



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



SÉRIE « EXACERBATIONS DE L'ASTHME »
Coordonnée par P. Chanez, A. Magnan, F.-X. Blanc

Facteurs déclenchants : allergènes respiratoires (usuels et professionnels)

Respiratory allergens and asthma exacerbation

C. Barnig^{a,*}, A. Casset^b

^a Unité d'asthme et d'allergologie, pôle de pathologie thoracique, hôpitaux universitaires de Strasbourg, BP 426, 67091 Strasbourg cedex, France

^b UMR 7199 CNRS, laboratoire de conception et application de molécules bioactives, faculté de pharmacie, université de Strasbourg, BP 60024, 74, route du Rhin, 67401 Illkirch cedex, France

Reçu le 21 septembre 2011 ; accepté le 4 novembre 2011
Disponible sur Internet le 11 mai 2012

MOTS CLÉS

Exacerbation d'asthme ;
Exposition ;
Asthme professionnel ;
Allergènes respiratoires ;
Sensibilisation

Résumé

Introduction. — Les exacerbations de l'asthme se caractérisent par une aggravation progressive des symptômes respiratoires tels que la dyspnée, la toux, les épisodes de sifflements ou l'oppression thoracique.

État des connaissances. — L'évaluation de la relation entre l'allergie et les exacerbations de l'asthme a fait l'objet de nombreuses études qui se basent sur des critères d'évaluation variés tels que le recours à une corticothérapie par voie orale, le nombre de visites en urgence ou le nombre d'hospitalisations. De nombreuses études ont montré que l'exposition aux allergènes faisait partie des causes d'exacerbations pour lesquelles les allergènes d'acariens, de blattes, de chat, de rongeurs, de moisissures ou de pollens sont parmi les principaux mis en cause. La sensibilisation et l'exposition à ces allergènes augmentaient le risque d'exacerbation de l'asthme. En cas d'exacerbations rythmées par les périodes de travail, une origine professionnelle doit être recherchée en évaluant le lien entre l'exposition à un allergène de l'environnement professionnel et l'apparition des symptômes.

Conclusions et perspectives. — La contribution de l'allergie à l'augmentation du risque d'exacerbation de l'asthme a été démontrée mais d'autres facteurs déclenchants identifiés, comme certains virus, pourraient interagir et augmenter ce risque.

© 2012 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Asthma exacerbation;

Summary

Introduction. — Asthma exacerbations are characterized by a progressive aggravation of respiratory symptoms such as dyspnea, cough, wheezing or chest tightness.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Cindy.Barnig@chru-strasbourg.fr (C. Barnig).

Exposure;
Occupational asthma;
Respiratory allergens;
Sensitization

Background. — The relationship between allergy and asthma exacerbations has been evaluated by epidemiological studies based on various criteria such as oral corticosteroid requirement, emergency room visits and hospital admission for asthma. Many studies have observed that deteriorating asthma can be related to increased exposure to allergens, particularly allergens from house dust mite, cockroach, cat, rodent, mold or pollen. Several studies have demonstrated that sensitization to respiratory allergens and allergen exposure increases the risk of exacerbation of asthma. When asthma exacerbations are work-related, occupational allergens may be implicated.

Conclusions and perspectives. — Most studies provide evidence that allergen exposure contributes to the risk of asthma exacerbations, but other precipitating factors, such as viruses, can interact and increase the risk.

© 2012 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les allergènes sont des antigènes particuliers susceptibles de déclencher des réactions immunitaires médiées par les IgE et de ce fait, d'être responsables des symptômes cliniques de sujets allergiques. Inhalés, ils sont capables de sensibiliser les sujets dans un premier temps puis de déclencher des symptômes allergiques respiratoires lors de contacts ultérieurs. Les allergènes respiratoires sont de provenances diverses : des allergènes per-annuels, comme les acariens de la poussière de maison, les moisissures et les phanères d'animaux ou des allergènes saisonniers, comme les pollens et certaines moisissures [1]. L'inhalation d'allergènes présents sur les lieux de travail peut également induire, chez certains sujets exposés, un asthme professionnel (AP) [1].

Les exacerbations de l'asthme, qui représentent des épisodes de dégradation progressive de l'état clinique respiratoire, peuvent être déclenchées par différents facteurs, dont les allergènes respiratoires [2]. Sur le plan physiopathologique, les caractéristiques de l'inflammation induite dans les voies aériennes lors des épisodes d'exacerbation diffèrent selon la nature du facteur déclenchant [3]. La réponse déclenchée par les allergènes se caractérise par un infiltrat de polynucléaires éosinophiles [4,5] associé à des lymphocytes exprimant un phénotype de type Th2 et sécrétant les cytokines IL-4 et IL-13 bien que certains travaux aient montré que la réponse de type Th1 pouvait également jouer un rôle dans les exacerbations secondaires à une exposition aux allergènes [6].

