

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2022

N° : 228

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État

Mention D.E.S d'Allergologie

PAR

PIOTIN Anays

Née le 31/07/1994 à Paris

Evaluation des réponses asthmatiques immédiates et retardées

chez les patients allergiques au chat

Président de thèse : Monsieur le Professeur Frédéric de Blay

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Frédéric de Blay

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise 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. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque ».

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Frédéric de Blay,

X

A Madame le Professeur Céline Mascaux,

X

A Madame le Docteur Carine Metz-Favre,

X

A Monsieur le Docteur Naji Khayath,

X

A Madame le Docteur Alina Gherasim,

X

A Madame le Professeur Anne-Sophie Korganow,

X

A Madame le Docteur Lydie Guénard-Bilbault,

X

A l'équipe d'Alyatec,

X

A l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale d'Allergologie du service de Pneumologie du CHU de Strasbourg,

X

A l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale de l'Unité 1403 du service de Pneumologie du CHU de Strasbourg,

X

A mes co-internes et amis,

X

A mes amis,

X

A ma famille,

X

Table des matières

I. Liste des abréviations	16
II. Liste des illustrations	18
III. Introduction.....	19
1. Asthme : une inflammation complexe	19
a. Définition et description.....	19
b. Du phénotypage à l'endotypage	21
c. Caractéristiques de l'asthme allergique au chat	24
2. Explorations de l'asthme allergique au chat	26
a. Anamnèse.....	26
b. Exploration de la fonction pulmonaire.....	27
c. Sensibilisation allergénique : tests cutanés, IgE spécifiques.....	27
d. Tests de provocation bronchique spécifique et d'exposition au chat	28
3. Evaluation de la réponse bronchique lors d'un test de provocation bronchique ou d'exposition allergénique.....	30
a. Réponse asthmatique immédiate	30
b. Réponse asthmatique retardée.....	32
c. Immunopathologie de la réponse bronchique après l'exposition allergénique	33
d. Objectifs de l'étude	35
IV. Matériel et méthodes	36
1. Plan de l'étude.....	36
2. Population	37
3. Chambre d'exposition environnementale.....	38
4. Exposition allergénique	38
5. Evaluations pendant et après l'exposition allergénique	39
a. Evaluation de la réponse asthmatique: mesure du VEMS et DEP.....	39
b. Evaluation clinique des symptômes d'asthme	39
c. Evaluation clinique de la rhinite et de la conjonctivite	40
6. Analyses statistiques	41
V. Résultats	43
1. Patients.....	43
2. Evaluation des facteurs associés à une réponse asthmatique immédiate	44
3. Evaluation de la rhino-conjonctivite durant la réponse asthmatique immédiate	47
4. Evaluation des facteurs associés à une double réponse asthmatique.....	49
5. Evaluation de la rhino-conjonctivite durant la réponse asthmatique retardée.....	51
VI. Discussion.....	53
VII. Conclusion	58
VIII. Annexes	60
IX. Bibliographie.....	63

I. Liste des abréviations

ACQ	Asthma Control Questionnaire
ACT	Asthma Control Test
CEE	Chambre d'Exposition Environnementale
CVF	Capacité Vitale Forcée
DEP	Débit Expiratoire de Pointe
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
ECP	Eosinophil Cationic Protein
ELISA	Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
ERS/ATS	European Respiratory Society and American Thoracic Society
EVA	Echelle Visuelle Analogique
GINA	Global INitiative for Asthma
IC	Intervalle de Confiance
IgE	Immunoglobuline de type E
IL	Interleukine
IMC	Indice de Masse Corporelle
IQR	Interval Quartile Range
kDA	KiloDalton
MMAD	Mass Median Aerodynamic Diameter
OR	Odds Ratio

PC20	Concentration induisant une chute du VEMS de 20%
PD20	Dose induisant une chute du VEMS de 20%
RI	Réponse asthmatique Immédiate
RTSS	Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score
RR	Réponse asthmatique Retardée
Th	T helper
TLR	Toll-like receptor
TNSS	Total Nasal Symptom Score
TOSS	Total Ocular Symptom Score
TPN	Test de provocation nasale
VEMS	Volume Expiratoire Maximal en une Seconde

II. Liste des illustrations

Figures

Figure 1 : Prise en charge personnalisée pour les adultes et adolescents asthmatiques de plus de 12 ans.....	21
Figure 2 : Phénotypes d'asthme en fonction de l'inflammation T2, du niveau de sévérité et de l'âge d'apparition de la maladie.....	22
Figure 3 : Historique du phénotypage et endotypage de l'allergie.....	23
Figure 4 : Diagramme de flux des patients inclus.....	43
Figure 5 : Corrélation entre les paramètres respiratoires et rhino-conjonctivaux chez les patients ayant présenté une réponse asthmatique immédiate.....	48
Figure 6 : Corrélation entre les paramètres respiratoires et rhino-conjonctivaux chez les patients ayant présenté une double réponse asthmatique.....	52

Tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des allergènes de chat.....	25
Tableau 2 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude en fonction de la réponse asthmatique immédiate lors du test d'exposition à l'allergène de chat Fel d 1.....	45
Tableau 3 : Facteurs de risque de réponse asthmatique immédiate lors du test d'exposition à l'allergène de chat Fel d 1.....	46
Tableau 4 : Evaluation des symptômes rhino-conjonctivaux en fonction de la présence ou non d'une réponse asthmatique immédiate.....	47
Tableau 5. Caractéristiques des patients ayant présenté une réponse asthmatique immédiate isolée ou une double réponse asthmatique lors du test d'exposition à l'allergène de chat Fel d 1.....	50

III. Introduction

1. Asthme : une inflammation complexe

a. Définition et description

L'asthme est une maladie respiratoire complexe, caractérisée par une inflammation chronique des voies aériennes et une hyperréactivité bronchique marquée. C'est une maladie fréquente et grave affectant plus de 262 millions de patients dans le monde selon l'Organisation Mondiale de la Santé en 2019 (1).

Il est défini par l'association de symptômes respiratoires et d'une limitation des flux expiratoires de fréquence et d'intensité variables au cours du temps (2).

Les symptômes respiratoires paroxystiques sont hétérogènes et peuvent associer des sifflements, une toux, une dyspnée, une oppression thoracique, parfois un encombrement bronchique. Ils se manifestent souvent après un facteur déclenchant tel qu'une infection virale, l'exposition à des polluants ou des irritants bronchiques, l'exposition à des allergènes respiratoires ou alimentaires, l'exercice physique ou la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ils sont souvent majorés le soir ou au réveil. Les symptômes sont réversibles et peuvent s'améliorer spontanément ou après traitement.

La sévérité de la maladie asthmatique est classée en 5 stades selon les recommandations du Global Initiative for Asthma (GINA), en fonction de la charge thérapeutique nécessaire pour obtenir un bon contrôle de l'asthme chez le patient.

Un asthme sévère est défini selon les recommandations de l'ERS/ATS (3) par un asthme nécessitant un traitement de fond de palier 4 ou 5 selon le GINA au cours de la dernière année ou un traitement

par corticoïdes systémiques pendant plus de 50% de l'année précédente afin d'obtenir le contrôle de l'asthme ou un asthme qui reste non contrôlé malgré cette thérapeutique.

Il est à différencier d'un asthme difficile à traiter, pouvant s'améliorer après la prise en charge de comorbidités ou de facteurs aggravants, la mise en place d'un traitement adapté et approprié (impliquant l'exclusion des diagnostics différentiels de l'asthme), l'amélioration de l'observance thérapeutique et de la technique de prise des traitements inhalés.

Le contrôle de l'asthme est l'objectif essentiel de la prise en charge médicale. Le niveau de contrôle de l'asthme peut être évalué de différentes manières et à l'aide de différents outils.

Les recommandations internationales de l'ERS/ATS (3) définissent un asthme non contrôlé par la présence d'au moins un des critères suivants :

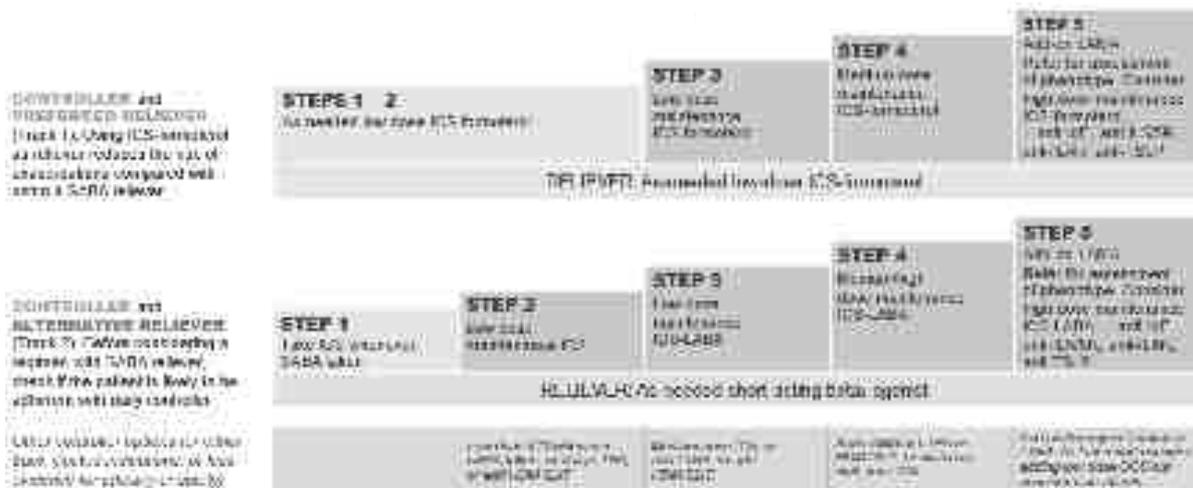
- Score ACT (Asthma Control Test) < 20 ou score ACQ (Asthma Control Questionnaire) \geq 1,5
- Exacerbations sévères fréquentes, soit au moins 2 exacerbations ayant nécessité une corticothérapie orale durant au moins 3 jours au cours des 12 derniers mois
- Au moins 1 exacerbation grave, définie par une hospitalisation, un séjour en soins intensifs ou le recours à une ventilation mécanique, au cours des 12 derniers mois
- Un volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS) < 80% de la valeur prédite après suspension des traitements bronchodilatateurs de courtes et de longues durées d'action

Un asthme non contrôlé est défini par le GINA (2) par la présence d'au moins 3 critères parmi :

- Symptômes d'asthme diurnes plus de 2 fois par semaine
- Réveil nocturne à cause de l'asthme
- Recours à la prise de bronchodilatateurs d'action courte pour des symptômes d'asthme plus de 2 fois par semaine
- Limitation des activités à cause de l'asthme

Il est partiellement contrôlé lorsque le patient présente 1 ou 2 critères et bien contrôlé lorsqu'il n'en présente aucun.

Figure 1. Prise en charge personnalisée pour les adultes et adolescents asthmatiques de plus de 12 ans, d'après le GINA (2).



b. Du phénotypage à l'endotypage

L'asthme est une maladie hétérogène marquée par différents profils cliniques, degrés de sévérité et réponses aux traitements impliquant une prise en charge personnalisée pour chaque patient.

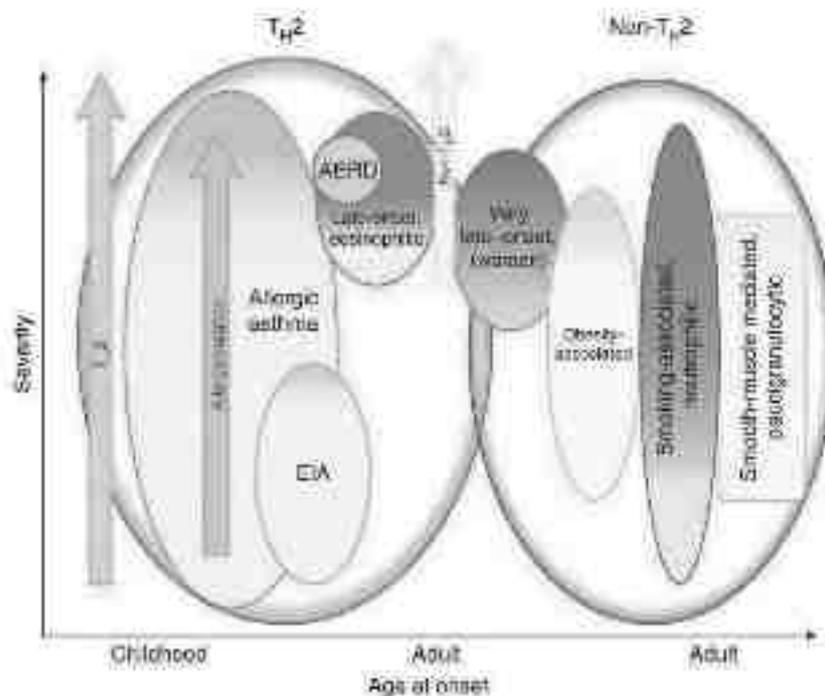
L'analyse des caractéristiques des patients asthmatiques a permis d'identifier différents clusters ou phénotypes, partagent les mêmes paramètres cliniques, morphologiques, physiologiques ou biologiques. Plusieurs phénotypes se distinguent, modulés par des interactions complexes entre le génotype et l'environnement et permettant d'identifier des facteurs pronostics de la maladie et d'améliorer la prise en charge.

Les phénotypes sont déterminés par différents endotypes inflammatoires associés à des mécanismes physiopathologiques cellulaires et moléculaires spécifiques (4-6). Dans un objectif de médecine

personnalisée, l'identification de l'endotype permet de définir avec précision la cible thérapeutique et d'orienter le clinicien vers le traitement le plus adapté pour chaque individu (7-10).

Ils sont majoritairement décrits chez l'adulte asthmatique en fonction des voies de l'inflammation mises en jeu : l'asthme T2-high (ou T2) et l'asthme T2-low (ou non-T2) (6,11,12), comportant chacun plusieurs sous-types. Toutefois, une distinction nette entre les différents clusters ne semble pas toujours pertinente. Plusieurs phénotypes mixtes sont décrits (13) et un chevauchement entre les groupes peut être observé (14, 15).

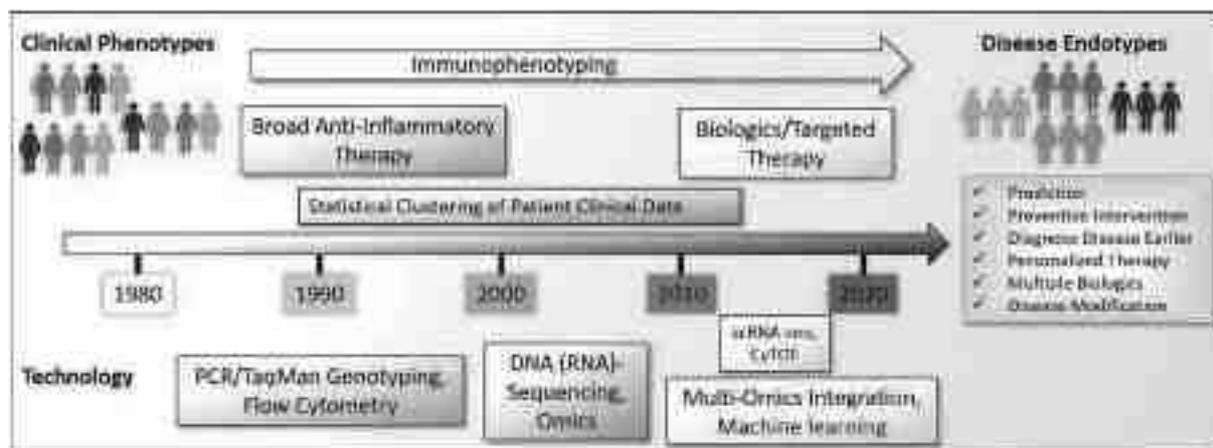
Figure 2. Phénotypes d'asthme en fonction de l'inflammation T2, du niveau de sévérité et de l'âge d'apparition de la maladie, d'après Wenzel et al (11).



Au cours des dernières années, le développement de l'immunologie des systèmes et de la science des données a permis d'approfondir les connaissances des mécanismes moléculaires et cellulaires du développement de l'allergie et l'asthme (16-18). L'analyse des profils d'expression génique (19) et les

analyses transcriptomiques (20) ont permis d'identifier plus précisément les gènes différentiellement exprimés entre les asthmes T2-high et T2-low. L'intégration des données à différentes échelles au sein d'études multi-omiques permettrait d'interpréter les données de façon holistique au sein d'interactions moléculaires dans le contexte de réseau biologique (21).

