patients étaient exclus.

Nous avons recueilli des paramètres généraux : l'âge, le sexe, l'IMC (Indice de Masse Corporelle), les expositions professionnelles et à des toxiques, les antécédents personnels et familiaux d'atopie et d'asthme et les résultats des tests cutanés allergologiques.

Pour caractériser l'asthme, nous avons recueilli l'âge de début de la symptomatologie, la durée de l'évolution de la maladie, le stade GINA 2020 (1), le score validé de contrôle de l'asthme ACQ-7 (Asthma Control Questionnaire 7) (35), les biomarqueurs d'inflammation Th2 (taux d'éosinophiles sanguin, le taux sérique d'IgE totales (21), les traitements de fond instaurés à la première consultation, les comorbidités les plus fréquentes (10) (Syndrome d'Apnée Obstructive du sommeil - SAOS, obésité, reflux gastroœsophagien, polypose naso-sinusienne, syndrome d'hyperventilation inappropriée, dysfonction des cordes vocales) et les paramètres fonctionnels respiratoires (Volume Maximal Expiré en 1 Seconde - VEMS, Capacité Vitale Forcée - CVF, rapport VEMS/CVF). L'ACQ-7 (Asthma Control Questionnaire) est un questionnaire validé à 7 questions permettant l'évaluation du contrôle de l'asthme. Un score $\leq 1,5$ est en faveur d'un asthme contrôlé et un score $> 1,5$, d'un asthme non contrôlé (35).

Pour caractériser la rhinite allergique (36), nous avons recueilli la présence des symptômes et leur sévérité par le score PAREO (prurit, anosmie, rhinorrhée, éternuements, obstruction nasale), la périodicité (saisonnière / perannuelle) et s'il y était associée une conjonctivite allergique (présence des symptômes : prurit oculaire, larmoiements). Le score PAREO (Prurit, Anosmie, Rhinorrhées, Eternuements, Obstruction) (22) est un score d'évaluation de la sévérité des symptômes de rhinite comprenant 5 items (Prurit nasal, Anosmie, Rhinorrhée, Eternuements, Obstruction nasale), avec 3 modalités de réponses par item (Non (0), Léger (1), Modéré à sévère (2)). Le score s'étend de 0 (absence de symptômes), à 10 (symptômes sévères). Une évaluation de l'intervention du pneumo-allergologue par le programme personnalisé de soins, impliquant l'éducation du patient pour éviter et réduire l'exposition aux pneumallergènes et une prise en charge thérapeutique adaptée, a été faite à 12 mois. Les paramètres étudiés à ce moment-là étaient : le nombre d'exacerbations modérées / sévères nécessitant une corticothérapie par voie systémique pour au moins 3 jours ou une hospitalisation, les symptômes d'asthme et rhinite, le score ACQ-7, le score PAREO et la fonction respiratoire.

2.3.3. Analyses statistiques

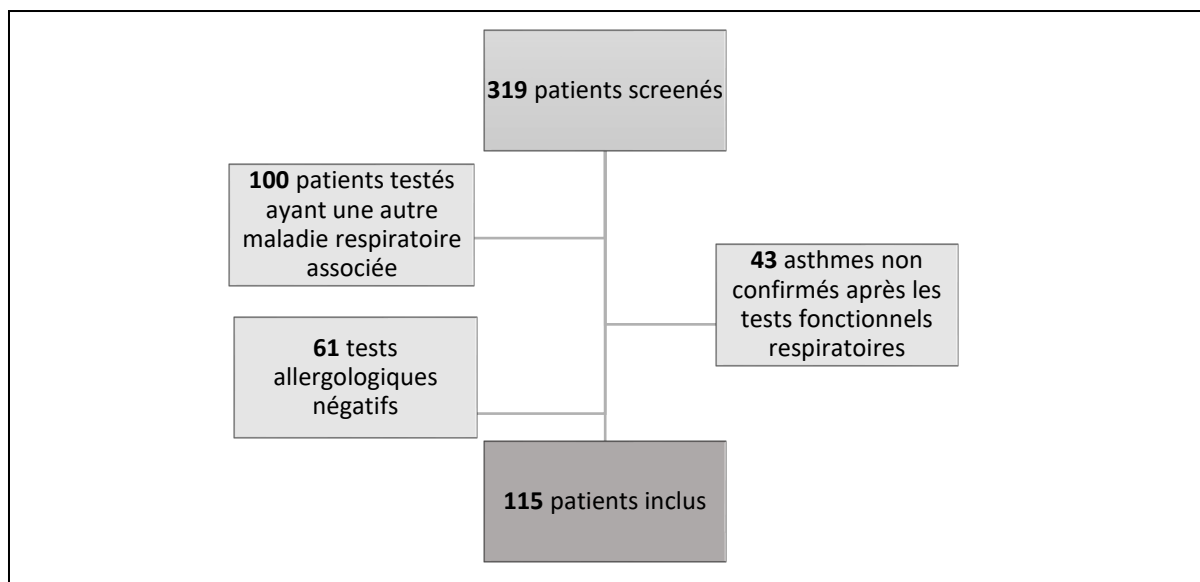
L'ensemble des analyses statistiques étaient effectuées dans le logiciel XLSTAT (Addinsoft (2020). XLSTAT statistical and data analysis solution. New York. USA. <https://www.xlstat.com>). Les résultats étaient présentés sous forme d'effectif et de fréquence en % pour les données qualitatives, et sous forme moyenne (\pm écart type) pour les données quantitatives. Pour chaque analyse, le nombre de données manquantes était indiqué. Des analyses exploratoires étaient réalisées concernant l'évolution des caractéristiques cliniques et fonctionnelles respiratoires à 12 mois de suivi. L'évolution des données quantitatives était comparée par un test t bilatéral pour deux échantillons appariés. L'évolution des données qualitatives était comparée par le test bilatéral de McNemar. L'analyse comparative des caractéristiques des populations ayant reçu une intervention thérapeutique et celle n'en ayant pas reçu était effectuée en utilisant la comparaison multiple de Tukey après modélisation par ANOVA, et le test du Khi², respectivement pour les variables quantitatives et qualitatives. L'impact de la prise en charge thérapeutique sur l'évolution du VEMS, du score ACQ, et du score PAREO était modélisé par ANOVA pour échantillons appariés puis comparé par la méthode de Tukey. Les données manquantes étaient soit regroupées dans une modalité spécifique (données qualitatives), soit estimées par la moyenne (données quantitatives).

2.4. Résultats

2.4.1. Flow chart

Trois cent dix-neuf patients avaient été adressés dans le Département de Pneumologie du CHRU de Nancy pour une suspicion d'asthme allergique du 1 janvier 2016 au 31 décembre 2018. Parmi eux, 100 patients ont été exclus car ils avaient une autre maladie respiratoire associée (ex. bronchopneumopathie chronique obstructive, bronchiectasies, mucoviscidose) et 43 patients car le diagnostic d'asthme n'avait pas pu être confirmé par les examens complémentaires réalisés. Les résultats des tests cutanés allergologiques étaient négatifs pour 61 patients, qui ont été également exclus. Finalement, 115 patients correspondaient aux critères d'inclusions et sont restés dans l'étude (*Figure 1*).

Figure 1 : Flow chart



2.4.2. Caractéristiques générales des patients à l'inclusion

La population étudiée avait un âge moyen de 41,6 ($\pm 16,4$) ans et était constituée d'une prédominance de femmes, qui totalisaient 63% de la population. L'IMC moyen était de 26,6 ($\pm 6,5$) kg/m² en faveur d'un surpoids. Concernant le tabagisme, la majorité des patients était non-fumeur (70%), 15% ex-fumeurs avec une durée de sevrage supérieure à 10 ans et 15% fumeurs actifs. L'intoxication tabagique moyenne était de 12,1 ($\pm 8,9$) PA (Paquet-Année).

Quatorze patients (12% de l'effectif) présentaient une exposition professionnelle significative à des toxiques ou irritants respiratoires (produits de coiffure, amiante, vapeurs de soudure etc.) Selon l'interrogatoire, une atopie familiale était présente dans 43% des cas et 36% des patients présentaient un antécédent d'asthme familial. Concernant les antécédents allergiques personnels, 81% des patients disaient présenter des manifestations cliniques en rapport avec une atopie. Quatre-vingts pour cent des patients présentaient des manifestations d'asthme, 77% des cas une rhino-conjonctivite allergique et 17% des patients présentaient un antécédent de dermatite atopique.

Les allergies alimentaires et médicamenteuses étaient déclarées chacune par 9% des patients. Selon l'interrogatoire, 63% des patients avaient une ou plusieurs allergies et 27% des patients avaient déjà bénéficié d'au moins une immunothérapie spécifique allergénique précédemment. Les caractéristiques générales des patients sont résumées dans le *Tableau 1*.