De nombreux travaux ont porté sur l'analyse de la relation entre la sensibilisation et/ou l'exposition à différents allergènes respiratoires et le risque d'exacerbation de l'asthme. Les principaux allergènes qui ont été étudiés sont ceux des acariens, des blattes, du chat, des rongeurs, des moisissures, des pollens ainsi que différents allergènes respiratoires d'origine professionnelle.

- Les allergènes agissent en deux temps : sensibilisation initiale des sujets, puis déclenchement des symptômes allergiques respiratoires lors de contacts ultérieurs.

- Les exacerbations de l'asthme peuvent être déclenchées par différents facteurs, dont les allergènes respiratoires.
- La réponse déclenchée par les allergènes se caractérise par un infiltrat de polynucléaires éosinophiles avec présence de lymphocytes exprimant un phénotype de type Th2 et sécrétant les cytokines IL-4 et IL-13.

Allergènes des environnements domestique et extérieur

Acariens

La poussière de maison est connue comme facteur déclenchant de crise d'asthme depuis plusieurs décennies. Kern, en 1921, a réalisé des prick-tests cutanés avec des extraits de poussières de maison et observé une réaction positive chez de nombreux patients atteints d'asthme [7]. Mais c'est en 1964 que Voorhorst et Spieksma ont montré que les acariens du genre *Dermatophagoides* étaient la principale source d'allergènes dans la poussière de maison [8]. Dès lors, des extraits allergéniques obtenus à partir de ces espèces d'acariens sont utilisés aussi bien pour les tests cutanés que pour la titration des IgE spécifiques, comme c'est le cas dans les travaux épidémiologiques qui ont étudié les relations entre la sensibilisation et le risque d'exacerbation, l'objectif étant d'évaluer la responsabilité de l'allergie dans la survenue des symptômes respiratoires. Zureik et al. ont classé une population de 1132 sujets adultes asthmatiques en trois groupes selon la sévérité de leur asthme, cette répartition se basant sur la valeur du VEMS, le nombre d'épisodes d'exacerbation, le nombre d'admissions aux urgences pour exacerbation et la prise de corticoïdes par voie inhalée ou orale lors des 12 mois précédents [9]. Au sein des 584 sujets du groupe le moins sévère, 70 % présentaient moins de deux épisodes d'exacerbation contrairement aux 235 sujets du groupe le plus sévère pour lesquels 70 % présentaient plus de six épisodes d'exacerbation. La sensibilisation aux allergènes d'acariens était significativement plus élevée pour les sujets du groupe le plus sévère (*Odds ratio*

[OR] de 1,48). De même, Green et al. ont montré, sur une population âgée de 17 à 50 ans et composée de patients hospitalisés pour l'instabilité de leur asthme ($n=61$), de patients avec un asthme stable ($n=58$) et de sujets sans pathologie respiratoire ($n=59$), que les patients avec un asthme instable présentaient une fréquence de sensibilisation aux allergènes d'acariens significativement plus élevée [10]. Cependant, le risque d'exacerbation n'était pas significativement associé à la sensibilisation lorsque celle-ci était étudiée séparément mais l'association était positive dès lors que l'exposition aux allergènes était prise en compte. En effet, la sensibilisation et l'exposition aux concentrations d'allergènes d'acariens les plus élevées étaient associées aux admissions à l'hôpital pour instabilité de l'asthme. Ainsi, l'étude de la relation entre sensibilisation et symptômes nécessite souvent de prendre en compte l'exposition aux allergènes. Gehring et al. dans une population de 405 sujets adultes ont montré que les sujets sensibilisés présentaient un risque plus élevé d'exacerbations comparativement aux sujets non sensibilisés et que les sujets sensibilisés et exposés à des concentrations supérieures à $10 \mu\text{g}$ de Der f 1 par gramme de poussières présentaient le facteur de risque d'exacerbations le plus élevé (OR de 7,94) [11]. Ainsi, la plupart des études permettent de montrer une relation positive entre la sensibilisation et l'exposition aux allergènes d'acariens et le risque d'exacerbation. Il faut cependant mentionner que certains travaux n'ont pas observé cette relation. C'est le cas d'une étude réalisée auprès de 216 enfants asthmatiques de moins de 16 ans par Siroux et al. pour lesquels le pourcentage d'enfants sensibilisés aux allergènes testés, basé sur les résultats de tests cutanés, était moins important dans le groupe des enfants hospitalisés pour au moins une exacerbation par rapport aux enfants non hospitalisés [12]. Le pourcentage observé d'enfants sensibilisés à *Dermatophagoides pteronyssinus* était de 61,1% contre 74,6%, respectivement. Des résultats similaires ont également été observés chez l'adulte. Les prévalences de sensibilisation aux principaux allergènes de l'environnement domestique ont été évaluées par le dosage en IgE spécifiques correspondantes chez 245 adultes citadins [13]. La prévalence était de 60% pour les allergènes d'acariens *D. pteronyssinus*. Il n'a pas été observé, chez ces sujets sensibilisés, une plus grande morbidité de l'asthme (évaluée par le recours aux traitements, les visites aux urgences et l'hospitalisation). Ces quelques études négatives permettent de soulever un certain nombre de questions, inhérentes aux études épidémiologiques, d'une part, pour la caractérisation de l'atopie ou de la sensibilisation des sujets étudiés et, d'autre part, pour l'évaluation de l'exposition environnementale aux allergènes. En effet, le statut atopique ou la sensibilisation sont généralement établis par la présence d'IgE spécifiques de l'allergène ou la réponse positive de tests cutanés réalisés avec des extraits allergéniques dont la grande hétérogénéité de leur contenu en protéines allergéniques voire de l'absence de certains allergènes a été démontrée [14–16]. Il a été observé que la concordance entre ces deux techniques peut ne pas être complète selon les extraits utilisés [17] et qu'il pourrait exister sous le terme « atopie » une hétérogénéité phénotypique non prise en compte par ces techniques [18]. Enfin, certaines limitations subsistent également quant à l'évaluation de l'exposition allergénique environnementale. Les méthodes