Figure 3. Historique du phénotypage et endotypage de l'allergie, d'après Mersha et al (22).



L'asthme allergique, qui fait partie des asthmes T2-high, est le phénotype le plus commun. Au cours des 20 dernières années, la proportion d'asthme de phénotype allergique a augmenté de manière significative, indépendamment du sexe, du statut socio-économique, du tabac et des antécédents familiaux d'asthme (23). On estime que plus de 80% des enfants asthmatiques et plus de 50% des adultes asthmatiques ont une composante allergique (24).

L'asthme allergique est caractérisé classiquement par un début précoce dans l'enfance, souvent accompagné d'une dermatite atopique, d'une rhino-conjonctivite allergique et des antécédents familiaux d'asthme (24). Il perdure souvent jusqu'à l'âge adulte. En effet, la mise en évidence d'une sensibilisation à un pneumallergène chez l'enfant asthmatique est un facteur prédictif d'asthme persistant (25-29).

Deux éléments sont nécessaires pour identifier un asthme allergique (30) :

- La mise en évidence d'une sensibilisation à un pneumallergène
- La présence de symptômes en réponse à l'exposition allergénique

c. Caractéristiques de l'asthme allergique au chat

L'allergie au chat est l'allergie aux animaux la plus fréquente dans le monde. Environ 5 à 30% de la population générale présente une sensibilisation aux allergènes de chat (31-34) et ce taux est en augmentation (35). En France, environ 15% des patients consultant un allergologue présentent une sensibilisation cliniquement pertinente vis-à-vis du chat (36). Aux USA, environ 30 % des asthmatiques sont allergiques au chat (37).

Actuellement, 8 allergènes du chat domestique ont été identifiés et répertoriés par le sous-comité de la nomenclature des allergènes de l'Organisation Mondiale de la Santé/Union Internationale des Sociétés d'Immunologie (WHO/IUIS) (38).

Felis domesticus 1 (Fel d 1) est le principal allergène de chat. Environ 80 à 95% des patients allergiques au chat y sont sensibilisés (39-41) . La détection d'IgE spécifiques anti-Fel d 1 est un marqueur diagnostique d'allergie au chat aussi pertinent que la détection d'IgE spécifiques anti-chat (42-45).

Fel d 1 est une glycoprotéine tétramérique de 38kDa appartenant à la famille des secretoglobulines. Elle est formée de deux hétérodimères contenant chacun 2 chaînes polypeptidiques reliées par 3 ponts disulfures (46).

Fel d 1 est principalement produite par les glandes salivaires et sébacées du chat et à moindre degré par les glandes lacrymales, anales et dans les urines (41,42, 47-49). Le taux de production de Fel d 1 est indépendant de la race de chat, de la longueur des poils ou de la couleur (50, 51). Cependant, il varie d'un chat à l'autre et peut varier au cours du temps chez un même chat (52). Sa production

étant régulée par le taux d'androgènes (53), des variations sur le taux d'excrétion de Fel d 1 ont été observées en fonction du sexe et du statut hormonal du chat (51, 54-56). Des variations ont été également été observées en fonction du comportement du chat (56) ou de son âge (57). Bien que sa fonction biologique exacte pour le chat demeure inconnue, elle pourrait potentiellement être impliquée dans la communication chimique et la signalisation des phéromones et stéroïdes (58,59).

Les autres allergènes de chat sont répertoriés dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques des allergènes de chat, adapté de WHO/IUS (38) et Dávila et al (40).

Allergène moléculaire	Famille	Source	Masse moléculaire (kDa)	Sensibilisation (%)
Fel d 1	Secretoglobine	salive, squames	38	60 - 100
Fel d 2	Albumine sérique	squames, sérum, urine	69	14 - 54
Fel d 3	Cystatine	squames	11	10
Fel d 4	Lipocaline	salive	22	61 - 63
Fel d 5	Immunoglobuline A	salive, sérum	400	24 - 38
Fel d 6	Immunoglobuline M	salive, sérum	800 - 1000	38
Fel d 7	Lipocaline	salive	17,5	38
Fel d 8	Protéine type Latherine	salive	24	19 - 20

La concentration d'allergène de chat dans l'habitat intérieur est corrélée à la présence d'un chat et au nombre de chats (51). Une forte variation est observée en fonction des pièces de l'habitat (60), du mobilier (61) et de l'agitation de l'air (62). Elle est estimée à environ 40ng/m³ au sein des habitations où vit un chat (63-65).

Toutefois, l'allergène Fel d 1 est ubiquitaire. En effet, une proportion significative des allergènes Fel d 1 aéroportés est transportée par des particules fines, parfois mesurant moins de 2,5µm de diamètre, les rendant particulièrement volatiles et facilement transportables (65,66). Ainsi, la présence de Fel d 1 a été détectée dans les habitations sans chat, des écoles, transports et bâtiments publics (65, 67-70).

La sensibilisation aux allergènes de chat est un facteur prédictif majeur d'asthme, de persistance et de sévérité de la maladie (42,71,72).

Plusieurs techniques peuvent être mises en place pour diminuer le taux d'allergènes de chat aéroportés dans l'environnement intérieur et limiter l'exposition chez les patients sensibilisés, notamment un lavage hebdomadaire du chat, un mobilier restreint, un nettoyage à l'aspirateur et une filtration de l'air (73,74).

2. Explorations de l'asthme allergique au chat

a. Anamnèse

L'anamnèse du patient asthmatique correspond à la première étape essentielle de l'évaluation médicale.

Afin de déterminer au mieux le phénotype du patient, le médecin recueille des informations sur les antécédents personnels du patient notamment l'âge du début de la maladie, le degré de sévérité et le contrôle de la maladie. Il recherche les facteurs déclenchants potentiels d'exacerbation, les comorbidités et les facteurs aggravants associés. L'évaluation du statut atopique du patient est essentielle notamment par la recherche d'une rhino-conjonctivite allergique, d'une allergie alimentaire ou d'une dermatite atopique et des antécédents familiaux d'allergie (30).

La prise en compte de l'environnement du patient est une étape indispensable dès l'interrogatoire notamment par la recherche d'exposition à des allergènes, moisissures, polluants ou irritants de l'habitat intérieur, de l'environnement extérieur ou d'origine professionnelle (75).

b. Exploration de la fonction pulmonaire

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) couplées à un test de réversibilité aux β_2 mimétiques de courte durée d'action ont leur place dans la démarche diagnostique de l'asthme et dans le suivi du patient. Elles permettent de documenter la variabilité de la limitation des flux expiratoires : réduction du rapport VEMS/CVF $< 0.75-0.80$ chez l'adulte et augmentation de 12% et 200mL du VEMS après la prise de bronchodilatateurs d'action rapide (2).

La mesure du débit expiratoire de pointe (DEP) peut également être utilisée dans le diagnostic et le suivi du patient asthmatique (2).

L'hyperréactivité bronchique non spécifique peut être explorée par des tests de provocation non spécifique directs (histamine, métacholine) ou indirects (hyperventilation en air sec, exercice, mannitol, sérum salé hypertonique). Le test le plus couramment utilisé est le test de provocation bronchique à la métacholine. Une chute de 20% du VEMS définit la positivité du test. La forte valeur prédictive négative du test à la métacholine permet d'écarter le diagnostic d'asthme en cas de négativité du test (2).

c. Sensibilisation allergénique : tests cutanés, IgE spécifiques

En tenant compte des symptômes rapportés par le patient, l'évaluation allergologique est poursuivie par la recherche d'une sensibilisation à un allergène respiratoire par la réalisation de tests cutanés (prick tests) ou le dosage d'IgE spécifiques.

Les prick tests cutanés permettent de mettre en évidence in vivo une dégranulation mastocytaire locale au niveau cutané en réponse à une stimulation par l'allergène. Ils sont réalisés à partir d'extraits allergéniques standardisés.

Les dosages sanguins d'IgE spécifiques dirigées contre un allergène recombinant ou natif sont réalisés le plus souvent par la technique de l'ImmunoCap. Ils peuvent être particulièrement utiles lorsqu'il existe une discordance entre la symptomatologie du patient et le résultat des prick tests cutanés, avant de débiter une immunothérapie allergénique ou lorsque les prick tests ne peuvent pas être réalisés (40).

La mise en évidence d'une sensibilisation à un allergène n'est pas suffisante pour affirmer la présence d'une allergie. La pertinence clinique de la sensibilisation permettant de poser le diagnostic d'allergie est déterminée par la symptomatologie du patient vis-à-vis de l'allergène.

d. Tests de provocation bronchique spécifique et d'exposition au chat

Lorsque le diagnostic d'allergie au chat demeure incertain, un test de provocation ou d'exposition aux allergènes de chat peut être réalisé (76).

Test de provocation bronchique spécifique avec un allergène

Le test de provocation bronchique spécifique standardisé est un outil sûr, qui permet d'explorer la capacité du muscle lisse bronchique à se contracter en réponse à un allergène donné. En plus d'être un outil très utile pour le diagnostic allergologique, il permet également une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'asthme et une évaluation précise des effets thérapeutiques (77).

Trois méthodes de test de provocation bronchique allergénique sont actuellement validées (78) : le test de provocation bronchique par inhalation de quantités croissantes d'allergènes, l'inhalation d'une dose bolus et l'inhalation de faibles doses répétées.

Le test de provocation bronchique par inhalation de quantités croissantes est la méthode recommandée par l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (79). Elle est à la fois la plus sûre et la moins chronophage. L'inhalation de l'allergène peut être réalisée par un dosimètre ou un nébuliseur jet, avec une méthode d'inhalation par ventilation spontanée ou par décompte de respiration profonde (78,79).

Test d'exposition en chambre d'exposition réaliste au chat

Dans l'objectif de se rapprocher au maximum des conditions d'exposition naturelle au chat, des tests d'exposition ont été réalisés dans des chambres d'exposition réalistes contenant un ou plusieurs chats vivants. La concentration d'allergène Fel d 1 dans ces chambres est généralement mesurée par méthode ELISA. Ce modèle d'exposition a été largement utilisé pour l'étude de la réponse bronchique à l'allergène de chat et pour des études pharmacothérapeutiques (80-82). Il a pour avantage d'être au plus proche des conditions d'exposition en situation de vie réelle. Néanmoins, le manque de standardisation et la variabilité de l'exposition quantitative d'allergène représente des inconvénients majeurs pour ce modèle (83,84).

Test d'exposition en chambre d'exposition environnementale

Afin de s'affranchir de la variabilité des tests d'exposition en chambre réaliste, des chambres d'exposition environnementale (CEE) ont été construites. Ces chambres permettent d'exposer de façon contrôlée et reproductible des patients à un allergène nébulisé dans un espace clos. En effet, elles permettent de contrôler précisément en continu la concentration et le débit d'allergène

nébulisé dans l'air ainsi que les paramètres environnementaux (température, taux d'humidité, pression et flux d'air). Elles offrent la possibilité d'évaluer en temps réel les symptômes d'asthme, de rhinite et de conjonctivite des patients de façon continue pendant et après l'exposition allergénique. Elles peuvent être utilisées dans l'objectif d'étudier les caractéristiques physiopathologiques des allergies respiratoires et pour les études de développement clinique et d'évaluation des thérapeutiques (85-87).

Il existe actuellement 11 CEE dans le monde. L'une d'elles est située à Strasbourg, au sein de l'Hôpital Civil : il s'agit de la chambre Alyatec®.

3. Evaluation de la réponse bronchique lors d'un test de provocation bronchique ou d'exposition allergénique

La mesure du VEMS par spirométrie constitue l'un des paramètres principaux pour évaluer la réponse bronchique lors d'un test de provocation bronchique ou d'exposition allergénique. La mesure du VEMS est réalisée avant le début du test puis de manière séquentielle tout au long de l'exposition et pendant la période de surveillance post-exposition jusqu'à la sortie du patient. Elle peut être complétée par la mesure du peak flow qui peut être poursuivie à domicile par le patient.

a. Réponse asthmatique immédiate

Environ 50 à 70% des patients présentent une réponse asthmatique immédiate (RI) isolée qui se résout dans les 2 heures suivant l'exposition allergénique (88,89).

La RI est définie par une chute du VEMS d'au moins 20% par rapport à la valeur pré-exposition, survenant dans les 3 heures suivant l'inhalation de l'allergène (79).

L'apparition d'une RI définit la positivité du test et marque la fin de l'exposition (79). En l'absence de RI, le test est poursuivi jusqu'à l'inhalation de la concentration maximale d'allergène ou le temps maximal d'exposition prédéfini.

La réponse bronchique est déterminée par la dose d'allergène administrée et les caractéristiques physico-chimiques de l'allergène.

Concernant l'allergène de chat Fel d 1, il a été démontré une relation inverse entre la taille des particules et la RI (90). Plus la taille des particules était élevée, plus la dose d'allergène nécessaire pour induire une RI (PD 20 allergène) était basse et plus la dyspnée était importante. L'utilisation de particules de diamètre aérodynamique médian (MMAD) d'au moins 10 µm semblait préférable pour la réalisation de tests de provocation bronchique à l'allergène majeur de chat Fel d 1.

L'hyperréactivité bronchique non spécifique et la sensibilisation allergénique sont les facteurs majeurs associés à la survenue d'une RI après test de provocation bronchique allergénique (91-96).

Une prédiction de la dose d'allergène induisant une RI peut être faite à l'aide d'une équation décrivant la relation entre la concentration d'allergène nécessaire pour induire une diminution de 20% du VEMS (PC20 allergène), la concentration de métacholine induisant une diminution de 20% du VEMS (PC20 métacholine, reflet de l'hyperréactivité bronchique non spécifique), et la concentration seuil du prick test à l'allergène (CS) selon la formule de Cockcroft et al. (94) : $\text{Log}_{10} \text{PC}_{20} \text{ allergène} = 0.41 \times \text{Log}_{10} \text{PC}_{20} \text{ métacholine} + 0.50 \times \text{Log}_{10} \text{CS} - 0.42$.

Une corrélation positive a été démontrée entre la PD20 allergène et la dose de métacholine induisant une diminution de 20% du VEMS (PD20 métacholine) pour les allergènes majeurs de chat, acariens et pollens de graminées. La PD20 allergène pour le chat et les acariens était corrélée négativement au taux d'IgE spécifiques (97).

b. Réponse asthmatique retardée

Au début des années 1950, Herxheimer décrit pour la première fois l'apparition d'une réponse asthmatique retardée (RR) plusieurs heures après la RI induite par une exposition allergénique chez certains patients (98).

Sa fréquence d'apparition varie selon l'allergène. Elle est plus fréquemment observée lors d'une exposition aux acariens (57 à 91%) (96,97,99-101), qu'aux pollens (33 à 84%) (97,101,102), ou qu'aux animaux (16 à 68%) (97,101). Concernant le chat, une RR a été observée dans 16,2% à 56% des cas (97,103,104).

La RR est définie par une chute d'au moins 15% du VEMS par rapport à la valeur pré-exposition, survenant entre 3 et 12 heures après la RI (78). La variation du peak flow peut également être utilisée pour l'identification d'une RR, définie alors par une chute du peak flow d'au moins 20% par rapport à la valeur pré-exposition, survenant plus de 3 heures après la RI (79).

La RR est moins bien caractérisée que la RI. Différents facteurs influençant la survenue et l'importance d'une RR ont été rapportés.

Une hyperréactivité bronchique non spécifique plus importante était parfois associée à la survenue d'une RR (105), notamment pour les animaux (101) dont le chat (104), les acariens (97,100,101), les pollens (101). Toutefois, ce lien n'avait pas été mis en évidence dans d'autres études concernant les animaux (106) dont le chat (97), les acariens (96,99,106,107) et les pollens (97,106).

Une plus forte sensibilité bronchique à l'allergène, avec une plus faible PD20 allergène, était parfois associée à la survenue d'une réponse asthmatique double vis-à-vis du chat (104) ou des acariens (97, 99). Cependant, d'autres études n'ont pas retrouvé cette association pour le chat (97), ni pour les acariens (101,107) ou les pollens (97,101).

La taille du prick test ne semblait pas influencer la survenue d'une réponse asthmatique double (97, 99, 104). Toutefois, une positivité des tests cutanés en lecture retardée (6 à 8 heures) semblait être informative quant à la probabilité de survenue d'une RR (108,109).