Tableau 1 : Caractéristiques générales des 115 patients à l'inclusion

	Paramètres	Valeur
CARACTERISTIQUES GENERALES ET EXPOSITIONS	Age à l'inclusion	41,6 (±16,4)
	Sexe F/H	73 /42
	IMC (kg/m2)	26,6 (±6,5)
	Intoxication tabagique n(%)	
	Non	81 (70%)
	Oui	17 (15%)
	Sevré	17 (15%)
	Intensité du tabagisme (PA)	12,1 (±8,9)
	Durée de sevrage (ans)	12,5 (±10)
	Expositions Professionnelles n(%)	14 (12%)
ANTECEDENTS FAMILIAUX	Atopie familiale n(%)	50 (43%)
	Asthme familial n(%)	41 (36%)
ANTECEDENTS PERSONNELS	Atopie personnelle n(%)	93 (81%)
	Dermatite atopique n(%)	20 (17%)
	Rhino-conjonctivite allergique n(%)	88 (77%)
	Asthme n(%)	92 (80%)
	Antécédents allergique n(%) (≥1 allergie connue)	73 (63%)
	Antécédent d'ITS n(%)	31 (27%)

Les résultats qualitatifs sont présentés sous forme effectif (fréquence en %). Les résultats quantitatifs sous forme moyenne (±écart type) ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; VEMS : Volume Maximum Expiré en 1 Seconde ; CVF : Capacité Vitale Forcée, ITS : immunothérapie spécifique allergénique.

2.4.3. Caractéristiques cliniques et biologiques de l'asthme allergique

Dans notre population, les symptômes d'asthme débutaient à l'âge de 19,3 (±18,1) ans. Étonnement, malgré le jeune âge de début de la maladie asthmatique, la consultation auprès d'un spécialiste pneumo-allergologue était réalisée 21 (±17,5) ans après. Trente-cinq pour cent des patients étaient adressés en consultation spécialisée d'asthme à la suite d'une exacerbation ayant entraîné une hospitalisation au CHRU.

Les symptômes respiratoires prédominants étaient la dyspnée (74% des patients) et la toux (70% des patients), suivis par la respiration sifflante (40% des patients) et l'oppression

thoracique (27% des patients). Seuls 7% des patients se disaient asymptomatiques lors de la consultation.

En moyenne, on retrouvait un score de contrôle de l'asthme ACQ-7 à 1,33 ($\pm 1,28$). Selon ce score, et pour les patients dont les données étaient disponibles, 58 patients (80 %) présentaient un asthme contrôlé, et 32 patients (20 %) un asthme non contrôlé.

Les biomarqueurs inflammatoires de l'asthme étaient évalués. Le taux sanguin moyen d'éosinophiles était de 0,33 ($\pm 0,28$) G/l et le taux sérique moyen d'IgE totales était de 561,58 ($\pm 1513,56$) UI/ml. Parmi les patients chez qui les données étaient disponibles (92 patients), 55% présentaient un taux d'éosinophiles $< 0,3$ G/l, 23% un taux compris entre [0,3 G/l-0,5 G/l], et 22% un taux $\geq 0,5$ G/l. Parmi les patients chez qui les données étaient disponibles (70 patients), 46% présentaient un taux d'IgE totales < 150 UI/ml, 44% un taux compris entre [150 UI/ml-1000 UI/ml], et 10% un taux ≥ 1000 UI/ml.

Concernant la fonction respiratoire, le VEMS moyen était dans la limite de la normale à 2,6 ($\pm 0,9$) L et 81 (± 20) % de la valeur prédite. De manière similaire, la CVF moyenne était de 3,6 (± 1) L et 97,5 ($\pm 16,2$) % de la valeur prédite. Le rapport VEMS/CVF moyen était à la limite basse de la normale à 70,3 (± 14) %.

Selon la pression thérapeutique administrée, 62% des patients recevaient un traitement de fond de l'asthme de paliers GINA 4 et 5.

Quarante-huit pour cent des patients étaient traités par des corticoïdes par voie inhalée à fortes doses et 30% par des doses moyennes. Seulement 10% des patients recevaient une dose faible de corticoïdes inhalés. De plus, 5 patients recevaient une corticothérapie orale au long cours, avec une dose moyenne de 31 (± 22) mg par jour. A la corticothérapie s'associait la prise de $\beta 2$ -agonistes de longue durée d'action (LABA : Long-acting β adrenoceptor agonists) dans 78% des cas, d'un anticholinergique de longue durée d'action (LAMA : Long-acting muscarinic antagonists) dans 23% des cas et d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes (Montélukast) dans 27% des cas. Seuls 4% des patients recevaient des macrolides à visée anti-inflammatoire au long cours. Douze pour cent des patients recevaient une biothérapie anti-IgE (omalizumab) pour le contrôle de leur asthme sévère allergique.

L'ensemble des caractéristiques de l'asthme allergique sont résumées dans le *Tableau 2*.

Tableau 2 : Caractéristiques de l'asthme

	Paramètres	Valeur
CARACTERISTIQUES GENERALES	Age de début de l'asthme	19,3 (±18,1)
	Durée d'évolution de l'asthme (depuis le diagnostic)	21 (±17,5)
	Pris en charge à la suite d'une exacerbation ? n(%)	40 (35%)
SYMPTOMES	Dyspnée n(%)	85 (74%)
	Toux n(%)	81 (70%)
	Respiration sifflante n(%)	46 (40%)
	Oppression thoracique n(%)	31 (27%)
	Aucun n(%)	8 (7%)
	ACQ-7	1,33 (±1,28)
BIOMARQUEURS	Eosinophilie (G/l)	0,33 (±0,28)
	IgE (IU/ml)	561,58 (±1513,56)
FOCNTION RESPIRATOIRE	VEMS (L)	2,6 (±0,9)
	VEMS (%)	81 (±20)
	CVF (L)	3,6 (±1)
	CVF (%)	97,5 (±16,2)
	VEMS/CVF	70,3 (±14)
STADE	Stade GINA n(%)	
	GINA 1	17 (15%)
	GINA 2	16 (14%)
	GINA 3	10 (9%)
	GINA 4	22 (19%)
	GINA 5	50 (43%)
TRAITEMENTS	LABA n(%)	90 (78%)
	LAMA n(%)	26 (23%)
	CSI (dose faible) n(%)	12 (10%)
	CSI (dose moyenne) n(%)	35 (30%)
	CSI (dose forte) n(%)	55 (48%)
	Corticothérapie systémique n(%)	5 (4%)
	Montélukast n(%)	31 (27%)
	Anti-IgE (omalizumab) n(%)	14 (12%)
	Macrolides n(%)	5 (4%)

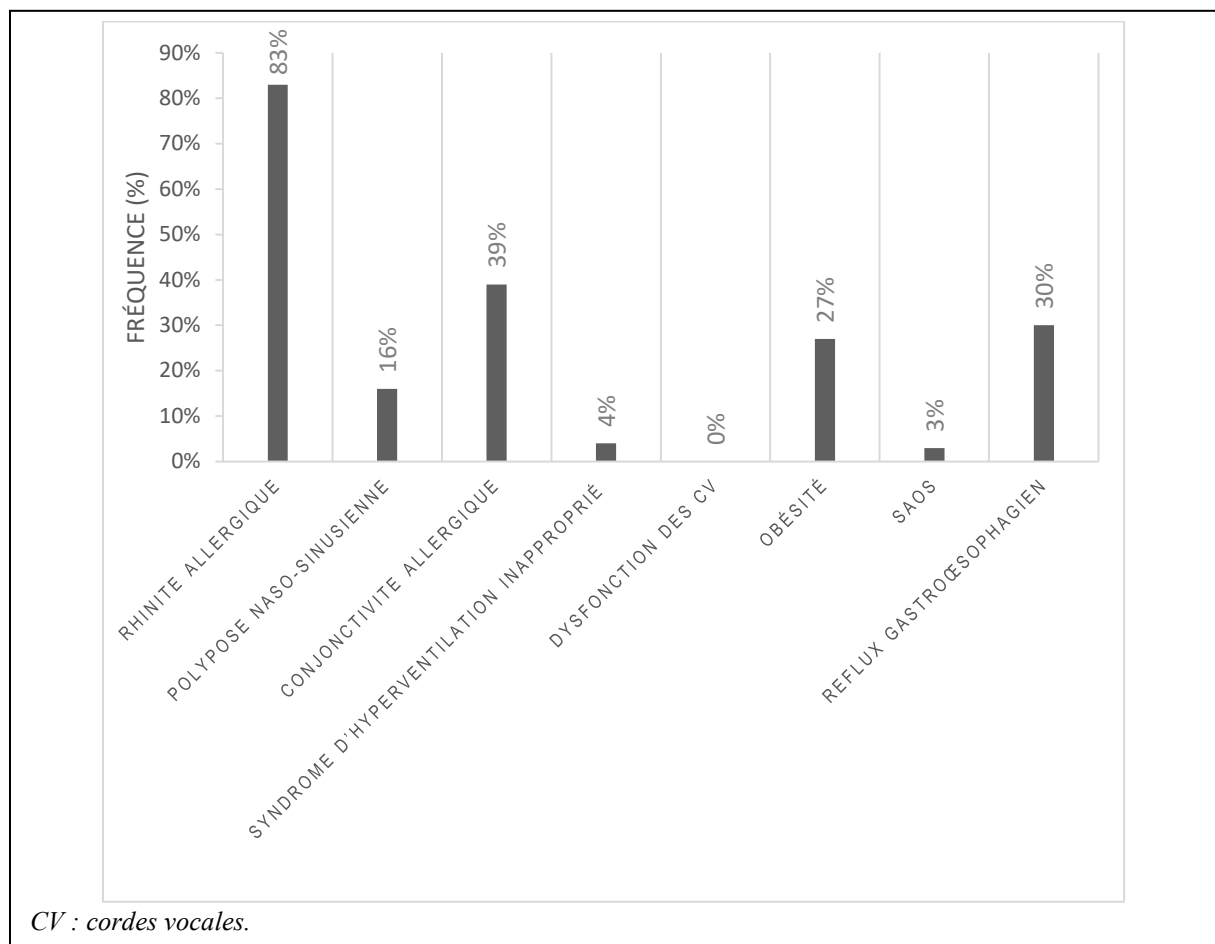
Les résultats qualitatifs sont présentés sous forme effectif (fréquence en %). Les résultats quantitatifs sous forme moyenne (±écart type) ; LABA : Long-acting β adrenoceptor agonists, β 2-agoniste de longue durée d'action ; LAMA : Long-acting muscarinic antagonists, Anticholinergique de longue durée d'action ; CSI : Corticostéroïdes inhalés.