de dosage portent le plus souvent sur l'allergène majeur de la source allergénique, or des variations selon les régions géographiques peuvent exister, que ce soit la différence de prédominance d'une espèce par rapport à une autre [11,19], l'existence de différents variants pour un allergène [20] ou la variation du rapport entre les différents allergènes d'une même source allergénique [14]. Afin d'améliorer les connaissances de l'exposition, une standardisation a été proposée avec le développement d'allergènes majeurs de référence sous forme recombinante et des méthodes de mesure correspondantes [21,22]. Enfin, si une relation positive entre la sensibilisation, l'exposition aux allergènes de l'environnement domestique et le risque d'exacerbation a clairement été démontrée, une interaction entre différents facteurs de risque d'exacerbation peut également être possible. En effet, Green et al. ont montré une augmentation du facteur de risque d'admission aux urgences pour exacerbation de leur asthme de sujets en lien avec une sensibilisation et une exposition aux allergènes [10]. L'OR de 2,3 augmentait à 8,4 en présence d'infection virale en addition de la sensibilisation et de l'exposition. En revanche, les sujets sensibilisés mais non exposés, ou exposés mais non sensibilisés, avec ou sans infection virale, n'avaient pas d'augmentation du risque d'exacerbation de l'asthme.

- Les acariens du genre *Dermatophagoides* sont la principale source d'allergènes dans la poussière de maison.
- Une fréquence de la sensibilisation aux allergènes d'acariens plus élevée a été observée dans l'asthme instable.
- Le risque d'exacerbation est augmenté chez les sujets sensibilisés et exposés aux allergènes d'acariens.
- Les extraits allergéniques utilisés pour les tests cutanés dans les études épidémiologiques sont très hétérogènes quant à leur contenu en protéines allergéniques.
- Une standardisation a été proposée pour améliorer l'évaluation de l'exposition aux principaux allergènes par le développement d'allergènes majeurs de référence sous forme recombinante et des méthodes de mesure correspondantes.
- Enfin, plusieurs facteurs peuvent interagir et augmenter le risque d'exacerbation.

Blattes

La sensibilisation aux allergènes de blattes est rarement isolée, elle est souvent associée à une sensibilisation aux allergènes d'acariens. La prévalence de sensibilisation de sujets atopiques peut atteindre 30% et ces sujets sensibilisés sont plus particulièrement à risque de crise d'asthme sévère [23]. Les populations concernées sont souvent socioéconomiquement défavorisées avec un accès aux soins réduit [24]. Une association positive a été observée entre l'exposition aux allergènes de blattes et la sensibilisation chez des enfants. Ainsi, il a été démontré, dans un groupe d'enfants