Un taux d'IgE spécifiques plus élevé était plus fréquemment associé à la survenue d'une réponse asthmatique double vis-à-vis des allergènes de chat (97, 103) et des acariens (96,97,100) ou des pollen (108,109).

Une association entre un plus faible VEMS initial et une plus forte probabilité de RR était parfois rapportée avec les allergènes d'acariens (100) mais contestée (96,101). Cette association n'avait pas été mise en évidence pour le chat (104).

Une RI plus sévère, avec une chute du VEMS plus importante, était parfois associée à une plus forte probabilité de RR (101,107). Ce lien n'était pas retrouvé dans d'autres études (96,97,103).

c. Immunopathologie de la réponse bronchique après l'exposition allergénique

Rapidement après l'inhalation de l'allergène, la réponse allergique IgE médiée se met en place avec l'activation et la dégranulation mastocytaire conduisant à une libération massive de médiateurs préformés (histamine, sérotonine, tryptase, chymase, protéoglycanes) et néoformés (PGD₂, thromboxane, LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄, cytokines), associée à une bronchoconstriction, une hyperproduction de mucus et une augmentation de la perméabilité vasculaire (110,111). L'activation des mastocytes a été mise en évidence aussi bien localement au niveau pulmonaire (112-116) que de façon systémique (117-119). L'ensemble est associé à une activation directe des cellules lymphoïdes innées du groupe 2 (120,121) par les alarmines (122) et une activation des basophiles (123), participant à la sécrétion massive de chimiokines et cytokines inflammatoires et induisant une prolifération, une activation et un recrutement des éosinophiles et lymphocytes Th2.

La mise en jeu des voies de l'inflammation T2 est prépondérante dans le développement de la RR (124).

En effet, durant la saison pollinique, une augmentation du taux sérique d'éosinophilic cationic protein (ECP) est observée chez les patients allergiques au pollen de bouleau (125). De façon analogue, une exposition répétée à des faibles doses d'allergènes de chat, reproduisant les conditions d'exposition naturelle, induit une sécrétion d'ECP dans le sang et les bronches (126).

Après un test de provocation bronchique allergénique, une augmentation des taux d'éosinophiles dans le sang, dans les expectorations et dans le lavage bronchoalvéolaire (116,127-132) ainsi qu'une augmentation de l'activation des éosinophiles (116, 130, 133-136) sont observées chez les patients ayant présenté une RR. Une augmentation des progéniteurs éosinophiles est également observée (137-139). De plus, la probabilité de survenue d'une RR et la sévérité de la RR semblent être associées à un taux d'éosinophiles bronchiques plus élevé (128, 134, 140-142).

Les lymphocytes Th2 occupent également une place prépondérante dans l'inflammation asthmatique allergique et sont recrutés au niveau bronchique lors de la survenue de la RR (143,144). De plus, la sévérité de la RR semble liée au taux d'activation des lymphocytes Th2, avec une augmentation de l'IL2R (145), ainsi qu'au taux de cytokine IL5 sécrétée (146).

Ainsi, le recrutement et l'activation des éosinophiles et des lymphocytes Th2 jouent un rôle central dans la RR.

Parallèlement à cette inflammation T2, une activation des récepteurs de l'immunité innée comme le TLR4 (147) ou TLR7 (148), des lymphocytes Th17 (149-151), des neutrophiles (128, 136, 152-154) et un défaut de lymphocytes T régulateurs (150,155) semblent également être mis en jeu dans la RR après exposition à un allergène.

d. Objectifs de l'étude

Actuellement, les facteurs associés à la survenue d'une réponse asthmatique après exposition allergénique ne sont pas élucidés, notamment pour l'identification des patients présentant une RR.

De plus, le lien entre l'asthme et la rhino-conjonctivite allergique n'a jamais été évalué dans une CEE.

Le test d'exposition allergénique en CEE constitue à l'heure actuelle l'un des moyens les plus fiables, reproductibles et complets pour l'étude de la réponse bronchique à un allergène, permettant une évaluation clinique en continu du patient au niveau respiratoire, conjonctival et nasal.

Dans ce contexte, il nous a semblé intéressant de mieux caractériser les réponses asthmatiques immédiates et retardées à un allergène, leurs facteurs prédictifs et leurs liens avec les réponses rhino-conjonctivales concomitantes.

L'exposition à l'allergène majeur de chat Fel d 1 constituant un facteur déclenchant majeur d'exacerbation chez les patients asthmatiques allergiques au chat, nous avons choisi d'étudier ce modèle allergénique.

Ainsi, nous avons analysé les données des patients asthmatiques allergiques au chat ayant réalisé un test d'exposition à l'allergène de chat Fel d 1 dans la CEE Alyatec® avec pour objectifs :

- L'étude des facteurs prédictifs des réponses asthmatiques immédiates et retardées
- La caractérisation des différents paramètres des réponses asthmatiques immédiates et retardées et leur association avec les symptômes rhino-conjonctivaux présentés pendant et après l'exposition allergénique

IV. Matériel et méthodes

1. Plan de l'étude

Nous avons étudié les données de deux cohortes de patients rapportant un antécédent d'asthme allergique au chat ayant effectué un test de provocation à l'allergène majeur de chat Fel d 1 dans la CEE Alyatec[®].

Tous les tests de provocation ont été réalisés dans les mêmes conditions expérimentales, en utilisant les mêmes nébuliseurs. Les données ont été extraites des expositions utilisant la même concentration et la même taille de particules d'allergène.

Pour tous les patients, les données concernant l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, la taille, le diamètre du prick test à l'allergène de chat, le taux d'IgE spécifiques anti-Fel d 1, la présence ou non d'une rhinite et d'une conjonctivite lors de l'exposition au chat en vie réelle, le VEMS, VEMS/CVF, DEP, la dose de métacholine induisant une diminution d'au moins 20% du VEMS (PD20 métacholine), le taux d'éosinophiles sanguins et le contrôle de l'asthme évalué par la réponse au questionnaire ACT ont été collectées avant l'exposition allergénique.

Les réponses asthmatiques immédiates et retardées, les symptômes respiratoires et les symptômes rhino-conjonctivaux ont été évalués tout au long de l'exposition et en post-exposition.

Seuls les patients présentant une RI ont été retenus pour l'analyse de la RR.

Ces études ont été menées conformément à la Déclaration d'Helsinki. Un consentement éclairé écrit a été obtenu de chaque patient. Toutes les données personnelles sont restées confidentielles et ont été anonymisées.

2. Population

Les patients étaient inclus s'ils présentaient les critères suivants :

- Patient âgé de 18 à 65 ans
- Antécédent d'asthme allergique au chat associé à une rhinite et/ou une conjonctivite
- Asthme contrôlé, score ACT $\geq 20/25$ pendant les 4 semaines précédant le test d'exposition au chat
- Absence d'hospitalisation ou traitement par corticothérapie orale pour exacerbation d'asthme au cours des 4 semaines précédant le test d'exposition au chat
- Absence d'antécédent d'Asthme Aigu Grave nécessitant une hospitalisation en soins intensifs ou intubation
- VEMS ≥ 70 % de la valeur prédite
- Hyperréactivité bronchique non spécifique appréciée par un test de provocation à la méthacholine positif (défini par une chute du VEMS d'au moins 20% pour une dose de méthacholine inférieure ou égale à 3200 μ g)
- Absence de tabagisme ou tabagisme évalué à moins de 10 cigarettes par jour et moins de 10 paquets-années
- Sensibilisation aux allergènes de chat définie par un prick test positif pour l'extrait d'allergène de chat (ALK[®], HØrsholm, Danemark) et des IgE spécifiques Fel d 1 $\geq 0,7$ kU/L (Thermo Fisher Scientific[®], Waltham, MA).
- Absence de grossesse en cours
- Absence de chat au domicile ou d'une exposition quotidienne aux allergènes de chat
- Absence d'immunothérapie allergénique aux allergènes de chat au cours des 6 mois précédant le test d'exposition au chat
- Absence d'allergie aux pollens de bouleau, frêne, graminées, acariens et moisissures

3. Chambre d'exposition environnementale

La CEE Alyatec[®] est composée de 20 sièges, mesure 65m² et présente un volume de 147m³. Cette chambre de nouvelle génération permet d'assurer une diffusion homogène des particules d'allergènes nébulisées et diffusées par 6 ouvertures. Un contrôle continu du nombre et de la taille des particules est réalisé grâce à 10 compteurs optiques de particules répartis dans la pièce. La température, la pression, l'humidité et les flux d'air sont contrôlés et ajustés en permanence si besoin (87).

La chambre Alyatec[®] a été validée dans le cadre de nombreuses études cliniques portant sur l'asthme allergique au chat, aux acariens et la rhino-conjonctivite allergique au pollen de bouleau (74,156-159).

4. Exposition allergénique

Les patients ont été exposés à un extrait d'allergène de chat Fel d 1 lyophilisé (100 000 SQ-U; Stallergènes, Antony, France) dilué en solution et nébulisé à une concentration de 40ng/m³. Les patients sont entrés dans la chambre lorsque la concentration mesurée avait atteint un plateau. La concentration d'allergène Fel d 1 était mesurée par dosage ELISA. Le MMAD des particules portant Fel d 1 était de 10,2µm.

L'exposition allergénique était arrêtée lorsque le patient présentait une RI. En l'absence de RI, l'exposition était poursuivie pour une durée totale maximale de 2 heures.

Les patients ont bénéficié d'une surveillance clinique rapprochée pendant 6 heures après la sortie de la chambre d'exposition. Après les 6 heures de surveillance, les patients ont été autorisés à quitter le service si leur VEMS était supérieur ou égal à 80% de leur VEMS de base.

5. Evaluations pendant et après l'exposition allergénique

Tous les paramètres mesurés pendant et après l'exposition ont été évalués en comparaison avec leur valeur avant l'exposition.

a. Evaluation de la réponse asthmatique: mesure du VEMS et DEP

Le VEMS a été mesuré par spirométrie toutes les 10 minutes durant l'exposition, puis toutes les 30 minutes durant les 6 heures de surveillance en post-exposition sur le site d'Alyatec. L'évaluation de la fonction respiratoire a été poursuivie ensuite au domicile du patient par la mesure du DEP toutes les heures jusqu'au coucher puis le lendemain matin à 24 heures de l'exposition.

La RI était définie comme une chute du VEMS d'au moins 20 % par rapport à la valeur initiale, survenant jusqu'à 3h après l'exposition allergénique.

La RR était définie comme une chute du VEMS d'au moins 15 % ou une baisse du DEP d'au moins 20 % par rapport à la valeur initiale, détectée entre 3 et 12 heures après la RI. Une double réponse asthmatique était définie par la survenue d'une RI et d'une RR.

b. Evaluation clinique des symptômes d'asthme

L'intensité des symptômes d'asthme a été évaluée à l'aide de l'échelle visuelle analogique (EVA asthme de 0 à 10 cm), validée dans l'asthme (160-163). Une mesure de l'EVA asthme a été réalisée

toutes les 20 minutes durant l'exposition puis toutes les heures durant les 6 heures de surveillance en post-exposition. L'intensité maximale est 10.

c. Evaluation clinique de la rhinite et de la conjonctivite

Rhinite allergique

Les symptômes de rhinite ont été mesurés par le patient à l'aide de 2 paramètres :

- le score total des symptômes nasaux (TNSS).

Le TNSS prend en compte l'intensité de 4 symptômes (164): éternuements, écoulement, congestion et prurit nasal, chacun évalué de 0 à 3 (absence de symptômes évaluée à 0 point, intensité sévère évaluée à 3 points). Le score total additionne l'intensité de chaque symptôme. La valeur maximale du TNSS est de 12 points.

- l'échelle visuelle analogique (EVA rhinite, de 0 à 10 cm) validée dans la rhinite allergique (165,166). L'intensité maximale est 10.

L'EVA rhinite et le TNSS ont été évalués par le patient toutes les 20 minutes durant l'exposition et toutes les heures durant les 6 heures de surveillance post-exposition.

Conjonctivite

Deux scores ont été utilisés pour évaluer la conjonctivite :

- Le score total des symptômes oculaires (TOSS), permettant au patient d'évaluer ses symptômes conjonctivaux.

Ce score prend en compte l'intensité de 2 symptômes de la conjonctivite : larmoiement et prurit oculaire, chacun évalué de 0 à 3 (absence de symptôme évaluée à 0 point, intensité sévère évaluée à 3 points). Le score total additionne l'intensité de chaque symptôme. La valeur maximale du TOSS est de 6 points.

Le TOSS a été mesuré par le patient toutes les 20 minutes durant l'exposition et toutes les heures durant les 6 heures de surveillance post-exposition.

- Le score d'Abelson (167), permettant une évaluation clinique objective.

Ce score prend en compte l'intensité de la rougeur de la conjonctive (évalué de 0 à 3), le chémosis (0 à 3), le larmoiement (0 à 3) et le prurit oculaire (0 à 4). Le score maximal est de 13 points.

Le score d'Abelson a été mesuré par le médecin à la fin de l'exposition puis à la fin de la période de 6 heures de surveillance post-exposition.

Score combiné rhino-conjonctivite

Le score total des symptômes rhino-conjonctivaux (RTSS) correspond à la somme des scores TNSS et TOSS (168). Il varie entre 0 et 18 points.

Le RTSS a été évalué toutes les 20 minutes durant l'exposition et toutes les heures durant les 6 heures de surveillance post-exposition.

6. Analyses statistiques

Les caractéristiques des patients ont été présentées sous forme de médianes et intervalles interquartiles pour les variables continues et sous forme de comptes et proportions pour les variables catégorielles. Les comparaisons entre les groupes de patients ont été réalisées en utilisant

les tests de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis ou Chi 2. Les analyses multivariées ont été réalisées avec un modèle de régression logistique multiple. La sélection des variables a été réalisée par une procédure pas-à-pas basée sur la minimisation du critère d'Akaike pour identifier les facteurs associés à la survenue d'une RI ou d'une RR après le test d'exposition à Fel d 1. Le modèle intégrait les variables dont la P value était inférieure à 0,1 en analyse univariée. Les corrélations ont été réalisées en utilisant le coefficient de corrélation de Spearman. Une P-value inférieure ou égale à 0,05 était considérée comme significative. Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel R 4.2.1.

V. Résultats

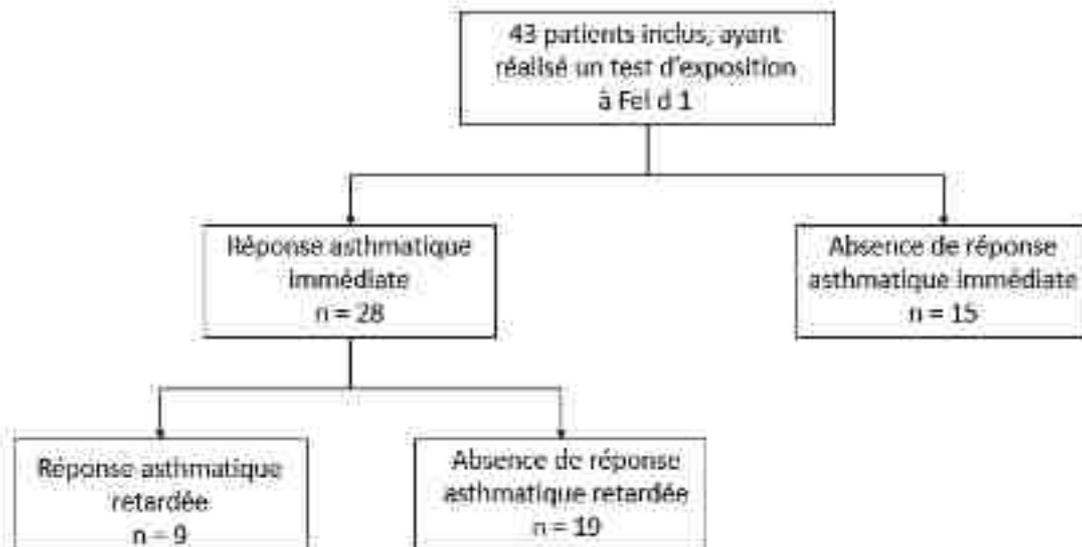
1. Patients

Nous avons identifié 43 patients ayant réalisé un test de provocation allergénique à Fel d 1 dans la CEE Alyatec[®] au cours des années 2017 et 2018 et remplissant les critères d'inclusion. Parmi les 43 patients, 28 patients (65,11%) ont présenté une RI dont 9 (32,14%) ont présenté une RR (Figure 4).