2.4.4. Comorbidités

Concernant la recherche systématique des comorbidités de l'asthme, la rhinite allergique était la plus fréquente (83% des patients), suivie de la conjonctivite allergique (39% des patients), le reflux gastroœsophagien (30% des patients), l'obésité (27% des patients), la polypose naso-sinusienne (16% des patients), le syndrome d'hyperventilation inappropriée (4% des patients) et le SAOS (3% des patients). Aucun patient ne présentait une dysfonction des cordes vocales. Les troubles psychologiques de type anxiété-dépression n'étaient pas évalués de manière systématique lors de la consultation, donc leur prévalence dans la population étudiée n'a pas pu être établie.

Les comorbidités de l'asthme dans la population étudiée sont présentées dans la *Figure 2*.

Figure 2 : Comorbidités de l'asthme présentes à l'inclusion



2.4.5. Caractéristiques cliniques de la rhino-conjonctivite allergique

Quatre-vingt-seize patients (83%) présentaient des symptômes de rhinite allergique. Dans 59% des cas, la symptomatologie était perannuelle. L'âge moyen de début des symptômes était de 18,9 ($\pm 18,8$) ans. Comme pour l'asthme, la symptomatologie était présente depuis 21($\pm 16,5$) ans avant la consultation de pneumo-allergologie et l'inclusion dans l'étude.

La rhinorrhée était le symptôme le plus fréquent (67% des patients), suivi de l'obstruction nasale (54% des patients), du prurit nasal et des éternuements (40% des patients) et de l'anosmie (26% des patients). Le score PAREO moyen à l'inclusion était de 3,39 ($\pm 2,25$).

Comme traitement, 65% des patients recevaient un antihistaminique, et 37% une corticothérapie nasale.

Les caractéristiques de la rhinite sont résumées dans le *Tableau 3*.

Quarante-cinq patients (39%) présentaient une conjonctivite allergique associée à la rhinite et à l'asthme. La symptomatologie était saisonnière pour la majorité des patients (78% des cas). Seulement 22% des patients avaient une conjonctivite allergique perannuelle. Selon l'interrogatoire, l'âge moyen de début de symptômes était de 12,5 ($\pm 14,5$) ans et la symptomatologie évoluait depuis 21,6 (± 14) ans avant la consultation d'inclusion.

Tableau 3 : Caractéristiques de la rhinite allergique

	Paramètres	Valeur
CARACTERISTIQUES GENERALES	Présence d'une rhinite n(%)	96 (83 %)
	Rythme de la rhinite n(%)	
	Perannuel	57 (59 %)
	Saisonnière	39 (41 %)
	Durée d'évolution (ans)	21(±16,5)
	Age des premiers symptômes (ans)	18,9(±18,8)
SYMPTOMES	Prurit nasal n(%)	
	Non	56 (60 %)
	Léger	19 (20 %)
	Modéré à sévère	19 (20 %)
	Anosmie n(%)	
	Non	70 (74 %)
	Léger	21 (22 %)
	Modéré à sévère	4 (4 %)
	Rhinorrhée n(%)	
	Non	31 (33 %)
	Léger	36 (38 %)
	Modéré à sévère	28 (29 %)
	Eternuements n(%)	
	Non	57 (60 %)
	Léger	24 (25 %)
Modéré à sévère	14 (15 %)	
Obstruction nasale n(%)		
Non	44 (46 %)	
Léger	10 (11 %)	
Modéré à sévère	41 (43 %)	
Score PAREO (/10)	3,39(±2,25)	
TRAITEMENTS	Antihistaminiques n(%)	75 (65 %)
	Corticothérapie nasale n(%)	42 (37 %)

Les résultats qualitatifs sont présentés sous forme effectif (fréquence en %). Les résultats quantitatifs sous forme moyenne (±écart type).

2.4.6. Résultats des tests allergologiques

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer le profil de sensibilisation des patients asthmatiques allergiques suivis au CHRU de Nancy comme centre représentatif de la Lorraine, voire de la région Grand-Est. Des tests cutanés allergologiques par « skin prick-tests » étaient réalisés pour tous les patients inclus dans l'étude selon les recommandations européennes en vigueur (20).

Trente-cinq patients (30%) étaient monosensibilisés et 80 patients (70%) polysensibilisés.

La sensibilisation la plus fréquente était aux acariens domestiques (*Dermatophagoides pteronyssinus* et *farinae*) qui intéressait 49% des patients, suivie de celle aux pollens de graminées et aux phanères de chat (43% des patients), puis celle aux phanères de chien et aux pollens de bétulacées (33% des patients) (*Figure 3 a*). La sensibilisation aux pollens d'oléacées était présente chez 23% des patients, celle aux pollens d'herbacées chez 15% des patients. Plus rarement était retrouvée une sensibilisation à *Alternaria alternata* (10% des patients), *Aspergillus fumigatus* (4% des patients), aux pollens de platanes (4% des patients), et aux blattes (*Blattella germanica*) (3% des patients).

Les profils de sensibilisation allergénique comparés aux antécédents allergiques déclarés du patient sont résumés en *Figure 3 b*. Pour les acariens, les tests cutanés retrouvaient +36% ($p=0,011$) de sensibilisation par rapport aux déclarations des patients, pour les pollens +36% ($p=0,001$), pour les phanères d'animaux +42% ($p=0,003$), et pour les moisissures +80% ($p=0,007$).

Après la réalisation du bilan allergologique, selon les manifestations cliniques liées à l'exposition allergénique et le lien cause-effet, les diagnostics d'asthme, rhinite et conjonctivite allergique ont été établis. Tous les patients ont reçu des explications concernant les possibles sources allergéniques, la variation de l'exposition selon les conditions environnementales, climatiques et saisonnières, les moyens d'éviction allergéniques et un traitement adapté (ex. corticothérapie locale, antihistaminique local ou systémique, immunothérapie spécifique allergénique). La réalisation d'une immunothérapie spécifique allergénique (ITS) a été proposée à 26% des patients mais seulement 53% d'entre eux l'avait réellement initiée.