présentant un asthme, qu'une exposition à des concentrations élevées d'allergènes de blattes était associée à une sensibilisation. En effet, parmi les enfants qui étaient exposés à des concentrations de Bla g 1 indétectables, 15 % d'entre eux avaient des tests cutanés aux allergènes de blattes, contre 32 % chez les enfants exposés à des concentrations de Bla g 1 de 1 à 2 U/g de poussières et 44 % chez les enfants exposés à plus de 4 U/g de Bla g 1 [25]. Cette relation dose-dépendante entre exposition aux blattes et sensibilisation a également été rapportée dans une population d'enfants pour lesquels la sensibilisation avait été évaluée par la présence d'IgE spécifiques [26]. Rosenstreich et al. ont montré l'importance de la sensibilisation et de l'exposition aux allergènes de blattes dans la survenue des exacerbations chez l'enfant. Les enfants sensibilisés aux allergènes de blattes et exposés au domicile à des concentrations supérieures à 8 U/g de poussières, présentaient une augmentation significative du nombre d'hospitalisations et de consultations en urgence pour exacerbation de leur asthme [27]. Plus récemment, dans une cohorte de 937 enfants âgés de cinq à 11 ans, les enfants sensibilisés et exposés aux allergènes de blattes avaient un risque relatif d'hospitalisations et de visites en urgence pour exacerbation qui était significativement plus élevé par rapport aux enfants non sensibilisés et non exposés (RR à 1,27) [28]. Chez l'adulte, Lewis et al. ont rapporté, dans une population féminine, que les sujets sensibilisés et exposés aux allergènes de blattes avaient un risque accru (OR à 6,8) de recours à un traitement par corticothérapie et de visite en urgence pour dégradation de leur asthme par rapport aux sujets non sensibilisés [29].

- Les sujets sensibilisés aux allergènes de blattes sont plus particulièrement à risque de crise d'asthme sévère.
- Il existe une relation dose-dépendante entre exposition aux allergènes de blattes et sensibilisation, ainsi qu'une relation avec le nombre d'exacerbations.

Chat

Le chat fait partie des sources allergéniques les plus importantes de l'environnement domestique. La prévalence de sensibilisation dans la population adulte est de 10 à 15 % [30,31]. L'étude du spectre allergénique du chat semble indiquer que moins de dix composants présentent une liaison aux IgE, parmi eux, cinq sont bien identifiés, mais la grande majorité des patients allergiques au chat, c'est-à-dire 80 à 95 %, reconnaissent Fel d 1 [32–34]. C'est également le dosage de Fel d 1 qui permet l'évaluation de l'exposition à cette source allergénique. Des études ont montré que la sensibilisation aux allergènes de chat était un facteur de risque au développement de l'asthme [35–37]. Quant au risque d'exacerbations, une relation positive a été observée avec la sensibilisation en lien avec l'exposition dans plusieurs études. Ainsi, dans une population de 458 femmes, celles qui étaient sensibilisées et exposées aux allergènes de chat présentaient une morbidité globale de l'asthme augmentée

par rapport aux femmes non sensibilisées (OR 5,4) [29]. De même, le risque d'exacerbation était plus élevé chez les enfants détenteurs d'un chat parmi les 160 enfants d'une étude réalisée au Koweït [38]. L'évaluation de l'exposition aux allergènes du chat a permis à Gehring et al. de mettre en évidence qu'une exposition à des concentrations de Fel d 1 supérieures à 8 µg/g de poussières était un facteur de risque d'exacerbations chez les sujets sensibilisés (OR de 4,65) [11]. L'exposition à ces concentrations élevées était également liée à une plus grande sévérité de l'asthme, cela uniquement chez les sujets sensibilisés [39]. Dans le cas des allergènes de chat, tout comme pour les allergènes d'acariens, certaines études n'ont pas mis en évidence de relation positive avec les symptômes [12,13].

- Le chat constitue une source allergénique majeure de l'environnement domestique, avec plusieurs composants susceptibles de se lier aux IgE, notamment Fel d 1.
- La sensibilisation aux allergènes de chat est un facteur de risque d'asthme.
- L'exposition aux allergènes de chat chez les sujets sensibilisés majore le risque d'exacerbations.

Rongeurs

La plupart des études s'intéressant aux allergènes de rongeurs concernaient essentiellement le milieu professionnel, mais la mise en évidence ces dix dernières années d'une exposition non négligeable aux allergènes de souris ou de rat au domicile en font une source allergénique de l'environnement domestique à prendre en compte [40,41]. La prévalence de l'exposition aux allergènes de souris est souvent élevée dans les milieux socioéconomiques défavorisés. Ainsi, l'étude américaine (National Cooperative Inner-City Asthma Study) a mis en évidence des quantités détectables d'allergènes de souris dans 95 % des prélèvements réalisés au domicile de 499 enfants et d'allergènes de rat dans 33 % des logements [41,42]. Dix-huit pour cent de ces enfants avaient un test cutané positif aux allergènes de souris. Ceux qui étaient exposés aux concentrations les plus élevées au domicile présentaient une fréquence de sensibilisation à ces allergènes plus élevée (23 % versus 11 %) [43]. Chez des enfants présentant un asthme, une exposition à des concentrations élevées d'allergènes de souris était associée à une sensibilisation [44]. L'implication de cette source allergénique dans la morbidité de la pathologie asthmatique a récemment été mise en évidence. En effet, Matsui et al. ont mis en évidence chez 127 enfants de 4,4 ans de moyenne d'âges, 26 % de sensibilisation aux allergènes de souris [45]. Les enfants sensibilisés et exposés aux concentrations de Mus m 1 les plus élevées étaient plus à risque de nécessiter une visite chez le médecin (OR 3,1), une visite aux urgences (OR 2,1) ou une hospitalisation pour crise d'asthme (OR 36,6). Cette relation a également été rapportée chez l'adulte, dans une population de 2456 personnes correspondant à 831 domiciles, dans lesquels l'allergène de souris Mus m 1 a pu être détecté