Le temps médian d'exposition allergénique nécessaire pour déclencher une RI était de 45 minutes [IQR : 30.0 – 68.8]. Le temps médian d'apparition d'une RR était de 210 minutes [IQR : 180.0 – 250.0] après la RI.

La chute médiane du VEMS par rapport à la valeur initiale du VEMS mesurée avant l'exposition était de 23,3 % [IQR : 21.1 – 30.1] durant la RI et de 21,8% [IQR : 16.5 – 22.9] durant la RR.

Figure 4. Diagramme de flux des patients inclus



2. Evaluation des facteurs associés à une réponse asthmatique immédiate

Les patients ayant présenté une RI avaient une hyperréactivité bronchique non spécifique plus importante, avec une PD20 métacholine plus faible ($P = 0.041$). Il n'y avait pas d'association significative entre l'apparition d'une RI et le VEMS initial (% théorique), le DEP initial (% théorique), le contrôle (score ACT), la sévérité de l'asthme (GINA), le taux initial d'éosinophiles sanguins ni au niveau de sensibilisation allergénique vis-à-vis du chat ($P > 0.05$) (Tableau 2).

Les analyses univariées et multivariées pour l'identification des facteurs de risque de RI sont présentées dans le tableau 3.

En analyse multivariée, après ajustement du modèle sur la PD20 métacholine et le diamètre du prick test au chat, ces deux variables constituaient des facteurs de risque indépendants d'apparition d'une RI. Ainsi, le risque de présenter une RI était augmenté de 93% pour chaque augmentation d'un millimètre du diamètre de la papule du prick test Fel d 1 (aOR, 1.93 [IC 95%, 1.09 – 3.94], $P = 0.040$) et il était diminué de 35% à chaque doublement de la PD20 métacholine (aOR Log2 PD20 métacholine, 0.65 [IC 95%, 0.43 – 0.92], $P = 0.024$) (Tableau 3).

De plus, le pourcentage de chute du VEMS pendant la RI était corrélé positivement au diamètre du prick test au chat ($r = 0.384$, $P = 0.0440$) (Figure 5).

Tableau 2. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude en fonction de la réponse asthmatique immédiate lors du test d'exposition à l'allergène de chat Fel d 1.

Caractéristique	Population totale (n= 43)	Absence de réponse asthmatique immédiate (n= 15)	Réponse asthmatique immédiate (n= 28)	P value
Age (années)	26 [23 – 31,5]	27 [23,5- 32,0]	26 [22,8 – 30,5]	0,878
Sexe, masculin	19 (44,2)	8 (53,3)	11 (39,3)	0,574
Taille (cm)	170,0 [162,0 – 175,6]	168,0 [164,5 – 173,5]	171,0 [160,3 – 175,5]	0,809
IMC (kg/m ²)	23,3 [20,0 – 26,2]	23,3 [20,2 – 25,3]	23,2 [20,0- 26,8]	0,809
VEEMS (% théorique)	96,0 [91,1 – 105,7]	98,0 [92,6 – 108,2]	95,3 [90,7 – 105,4]	0,491
VEEMS/CVF	80,9 [73,5 – 84,0]	82,7 [76,3 – 86,2]	79,6 [73,7 – 83,7]	0,372
DEP (% théorique)	96,0 [87,6 – 103,3]	96,4 [86,8 – 103,3]	95,6 [87,6 – 103,7]	0,878
PD20 métacholine (µg)	773,5 [138,6- 2052,9]	1851,3 [695,0 – 2419,6]	415,0 [127,1 – 1495,4]	0,041*
Sévérité de l'asthme				0,743
GINA 1	37 (86,0)	13 (86,7)	24 (85,7)	
GINA 2	5 (11,6)	2 (13,3)	3 (10,7)	
GINA 3	1 (2,3)	0 (0)	1 (3,6)	
Contrôle de l'asthme				
Score ACT	24 [22,0 - 25,0]	23 [21,5 - 24,0]	24 [22,8 - 25,0]	0,172
Prick test chat (mm)	5,5 [5,0 - 7,0]	5,0 [5,0 -6,3]	6,0 [5,4 - 7,1]	0,075
IgE spécifiques Fel d 1 (kU/L)	4,2 [1,1 - 16,6]	3,1 [1,0 -9,1]	7,9 [1,5 - 25,4]	0,126
Antécédent de rhinite lors de l'exposition au chat	42 (97,7)	15 (100,0)	27 (96,4)	1,000
Antécédent de conjonctivite lors de l'exposition au chat	37 (86,0)	12 (80,0)	25 (89,3)	0,707
Taux basal d'éosinophiles sanguins (G/L)	0,3 [0,2 - 0,3]	0,2 [0,2 - 0,4]	0,3 [0,2 - 0,3]	0,989

Données présentées en n (%) ou médiane [intervalle interquartile].

*P < 0.05.

ACT, Asthma Control Test. CVF, capacité vitale forcée. DEP, débit expiratoire de pointe. GINA, Global Initiative for Asthma. IMC, indice de masse corporelle. PD20 métacholine, dose de métacholine induisant une diminution d'au moins 20% du VEEMS. VEEMS, volume expiratoire maximal en une seconde.

Tableau 3. Facteurs de risque de réponse asthmatique immédiate lors du test d'exposition à l'allergène de chat Fel d 1.

Facteur de risque	Analyses univariées			Analyses multivariées		
	OR	IC 95%	P value	aOR	IC 95%	P value
Age (années)	1,02	0,96 - 1,10	0,585			
Sexe, masculin	0,57	0,16 - 2,01	0,379			
Taille (cm)	0,98	0,91 - 1,05	0,533			
IMC (kg/m ²)	1,02	0,89 - 1,18	0,735			
VEMS (% théorique)	0,99	0,94 - 1,04	0,599			
VEMS/CVF	0,97	0,90 - 1,05	0,519			
DEP (% théorique)	0,99	0,95 - 1,04	0,761			
Log ₂ PD ₂₀ métacholine	0,72	0,50 - 0,99	0,055	0,65	0,43 - 0,92	0,024*
Sévérité de l'asthme GINA 2	0,81	0,12 - 6,77	0,831			
GINA 3	820,43	0,0 - NA	0,995			
Score ACT	1,12	0,82 - 1,53	0,462			
Prick test chat (mm)	1,63	0,96 - 3,12	0,096	1,93	1,09 - 3,94	0,040*
IgE spécifiques Fel d 1 (kU/L)	1,03	1,00 - 1,10	0,26			
Antécédent de rhinite lors de l'exposition au chat	0	0,0 - NA	0,995			
Antécédent de conjonctivite lors de l'exposition au chat	2,08	0,34 - 12,79	0,409			
Taux basal d'éosinophiles sanguins (G/L)	0,45	0,00 - 59,99	0,746			

*P < 0.05.

ACT, Asthma Control Test. aOR, adjusted odds ratio. CVF, capacité vitale forcée. DEP, débit expiratoire de pointe. GINA, Global Initiative for Asthma. IC, intervalle de confiance. IMC, indice de masse corporelle. OR, odds ratio. PD₂₀ métacholine, dose de métacholine induisant une diminution d'au moins 20% du VEMS. VEMS, volume expiratoire maximal en une seconde.

3. Evaluation de la rhino-conjonctivite durant la réponse asthmatique immédiate

Les patients ayant présenté une RI rapportaient davantage de symptômes de rhinite (EVA rhinite) pendant ($P = 0.006$) et après l'exposition allergénique ($P = 0.022$) que les patients n'ayant pas présenté de RI. La rhino-conjonctivite évaluée par le score RTSS était également plus importante après l'exposition chez les patients ayant présenté une RI ($P = 0.030$) (Tableau 4).

Tableau 4. Evaluation des symptômes rhino-conjonctivaux en fonction de la présence ou non d'une réponse asthmatique immédiate

Paramètre	Absence de réponse asthmatique immédiate (n=15)	Réponse asthmatique immédiate (n=28)	P value
Δ Score TNSS exposition	1,0 [0,0 - 5,5]	4,0 [2,0 - 5,0]	0,190
Δ EVA rhinite exposition (cm)	0,4 [0,0 - 1,5]	3,0 [1,4 - 5,0]	0,006**
Δ EVA rhinite post-exposition (cm)	0,0 [-0,1 - 0,0]	0,2 [0,0 - 1,6]	0,022*
Δ Score TOSS exposition	1,0 [0,0 - 1,0]	1,0 [0,8 - 2,0]	0,181
Δ Score Abelson exposition	1,0 [0,0 - 2,5]	1,5 [0,0 - 3,0]	0,637
Δ Score Abelson post-exposition	0,0 [0,0 - 0,0]	0,0 [0,0 - 1,0]	0,051
Δ Score RTSS exposition	3,0 [1,0 - 5,5]	5,0 [3,0 - 6,3]	0,106
Δ Score RTSS post-exposition	0,0 [-0,5 - 0,0]	0,0 [0,0 - 3,0]	0,030*

Données présentées en médiane [intervalle interquartile].

* $P < 0.05$.

** $P < 0.01$.

Le score TNSS, l'EVA rhinite, le score TOSS et le score RTSS sont exprimés par la différence (Δ) entre la valeur maximale mesurée lors du test d'exposition ou après la fin de l'exposition et la valeur initiale mesurée avant le test d'exposition.

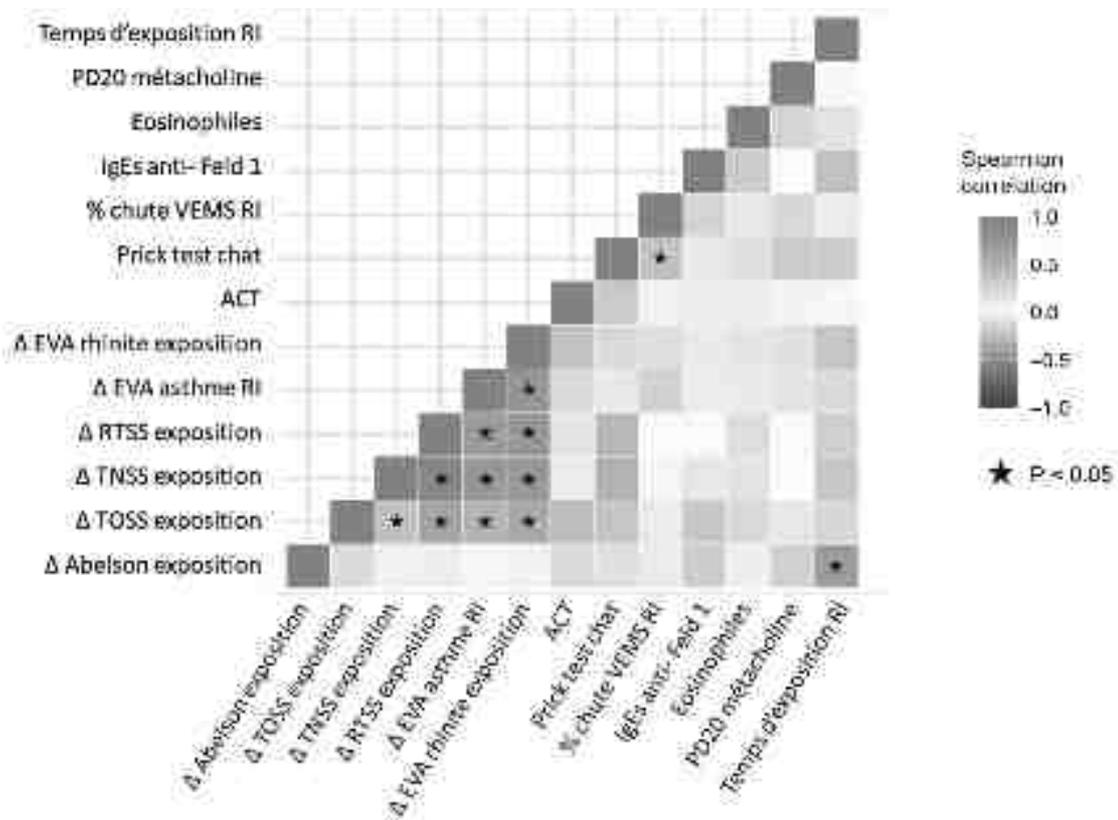
Le score Abelson est exprimé par la différence (Δ) entre la valeur mesurée à la fin de l'exposition (Abelson exposition) ou à la fin de la période de surveillance post-exposition (Abelson post-exposition) et la valeur initiale mesurée avant le test d'exposition.

EVA, échelle visuelle analogique. RTSS, score total des symptômes rhino-conjonctivaux. TNSS, score total des symptômes nasaux. TOSS, score total des symptômes conjonctivaux. VEMS, volume expiratoire maximal en une seconde.

Chez les 28 patients ayant présenté une RI, les symptômes d'asthme durant la RI (EVA asthme) étaient corrélés de façon significative aux symptômes de rhinite (EVA rhinite, $r = 0.745$, $P < 0.001$; score TNSS, $r = 0.727$, $P < 0.001$) et de conjonctivite (score TOSS, $r = 0.477$, $P = 0.010$; score RTSS, $r = 0.677$, $P < 0.001$) pendant l'exposition. De plus, les patients présentaient une RI d'autant plus rapidement que leur conjonctivite (score Abelson) pendant l'exposition était sévère ($r = -0.420$, $P = 0.033$) (Figure 5).

Les détails des coefficients de corrélation sont présentés dans l'Annexe 1.

Figure 5. Corrélation entre les paramètres respiratoires et rhino-conjonctivaux chez les patients ayant présenté une réponse asthmatique immédiate



Le score TNSS, l'EVA rhinite, le score TOSS, le score TNSS et le score RTSS sont exprimés par la différence (Δ) entre la valeur maximale mesurée lors du test d'exposition et la valeur initiale mesurée avant le test d'exposition. Le score Abelson est exprimé par la différence (Δ) entre la valeur mesurée à la fin de l'exposition et la valeur initiale mesurée avant le test d'exposition. EVA, échelle visuelle analogique. IgE, IgE spécifiques. PD20 méta-choline : dose de méta-choline induisant une diminution d'au moins 20% du VEMS. RI, réponse asthmatique immédiate. RTSS, score total des symptômes rhino-conjonctivaux. TNSS, score total des symptômes nasaux. TOSS, score total des symptômes conjonctivaux. VEMS, volume expiratoire maximal en une seconde.

4. Evaluation des facteurs associés à une double réponse asthmatique

Aucune association significative n'a été mise en évidence entre la probabilité de survenue d'une RR et le niveau d'hyperréactivité bronchique non spécifique (PD20 métacholine), le VEMS (% théorique), le DEP (% théorique), la sévérité de l'asthme (GINA), le contrôle de l'asthme (score ACT), le niveau de sensibilisation au chat (prick test et IgE spécifiques) ni le taux basal d'éosinophiles sanguins ($P > 0.05$).

Les patients ayant présenté une double réponse asthmatique étaient statistiquement plus petits ($P = 0.036$), mais il s'agissait en majorité de femmes ($P = 0.092$) (Tableau 5).

Les analyses multivariées n'ont pas mis en évidence de facteurs de risque indépendant de RR. Après ajustement du modèle sur le sexe, la taille ne constituait pas un facteur de risque indépendant d'apparition d'une RR (aOR, 0.95 [IC95 0.83 – 1.08], $P = 0.452$).

Tableau 5. Caractéristiques des patients ayant présenté une réponse asthmatique immédiate isolée ou une double réponse asthmatique lors du test d'exposition à l'allergène de chat Fel d 1.