Figure 3 : Profil de sensibilisation des patients asthmatiques allergiques

Figure 3 a : Résultats des tests cutanés allergologiques

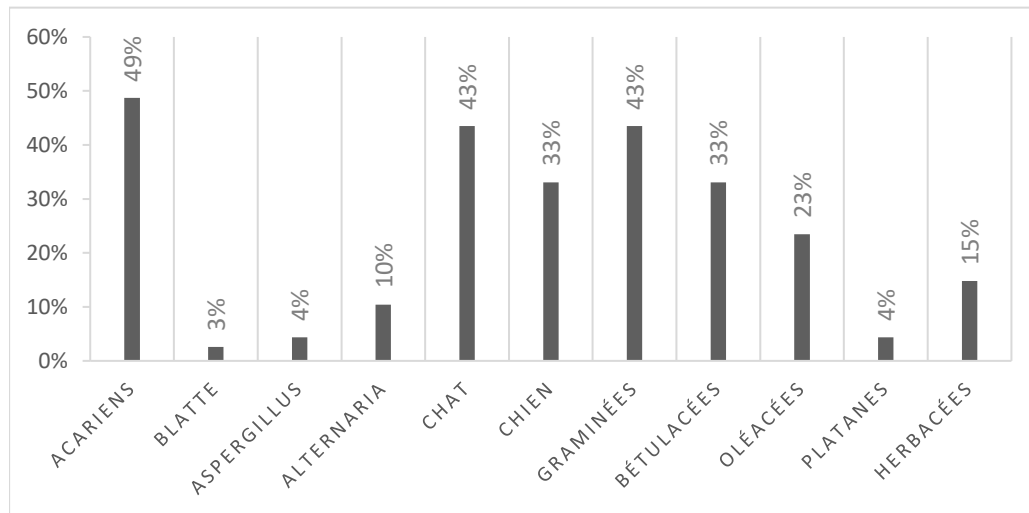
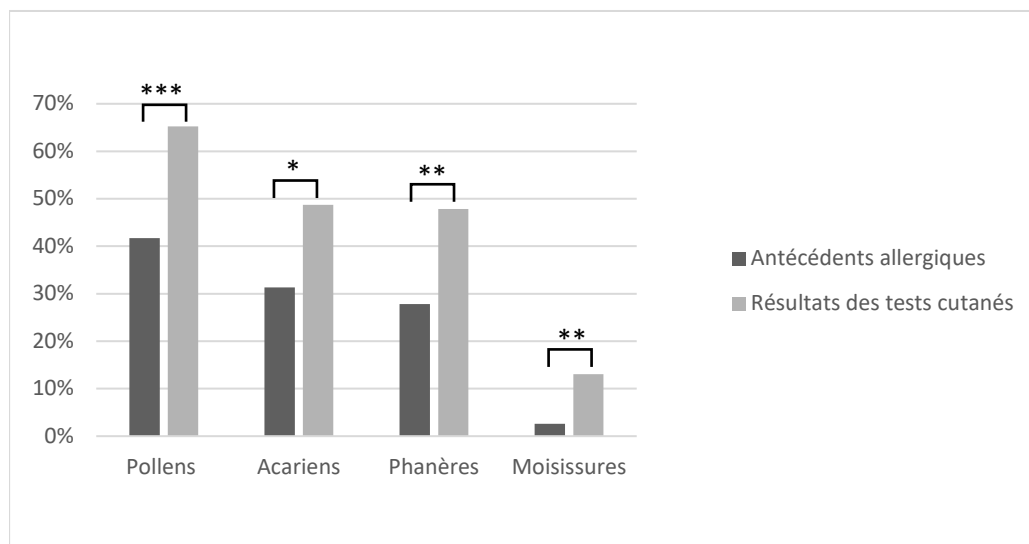


Figure 3 b : Résultats des tests cutanés allergologiques comparés aux antécédents déclarés du patient



L'ordonnée représente la fréquence en %. * : $p < 0,05$; ** : $P \leq 0,01$; *** : $P \leq 0,001$; ns : non significatif

2.4.7. Evolution à 12 mois après prise en charge spécialisée

Une analyse était spécifiquement effectuée pour juger de l'évolution à 12 mois des paramètres de suivi de l'asthme, de la rhinite et de la conjonctivite allergique après prise en charge pneumo-allergologique spécialisée. Trente-huit patients (soit 33% de la population) étaient perdus de vue. La durée moyenne de suivi était de 12,4 mois.

Les résultats sont résumés dans le *Tableau 4* et la *Figure 4*.

Concernant la maladie asthmatique (*Figure 4 a*), pour l'ensemble des patients pour lesquels les données étaient disponibles (74 patients), il existe un impact positif de l'intervention du pneumo-allergologue (impliquant l'éducation du patient et la prise en charge thérapeutique) sur la symptomatologie respiratoire à 12 mois par rapport à l'inclusion avec une diminution significative de la proportion de patients présentant une dyspnée (38% versus 70% , $p<0,0001$), une toux (38% versus 70%, $p<0,001$), des épisodes de respiration sifflante (16% versus 41% , $p=0,004$) ou une sensation d'oppression thoracique (8% versus 31% , $p=0,001$).

De la même manière, le score ACQ-7 était significativement amélioré à 12 mois de prise en charge adaptée avec une diminution de 1,224 ($\pm 1,3$) à 0,8 ($\pm 0,9$) ($p=0,007$) (*Figure 4 b*).

Concernant les symptômes de rhinite allergique, il y avait pour les patients dont les données étaient disponibles (64 patients), une amélioration significative du score PAREO de 3,6 ($\pm 2,3$) à l'inclusion à 0,8 ($\pm 1,5$) à 12 mois ($p<0,001$). Tous les symptômes composants le score étaient également significativement améliorés comme représenté dans la *Figure 4 c*. Ainsi il y avait une amélioration du prurit nasal : 0,05 ($\pm 0,3$) versus 0,7 ($\pm 0,8$), $p<0,001$), de l'anosmie : 0,09 ($\pm 0,4$) versus 0,3 ($\pm 0,6$), $p=0,008$; de la rhinorrhée : 0,3 ($\pm 0,6$) versus 1,1 ($\pm 0,8$), $p<0,001$; des éternuements : 0,02 ($\pm 0,1$) versus 0,7 ($\pm 0,8$), $p<0,001$; et de l'obstruction nasale : 0,3 ($\pm 0,7$) versus 1,0 ($\pm 0,9$), $p<0,001$.

Concernant les paramètres fonctionnels respiratoires, pour les patients pour lesquels les données étaient disponibles (76 patients) il existait une amélioration significative du VEMS à 12 mois de prise en charge 86,2 ($\pm 21,8$) % versus 81,3 ($\pm 20,8$) % à l'inclusion, $p=0,002$. La CVF (99,0 ($\pm 16,6$) versus 101,6 ($\pm 18,1$), $p=0,14$) et le rapport VEMS/CVF (68,8 ($\pm 14,5$) versus 70,4 ($\pm 12,7$), $p=0,12$) n'étaient pas significativement modifiés (*Figure 4 c*).

Au cours de 12 mois de suivi, 35 patients (48% de la population étudiée) avaient présenté au moins une exacerbation (*Tableau 4*). Le taux moyen d'exacerbations était de 0,6 ($\pm 0,9$) par an. Vingt-trois patients (31% des cas) avaient présenté au moins une exacerbation sévère sur les 12 mois de suivi. La moyenne d'exacerbations sévères par an était de 0,4 ($\pm 0,6$) dans la population

étudiée. Treize patients (37%) qui ont présenté une exacerbation ont reconnu le lien entre l'exposition allergénique et l'aggravation de leur symptomatologie.