dans 82 % des échantillons et une concentration de Mus m 1 supérieure à 1,6 µg/g a été obtenue dans 35 % des domiciles [46]. Cette concentration constituait un facteur de risque de morbidité d'asthme (OR 1,93) dans cette population [46]. Récemment, le rapport du groupe de travail sur « Indoor allergy/air pollution » de l'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology a conclu à l'importance de l'exposition aux allergènes de rongeurs et d'insectes dans l'asthme de populations urbaines et préconisé la réalisation de mesures d'éviction comprenant des mesures initiales d'extermination, suivies de mesures sur le long terme de nettoyage intensif, de colmatage de trous présents dans les murs et les infrastructures de la maison [47]. Dans un groupe de 150 enfants âgés de cinq à 11 ans, dont 22 % étaient sensibilisés aux allergènes de souris et 80 % exposés au domicile, la réduction des allergènes de souris dans les logements a été associée à une diminution des absences scolaires ou des réveils nocturnes [48]. En ce qui concerne les allergènes des principales sources présentes dans le milieu domestique telles que les acariens, les blattes, les rongeurs ou le chat, les études de l'efficacité des mesures d'éviction permettent de confirmer indirectement le rôle de l'exposition aux allergènes dans la survenue des exacerbations. Ainsi, Morgan et al. ont montré l'efficacité d'une action plus globale sur l'exposition allergénique au domicile combinant l'utilisation de housses de matelas imperméables, d'aspirateurs équipés de filtres HEPA, de purificateurs d'air (filtres HEPA) et de traitement insecticide contre les blattes chez des enfants âgés de cinq à 11 ans [49]. Les enfants du groupe soumis à ces mesures d'éviction avaient significativement moins de jours avec symptômes pendant l'année de l'intervention, moins de réveils nocturnes et moins de visites médicales en urgence.

- Les allergènes de souris et de rat font partie des allergènes de l'environnement domestique.
- La fréquence de sensibilisation et le nombre d'exacerbations chez le sujet sensibilisé sont augmentés lors d'exposition à des concentrations élevées d'allergènes de souris.
- Les mesures d'éviction des allergènes au domicile sont efficaces pour diminuer l'incidence des exacerbations.

Pollens

L'allergie respiratoire aux pollens est une affection fréquente en Europe, touchant près de 20 % de la population [50]. Selon leur mode de transport, les pollens se distinguent en pollens anémophiles, transportés par le vent, et entomophiles, transportés par les insectes. Les premiers sont les plus allergisants, car émis en grandes quantités et de forme très aérodynamique, ce qui leur permet d'être transportés par le vent sur de longues distances, jusqu'au contact des muqueuses respiratoires. Parmi ces pollens anémophiles, les pollens d'arbres, de graminées et de certaines plantes herbacées sont de loin les sources allergéniques polliniques les plus importantes. Chaque espèce végétale

possède des périodes de pollinisation et des distributions géographiques bien définies, étudiées en France depuis 1996 par le Réseau national de surveillance aérobiologique (RNSA), et permettant d'établir des calendriers polliniques précis [51].

Lors des pics polliniques, il a été observé une recrudescence des exacerbations et des hospitalisations pour crise d'asthme. Ainsi, Tobias et al. ont montré une association significative entre l'augmentation atmosphérique des taux de pollens à Madrid entre 1995 et 1998, notamment les pollens de graminées, et le nombre de visites aux urgences pour crises d'asthme [52]. Au Canada, Dales et al. ont montré l'augmentation journalière, lors des pics polliniques, du nombre d'hospitalisations pour exacerbation de 3,0 % pour les pollens de graminées et de 2,9 % pour les pollens de divers arbres [53]. L'implication des pollens d'arbres dans la recrudescence des consultations en urgence pour exacerbation d'asthme a également été démontrée par Jariwala et al. [54] et May et al. [55]. Des pics de pollens d'herbacées (dont l'ambrosie) ont également été reliés aux consultations d'urgence pour crise d'asthme [56].