Caractéristique	Total (n= 28)	Réponse asthmatique immédiate isolée (n= 19)	Double réponse asthmatique (n= 9)	P value
Age (années)	26 [22,8 - 30,5]	26 [22,5 - 31,0]	26 [24,0 - 27,0]	0,980
Sexe, masculin	11 (39,3)	10 (52,6)	1 (11,1)	0,092
Taille (cm)	171,0 [160,3 - 175,5]	175,0 [166,5 - 177,5]	163,0 [157,0 - 167,0]	0,036*
IMC (kg/m ²)	23,2 [20,0 - 26,8]	22,8 [20,5 - 24,8]	26,4 [19,0 - 28,7]	0,389
VEMS (% théorique)	95,3 [90,7 - 105,4]	95,9 [92,1 - 106,5]	94,7 [81,4 - 105,0]	0,417
VEMS/CVF	79,6 [73,7 - 83,7]	80,5 [74,7 - 83,8]	75,0 [72,3 - 82,5]	0,210
DEP (% théorique)	95,6 [87,6 - 103,7]	95,3 [87,6 - 104,4]	97,0 [91,7 - 99,8]	0,787
PD20 métacholine (µg)	415, 0 [127,1 - 1495,4]	266,8 [135,0 - 1520,3]	563,2 [75,5 - 800,0]	0,749
Sévérité de l'asthme				0,331
GINA 1	24 (85,7)	17 (89,5)	7 (77,8)	
GINA 2	3 (10,7)	2 (10,5)	1 (11,1)	
GINA 3	1 (3,6)	0 (0)	1 (11,1)	
Contrôle de l'asthme				
Score ACT	24 [22,8 - 25,0]	25 [23,0 - 25,0]	24 [24,0 - 24,0]	0,188
Prick test au chat (mm)	6,0 [5,4 - 7,1]	6,0 [5,3 - 7,8]	5,5 [5,5 - 6,0]	0,263
IgE spécifiques Fel d 1 (kU/L)	7,9 [1,5 - 25,4]	7,6 [1,8 - 21,0]	14,2 [1,2 - 31,5]	0,863
Antécédent de rhinite lors de l'exposition au chat	27 (96,4)	18 (94,7)	9 (100)	1,000
Antécédent de conjonctivite lors de l'exposition au chat	25 (89,3)	16 (84,2)	9 (100)	0,544
Taux basal d'éosinophiles sanguins (G/L)	0,3 [0,2 - 0,3]	0,3 [0,2 - 0,3]	0,2 [0,1 - 0,3]	0,719

Données présentées en n (%) ou médiane [intervalle interquartile].

* $P < 0.05$.

ACT, Asthma Control Test. CVF, capacité vitale forcée. DEP, débit expiratoire de pointe. GINA, Global Initiative for Asthma. IMC, indice de masse corporelle. PD20 métacholine, dose de métacholine induisant une diminution d'au moins 20% du VEMS. VEMS, volume expiratoire maximal en une seconde.

5. Evaluation de la rhino-conjonctivite durant la réponse asthmatique retardée

Chez les 9 patients ayant présenté une double réponse asthmatique, une corrélation significative était mise en évidence entre les symptômes d'asthme (EVA asthme) présentés pendant la RI et pendant la RR ($r = 0.753$, $P = 0.019$). L'intensité des symptômes d'asthme pendant la RR était également corrélée à la sévérité de la rhinite (score TNSS, $r = 0.714$, $P = 0.031$) et à la sévérité de la conjonctivite (score TOSS, $r = 0.712$, $P = 0.032$) évaluées pendant l'exposition (Figure 6).

De plus, la RR survenait d'autant plus rapidement après la RI que les symptômes d'asthme (EVA asthme, $r = -0.846$, $P = 0.004$) et de conjonctivite (score TOSS, $r = -0.676$, $P = 0.046$) étaient importants durant la RI. La chute du VEMS pendant la RR était significativement corrélée aux symptômes conjonctivaux (score Abelson, $r = 0.736$, $P = 0.036$) présentés après la fin de l'exposition (Figure 6).

D'autre part, une corrélation significative était mise en évidence entre la rhino-conjonctivite présentée après l'exposition et la taille du prick test au chat ($P < 0.05$) (Figure 6).

Les détails des coefficients de corrélation sont présentés dans l'Annexe 2.

VI. Discussion

L'identification des facteurs prédictifs d'une exacerbation d'asthme en réponse à une exposition allergénique est un élément essentiel de la prise en charge allergologique. Elle s'intègre à l'évaluation globale du patient asthmatique allergique en tenant compte de ses comorbidités. Dans cette étude, nous avons analysé les facteurs prédictifs de RI et de RR conjointement aux paramètres rhino-conjonctivaux induits par une exposition à l'allergène majeur de chat Fel d 1 dans la CEE Alyatec® à Strasbourg.

Parmi les 43 patients asthmatiques allergiques au chat inclus, 28 (65,1%) ont présenté une RI, dont 9 (32,1%) ont présenté une RR. Ces proportions sont comparables à celles précédemment rapportées lors des tests de provocation bronchique spécifique (97), en CEE (74) ou en chambre d'exposition réaliste (104).

Nous avons identifié deux facteurs prédictifs de RI indépendants l'un de l'autre : la taille du prick test au chat et la PD20 métacholine. Ces deux facteurs prédictifs de RI, précédemment rapportés lors des tests de provocation bronchique spécifique (91,93,96), ont ainsi été confirmés pour la première fois dans une CEE. Ce modèle d'exposition allergénique expérimentale constitue le modèle d'étude optimal permettant de reproduire la plus fidèlement possible les conditions d'exposition naturelle tout en contrôlant précisément les paramètres d'exposition. La validation des facteurs prédictifs de RI dans une CEE est donc un élément fondamental.

La taille du prick test au chat était également corrélée de façon significative à la chute du VEMS durant la RI. Ces résultats confirment le lien étroit entre le niveau de sensibilisation allergénique et la

RI induite par l'exposition allergénique, associée à l'activation des mécanismes de l'hypersensibilité immédiate médiée par les IgE spécifiques.

Contrairement à la RI, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre le risque d'apparition de RR et le niveau de sensibilisation allergénique (prick test et IgE spécifiques) ni l'hyperréactivité bronchique non spécifique. L'absence de lien entre le taux d'IgE spécifiques et la survenue d'une RR était également rapportée sur une plus large cohorte de patients asthmatiques allergiques au chat lors de tests de provocation bronchique spécifique et lors de tests d'exposition en chambre réaliste (104).

Dans notre étude, grâce à un suivi instantané en continu de l'ensemble des symptômes présentés par les patients, nous avons mis en évidence une forte corrélation entre les symptômes d'asthme, de rhinite et de conjonctivite induits par l'exposition allergénique. La sévérité de la rhino-conjonctivite pendant l'exposition était corrélée de façon significative aux symptômes d'asthme pendant la RI ainsi que pendant la RR. De plus, une RR apparaissait d'autant plus rapidement après la RI que la conjonctivite était importante pendant l'exposition. La sévérité de la RR était également corrélée à l'intensité de la conjonctivite présentée après l'exposition.

Ces résultats étayaient l'idée d'un continuum entre les voies aériennes supérieures et inférieures pour ne former qu'une seule et même entité : « one airway, one disease » (169). En effet, le lien entre la rhino-conjonctivite allergique et l'asthme est maintenant bien établi (170-174). Ce concept s'appuie sur la forte prévalence de profils multimorbides chez les patients allergiques, le partage de mêmes mécanismes physiopathologiques et médiateurs inflammatoires et une approche thérapeutique commune (174). Ainsi, la majorité des patients allergiques présentent une rhinite allergique et celle-ci constitue un facteur de risque de moins bon contrôle de l'asthme (174,175). L'effet des traitements anti-allergiques à la fois sur les voies respiratoires supérieures et inférieures (124, 176-

180) sous-tend également l'idée d'un partage des mêmes voies de signalisation impliquées dans l'asthme et la rhinite allergique. Une infiltration mastocytaire, éosinophilique et un afflux de médiateurs inflammatoires (histamine, leucotriènes, cytokines Th2) ont ainsi été mis en évidence au niveau de la muqueuse nasale des patients atteints de rhinite allergique (174,181) avec une corrélation entre le taux de médiateurs inflammatoires et la réduction du flux d'air nasal (182). De plus, les patients atteints de rhinite allergique associée à un asthme présentent des taux plasmatiques de cytokines IL4, IL5, IL25 plus élevés que les patients atteints de rhinite allergique seule ou d'asthme isolé (183).

Une véritable communication bidirectionnelle a été mise en évidence dans les voies aériennes supérieures et inférieures : une exposition allergénique localisée à l'un des niveaux induit à la fois une inflammation locale et une inflammation à l'autre niveau. Ainsi, une augmentation des taux d'éosinophiles, d'ECP, d'Eotaxine, de Rantes et d'IL17 a été démontrée à la fois au niveau nasal et au niveau bronchique après la réalisation d'un test de provocation nasale (TPN) (184-189). En 2003, Wang et al., ont également mis en évidence l'apparition d'une RR après réalisation d'un TPN chez les patients asthmatiques (190). De façon analogue, une augmentation de l'infiltration éosinophilique, de l'ECP et de l'IL5 dans la muqueuse nasale a été mise en évidence après réalisation d'un test de provocation bronchique segmentaire chez les patients allergiques aux graminées (191). Cette inflammation nasale s'accompagnait de symptômes de rhinite et d'une obstruction nasale objectivée. Plus récemment, une augmentation (non significative) du taux d'éosinophiles était également mise en évidence au niveau du lavage nasal réalisé 7 heures après un test de provocation bronchique aux acariens chez les patients asthmatiques allergiques (192).

L'hypothèse d'une dysfonction de la barrière épithéliale est également mise en lumière avec l'étude de l'exposome dans les maladies allergiques (193,194) . Ainsi, l'ensemble des expositions environnementales notamment liées au mode de vie, l'industrialisation ou l'alimentation induisant

une dysbiose du microbiote participant à l'endommagement des barrières épithéliales et à la rupture de la tolérance immunitaire conduisant aux multimorbidités allergiques.

Dans notre étude, le temps médian d'exposition allergénique nécessaire pour induire une RI était de 45 minutes. Dans la CEE, la concentration d'allergène Fel d 1 nébulisé était de 40ng/m³, avec des particules de MMAD 10,2µm. En considérant une ventilation minute moyenne au repos de 8L/min, la dose cumulée d'allergène Fel d 1 inhalée en 45 minutes serait de 14,4ng. Cette dose est comparable aux données précédemment rapportées lors des tests de provocation bronchique spécifique à Fel d 1 réalisés avec des particules de MMAD 10,3µm (90). Le test d'exposition allergénique au chat dans la CEE Alyatec[®] constitue donc un modèle fiable comparable aux tests de provocation bronchique spécifique en termes de dose cumulée d'allergène induisant une RI et de taille des particules d'allergène. Il a pour avantage de se situer au plus proche des conditions d'exposition en vie réelle tout en permettant un contrôle régulier des patients et des paramètres de l'exposition allergénique.

Le temps médian d'apparition d'une RR était de 210 minutes, soit 3,5 heures, après la RI. Ce délai est concordant avec les données précédemment publiées lors des tests de provocation bronchique spécifique (78,89,195). La chute médiane du VEMS durant la RR était de 21,8% par rapport à la valeur basale mesurée avant l'exposition. Cette valeur est comparable aux valeurs précédemment rapportées lors des tests de provocation bronchique spécifique (97, 101). Le test d'exposition à Fel d 1 dans la CEE Alyatec[®] constitue donc également un modèle fiable comparable aux tests de provocation bronchique spécifique pour l'étude de la RR.

La taille de la population analysée peut constituer une limite à notre étude. Néanmoins, l'exposition allergénique à Fel d 1 réalisée dans une CEE selon l'état de l'art renforce la fiabilité des résultats obtenus. Le suivi en temps réel des symptômes présentés par les patients lors de l'exposition et durant la phase de surveillance permet un enregistrement instantané des données et élimine ainsi un

éventuel biais de mémoire. De plus, tous les patients inclus étaient exposés à l'allergène dans les mêmes conditions contrôlées, sans l'impact d'éventuels cofacteurs environnementaux externes naturels tels que les conditions climatiques. La surveillance clinique, la mesure des paramètres expérimentaux et le recueil des données étaient également réalisés de façon identique pour tous les patients selon le schéma prédéfini. L'homogénéité des conditions d'expérimentation et l'intégrité des données permettent donc d'étayer la robustesse de nos analyses.

VII. Conclusion

L'asthme allergique est une maladie inflammatoire chronique complexe demeurant un enjeu de santé publique mondiale. Il affecte de façon majeure la qualité de vie des patients lorsqu'il n'est pas contrôlé et leur pronostic vital en cas d'exacerbation sévère. Ainsi, l'évaluation des facteurs de risque d'exacerbation d'asthme après une exposition allergénique est un élément essentiel de la prise en charge médicale.

L'évaluation des comorbidités du patient asthmatique constitue un point central de l'approche thérapeutique. Depuis une vingtaine d'années, le concept d'unité des voies aériennes supérieures et inférieures est mis en lumière devant la fréquence des profils multimorbides chez les patients allergiques et la mise en évidence de voies de l'inflammation communes.

L'exposition allergénique expérimentale dans une CEE constitue à la fois un modèle d'étude fiable et reproductible tout en étant représentatif des conditions de l'exposition allergénique en vie réelle.

Grâce à un suivi en continu des paramètres respiratoires et rhino-conjonctivaux de façon instantanée, l'exposition allergénique en CEE constitue un modèle de choix pour l'évaluation simultanée de la rhinite, de la conjonctivite et la réponse asthmatique à un allergène pris en compte dans leur ensemble.

Dans notre étude, nous avons évalué les réponses asthmatiques immédiates et retardées conjointement à la rhino-conjonctivite allergique chez 43 patients asthmatiques allergiques au chat ayant réalisé un test d'exposition à l'allergène majeur de chat Fel d 1 dans la CEE Alyatec[®] à Strasbourg.

Une RI était survenue chez 65,1% des patients, dont 32,1% ont également présenté une RR.

La taille du prick test au chat et le niveau d'hyperréactivité bronchique non spécifique constituaient des facteurs de risque indépendants d'apparition d'une RI. Ainsi, ces deux facteurs de risque,

précédemment rapportés lors des tests de provocation bronchique spécifique, ont pour la première fois été confirmés lors d'une exposition allergénique expérimentale dans une CEE.

De plus, nous avons mis en évidence une corrélation significative entre les symptômes rhino-conjonctivaux et l'intensité des symptômes d'asthme durant la RI ainsi que durant la RR. Après l'exposition allergénique, une RR apparaissait d'autant plus rapidement et était d'autant plus sévère que la rhino-conjonctivite durant l'exposition était importante. L'activation des cellules et des médiateurs inflammatoires mis en jeu aux niveaux local et systémique en réponse à l'exposition allergénique occupent donc un rôle primordial dans la survenue et l'intensité de la RR. A notre connaissance, il s'agit de la première étude évaluant et mettant en évidence ce lien central entre la rhino-conjonctivite et la réponse asthmatique à un allergène dans une CEE. Les conditions expérimentales dans la CEE permettent d'étayer la robustesse de ce lien mis en évidence.

VU
Strasbourg, le 13.04.2022
Le président du jury de thèse

Professeur Frédéric DE BLAY



VU et approuvé
Strasbourg, le 19 SEP 2022
Le Doyen de la Faculté de
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean BILIA

VIII. Annexes

Annexe 1 : Corrélations croisées entre les paramètres respiratoires, les paramètres rhino-conjonctivaux et les caractéristiques des patients ayant présenté une réponse asthmatique immédiate

	PD20 métacholine	Score ACT	PNE	Prick test chat	IgEs Fel d 1	Temps d'exposition pour RI	Chute VEMS RI	EVA asthme RI	TNSS exposition	EVA rhinite exposition	Score Abelson exposition	TOSS exposition	RTSS exposition
PD20 métacholine	1	0,035	-0,156	0,321	0,006	0,016	-0,148	-0,073	0,007	-0,099	-0,172	-0,065	-0,008
Score ACT	0,035	1	0,078	0,324	0,088	-0,012	0,065	-0,131	-0,038	-0,250	-0,133	-0,255	-0,083
PNE	-0,156	0,078	1	0,165	0,319	-0,086	0,125	-0,055	-0,093	-0,080	0,080	-0,135	-0,109
Prick test chat	0,321	0,324	0,165	1	0,122	0,301	0,384	-0,058	-0,312	-0,122	-0,099	-0,225	-0,284
IgEs Fel d 1	0,006	0,088	0,319	0,122	1	-0,247	0,256	0,099	0,138	-0,055	0,312	-0,200	0,010
Temps d'exposition pour RI	0,016	-0,012	-0,086	0,301	-0,247	1	-0,050	-0,131	-0,214	-0,224	-0,420	-0,142	-0,168
Chute VEMS RI	-0,148	0,065	0,125	0,384	0,256	-0,050	1	0,282	-0,016	0,201	-0,048	0,114	-0,006
EVA asthme RI	-0,073	-0,131	-0,055	-0,058	0,099	-0,131	0,282	1	0,727	0,745	0,019	0,477	0,677
TNSS exposition	0,007	-0,038	-0,093	-0,312	0,138	-0,214	-0,016	0,727	1	0,715	-0,023	0,396	0,929
EVA rhinite exposition	-0,099	-0,250	-0,080	-0,122	-0,055	-0,224	0,201	0,745	0,715	1	0,043	0,555	0,739
Score Abelson exposition	-0,172	-0,133	0,080	-0,099	0,312	-0,420	-0,048	0,019	-0,023	0,043	1	0,211	-0,035
TOSS exposition	-0,065	-0,255	-0,135	-0,225	-0,200	-0,142	0,114	0,477	0,396	0,555	0,211	1	0,606
RTSS exposition	-0,008	-0,083	-0,109	-0,284	0,010	-0,168	-0,006	0,677	0,929	0,739	-0,035	0,606	1

Les valeurs présentées correspondent aux coefficients de corrélation de Spearman. Les valeurs en gras sont statistiquement significatives ($P < 0.05$). Les différences entre la valeur maximale mesurée lors du test d'exposition et la valeur initiale mesurée en pré-exposition ont été utilisées pour l'EVA asthme RI, le TNSS exposition, l'EVA rhinite exposition, le TOSS exposition et le RTSS exposition. La différence entre la valeur mesurée à la fin de l'exposition et la valeur initiale mesurée avant le test d'exposition a été utilisée pour le score Abelson exposition. Chute VEMS RI : chute du VEMS lors de la réponse asthmatique immédiate, en pourcentage de la valeur initiale pré-exposition. EVA, échelle visuelle analogique. IgEs, IgE spécifiques. PD20 métacholine : dose de métacholine induisant une diminution d'au moins 20% du VEMS. PNE : taux basal de polynucléaires éosinophiles sanguins avant le test d'exposition. RI, réponse asthmatique immédiate. RTSS, score total des symptômes rhino-conjonctivaux. Score ACT : score de l'Asthma Control Test avant le test d'exposition. Temps d'exposition pour RI : temps d'exposition à l'allergène Fel d 1 nécessaire pour induire une réponse asthmatique immédiate. TNSS, score total des symptômes nasaux. TOSS, score total des symptômes conjonctivaux.