Figure 4 : Evolutions des caractéristiques du patient à 12 mois de suivi

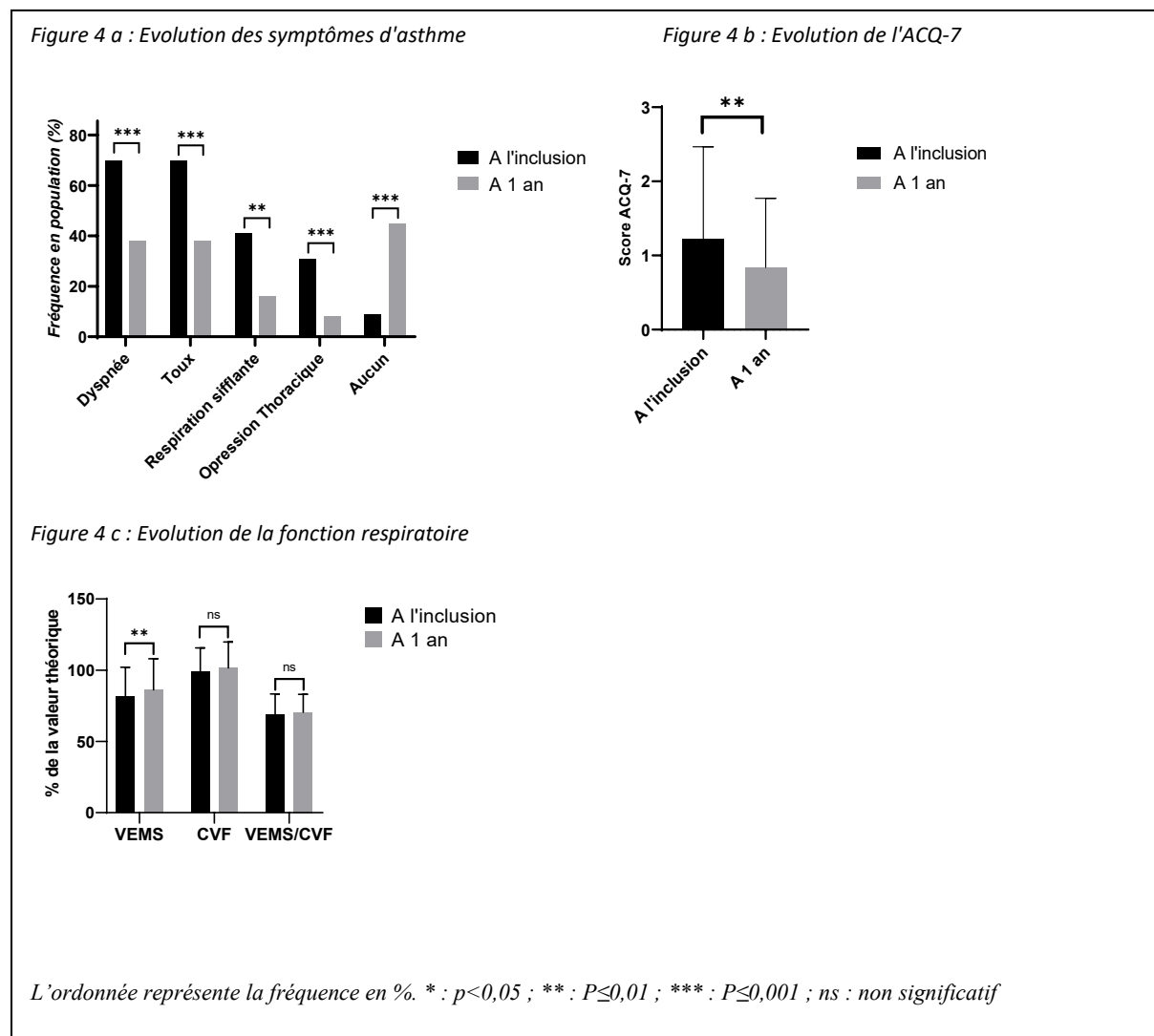


Tableau 4 : Caractéristiques comparées entre l'inclusion et la consultation à 12 mois des principales caractéristiques de l'asthme et de la rhinite

Paramètres		A	À 12 mois	p-value
		l'inclusion		
SYMPTOMES D'ASTHME	Toux n(%)	52 (70%)	28 (38%)	0,0002
	Dyspnée n(%)	52 (70%)	28 (38%)	<0,0001
	Oppression Thoracique n(%)	23 (31%)	6 (8%)	0,001
	Respiration Sifflante n(%)	30 (41%)	12 (16%)	0,004
ACQ		1,3 (±1,2)	0,8 (±0,9)	0,007
FONCTION RERESPIRATOIRE	VEMS (%)	81,3 (±20,8)	86,2 (±21,8)	0,002
	CVF (%)	99,0 (±16,6)	101,6 (±18,2)	0,14
	VEMS/CVF	68,8 (±14,5)	70,4 (±12,7)	0,12
SYMPTOMES DE RHINITE	Prurit nasal	0,7 (±0,8)	0,05 (±0,3)	<0,001
	Anosmie	0,3 (±0,6)	0,09 (±0,4)	0,008
	Rhinorrhée	1,1 (±0,8)	0,3 (±0,6)	<0,001
	Eternuements	0,7 (±0,8)	0,02 (±0,12)	<0,001
	Obstruction nasale	1,0 (±0,9)	0,3 (±0,7)	<0,001
Score PAREO		3,6 (±2,3)	0,8 (±1,5)	<0,001
CARACTERISTIQUES DES EXACERBATIONS	Exacerbations sur 1 an		0,6 (±0,9)	
	Exacerbation sévère sur 1 an		0,4 (±0,6)	

Les résultats qualitatifs sont présentés sous forme effectif (fréquence en %). Les résultats quantitatifs sous forme moyenne (±écart type).

Il était également noté si le patient avait bénéficié d'un ajustement thérapeutique au cours de la période de suivi. Les 32 patients qui n'avaient pas eu de modification thérapeutique lors de la visite d'inclusion, ont été comparés aux patients ayant bénéficié d'une adaptation de leurs traitements. Les caractéristiques à l'inclusion ne différaient pas significativement entre les deux populations.

Les patients dont le traitement n'avait pas été modifié présentaient à 12 mois plus souvent que les autres des épisodes de respiration sifflante (22% vs 6%, $p=0.035$). Il n'y avait pas de différences statistiquement significatives à 12 mois pour les autres symptômes ORL et respiratoires. De manière similaire, les scores ACQ-7 et PAREO à 12 mois et le VEMS à 12 mois ($p=0,928$) n'étaient pas significativement différents entre la population ayant reçu une modification thérapeutique et celle n'en ayant pas reçu.

2.5. Discussion

Ce travail nous a permis d'établir certaines caractéristiques clinico-biologiques et fonctionnelles respiratoires des patients ayant un asthme allergique en Lorraine comme le début de la symptomatologie à l'âge d'adulte jeune, la prédominance chez la femme et le non-fumeur, en surpoids, avec une atopie familiale dans plus de 40% des cas, une éosinophilie sanguine et une élévation assez importante du taux sérique d'IgE totales, une fonction respiratoire à la limite inférieure de la normale et nécessitant dans plus de la moitié des cas une corticothérapie par voie inhalée à fortes doses ou par voie systémique pour obtenir un contrôle de la symptomatologie. La comorbidité la plus fréquente est la rhinite allergique. Concernant la sensibilisation, la plupart des patients étaient multi-sensibilisés et les allergènes respiratoires en cause étaient, par ordre de fréquence, les acariens domestiques, les pollens de graminées, les phanères de chat, de chien et les pollens de bétulacées.

La totalité des patients asthmatiques inclus dans l'étude avait bénéficié d'un bilan extensif lors d'une hospitalisation de jour dédiée à l'asthme (conforme aux recommandations GINA) afin de confirmer le diagnostic (interrogatoire et tests spécifiques fonctionnels respiratoires), rechercher les comorbidités et les possibles facteurs aggravants, réaliser le bilan allergologique, le dosage des biomarqueurs inflammatoires: éosinophiles sanguins et IgE totales sérique, adapter le traitement et réaliser l'éducation thérapeutique.

Concernant les caractéristiques démographiques, l'âge moyen dans la population étudiée était de 41 ans et on retrouvait une prédominance féminine (63%). Ces résultats sont en concordance avec les données de la littérature existante. Dans l'étude EGEA, en fonction de la présence de comorbidités, la proportion de femme ayant un asthme allergique était comprise entre 50% et 61%, avec un âge moyen compris entre 40 et 47 ans (33). Le tabagisme actif était présent dans 15% de cas dans la présente étude, prévalence plus basse que celle rapportée en France estimée

à 30% de la population (37). Cela peut suggérer que nos patients asthmatiques allergiques ont été sensibilisés et ont compris que la consommation du tabac pourrait avoir un impact négatif sur l'évolution de leur maladie respiratoire. Neuf pour cent des patients présentaient un antécédent d'allergie à un médicament ce qui est comparable à ce que l'on peut retrouver dans la population générale (10 à 15%) (38).

Selon l'interrogatoire, 81% des patients présentaient une pathologie en lien avec l'atopie (80% d'asthme, 77% de rhino-conjonctivite allergique, 17% de dermatite atopique), 43% présentaient un antécédent d'atopie familiale, et 36% un asthme familial. Ces résultats sont en concordance avec les données existantes dans la littérature. Dans la cohorte française de patients asthmatiques COBRA (COhort of BRonchial obstruction and Asthma), 88,5% des patients asthmatiques présentaient une histoire personnelle d'atopie, 16,4% un asthme maternel et 13,1% un asthme paternel (39). Dans l'étude FASE, qui évaluait plus de 1500 patients asthmatiques sévères pris en charge dans des centres hospitaliers généraux, 39% des patients présentaient un antécédent d'atopie familiale, chiffre proche de ceux retrouvés dans notre travail (40).

A l'interrogatoire, 36% des patients asthmatiques disaient ne pas présenter d'allergie, ou ne pas connaître leurs allergies. Étant donné que l'asthme allergique est le phénotype prédominant (75% des asthmes (13)), le bilan allergologique devrait être réalisé de manière systématique pour tous les patients asthmatiques (GINA 2020). Ce chiffre étonnement haut souligne également la nécessité d'une meilleure information des patients sur la maladie asthmatique et l'importance de la composante allergique dans cette pathologie, mais aussi le besoin d'une campagne de sensibilisation des médecins généralistes pour qu'ils envoient leurs patients asthmatiques pour un bilan spécifique auprès d'un spécialiste pneumo-allergologue.

En moyenne, les symptômes d'asthme débutaient à 19,3 ans, c'est-à-dire plus tardivement que ce qui avait pu être observé dans d'autres études, par exemple l'étude européenne EGEA (15,8 ans) (41). Les symptômes les plus fréquents étaient la dyspnée (74%), la toux (70%), la respiration sifflante (40%), et l'oppression thoracique (27%). Seuls 7% des patients ne présentaient aucun symptôme. Une méta-analyse basée sur 67 études évaluant les symptômes les plus fréquents dans l'asthme retrouvait 50% d'oppression thoracique, 50% de dyspnée, 47% de respiration sifflante et 40% de toux (42). Notre population présentait plus de dyspnée et de toux mais moins d'oppression thoracique. Les proportions pour la respiration sifflante étaient comparables.