Après un orage, des « épidémies » d'asthme sont régulièrement rapportées [57,58] et mises en relation avec l'inhalation d'allergènes polliniques, notamment les graminées [59,60]. Une augmentation brutale et importante de la charge atmosphérique en allergènes polliniques serait la cause de ces exacerbations. En effet, Suphioglu et al. [61] ont observé que les conditions d'orage et de pluies intenses peuvent être à l'origine de la rupture des grains de pollen libérant alors de nombreuses particules de faible taille. Ces particules, composées essentiellement de débris cytoplasmiques, ont des diamètres qui varient de 0,12 à 4,67 µm et peuvent de ce fait pénétrer profondément dans les voies respiratoires [62]. De plus, Grote et al. ont montré que ces particules submicroniques expulsées pouvaient porter les allergènes polliniques [63]. La réponse inflammatoire bronchique, présente lors de ces exacerbations d'asthme après orage, est comparable à la réponse inflammatoire classique provoquée expérimentalement lors de tests de provocation [5].

- L'allergie respiratoire aux pollens est une affection fréquente en Europe, touchant près de 20 % de la population.
- Les pollens anémophiles, transportés par le vent, sont plus allergisants que les pollens entomophiles, transportés par les insectes.
- Les pollens anémophiles les plus répandus sont les pollens d'arbres, de graminées et de certaines plantes herbacées.
- Il existe en France des calendriers polliniques précis établis à partir des données du Réseau national de surveillance aérobiologique (RNSA).
- Le nombre des exacerbations d'asthme augmente au cours des pics polliniques (avec notamment plus d'hospitalisations).
- Après un orage, des « épidémies » d'asthme sont régulièrement rapportées.

Moisissures

Les moisissures constituent certainement une importante source d'allergènes et englobent une centaine d'espèces de champignons saprophytes [64]. Elles se reproduisent en libérant des spores dans l'atmosphère qui se dispersent dans l'air et ce sont ces spores qui, inhalées, déclenchent les symptômes respiratoires allergiques [65]. Les moisissures extérieures sont présentes toute l'année mais leurs concentrations atmosphériques peuvent augmenter lors des périodes de sporulation [66]. *Alternaria alternata* est l'un des aéroallergènes fongiques les plus importants du milieu extérieur mais est également très fréquent dans l'habitat [67]. *Cladosporium herbarum* est également largement dominant dans la mycoflore atmosphérique [68]. Lors des périodes de sporulation des moisissures, l'augmentation des concentrations atmosphériques d'allergènes de moisissures est mise en relation à des « épidémies » d'asthme. Ainsi, des études épidémiologiques ont rapporté une augmentation du nombre d'hospitalisations pour exacerbation d'asthme dans différentes régions du Royaume-Uni lors de pics de moisissures [69]. Au Canada, Dales et al. [53] ont également montré l'augmentation des hospitalisations pour exacerbation d'asthme lors de fortes concentrations atmosphériques en *Basidiomycetes*, *Ascomycetes* et *Deuteromycetes*. Targonski et al. ont observé une association entre le risque de décès par attaque d'asthme (OR à 2,16) et la présence de fortes concentrations atmosphériques en moisissures [70]. Finalement, après un épisode d'orage, plusieurs « épidémies » d'asthme ont été mises en relation avec l'augmentation du contenu atmosphérique des moisissures [71]. Ainsi, dans certaines régions, lors de jours d'orage, un doublement des concentrations atmosphériques en spores fongiques sans modification du contenu pollinique a été mesuré, parallèlement à une augmentation des visites en urgences pour exacerbation d'asthme [72].

L'allergie aux moisissures est rarement isolée et s'inscrit le plus souvent dans le cadre d'une polysensibilisation [9]. Une étude multicentrique européenne a mis en évidence que 9,46 % des 877 consultants en allergologie avaient des tests cutanés positifs à *Alternaria* et *Cladosporium* [73]. Plusieurs études ont mis en évidence une relation nette entre une sensibilisation aux moisissures et un phénotype d'asthme plus sévère ou un risque d'exacerbation de la maladie asthmatique. Ainsi, dans un groupe de 1132 patients européens âgés de 20 à 44 ans, les patients sensibilisés à *Alternaria* ou à *Cladosporium* avaient un risque d'exacerbation lors des 12 derniers mois significativement plus élevé (OR à 2,16) [9]. De même, Black et al. [74] ont observé que 54,1 % de sujets asthmatiques ayant nécessité une prise en charge en soins intensifs pour une exacerbation d'asthme étaient sensibilisés à au moins une moisissure (*Alternaria*, *Cladosporium*, *Helminthosporium*, *Epicoccum*) contre seulement 30 % qui n'avaient pas eu recours à un séjour en réanimation médicale. Dans une population de 160 enfants âgés de neuf à 16 ans, le risque d'exacerbation était également nettement plus élevé chez les enfants sensibilisés à *Alternaria* (OR = 11,13) [38]. Pulimood et al. [75] ont retrouvé une nette augmentation du risque d'exacerbation d'asthme induit par un orage en cas de sensibilisation à *Alternaria* (OR à 9,31). Une relation entre sensibilisation à *A. alternata* et décès

par asthme aigu grave est également régulièrement évoquée [67,76].