Annexe 2 : Corrélations croisées entre les paramètres respiratoires, les paramètres rhino-conjonctivaux et les caractéristiques des patients ayant présentés une double réponse asthmatique

	PD20 méta	ACT	PNE	SPT chat	IgEs Fel d 1	Temps pour RI	Chute VEMS RI	EVA asthme RI	TNSS expo	EVA rhinite expo	Abelson expo	TOSS expo	RTSS expo	Temps pour RR	Chute VEMS RR	EVA asthme RR	EVA rhinite post- expo	Abelson post- expo	RTSS post- expo
PD20 méta	<p><i>Les corrélations croisées entre la PD20 métacholine, le score ACT, le taux basal d'éosinophiles sanguins, le diamètre du prick test au chat, le taux d'IgE spécifiques Fel d 1, le temps d'exposition pour RI, la chute du VEMS RI, l'EVA asthme RI, le TNSS exposition, l'EVA rhinite exposition, le score Abelson, le TOSS exposition et le RTSS exposition ne sont pas représentées car celles-ci sont déjà représentées dans l'Annexe 1 pour l'ensemble des patients ayant présenté une réponse asthmatique immédiate.</i></p>													0,22	0,05	0,23	0,05	0,11	0,10
ACT														-0,05	0,27	-0,11	0,27	0,53	0,35
PNE														0,01	0,10	-0,33	-0,22	0,20	-0,26
SPT chat														0,10	0,32	-0,45	-0,80	0,63	-0,84
IgEs Fel d 1														-0,06	0,00	-0,53	-0,16	0,33	-0,10
Temps pour RI														0,44	-0,15	-0,61	-0,31	-0,08	-0,38
Chute VEMS RI														-0,21	0,48	0,02	-0,32	0,68	-0,31
EVA asthme RI														-0,85	-0,28	0,75	0,02	-0,42	0,01
TNSS expo														-0,54	-0,17	0,71	0,46	-0,47	0,50
EVA rhinite expo														-0,57	-0,24	0,65	0,11	-0,48	0,11
Abelson expo														-0,35	0,04	-0,20	-0,10	0,32	-0,05
TOSS expo														-0,68	0,00	0,71	0,19	-0,07	0,21
RTSS expo														-0,38	-0,07	0,61	0,43	-0,36	0,48
Temps pour RR	0,22	-0,05	0,01	0,10	-0,06	0,44	-0,21	-0,85	-0,54	-0,57	-0,35	-0,68	-0,38	1	0,36	-0,61	-0,09	0,27	-0,05
Chute VEMS RR	0,05	0,27	0,10	0,32	0,00	-0,15	0,48	-0,28	-0,17	-0,24	0,04	0,00	-0,07	0,36	1	-0,07	0,04	0,74	0,07
EVA asthme RR	0,23	-0,11	-0,33	-0,45	-0,53	-0,61	0,02	0,75	0,71	0,65	-0,20	0,71	0,61	-0,61	-0,07	1	0,59	-0,47	0,56
EVA rhinite post-expo	0,05	0,27	-0,22	-0,80	-0,16	-0,31	-0,32	0,02	0,46	0,11	-0,10	0,19	0,43	-0,09	0,04	0,59	1	-0,31	0,97
Abelson post-expo	0,11	0,53	0,20	0,63	0,33	-0,08	0,68	-0,42	-0,47	-0,48	0,32	-0,07	-0,36	0,27	0,74	-0,47	-0,31	1	-0,25
RTSS post-expo	0,10	0,35	-0,26	-0,84	-0,10	-0,38	-0,31	0,01	0,50	0,11	-0,05	0,21	0,48	-0,05	0,07	0,56	0,97	-0,25	1

Les valeurs présentées correspondent aux coefficients de corrélation de Spearman. Les valeurs en gras sont statistiquement significatives ($P < 0.05$). Les différences entre la valeur maximale mesurée lors du test d'exposition et la valeur initiale mesurée avant le test d'exposition ont été utilisées pour l'EVA asthme RI, le TNSs exposition, l'EVA rhinite exposition, le TOSS exposition et le RTSS exposition. La différence entre la valeur mesurée à la fin de l'exposition et la valeur initiale mesurée avant le test d'exposition a été utilisée pour le score Abelson exposition.

Les différences entre la valeur maximale mesurée pendant la période de surveillance de 6 heures après l'exposition et la valeur initiale mesurée avant le test d'exposition ont été utilisées pour l'EVA asthme RR, l'EVA rhinite post-exposition et le RTSS post-exposition. La différence entre la valeur mesurée à la fin de la période de surveillance de 6 heures après l'exposition et la valeur initiale mesurée avant le test d'exposition a été utilisée pour le score Abelson post-exposition.

ACT : score de l' Asthma Control Test avant le test d'exposition. Chute VEMS RI : chute du VEMS lors de la réponse asthmatique immédiate, en pourcentage de la valeur initiale pré-exposition. Chute VEMS RR : chute du VEMS lors de la réponse asthmatique retardée en pourcentage de la valeur initiale pré-exposition. EVA, échelle visuelle analogique. IgEs, IgE spécifiques. PD20 métacholine : dose de métacholine induisant une diminution d'au moins 20% du VEMS. PNE : taux basal de polynucléaires éosinophiles sanguins avant le test d'exposition. RI, réponse asthmatique immédiate. RR, réponse asthmatique retardée. RTSS, score total des symptômes rhino-conjonctivaux. SPT, prick test. Temps pour RI : temps d'exposition à l'allergène Fel d 1 nécessaire pour induire une réponse asthmatique immédiate. Temps pour RR : temps nécessaire pour l'apparition d'une réponse asthmatique retardée après la fin de l'exposition à l'allergène Fel d 1. TNSs, score total des symptômes nasaux. TOSS, score total des symptômes conjonctivaux.

IX. Bibliographie

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct;396(10258):1204-1222.
2. Global Initiative for Asthma – GINA. 2022 GINA Main Report. [En ligne]. <https://ginasthma.org/gina-reports/>. Consulté le 09 septembre 2022.
3. 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. *Eur Respir J*. 2014 Feb;43(2):343-73.
4. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008 Sep;372(9643):1107-19.
5. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Feb;127(2):355-60.
6. Kuruville ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019 Apr;56(2):219-233.
7. Schoettler N, Strek ME. Recent Advances in Severe Asthma: From Phenotypes to Personalized Medicine. *Chest*. 2020 Mar;157(3):516-528.
8. Agache I, Eguiluz-Gracia I, Cojanu C, Laculiceanu A, Del Giacco S, Zemelka-Wiacek M, et al. Advances and highlights in asthma in 2021. *Allergy*. 2021 Nov;76(11):3390-3407.
9. Pelaia C, Pelaia G, Longhini F, Crimi C, Calabrese C, Gallelli L, et al. Monoclonal Antibodies Targeting Alarmins: A New Perspective for Biological Therapies of Severe Asthma. *Biomedicines*. 2021 Aug;9(9):1108.
10. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2022 Jan;386(2):157-171.
11. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012 May;18(5):716-25.
12. Agache I. Severe asthma phenotypes and endotypes. *Semin Immunol*. 2019 Dec;46:101301.
13. Agache I, Akdis CA. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. *J Clin Invest*. 2019 Mar;129(4):1493-1503.
14. Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, Colice G, Newbold P, Goldman M, Chipps BE. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016 Jan;116(1):37-42.
15. Chen M, Shepard K 2nd, Yang M, Raut P, Pazwash H, Holweg CTJ, Choo E. Overlap of allergic, eosinophilic and type 2 inflammatory subtypes in moderate-to-severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2021 Apr;51(4):546-555.
16. Villaseñor A, Rosace D, Obeso D, Pérez-Gordo M, Chivato T, Barbas C, et al. Allergic asthma: an overview of metabolomic strategies leading to the identification of biomarkers in the field. *Clin Exp Allergy*. 2017 Apr;47(4):442-456.

17. Tang HHF, Sly PD, Holt PG, Holt KE, Inouye M. Systems biology and big data in asthma and allergy: recent discoveries and emerging challenges. *Eur Respir J*. 2020 Jan;55(1):1900844.
18. Delgado-Dolset MI, Obeso D, Rodríguez-Coira J, Tarin C, Tan G, Cumplido JA, et al. Understanding uncontrolled severe allergic asthma by integration of omic and clinical data. *Allergy*. 2022 Jun;77(6):1772-1785.
19. Cao Y, Wu Y, Lin L, Yang L, Peng X, Chen L. Identifying key genes and functionally enriched pathways in Th2-high asthma by weighted gene co-expression network analysis. *BMC Med Genomics*. 2022 May;15(1):110.
20. Kuo CS, Pavlidis S, Loza M, Baribaud F, Rowe A, Pandis I, et al. T-helper cell type 2 (Th2) and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using sputum transcriptomics in U-BIOPRED. *Eur Respir J*. 2017 Feb;49(2):1602135.
21. Gautam Y, Johansson E, Mersha TB. Multi-Omics Profiling Approach to Asthma: An Evolving Paradigm. *J Pers Med*. 2022 Jan;12(1):66.
22. Mersha TB, Afanador Y, Johansson E, Proper SP, Bernstein JA, Rothenberg ME, Khurana Hershey GK. Resolving Clinical Phenotypes into Endotypes in Allergy: Molecular and Omics Approaches. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021 Apr;60(2):200-219.
23. Backman H, Räsänen 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*. 2017 Nov;47(11):1426-1435.
24. Akar-Ghibril N, Casale T, Custovic A, Phipatanakul W. Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Feb;8(2):429-440.
25. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U; Multicentre Allergy Study (MAS) group. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet*. 2006 Aug;368(9537):763-70.
26. Piippo-Savolainen E, Remes S, Korppi M. Does early exposure or sensitization to inhalant allergens predict asthma in wheezing infants? A 20-year follow-up. *Allergy Asthma Proc*. 2007 Jul-Aug;28(4):454-61.
27. Lødrup Carlsen KC, Söderström L, Mowinckel P, Håland G, Pettersen M, Munthe Kaas MC, et al. Asthma prediction in school children; the value of combined IgE-antibodies and obstructive airways disease severity score. *Allergy*. 2010 Sep;65(9):1134-40.
28. Lodge CJ, Lowe AJ, Gurrin LC, Hill DJ, Hosking CS, Khalafzai RU, et al. House dust mite sensitization in toddlers predicts current wheeze at age 12 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Oct;128(4):782-788.
29. Anderson HM, Lemanske RF Jr, Arron JR, Holweg CTJ, Rajamanickam V, Gangnon RE, et al. Relationships among aeroallergen sensitization, peripheral blood eosinophils, and periostin in pediatric asthma development. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Mar;139(3):790-796.
30. Schatz M, Rosenwasser L. The allergic asthma phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014 Nov-Dec;2(6):645-8.
31. Arbes SJ Jr, Gergen PJ, Elliott L, Zeldin DC. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Aug;116(2):377-83.
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 GALEN network. *Allergy*. 2005 Oct;60(10):1287-300.

33. Bousquet PJ, Chinn S, Janson C, Kogevinas M, Burney P, Jarvis D; European Community Respiratory Health Survey I. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy*. 2007 Mar;62(3):301-9.
34. Suzuki S, Nwaru BI, Ekerljung L, Sjölander S, Mincheva R, Rönmark EP, et al. Characterization of sensitization to furry animal allergen components in an adult population. *Clin Exp Allergy*. 2019 Apr;49(4):495-505.
35. Warm K, Lindberg A, Lundbäck B, Rönmark E. Increase in sensitization to common airborne allergens among adults - two population-based studies 15 years apart. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013 Jun;9(1):20.
36. Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy*. 2009 Oct;64(10):1507-1515.
37. Arbes SJ Jr, Gergen PJ, Vaughn B, Zeldin DC. Asthma cases attributable to atopy: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Nov;120(5):1139-45.
38. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee. Allergen Source: Felis domesticus. [En ligne]. <http://allergen.org/>. Consulté le 09 septembre 2022.
39. van Ree R, van Leeuwen WA, Bulder I, Bond J, Aalberse RC. Purified natural and recombinant Fel d 1 and cat albumin in in vitro diagnostics for cat allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Dec;104(6):1223-30.
40. Dávila I, Domínguez-Ortega J, Navarro-Pulido A, Alonso A, Antolín-Amerigo D, González-Mancebo E, et al. Consensus document on dog and cat allergy. *Allergy*. 2018 Jun;73(6):1206-1222.
41. Bonnet B, Messaoudi K, Jacomet F, Michaud E, Fauquert JL, Caillaud D, Evrard B. An update on molecular cat allergens: Fel d 1 and what else? Chapter 1: Fel d 1, the major cat allergen. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018 Apr;14:14.
42. Grönlund H, Adédoyin J, Reininger R, Varga EM, Zach M, Fredriksson M, et al. Higher immunoglobulin E antibody levels to recombinant Fel d 1 in cat-allergic children with asthma compared with rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy*. 2008 Aug;38(8):1275-81.
43. Smoldovskaya O, Feyzkhanova G, Arefieva A, Voloshin S, Ivashkina O, Reznikov Y, Rubina A. Allergen extracts and recombinant proteins: comparison of efficiency of in vitro allergy diagnostics using multiplex assay on a biological microchip. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016 Mar;12:9.
44. Asarnoj A, Hamsten C, Wadén K, Lupinek C, Andersson N, Kull I, et al. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MeDALL study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Mar;137(3):813-21.
45. Uriarte SA, Sastre J. Clinical relevance of molecular diagnosis in pet allergy. *Allergy*. 2016 Jul;71(7):1066-8.
46. Kaiser L, Velickovic TC, Badia-Martinez D, Adedoyin J, Thunberg S, Hallén D, et al. Structural characterization of the tetrameric form of the major cat allergen Fel d 1. *J Mol Biol*. 2007 Jul;370(4):714-27.
47. Charpin C, Mata P, Charpin D, Lavaut MN, Allasia C, Vervloet D. Fel d I allergen distribution in cat fur and skin. *J Allergy Clin Immunol*. 1991 Jul;88(1):77-82.