Nos patients présentaient un VEMS moyen situé à la limite inférieure de la normale (81% de la valeur prédite), et un rapport VEMS/CVF proche de 70% qui définit l'obstruction bronchique. Comparé à la population asthmatique allergique de l'étude EGEA (91,2%), le VEMS était plus bas dans notre population (41). Nos valeurs se rapprochaient, par contre, de celles retrouvées dans la cohorte française COBRA (VEMS 77,1%, VEMS/CVF 67,7%) (39). Les valeurs fonctionnelles respiratoires plus basses en plus du délai très long enregistré dans notre étude pour que les patients asthmatiques soient vus en consultation par un spécialiste pneumo-allergologue (plus de 20 ans) pourrait suggérer que ces patients ont déjà un remodelage bronchique qui s'est installé à la suite d'une prise en charge sous optimale.

Le pourcentage de patients ayant un asthme non contrôlé à l'inclusion dans notre étude est de 20%, valeur un peu plus basse que celle trouvée dans l'étude EGEA (32%) (43). Cependant plus de la moitié de notre population recevait des doses fortes de corticostéroïdes inhalés ou une corticothérapie systémique (critères en faveur d'un asthme sévère) pour obtenir un contrôle satisfaisant de la symptomatologie (score ACQ-7 <1,5) (5). Cela peut s'expliquer par la prise en charge au sein d'un CHRU, entraînant un recrutement dans le cadre de soins de 3ème recours. Cette hypothèse est soutenue aussi par le fait que 35% des patients ayant ce bilan au CHRU étaient pris en charge après une exacerbation sévère d'asthme nécessitant une hospitalisation et non pas adressés directement au CHRU.

Le phénotype inflammatoire était, comme attendu, éosinophilique (taux sanguin d'éosinophiles $\geq 0,3$ G/L) avec aussi un taux élevé d'IgE totales sériques (561 IU/ml). L'étude EGEA, retrouvait un taux plus faible d'éosinophiles sanguin (0,25 G/L) dans la population d'asthmatiques allergiques, de même que la cohorte COBRA (0,23 G/L) (33). Dans certaines études, il y avait une corrélation positive et significative entre le taux d'éosinophiles élevé et la sévérité de l'asthme (39).

Comparée à la littérature, la cohorte COBRA retrouvait un taux d'IgE moyen à 179 IU/ml (39), et l'étude EGEA des taux moyens compris entre 72 et 166 IU/ml dans leur population d'asthmatiques allergiques (33). La valeur obtenue dans notre étude est plus haute que celles précédemment retrouvées. Le taux élevé d'IgE totales sériques est reconnu comme facteur de risque indépendant de développement d'asthme allergique mais aussi comme biomarqueur associé à la présence d'un asthme allergique et d'une inflammation T_H2 (44). Certaines auteurs soutiennent l'idée que sa pratique en routine pourrait améliorer les performances du diagnostic d'asthme allergique (45), néanmoins, pour l'instant, son dosage n'est recommandé que si la

mise en place d'une biothérapie comme l'omalizumab est envisagée ou lorsqu'il y a une suspicion d'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) (21).

Nos patients présentaient les comorbidités classiquement décrites dans l'asthme. La rhinite allergique était la plus fréquente (83% des patients), suivie de la conjonctivite allergique (39% des patients), le reflux gastroœsophagien (30% des patients), l'obésité (27% des patients), la polypose naso-sinusienne (16% des patients), le syndrome d'hyperventilation inappropriée (4% des patients) et le SAOS (3% des patients). En comparaison avec les données de la littérature (3,10), dans notre population il y avait une prévalence similaire pour la rhinite allergique, mais des prévalences plus basses pour l'obésité (estimée habituellement à 37% chez les asthmatiques), la polypose naso-sinusienne (retrouvée chez 24% des patients asthmatiques), le syndrome d'hyperventilation inappropriée (de prévalence variable selon les études, estimée entre 9 et 52% chez les patients asthmatiques) et le SAOS (prévalence de 31% chez les patients ayant un asthme). La prévalence du RGO dans l'asthme est retrouvée très variable dans la littérature (17–74%) (10). Aucun patient ne présentait une dysfonction des cordes vocales.

En France, la prévalence de l'obésité dans la population générale était estimée à 15% en 2012 (46). Il existe donc une très nette surreprésentation de la population obèse dans notre population. L'obésité a été associée à l'asthme dans plusieurs cohortes de grande ampleur (Severe Asthma Research Program (SARP), COBRA) (39,47). Des analyses en cluster ont permis d'identifier certaines caractéristiques dans le phénotype clinique d'asthme associé à l'obésité : patients plus âgés, souvent avec plus de symptômes, ayant des critères de sévérité, un VEMS plus bas et une réponse moindre à la corticothérapie (39,48). Certaines de ces caractéristiques sont retrouvées dans notre population, notamment par la prévalence élevée de la dyspnée (pouvant être aussi la conséquence du surpoids ou l'obésité, et non seulement liée à l'asthme) et la pression thérapeutique assez importante (paliers GINA 4 et 5) retrouvée dans plus de 60% des cas suggérant un asthme plus sévère.

Quatre-vingt-trois pour cent des patients présentaient une rhinite allergique, avec, dans plus de la moitié de cas, une symptomatologie perannuelle. Les symptômes les plus fréquemment observés étaient la rhinorrhée (67%) et l'obstruction nasale (54%). En moyenne, le score PAREO de notre population était élevé à 3,39/10. La prise en charge de la rhinite était donc perfectible. Plusieurs travaux ont montrés une diminution du nombre d'hospitalisations et de passages dans un service d'accueil des urgences lors de la mise en place d'un traitement bien conduit de la rhinite chez le patient asthmatique (49,50). Cela souligne l'importance de

l'optimisation de la prise en charge de la rhinite dans l'asthme allergique. Il est intéressant de noter que plus de trois quarts de patients (77% des cas) déclaraient à l'interrogatoire qu'ils présentaient une rhinite allergique, proportion peu éloignée de celle obtenue après la réalisation du bilan allergologique en corrélation avec l'histoire clinique, ce qui suggère que les patients évaluent relativement bien leurs symptômes ORL dans la vie quotidienne.

Concernant le traitement de l'asthme, 88% des patients étaient traités par corticostéroïdes inhalés. Des β 2-agonistes de longue durée d'action étaient y associés dans 78% des cas et des antagonistes muscariniques dans 23% des cas. Vingt-sept pour cent des patients étaient sous thérapie anti-leucotriène et 12% sous biothérapie. Ces résultats sont comparables avec ceux retrouvés dans la cohorte COBRA : 92,3% des patients étaient sous corticostéroïde inhalé, 8,5% sous β 2-agoniste de longue durée d'action, 27% sous thérapie anti-leucotriène, 1,4% sous anticholinergique et 16,1% sous biothérapie (39).

Dans la présente étude, les sensibilisations les plus fréquentes étaient envers les acariens domestiques (49%) les phanères de chat (43%) et les pollens de graminées (43%). L'étude COBRA, qui comportait un volet sur la prévalence des sensibilisations allergéniques dans la population asthmatique française retrouvait une proportion de patients asthmatiques sensibilisés aux acariens similaire à la nôtre (47%) (39). Dans un travail évaluant la prévalence des sensibilisations dans la population générale dans 6 villes françaises (Bordeaux, Clermont-Ferrand, Créteil, Marseille, Reims, et Strasbourg) les sensibilisations les plus fréquentes étaient envers les acariens domestiques (10 à 27% de la population), les pollens de graminées (7 à 14% de la population) et les pollens de bouleaux (3,5 à 7,5% de la population) (31). Selon les résultats de ces travaux, la plupart des Français asthmatiques ou non sont sensibilisés aux acariens domestiques quelle que soit la ville où ils habitent.

La prévalence de la sensibilisation aux phanères de chat varie de 1,5% à 6% dans la population générale (31). Dans notre étude, la sensibilisation aux phanères de chat était présente chez 43% des patients ayant un asthme allergique. Plusieurs études ont pu évoquer la sensibilisation aux phanères de chat comme facteur de risque de développement d'un asthme (51,52). Nos résultats tendent à montrer que la sensibilisation aux phanères de chat pourrait être un des mécanismes majeurs pour le développement d'un asthme dans la région Lorraine.