En ce qui concerne la relation entre sensibilisation et exposition aux moisissures intérieures, il existe de nombreux travaux discordants. Cela est certainement expliqué par la difficulté de mesurer l'exposition aux moisissures intérieures et l'absence de techniques standard [77].

- Les moisissures, qui comportent une centaine d'espèces de champignons saprophytes, constituent une importante source d'allergènes.
- Les allergies respiratoires sont dues aux spores de ces champignons.
- Les pics de moisissures s'accompagnent d'une augmentation du nombre de crises d'asthme et des exacerbations.
- L'allergie aux moisissures est rarement isolée et s'inscrit le plus souvent dans le cadre d'une polysensibilisation.
- Un asthme préexistant peut être aggravé par une exposition supplémentaire aux moisissures.

Allergènes respiratoires professionnels

L'AP est une des maladies professionnelles respiratoires les plus fréquentes dans les pays industrialisés [78] et il est estimé que les facteurs professionnels pourraient être responsables d'un cas d'asthme sur dix chez l'adulte [79]. On distingue deux types d'AP en fonction de leur délai d'apparition : l'AP avec période de latence, qui survient après un temps de latence de quelques mois à plusieurs années d'inhalation d'allergènes présents sur les lieux de travail et l'AP sans période de latence, causé par l'inhalation aiguë d'irritants présents sur le lieu professionnel et à l'origine d'un syndrome d'irritation aiguë des bronches (SIB) ou Reactive Airway Dysfunction Syndrome (RADS) [80]. De nombreux agents professionnels sont des irritants respiratoires qui peuvent également aggraver une maladie asthmatique préexistante [81].

Les agents professionnels responsables des AP avec période de latence peuvent être classés en fonction de leur poids moléculaire. Ainsi, on distingue les allergènes de haut poids moléculaire (HPM) (> 1 kDa) et les allergènes de bas poids moléculaire (BPM) (< 1 kDa). Les allergènes de HPM sont les produits d'origine animale (poils, déjections...), les produits végétaux (pollens, farines, fibres, gommes, latex...), les microorganismes, certains médicaments et en règle générale des protéines ou des glycoprotéines [82]. Pour la plupart des AP aux agents de HPM, la sensibilisation immunologique relève d'un mécanisme IgE médié, similaire à celui des asthmes allergiques non professionnels et l'asthme se développe après un temps de latence de quelques mois à plusieurs années d'exposition correspondant à la période de sensibilisation immunologique [83]. Les allergènes de HPM induisent généralement une réponse bronchique inflammatoire éosinophilique similaire à celle retrouvée après l'inhalation d'allergènes

respiratoires usuels [84]. Les allergènes de BPM comportent de très nombreuses substances chimiques (isocyanates, aldéhydes, résines époxy, sulfites...), des métaux et en règle générale les haptènes [82]. Certains allergènes de BPM sont susceptibles d'induire la production d'IgE spécifiques [85] mais dans la plupart des cas d'AP aux agents de BPM, le mécanisme physiopathologique exact par lequel les substances de BPM induisent un asthme n'est pas élucidé [83]. L'exposition à des agents de BPM induit très fréquemment des réponses bronchiques retardées [86] et une inflammation à prédominance neutrophilique peut être observée [84].

Plus de 400 agents étiologiques ont pu être incriminés (<http://www.asmanet/asmapro/index.htm>) [78]. Les allergènes les plus fréquemment responsables d'AP en France entre 1996 et 1999 ont été répertoriés par l'Observatoire national des asthmes professionnels (ONAP) [87]. Selon les données de l'ONAP, cinq agents rendent compte de plus de 50 % des cas d'AP. Il s'agit par ordre de fréquence décroissante, de la farine, des isocyanates, du latex, des aldéhydes (principalement formaldéhyde et glutaraldéhyde) et des persulfates alcalins.

L'AP doit être suspecté lorsqu'une exacerbation des symptômes d'asthme est observée les jours où le patient travaille et une amélioration, voire une disparition complète des symptômes d'asthme lors des périodes de congés [88]. Le diagnostic d'AP peut être complété par la réalisation de tests de provocation à ces agents professionnels. Ces expositions expérimentales ont également permis de confirmer l'importance de l'exposition allergénique en tant que facteur déclenchant de l'asthme chez le sujet sensibilisé [89]. Récemment, Lemièrre et al. [90] ont montré que les sujets présentant une réponse asthmatique non éosinophilique lors du test de provocation bronchique présentaient un moindre contrôle de l'asthme, trois ans après l'arrêt de l'exposition par rapport aux patients qui présentaient initialement une réponse inflammatoire bronchique de type éosinophilique. La sévérité de la maladie asthmatique est également liée à l'intensité et à la durée de l'exposition à l'agent professionnel : après une exposition ancienne, les sujets peuvent continuer à présenter de l'asthme malgré la cessation de leur activité professionnelle [1].