48. Kleine-Tebbe J, Kleine-Tebbe A, Jeep S, Schou C, Løwenstein H, Kunkel G. Role of the major allergen (Fel d I) in patients sensitized to cat allergens. *Int Arch Allergy Immunol.* 1993;100(3):256-62.
49. Kelly SM, Karsh J, Marcelo J, Boeckh D, Stepner N, Santone B, et al. Fel d 1 and Fel d 4 levels in cat fur, saliva, and urine. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Dec;142(6):1990-1992.
50. Siebers R, Healy B, Holt S, Peters S, Crane J, Fitzharris P. Fel d 1 levels in domestic living rooms are not related to cat color or hair length. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Oct;108(4):652-3.
51. Nicholas C, Wegienka G, Havstad S, Ownby D, Johnson CC. Influence of cat characteristics on Fel d 1 levels in the home. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008 Jul;101(1):47-50.
52. Wentz PE, Swanson MC, Reed CE. Variability of cat-allergen shedding. *J Allergy Clin Immunol.* 1990 Jan;85(1 Pt 1):94-8.
53. Zielonka TM, Charpin D, Berbis P, Luciani P, Casanova D, Vervloet D. Effects of castration and testosterone on Fel dl production by sebaceous glands of male cats: I--Immunological assessment. *Clin Exp Allergy.* 1994 Dec;24(12):1169-73.
54. Ramadour M, Birnbaum J, Magalon C, Lanteaume A, Charpin D, Vervloet D. Cat sex differences in major allergen production (Fel d 1). *J Allergy Clin Immunol.* 1998 Feb;101(2 Pt 1):282-4.
55. Jalil-Colome J, de Andrade AD, Birnbaum J, Casanova D, Mège JL, Lanteaume A, et al. Sex difference in Fel d 1 allergen production. *J Allergy Clin Immunol.* 1996 Jul;98(1):165-8.
56. Bienboire-Frosini C, Cozzi A, Lafont-Lecuelle C, Vervloet D, Ronin C, Pageat P. Immunological differences in the global release of the major cat allergen Fel d 1 are influenced by sex and behaviour. *Vet J.* 2012 Jul;193(1):162-7.
57. Bastien BC, Gardner C, Satyaraj E. Influence of time and phenotype on salivary Fel d1 in domestic shorthair cats. *J Feline Med Surg.* 2019 Oct;21(10):867-874.
58. Durairaj R, Pageat P, Bienboire-Frosini C. Another cat and mouse game: Deciphering the evolution of the SCGB superfamily and exploring the molecular similarity of major cat allergen Fel d 1 and mouse ABP using computational approaches. *PLoS One.* 2018 May;13(5):e0197618.
59. Bienboire-Frosini C, Durairaj R, Pelosi P, Pageat P. The Major Cat Allergen Fel d 1 Binds Steroid and Fatty Acid Semiochemicals: A Combined In Silico and In Vitro Study. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb;21(4):1365.
60. Arbes SJ Jr, Cohn RD, Yin M, Muilenberg ML, Friedman W, Zeldin DC. Dog allergen (Can f 1) and cat allergen (Fel d 1) in US homes: results from the National Survey of Lead and Allergens in Housing. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Jul;114(1):111-7.
61. de Blay F, Chapman MD, Platts-Mills TA. Airborne cat allergen (Fel d I). Environmental control with the cat in situ. *Am Rev Respir Dis.* 1991 Jun;143(6):1334-9.
62. de Blay F, Heymann PW, Chapman MD, Platts-Mills TA. Airborne dust mite allergens: comparison of group II allergens with group I mite allergen and cat-allergen Fel d I. *J Allergy Clin Immunol.* 1991 Dec;88(6):919-26.
63. Wood RA, Laheri AN, Eggleston PA. The aerodynamic characteristics of cat allergen. *Clin Exp Allergy.* 1993 Sep;23(9):733-9.
64. Bollinger ME, Eggleston PA, Flanagan E, Wood RA. Cat antigen in homes with and without cats may induce allergic symptoms. *J Allergy Clin Immunol.* 1996 Apr;97(4):907-14.

65. Custovic A, Simpson A, Pahdi H, Green RM, Chapman MD, Woodcock A. Distribution, aerodynamic characteristics, and removal of the major cat allergen Fel d 1 in British homes. *Thorax*. 1998 Jan;53(1):33-8.
66. Luczynska CM, Li Y, Chapman MD, Platts-Mills TA. Airborne concentrations and particle size distribution of allergen derived from domestic cats (*Felis domesticus*). Measurements using cascade impactor, liquid impinger, and a two-site monoclonal antibody assay for Fel d I. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Feb;141(2):361-7.
67. Almqvist C, Larsson PH, Egmar AC, Hedrén M, Malmberg P, Wickman M. School as a risk environment for children allergic to cats and a site for transfer of cat allergen to homes. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Jun;103(6):1012-7.
68. Permaul P, Hoffman E, Fu C, Sheehan W, Baxi S, Gaffin J, Lane J, et al. Allergens in urban schools and homes of children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012 Sep;23(6):543-9.
69. Niesler A, Ścigała G, Łudzeń-Izbińska B. Cat (Fel d 1) and dog (Can f 1) allergen levels in cars, dwellings and schools. *Aerobiologia (Bologna)*. 2016;32(3):571-580.
70. Sander I, Lotz A, Neumann HD, Czibor C, Flagge A, Zahradnik E, Raulf M. Indoor allergen levels in settled airborne dust are higher in day-care centers than at home. *Allergy*. 2018 Jun;73(6):1263-1275.
71. Perzanowski MS, Ronmark E, James HR, Hedman L, Schuyler AJ, Bjerg A, et al. Relevance of specific IgE antibody titer to the prevalence, severity, and persistence of asthma among 19-year-olds in northern Sweden. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Dec;138(6):1582-1590.
72. Nwaru BI, Suzuki S, Ekerljung L, Sjölander S, Mincheva R, Rönmark EP, et al. Furry Animal Allergen Component Sensitization and Clinical Outcomes in Adult Asthma and Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Apr;7(4):1230-1238.
73. de Blay F, Spirlet F, Gries P, Casel S, Ott M, Pauli G. Effects of various vacuum cleaners on the airborne content of major cat allergen (Fel d 1). *Allergy*. 1998 Apr;53(4):411-4.
74. Gherasim A, Jacob A, Schoettel F, Domis N, de Blay F. Efficacy of air cleaners in asthmatics allergic to cat in ALYATEC® environmental exposure chamber. *Clin Exp Allergy*. 2020 Feb;50(2):160-169.
75. Murrison LB, Brandt EB, Myers JB, Hershey GKK. Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development. *J Clin Invest*. 2019 Apr;129(4):1504-1515.
76. Schoos AM, Nwaru BI, Borres MP. Component-resolved diagnostics in pet allergy: Current perspectives and future directions. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Apr;147(4):1164-1173.
77. de Blay F. Provocation tests as measure of efficacy and dosage. *Allergy*. 2011 Jul;66 Suppl 95:47-9.
78. Diamant Z, Gauvreau GM, Cockcroft DW, Boulet LP, Sterk PJ, de Jongh FH, et al. Inhaled allergen bronchoprovocation tests. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Nov;132(5):1045-1055.
79. Agache I, Antolin-Amerigo D, de Blay F, Boccabella C, Caruso C, Chanez P, et al. EAACI position paper on the clinical use of the bronchial allergen challenge: Unmet needs and research priorities. *Allergy*. 2022 Jun;77(6):1667-1684.
80. Wood RA, Johnson EF, Van Natta ML, Chen PH, Eggleston PA. A placebo-controlled trial of a HEPA air cleaner in the treatment of cat allergy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jul;158(1):115-20.
81. Alvarez-Cuesta E, Berges-Gimeno P, González-Mancebo E, Fernández-Caldas E, Cuesta-Herranz J, Casanovas M. Sublingual immunotherapy with a standardized cat dander extract: evaluation of efficacy in a double blind placebo controlled study. *Allergy*. 2007 Jul;62(7):810-7.

82. Corren J, Wood RA, Patel D, Zhu J, Yegin A, Dhillon G, Fish JE. Effects of omalizumab on changes in pulmonary function induced by controlled cat room challenge. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Feb;127(2):398-405.
83. Yang WH, Kelly S, Haya L, Mehri R, Ramesh D, DeVeaux M, et al. Cat allergen exposure in a naturalistic exposure chamber: A prospective observational study in cat-allergic subjects. *Clin Exp Allergy*. 2022 Feb;52(2):265-275.
84. Hossenbaccus L, Linton S, Ramchandani R, Burrows AG, Ellis AK. Study of Cat Allergy Using Controlled Methodology-A Review of the Literature and a Call to Action. *Front Allergy*. 2022 Mar 17;3:828091.
85. Devillier P, Le Gall M, Horak F. The allergen challenge chamber: a valuable tool for optimizing the clinical development of pollen immunotherapy. *Allergy*. 2011 Feb;66(2):163-9.
86. Pfaar O, Ziegelmayer P. Allergen exposure chambers: implementation in clinical trials in allergen immunotherapy. *Clin Transl Allergy*. 2020 Jul 29;10:33.
87. Pfaar O, Bergmann KC, Bonini S, Compalati E, Domis N, de Blay F, et al. Technical standards in allergen exposure chambers worldwide - an EAACI Task Force Report. *Allergy*. 2021 Dec;76(12):3589-3612.
88. Cockcroft DW, Murdock KY. Changes in bronchial responsiveness to histamine at intervals after allergen challenge. *Thorax*. 1987 Apr;42(4):302-8.
89. O'Byrne PM, Dolovich J, Hargreave FE. Late asthmatic responses. *Am Rev Respir Dis*. 1987 Sep;136(3):740-51.
90. Lieutier-Colas F, Purohit A, Meyer P, Fabries JF, Kopferschmitt MC, Dessanges JF, et al. Bronchial challenge tests in patients with asthma sensitized to cats: the importance of large particles in the immediate response. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Apr;167(8):1077-82.
91. Bryant DH, Burns MW, Lazarus L. The correlation between skin tests, bronchial provocation tests and the serum level of IgE specific for common allergens in patients with asthma. *Clin Allergy*. 1975 Jun;5(2):145-57.
92. Cockcroft DW, Ruffin RE, Frith PA, Cartier A, Juniper EF, Dolovich J, Hargreave FE. Determinants of allergen-induced asthma: dose of allergen, circulating IgE antibody concentration, and bronchial responsiveness to inhaled histamine. *Am Rev Respir Dis*. 1979 Nov;120(5):1053-8.
93. Cockcroft DW, Murdock KY, Kirby J, Hargreave F. Prediction of airway responsiveness to allergen from skin sensitivity to allergen and airway responsiveness to histamine. *Am Rev Respir Dis*. 1987 Jan;135(1):264-7.
94. Cockcroft DW, Davis BE, Boulet LP, Deschesnes F, Gauvreau GM, O'Byrne PM, Watson RM. The links between allergen skin test sensitivity, airway responsiveness and airway response to allergen. *Allergy*. 2005 Jan;60(1):56-9.
95. Cockcroft DW, Davis BE. Airway hyperresponsiveness as a determinant of the early asthmatic response to inhaled allergen. *J Asthma*. 2006 Apr;43(3):175-8.
96. Schulze J, Reinmüller W, Herrmann E, Rosewich M, Rose MA, Zielen S. Bronchial allergen challenges in children - safety and predictors. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013 Feb;24(1):19-27.
97. Barnig C, Purohit A, Casset A, Sohy C, Lieutier-Colas F, Sauleau E, de Blay F. Nonallergic airway hyperresponsiveness and allergen-specific IgE levels are the main determinants of the early and late asthmatic response to allergen. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(4):267-74.

98. Herxheimer H. The late bronchial reaction in induced asthma. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1952;3(4):323-8.
99. MacIntyre D, Boyd G. Factors influencing the occurrence of a late reaction to allergen challenge in atopic asthmatics. *Clin Allergy*. 1984 Jul;14(4):311-7.
100. Crimi E, Brusasco V, Losurdo E, Crimi P. Predictive accuracy of late asthmatic reaction to *Dermatophagoides pteronyssinus*. *J Allergy Clin Immunol*. 1986 Nov;78(5 Pt 1):908-13.
101. Boulet LP, Gauvreau G, Boulay ME, O'Byrne PM, Cockcroft DW. Allergen-induced early and late asthmatic responses to inhaled seasonal and perennial allergens. *Clin Exp Allergy*. 2015 Nov;45(11):1647-53.
102. Arvidsson MB, Löwhagen O, Rak S. Allergen specific immunotherapy attenuates early and late phase reactions in lower airways of birch pollen asthmatic patients: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy*. 2004 Jan;59(1):74-80.
103. Mosimann B, Aubert V, Frey JG, Leuenberger P, Péroud A. Bronchial provocation with cat allergen: correlation between the individual IgE-CRIE pattern and the occurrence of a late allergic reaction. *Clin Exp Allergy*. 1994 Jan;24(1):46-52.
104. Arvidsson MB, Löwhagen O, Rak S. Early and late phase asthmatic response in lower airways of cat-allergic asthmatic patients--a comparison between experimental and environmental allergen challenge. *Allergy*. 2007 May;62(5):488-94.
105. Avila PC, Segal MR, Wong HH, Boushey HA, Fahy JV. Predictors of late asthmatic response. Logistic regression and classification tree analyses. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jun;161(6):2092-5.
106. Machado L, Stålenheim G. Factors influencing the occurrence of late bronchial reactions after allergen challenge. *Allergy*. 1990 May;45(4):268-74.
107. Haugaard L, Iversen M, Dahl R. Predictors of early- and late-phase reactions to bronchial allergen challenge. *Allergy*. 1997 Oct;52(10):999-1004.
108. Robertson DG, Kerigan AT, Hargreave FE, Chalmers R, Dolovich J. Late asthmatic responses induced by ragweed pollen allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 1974 Oct;54(4):244-54.
109. Boulet LP, Roberts RS, Dolovich J, Hargreave FE. Prediction of late asthmatic responses to inhaled allergen. *Clin Allergy*. 1984 Jul;14(4):379-85.
110. Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med*. 2012 May;18(5):693-704.
111. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol*. 2015 Jan;15(1):57-65.
112. Wenzel SE, Fowler AA 3rd, Schwartz LB. Activation of pulmonary mast cells by bronchoalveolar allergen challenge. In vivo release of histamine and tryptase in atopic subjects with and without asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1988 May;137(5):1002-8.
113. Wenzel SE, Westcott JY, Smith HR, Larsen GL. Spectrum of prostanoid release after bronchoalveolar allergen challenge in atopic asthmatics and in control groups. An alteration in the ratio of bronchoconstrictive to bronchoprotective mediators. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Feb;139(2):450-7.
114. Wenzel SE, Larsen GL, Johnston K, Voelkel NF, Westcott JY. Elevated levels of leukotriene C4 in bronchoalveolar lavage fluid from atopic asthmatics after endobronchial allergen challenge. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Jul;142(1):112-9.

115. Wenzel SE, Westcott JY, Larsen GL. Bronchoalveolar lavage fluid mediator levels 5 minutes after allergen challenge in atopic subjects with asthma: relationship to the development of late asthmatic responses. *J Allergy Clin Immunol*. 1991 Feb;87(2):540-8.
116. Gauvreau GM, Lee JM, Watson RM, Irani AM, Schwartz LB, O'Byrne PM. Increased numbers of both airway basophils and mast cells in sputum after allergen inhalation challenge of atopic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 May;161(5):1473-8.
117. Durham SR, Lee TH, Cromwell O, Shaw RJ, Merrett TG, Merrett J, et al. Immunologic studies in allergen-induced late-phase asthmatic reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 1984 Jul;74(1):49-60.
118. Howarth PH, Durham SR, Kay AB, Holgate ST. The relationship between mast cell-mediator release and bronchial reactivity in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1987 Nov;80(5):703-11.
119. Wood-Baker R, Finnerty JP, Holgate ST. Plasma and urinary histamine in allergen-induced early and late phase asthmatic responses. *Eur Respir J*. 1993 Sep;6(8):1138-44.
120. Chen R, Smith SG, Salter B, El-Gammal A, Oliveria JP, Obminski C, et al. Allergen-induced Increases in Sputum Levels of Group 2 Innate Lymphoid Cells in Subjects with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Sep;196(6):700-712.
121. Zheng H, Zhang Y, Pan J, Liu N, Qin Y, Qiu L, et al. The Role of Type 2 Innate Lymphoid Cells in Allergic Diseases. *Front Immunol*. 2021 Jun;12:586078.
122. Al-Sajee D, Sehmi R, Hawke TJ, El-Gammal A, Howie KJ, Watson RM, et al. Expression of IL-33 and TSLP and Their Receptors in Asthmatic Airways after Inhaled Allergen Challenge. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Sep;198(6):805-807.
123. Iype J, Fux M. Basophils Orchestrating Eosinophils' Chemotaxis and Function in Allergic Inflammation. *Cells*. 2021 Apr;10(4):895.
124. de Blay F, Gherasim A, Casale TB, Doyen V, Bernstein D. Which patients with asthma are most likely to benefit from allergen immunotherapy? *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Mar;149(3):833-843.
125. de Blay F, Purohit A, Stenger R, Gries P, Hamberger C, David B, et al. Serum eosinophil cationic protein measurements in the management of perennial and periodic asthma: a prospective study. *Eur Respir J*. 1998 Mar;11(3):594-8.
126. de Blay F, Krieger P, Spirlet F, Moreau L, Duvernelle C, Kassel O, et al. Repeated inhalation of low doses of cat allergen that do not induce clinical symptoms increases bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein levels. *Int Arch Allergy Immunol*. 1999 Oct;120(2):158-65.
127. Durham SR, Kay AB. Eosinophils, bronchial hyperreactivity and late-phase asthmatic reactions. *Clin Allergy*. 1985 Sep;15(5):411-8.
128. Dente FL, Bacci E, Bartoli ML, Cianchetti S, Di Franco A, Costa F, et al. Magnitude of late asthmatic response to allergen in relation to baseline and allergen-induced sputum eosinophilia in mild asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 May;100(5):457-62.
129. Fahy JV, Liu J, Wong H, Boushey HA. Analysis of cellular and biochemical constituents of induced sputum after allergen challenge: a method for studying allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 1994 Jun;93(6):1031-9.
130. Zeibecoglou K, Macfarlane AJ, Ying S, Meng Q, Pavord I, Barnes NC, et al. Increases in eotaxin-positive cells in induced sputum from atopic asthmatic subjects after inhalational allergen challenge. *Allergy*. 1999 Jul;54(7):730-5.