La prévalence de la sensibilisation aux pollens de graminées était élevée dans notre région (43% des patients). Néanmoins, dans l'étude EGEA, la prévalence de la sensibilisation aux pollens de graminées était plus importante (53%) chez les patients asthmatiques ayant une rhinite

allergique (33). Dans une autre étude française publiée par Charpin et al., la prévalence des sensibilisations aux pollens de graminées dans la population générale était retrouvée moindre à Strasbourg, ville géographiquement proche de la nôtre, qu'à Bordeaux (Odds-ratio-OR 1.79) ou Clermont-Ferrand (OR 2,10). Ces résultats pourraient suggérer que la sensibilisation aux pollens de graminées pourrait avoir un impact moindre dans le développement d'un asthme allergique dans le Grand Est que dans d'autres régions, mais ce risque est non négligeable.

La prévalence de la sensibilisation aux pollens de bétulacées était également élevée (33% des patients). Ce résultat est probablement lié à la forte implantation des bétulacées dans la région Lorraine (source RNSA). Le pollen de bouleaux constitue une source allergénique majeure et est reconnu comme étant à l'origine d'exacerbations d'asthme. Dans une étude réalisée en Belgique, dans la région de Bruxelles, l'exposition à de fortes concentrations de pollens de bouleaux entraînaient une majoration de 3,2% des hospitalisations liées à l'asthme (53).

Pour l'ensemble des pneumallergènes testés, les taux de « sensibilisation réelle » étaient supérieurs aux taux déclarés par les patients. Cela peut s'expliquer soit par la présence de patients sensibilisés mais non symptomatiques, soit par la méconnaissance, par le patient, de ses allergies.

A l'issue du bilan allergologique, l'ITS allergénique a été proposée à 26% des patients qui étaient éligibles à ce type de traitement (27% des patients ayant déjà antérieurement bénéficié d'une immunothérapie spécifique allergénique). Seuls 53% de nos patients avaient réellement mené à bien l'immunothérapie qui leur était proposée, conséquence de la bien connue inobservance thérapeutique du patient asthmatique.

Un des objectifs de l'étude était l'évaluation de l'évolution à 12 mois de l'asthme et de la rhinite allergique. Aussi bien concernant le contrôle de l'asthme que sur les symptômes, la prise en charge spécialisée allergo-pneumologique avait entraîné une amélioration significative des paramètres de suivi. Les symptômes de rhinite avaient également été nettement améliorés. De façon intéressante, il existait un gain moyen significatif du VEMS après adaptation et éducation thérapeutique. Bien que modeste (+5%), cette augmentation du VEMS représente un critère objectif cohérent avec l'amélioration des symptômes d'allergie respiratoire, et du contrôle de l'asthme. Concernant les exacerbations, 39% des patients dont le suivi avait pu être réalisé, avaient présenté au moins une exacerbation sévère sur 12 mois. Cependant seulement plus d'un tiers des patients reconnaissaient un lien avec l'exposition allergénique et la survenue de l'exacerbation, soulignant l'existence d'autres étiologies à l'exacerbation d'asthme allergique

que l'exposition allergénique, comme les infections virales ou la pollution atmosphérique (1). La valeur obtenue dans notre étude se rapproche de celle retrouvée dans l'étude REALISE (54), incluant des patients provenant de plusieurs pays européens dont la France, où le taux annuel d'exacerbations était de 44% dans la population d'asthmatiques adultes.

Une analyse avait été faite sur la population n'ayant pas bénéficié de modifications de leurs traitements. Cette population, qui bénéficiait déjà majoritairement d'un traitement considéré comme adapté lors du bilan initial, avait des symptômes d'asthme moins bien contrôlés à 12 mois de suivi.

Notre étude présente quelques limites. Le recueil rétrospectif des données entraîne des biais pouvant notamment amener à la sous-évaluation de la prévalence de critères non objectifs tels que les symptômes cliniques. Les données étaient également recueillies par un seul investigateur, en non aveugle, ce qui pouvait entraîner des biais systématiques.

Durant la phase exploratoire, de nombreuses comparaisons statistiques ont été réalisées, menant à une possibilité d'inflation du risque alpha, néanmoins limité par l'usage de stratégies statistiques de contrôle du risque de première espèce dès que cela était possible.

3. Conclusion

Les patients ayant un asthme allergique en Lorraine présentent certaines caractéristiques déjà décrites et bien connues dans ce phénotype (prédominant chez la femme, le non-fumeur, présence d'un terrain atopique familial, d'un surpoids/obésité, d'une fonction respiratoire préservée, de biomarqueurs de l'inflammation Th2 et bon contrôle de l'asthme) mais aussi quelques spécificités comme un début des symptômes d'asthme plus tardif que dans d'autres études (adulte jeune versus enfant/adolescent) et une prévalence plus importante de la sensibilisation aux épithélia de chat et aux pollens de bétulacées propres à la région. Dans notre population, la rhinite allergique est la comorbidité prédominante (comme déjà décrit dans la littérature) mais la plupart des autres comorbidités de l'asthme (ex. SAOS, syndrome d'hyperventilation inappropriée) sont retrouvées avec une fréquence moindre. Par l'impact positif de la prise en charge d'un spécialiste pneumo-allergologue sur la symptomatologie, le contrôle de l'asthme et la fonction respiratoire, cette étude surmonte l'intérêt majeur d'une prise en charge spécialisée et adaptée dans l'asthme allergique et la nécessité de sensibiliser à la fois les patients mais aussi leurs médecins traitants à la réalisation d'un bilan spécialisé plus précoce

dans leur parcours de soins. L'intégration de ces données dans des études de plus grandes échelles pourra, à terme, permettre une meilleure compréhension des spécificités régionales de l'asthme, et de la rhinite allergique.

4. Bibliographie

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available from: www.ginasthma.org. 2020.
2. Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The Cytokines of Asthma. *Immunity*. avr 2019;50(4):975-91.
3. Humbert M, Bousquet J, Bachert C, Palomares O, Pfister P, Kottakis I, et al. IgE-Mediated Multimorbidities in Allergic Asthma and the Potential for Omalizumab Therapy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 1 mai 2019;7(5):1418-29.
4. Tordesillas L, Berin MC, Sampson HA. Immunology of Food Allergy. *Immunity*. 18 juill 2017;47(1):32-50.
5. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European Respiratory Journal*. 1 févr 2014;43(2):343-73.
6. Dispenza MC. Classification of hypersensitivity reactions. *allergy asthma proc*. 1 nov 2019;40(6):470-3.
7. Rubner FJ, Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Pappas TE, et al. Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization, and asthma risk at adolescence. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2017;139(2):501-7.
8. Bjerg A, Hedman L, Perzanowski MS, Platts-Mills T, Lundback B, Ronmark E. Family History of Asthma and Atopy: In-depth Analyses of the Impact on Asthma and Wheeze in 7- to 8-Year-Old Children. *PEDIATRICS*. 1 oct 2007;120(4):741-8.
9. Di Cicco M, D'Elisio S, Peroni DG, Comberiati P. The role of atopy in asthma development and persistence. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*. avr 2020;20(2):131-7.
10. Porsbjerg C, Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management: Co-morbidities in severe asthma. *Respirology*. mai 2017;22(4):651-61.
11. SFORL. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des Rhinites Allergiques par l'ORL. 2020;37.
12. Gadenne S, Pribil C, Chouaid C, Vergnenegre A, Detournay B. Le coût de l'asthme en France et les implications économiques du niveau de contrôle. *Revue des Maladies Respiratoires*. avr 2011;28(4):419-26.
13. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 févr 2010;181(4):315-23.
14. Tiotiu A, Novakova P, Baiardini I, Bikov A, Chong-Neto H, de-Sousa JC-, et al. Manifesto on united airways diseases (UAD): an Interasma (global asthma association – GAA) document. *Journal of Asthma*. 5 mars 2021;1-16.

15. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol*. janv 2015;15(1):57-65.
16. Lambrecht BN, Hammad H. The airway epithelium in asthma. *Nat Med*. mai 2012;18(5):684-92.
17. Reddy PH. Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Asthma: Implications for Mitochondria-Targeted Antioxidant Therapeutics. *Pharmaceuticals*. 25 févr 2011;4(3):429-56.
18. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, Masson PL. *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2020. (Campus référence).
19. Schatz M, Rosenwasser L. The Allergic Asthma Phenotype. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. nov 2014;2(6):645-8.
20. Heinzerling L, Mari A, Bergmann K-C, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test – European standards. *Clin Transl Allergy*. 1 févr 2013;3:3.
21. Tiotiu A. Biomarkers in asthma: state of the art. *asthma res and pract*. déc 2018;4(1):10.
22. Fontaine JF, Elias Billon I, Nexon M, Allaert FA. Fréquence, intensité, retentissement et profil allergénique des signes oculaires dans les rhinites allergiques. *Revue Française d'Allergologie*. déc 2016;56(7-8):515-21.
23. Tiotiu A, Novakova P, Guillermo G, Correia de Sousa J, Braido F. Management of adult asthma and chronic rhinitis as one airway disease. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2 sept 2021;15(9):1135-47.
24. Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy*. oct 2006;61(10):1162-72.
25. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 8 déc 2010;(12):CD002893.
26. Backman H, Räisänen P, Hedman L, Stridsman C, Andersson M, Lindberg A, et al. Increased prevalence of allergic asthma from 1996 to 2006 and further to 2016-results from three population surveys. *Clin Exp Allergy*. nov 2017;47(11):1426-35.
27. Nordon C, Grimaldi-Bensouda L, Pribil C, Nachbaur G, Amzal B, Thabut G, et al. Clinical and economic burden of severe asthma: A French cohort study. *Respiratory Medicine*. nov 2018;144:42-9.
28. Riedi CA, Westphal GGLC, Rosario NA, Santos HLBS, Takizawa K, Souza RVS, et al. Allergic Conjunctivitis, Rhinitis and Asthma: One Disease? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 févr 2009;123(2):S261.
29. Nelson HS. The importance of allergens in the development of asthma and the persistence of symptoms. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*. 2000;105(6):5.