131. Gauvreau GM, Watson RM, O'Byrne PM. Kinetics of allergen-induced airway eosinophilic cytokine production and airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Aug;160(2):640-7.
132. Silvestri M, Oddera S, Sacco O, Balbo A, Crimi E, Rossi GA. Bronchial and bronchoalveolar inflammation in single early and dual responders after allergen inhalation challenge. *Lung.* 1997;175(4):277-85.
133. Aalbers R, Kauffman HF, Vrugt B, Koëter GH, de Monchy JG. Allergen-induced recruitment of inflammatory cells in lavage 3 and 24 h after challenge in allergic asthmatic lungs. *Chest.* 1993 Apr;103(4):1178-84.
134. De Monchy JG, Kauffman HF, Venge P, Koëter GH, Jansen HM, Sluiter HJ, De Vries K. Bronchoalveolar eosinophilia during allergen-induced late asthmatic reactions. *Am Rev Respir Dis.* 1985 Mar;131(3):373-6.
135. Venge P, Dahl R, Peterson CG. Eosinophil granule proteins in serum after allergen challenge of asthmatic patients and the effects of anti-asthmatic medication. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1988;87(3):306-12.
136. Bancalari L, Dente FL, Cianchetti S, Prontera C, Taccola M, Bacci E, et al. Blood markers of early and late airway responses to allergen in asthmatic subjects. Relationship with functional findings. *Allergy.* 1997 Jan;52(1):32-40.
137. Wood LJ, Inman MD, Watson RM, Foley R, Denburg JA, O'Byrne PM. Changes in bone marrow inflammatory cell progenitors after inhaled allergen in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Jan;157(1):99-105.
138. Dorman SC, Sehmi R, Gauvreau GM, Watson RM, Foley R, Jones GL, et al. Kinetics of bone marrow eosinophilopoiesis and associated cytokines after allergen inhalation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Mar;169(5):565-72.
139. Tang W, Smith SG, Du W, Gugilla A, Du J, Oliveria JP, Howie K, Salter BM, Gauvreau GM, O'Byrne PM, Sehmi R. Interleukin-25 and eosinophils progenitor cell mobilization in allergic asthma. *Clin Transl Allergy.* 2018 Feb 13;8:5.
140. Rossi GA, Crimi E, Lantero S, Gianiorio P, Oddera S, Crimi P, Brusasco V. Late-phase asthmatic reaction to inhaled allergen is associated with early recruitment of eosinophils in the airways. *Am Rev Respir Dis.* 1991 Aug;144(2):379-83.
141. Alvarez-Puebla MJ, Olaguibel-Rivera JM, Urbiola-Marcilla E, Garcia BE, Tabar-Purroy AI. Determinants of allergen-induced late bronchial responses in mild asthmatics. *Chest.* 2001 Jan;119(1):120-7.
142. Zhu Z, Wang H, Xie Y, An J, Hu Q, Xia S, et al. Response of upper and lower airway inflammation to bronchial challenge with house dust mite in Chinese asthmatics: a pilot study. *J Thorac Dis.* 2021 Aug;13(8):4988-4998.
143. Gratziau C, Carroll M, Montefort S, Teran L, Howarth PH, Holgate ST. Inflammatory and T-cell profile of asthmatic airways 6 hours after local allergen provocation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Feb;153(2):515-20.
144. Bochner BS, Hudson SA, Xiao HQ, Liu MC. Release of both CCR4-active and CXCR3-active chemokines during human allergic pulmonary late-phase reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Nov;112(5):930-4.
145. Van Bever HP, Moens MM, Bridts CH, De Clerck LS, Mertens AV, Bosmans E, Stevens WJ. Effect of a bronchial provocation test with house-dust mite on blood eosinophilia, eosinophil cationic

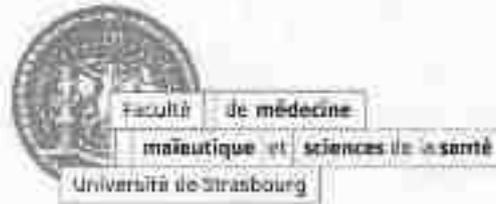
- protein, soluble interleukin-2 receptor, and interleukin-6 in asthmatic children. *Allergy*. 1993 Aug;48(6):443-9.
146. Van der Veen MJ, Van Neerven RJ, De Jong EC, Aalberse RC, Jansen HM, van der Zee JS. The late asthmatic response is associated with baseline allergen-specific proliferative responsiveness of peripheral T lymphocytes in vitro and serum interleukin-5. *Clin Exp Allergy*. 1999 Feb;29(2):217-27.
147. Hammad H, Chieppa M, Perros F, Willart MA, Germain RN, Lambrecht BN. House dust mite allergen induces asthma via Toll-like receptor 4 triggering of airway structural cells. *Nat Med*. 2009 Apr;15(4):410-6.
148. Leaker BR, Singh D, Lindgren S, Almqvist G, Eriksson L, Young B, O'Connor B. Effects of the Toll-like receptor 7 (TLR7) agonist, AZD8848, on allergen-induced responses in patients with mild asthma: a double-blind, randomised, parallel-group study. *Respir Res*. 2019 Dec ;20(1):288.
149. Naji N, Smith SG, Gauvreau GM, O'Byrne PM. T helper 17 cells and related cytokines after allergen inhalation challenge in allergic asthmatics. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;165(1):27-34.
150. Singh A, Yamamoto M, Ruan J, Choi JY, Gauvreau GM, Olek S, et al. Th17/Treg ratio derived using DNA methylation analysis is associated with the late phase asthmatic response. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014 Jun;10(1):32.
151. Worth L, Michel S, Gaertner VD, Kabesch M, Schieck M. Asthma- and IgE-associated polymorphisms affect expression of T_H 17 genes. *Allergy*. 2018 Jun;73(6):1342-1347.
152. Nagy L, Lee TH, Kay AB. Neutrophil chemotactic activity in antigen-induced late asthmatic reactions. *N Engl J Med*. 1982 Mar;306(9):497-501.
153. Nabe T, Hosokawa F, Matsuya K, Morishita T, Ikedo A, Fujii M, et al. Important role of neutrophils in the late asthmatic response in mice. *Life Sci*. 2011 Jun;88(25-26):1127-35.
154. Ekstedt S, Stenberg H, Tufvesson E, Diamant Z, Bjermer L, Kumlien Georén S, Cardell LO. The potential role of CD16^{high} CD62L^{dim} neutrophils in the allergic asthma. *Allergy*. 2019 Nov;74(11):2265-2268.
155. Kinoshita T, Baatjes A, Smith SG, Dua B, Watson R, Kawayama T, et al. Natural regulatory T cells in isolated early responders compared with dual responders with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Mar;133(3):696-703.
156. Khayath N, Doyen V, Gherasim A, Radu C, Choual I, Beck N, et al. Validation of Strasbourg environmental exposure chamber (EEC) ALYATEC[®] in mite allergic subjects with asthma. *J Asthma*. 2020 Feb;57(2):140-148.
157. Gherasim A, Fauquert JL, Domis N, Siomboing X, de Blay F. Birch allergen challenges in allergic conjunctivitis using standard conjunctival allergen challenge and environmental exposure chamber. *Clin Transl Allergy*. 2021 Aug;11(6):e12053.
158. de Blay F, Gherasim A, Domis N, Choual I, Bourcier T. Efficacy of N-acetyl aspartyl glutamic acid versus fluorometholone for treating allergic conjunctivitis in an environmental exposure chamber. *Clin Exp Allergy*. 2022 Sep;52(9):1091-1100.
159. de Blay FJ, Gherasim A, Domis N, Meier P, Shawki F, Wang CQ, et al. REGN1908/1909 prevented cat allergen-induced early asthmatic responses in an environmental exposure unit. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Aug:S0091-6749(22)00984-8.
160. Ohta K, Bousquet P.J, Akiyama K, Adachi M, Ichinose M, Ebisawa M, et al. Visual analog scale as a predictor of GINA-defined asthma control. The SACRA study in Japan. *J Asthma*. 2013 Jun;50(5):514-21.

161. Ciprandi G, Tosca MA, Silvestri M, Olcese R, Rossi GA. The possible relevance of visual analogue scale in allergic patients. *Clin Exp Allergy*. 2013 Nov;43(11):1297-8.
162. Rhee H, Belyea M, Mammen J. Visual analogue scale (VAS) as a monitoring tool for daily changes in asthma symptoms in adolescents: a prospective study. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2017 Apr;13:24.
163. Ciprandi G, Schiavetti I, Sorbello V, Ricciardolo FL. Perception of Asthma Symptoms as Assessed on the Visual Analog Scale in Subjects With Asthma: A Real-Life Study. *Respir Care*. 2016 Jan;61(1):23-9.
164. Downie SR, Andersson M, Rimmer J, Leuppi JD, Xuan W, Akerlund A, et al. Symptoms of persistent allergic rhinitis during a full calendar year in house dust mite-sensitive subjects. *Allergy*. 2004 Apr;59(4):406-14.
165. Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, Klossek JM, Méchin H, Daures JP, Bousquet J. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy*. 2007 Apr;62(4):367-72.
166. Demoly P, Bousquet PJ, Mesbah K, Bousquet J, Devillier P. Visual analogue scale in patients treated for allergic rhinitis: an observational prospective study in primary care: asthma and rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2013 Aug;43(8):881-8.
167. Abelson MB, Chambers WA, Smith LM. Conjunctival allergen challenge. A clinical approach to studying allergic conjunctivitis. *Arch Ophthalmol*. 1990 Jan;108(1):84-8.
168. Devillier P, Chassany O, Vicaut E, de Beaumont O, Robin B, Dreyfus JF, Bousquet PJ. The minimally important difference in the Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score in grass-pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2014 Dec;69(12):1689-95.
169. Grossman J. One airway, one disease. *Chest*. 1997 Feb;111(2 Suppl):11S-16S.
170. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Nov;108(5 Suppl):S147-334.
171. Bachert C, van Cauwenberge P, Khaltaev N; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. In collaboration with the World Health Organization. Executive summary of the workshop report. 7-10 December 1999, Geneva, Switzerland. *Allergy*. 2002 Sep;57(9):841-55.
172. Bachert C, Vignola AM, Gevaert P, Leynaert B, Van Cauwenberge P, Bousquet J. Allergic rhinitis, rhinosinusitis, and asthma: one airway disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004 Feb;24(1):19-43.
173. Bousquet J, Boushey HA, Busse WW, Canonica GW, Durham SR, Irvin CG, et al. Characteristics of patients with seasonal allergic rhinitis and concomitant asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004 Jun;34(6):897-903.
174. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008 Apr;63 Suppl 86:8-160.
175. Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Nov;106(5 Suppl):S201-5.
176. Watson WT, Becker AB, Simons FE. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 1993 Jan;91(1 Pt 1):97-101.

177. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgecock S, Blogg M, Fox H, Surrey K. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy*. 2004 Jul;59(7):709-17.
178. Lohia S, Schlosser RJ, Soler ZM. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2013;68(5):569-79.
179. Price D, Klimek L, Gálffy G, Emmeluth M, Koltun A, Kopietz F, et al. Allergic rhinitis and asthma symptoms in a real-life study of MP-AzeFlu to treat multimorbid allergic rhinitis and asthma. *Clin Mol Allergy*. 2020 Aug 6;18:15.
180. Busse WW, Maspero JF, Lu Y, Corren J, Hanania NA, Chipps BE, et al. Efficacy of dupilumab on clinical outcomes in patients with asthma and perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020 Nov;125(5):565-576.e1.
181. KleinJan A, McEuen AR, Dijkstra MD, Buckley MG, Walls AF, Fokkens WJ. Basophil and eosinophil accumulation and mast cell degranulation in the nasal mucosa of patients with hay fever after local allergen provocation. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Oct;106(4):677-86.
182. Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, Milanese M, Tosca MA. Correlation of nasal inflammation and nasal airflow with forced expiratory volume in 1 second in patients with perennial allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004 Dec;93(6):575-80.
183. Chen M, Ge Y, Lin W, Ying H, Zhang W, Yu X, et al. Clinical features and nasal inflammation in asthma and allergic rhinitis. *Clin Exp Immunol*. 2022 Feb;208(1):25–32.
184. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Kleinjan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Mar;107(3):469-76.
185. Beeh KM, Beier J, Kornmann O, Meier C, Taeumer T, Buhl R. A single nasal allergen challenge increases induced sputum inflammatory markers in non-asthmatic subjects with seasonal allergic rhinitis: correlation with plasma interleukin-5. *Clin Exp Allergy*. 2003 Apr;33(4):475-82.
186. Bonay M, Neukirch C, Grandsaigne M, Leçon-Malas V, Ravaud P, Dehoux M, Aubier M. Changes in airway inflammation following nasal allergic challenge in patients with seasonal rhinitis. *Allergy*. 2006 Jan;61(1):111-8.
187. Inal A, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB, Erdogan S. Indices of lower airway inflammation in children monosensitized to house dust mite after nasal allergen challenge. *Allergy*. 2008 Oct;63(10):1345-51.
188. Semik-Orzech A, Barczyk A, Wiaderkiewicz R, Pierzchała W. Interleukin 17 and RANTES levels in induced sputum of patients with allergic rhinitis after a single nasal allergen challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009 Nov;103(5):418-24.
189. Semik-Orzech A, Barczyk A, Wiaderkiewicz R, Pierzchała W. Eotaxin, but not IL-8, is increased in upper and lower airways of allergic rhinitis subjects after nasal allergen challenge. *Allergy Asthma Proc*. 2011 May-Jun;32(3):230-8.
190. Wang DY, Goh DY, Ho AK, Chew FT, Yeoh KH, Lee BW. The upper and lower airway responses to nasal challenge with house-dust mite *Blomia tropicalis*. *Allergy*. 2003 Jan;58(1):78-82.
191. Braunstahl GJ, Kleinjan A, Overbeek SE, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jun;161(6):2051-7.

192. Zhu Z, Wang H, Xie Y, An J, Hu Q, Xia S, et al. Response of upper and lower airway inflammation to bronchial challenge with house dust mite in Chinese asthmatics: a pilot study. *J Thorac Dis.* 2021 Aug;13(8):4988-4998.
193. Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol.* 2021 Nov;21(11):739-751.
194. Celebi Sozener Z, Ozdel Ozturk B, Cerci P, Turk M, Gorgulu Akin B, Akdis M, et al. Epithelial barrier hypothesis: Effect of the external exposome on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease. *Allergy.* 2022 May;77(5):1418-1449.
195. Marciniuk JD, Cockcroft DW, Davis BE. Characterizing the early and late asthmatic responses in the allergen inhalation challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 May;126(5):600-602.

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : P. GOSIN Prénom : Alaya

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente.

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université.

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale : 

à Strasbourg, le 19/02/2022

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.