30. Canova C, Heinrich J, Anto JM, Leynaert B, Smith M, Kuenzli N, et al. The influence of sensitisation to pollens and moulds on seasonal variations in asthma attacks. *European Respiratory Journal*. 1 oct 2013;42(4):935-45.
31. Charpin D, Ramadour M, Lavaud F, Raheison C, Caillaud D, de Blay F, et al. Climate and Allergic Sensitization to Airborne Allergens in the General Population: Data from the French Six Cities Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;172(4):236-41.
32. Heinzerling L, Frew AJ, 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*. oct 2005;60(10):1287-300.
33. Burte E, Bousquet J, Siroux V, Just J, Jacquemin B, Nadif R. The sensitization pattern differs according to rhinitis and asthma multimorbidity in adults: the EGEA study. *Clin Exp Allergy*. avr 2017;47(4):520-9.
34. Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA2LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy*. 2009;64(10):1507-15.
35. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. oct 1999;14(4):902-7.
36. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 janv 2020;145(1):70-80.e3.
37. Pasquereau A. CONSOMMATION DE TABAC PARMIL LES ADULTES : BILAN DE CINQ ANNÉES DE PROGRAMME NATIONAL CONTRE LE TABAGISME, 2014-2019 / TOBACCO USE AMONG ADULTS: FIVE-YEAR REVIEW OF THE NATIONAL TOBACCO CONTROL PROGRAMME, 2014-2019. 2020;8.
38. Thong BY-H, Tan T-C. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. mai 2011;71(5):684-700.
39. Pretolani M, Soussan D, Poirier I, Thabut G, Aubier M. Clinical and biological characteristics of the French COBRA cohort of adult subjects with asthma. *European Respiratory Journal*. 1 août 2017;50(2).
40. Portel L, Parrat E, Nocent-Ejnaini C, Mangiapan G, Prud'homme A, Oster J-P, et al. FASE-CPHG study: a panoramic snapshot of difficult-to-treat, severe asthma in French nonacademic hospitals. *ERJ Open Res*. oct 2019;5(4):00069-2019.
41. Romanet-Manent S, Charpin D, Magnan A, Lanteaume A, Vervloet D, and the EGEA Cooperative Group. Allergic vs nonallergic asthma: what makes the difference? *Allergy*. juill 2002;57(7):607-13.
42. He Z, Feng J, Xia J, Wu Q, Yang H, Ma Q. Frequency of Signs and Symptoms in Persons With Asthma. *Respiratory Care*. 1 févr 2020;65(2):252-64.

43. Siroux V, Boudier A, Bousquet J, Vignoud L, Gormand F, Just J, et al. Asthma control assessed in the EGEA epidemiological survey and health-related quality of life. *Respiratory Medicine*. juin 2012;106(6):820-8.
44. Platts-Mills T a. E. The Role of Immunoglobulin E in Allergy and Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 oct 2001;164(supplement_1):S1-5.
45. Sonntag H-J, Filippi S, Pipis S, Custovic A. Blood Biomarkers of Sensitization and Asthma. *Front Pediatr*. 19 juin 2019;7:251.
46. Matta J, Carette C, Rives Lange C, Czernichow S. Épidémiologie de l'obésité en France et dans le monde. *La Presse Médicale*. mai 2018;47(5):434-8.
47. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J*. nov 2015;46(5):1308-21.
48. Miethe S, Karsonova A, Karaulov A, Renz H. Obesity and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. oct 2020;146(4):685-93.
49. Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. avr 2002;109(4):636-42.
50. 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. janv 2002;109(1):57-62.
51. Al-Tamprouri C, Malin B, Bill H, Lennart B, Anna S. Cat and dog ownership during/after the first year of life and risk for sensitization and reported allergy symptoms at age 13. *Immun Inflamm Dis*. 29 août 2019;7(4):250-7.
52. Noertjojo K, Dimich-Ward H, Obata H, Manfreda J, Chan-Yeung M. Exposure and sensitization to cat dander: Asthma and asthma-like symptoms among adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 janv 1999;103(1):60-5.
53. Guilbert A, Cox B, Bruffaerts N, Hoebeke L, Packeu A, Hendrickx M, et al. Relationships between aeroallergen levels and hospital admissions for asthma in the Brussels-Capital Region: a daily time series analysis. *Environmental Health*. 11 avr 2018;17(1):35.
54. Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med*. 12 juin 2014;24:14009.

VU

NANCY, le **27 septembre 2021**
Le Président de Thèse

NANCY, le **27 septembre 2021**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Cécile RUMEAU

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **11976C**

NANCY, le **30 septembre 2021**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE :

L'asthme allergique peut avoir des caractéristiques cliniques différentes d'une région à l'autre étant influencé par la localisation géographique, le climat, la pollution atmosphérique et l'exposition allergénique. L'objectif principal était d'analyser les caractéristiques de l'asthme allergique chez les patients suivis dans le Département de Pneumologie du CHRU de Nancy. L'objectif secondaire était d'évaluer l'impact de la prise en charge spécialisée pneumo-allergologique sur l'évolution à 12 mois de la pathologie allergique respiratoire.

Une étude observationnelle rétrospective a été réalisée en incluant des patients asthmatiques adultes ayant une sensibilisation à au moins un pneumallergène entre le 1 janvier 2016 et le 31 décembre 2018. Les paramètres étudiés étaient la symptomatologie, le score de contrôle de l'asthme ACQ-7 (Asthma Control Questionnaire) et de la rhinite PAREO (prurit, anosmie, rhinorrhée, éternuements, obstruction nasale), la fonction respiratoire, le bilan allergologique et biologique, la pression thérapeutique, l'intervention du spécialiste et le nombre d'exacerbations par an.

Cent-quinze patients ont été inclus, avec l'âge moyen de 42 ± 16 ans, une prédominance de femmes (63%) et non-fumeurs (70%). Quatre-vingts-et-un pour cent avaient des antécédents atopiques personnels. L'asthme débutait à l'âge de 19 ± 18 ans, nécessitait une pression thérapeutique assez importante (palier thérapeutique 4/5 dans 62% des cas) pour un score ACQ-7 de $1,3 \pm 1,3$. Les symptômes prédominants étaient la dyspnée (74%) et la toux (70%). La plus fréquente comorbidité était la rhinite allergique (83%). Les symptômes ORL principaux étaient la rhinorrhée (67%) et l'obstruction nasale (54%). Les sensibilisations le plus souvent identifiées étaient envers les acariens domestiques (49%) les phanères de chat (43%) et les pollens de graminées (43%). Le bilan à 12 mois de prise en charge spécialisée retrouvait une amélioration significative de la symptomatologie respiratoire, du score ACQ-7 ($0,8 \pm 0,9$ vs $1,3 \pm 1,3$, $p=0,007$), du score PAREO ($0,8 \pm 1,5$ vs $3,6 \pm 2,3$), $p<0,001$), et du volume expiratoire maximal dans la première seconde ($86,2 \pm 21,9\%$ vs $81,3 \pm 20,8\%$, $p=0,002$). Les patients présentaient moins d'une exacerbation par an ($0,6 \pm 0,9$).

Notre travail a permis d'établir le profil de sensibilisation aux pneumallergènes, les caractéristiques cliniques, biologiques, et fonctionnelles respiratoires des patients asthmatiques allergiques du CHRU de Nancy comme reflet de la population de la région Lorraine, et démontre l'intérêt majeur d'une prise en charge spécialisée en pneumo-allergologie dans l'asthme allergique.

TITRE EN ANGLAIS : Characteristics of allergic asthma in Lorraine and impact of specialized care on its evolution at 12 months.

THESE : MEDECINE, PNEUMOLOGIE 2021

MOTS-CLE : Asthma, allergic rhinitis, respiratory allergy, sensitization profile.

INTITULE ET ADRESSE:

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de médecine de Nancy

9 avenue de la Forêt de Haye

54500 VANDŒUVRE-LES-NANCY Cedex