- Les facteurs professionnels pourraient être responsables d'un cas d'asthme sur dix chez l'adulte.
- Dans l'asthme professionnel (AP), on distingue d'une part les allergènes de haut poids moléculaire (HPM) qui sont des produits d'origine animale (poils, déjections...), des produits végétaux (pollens, farines, fibres, gommes, latex...), des microorganismes, certains médicaments, habituellement des protéines ou des glycoprotéines, d'autre part les allergènes de bas moléculaire (BPM) (isocyanates, aldéhydes, résines époxy, sulfites..., ainsi que des métaux et en règle générale les haptènes).

- Habituellement, l'asthme dû aux HPM fait intervenir la production d'IgE spécifiques mais dans la plupart des cas d'AP aux agents de BPM, le mécanisme physiopathologique en cause n'est pas connu.
- On suspecte un AP devant une exacerbation des symptômes d'asthme les jours où le patient travaille et une amélioration, voire une disparition complète des symptômes lors des périodes de congés, et le diagnostic est confirmé par les tests de provocation à ces agents professionnels.

Conclusion

Les relations entre l'allergie et les exacerbations de l'asthme ont été très étudiées révélant que l'exposition aux allergènes faisait partie des causes d'exacerbation. En effet, de nombreuses études ont montré que la sensibilisation à différents allergènes respiratoires et l'exposition à ces allergènes augmentaient le risque d'exacerbation de l'asthme, que ce risque soit évalué par le recours à une corticothérapie par voie orale, le nombre de visites en urgence ou le nombre d'hospitalisations. Cela est particulièrement bien documenté pour les allergènes d'acariens, de chat, ou de blattes. Ainsi, les mesures d'éviction environnementale de ces allergènes doivent faire partie intégrante de la prise en charge de la maladie asthmatique des sujets qui y sont sensibilisés. En cas d'exacerbations d'asthme rythmées par les périodes de travail, une origine professionnelle doit être recherchée et ce d'autant plus que les facteurs professionnels interviennent dans un cas d'asthme sur dix chez l'adulte. Enfin, bien que la contribution de l'allergie dans l'augmentation du risque des exacerbations de l'asthme ait été démontrée, d'autres causes d'exacerbation ont été identifiées comme les infections virales ou bactériennes, l'exposition aux polluants. D'autres études seront encore nécessaires pour évaluer l'impact de l'association de plusieurs facteurs déclenchants et leurs interactions potentielles.

POINTS ESSENTIELS

- Les critères d'évaluation d'exacerbation de l'asthme sont le recours à une corticothérapie par voie orale, le nombre de visites en urgence ou le nombre d'hospitalisations.
- Les principaux allergènes responsables d'exacerbations d'asthme sont les allergènes d'acariens, de blattes, de chat, de rongeurs, de moisissures ou de pollens, ainsi que les allergènes professionnels.
- Les sensibilisations et l'exposition aux principaux allergènes de l'environnement domestique augmentent le risque de survenue de symptômes d'asthme ainsi que le risque d'exacerbations de l'asthme.

- Une standardisation a été proposée pour améliorer l'évaluation de l'exposition aux principaux allergènes par le développement d'allergènes majeurs de référence sous forme recombinante et des méthodes de mesure correspondantes.
- Les mesures d'éviction des allergènes (utilisation de housses de matelas imperméables, emploi d'aspirateurs ou de purificateurs d'air équipés de filtres HEPA, traitement insecticide contre les blattes) diminuent l'incidence des exacerbations.
- L'allergie respiratoire aux pollens affecte près de 20 % de la population en Europe.
- Les orages augmentent les concentrations des allergènes de pollens et de moisissures.
- Il existe de très nombreux allergènes responsables d'asthme professionnel, mais cinq agents rendent compte de plus de 50 % des cas d'AP : farine, isocyanates, latex, aldéhydes (principalement formaldéhyde et glutaraldéhyde) et persulfates alcalins.
- La sévérité de l'asthme professionnel est liée à l'intensité et à la durée de l'exposition et au caractère éosinophilique ou non de la réaction inflammatoire (moins bon contrôle de l'asthme dans les formes non éosinophiliques).

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Peden D, Reed CE. Environmental and occupational allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S150–60.
- [2] Sykes A, Johnston SL. Etiology of asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:685–8.
- [3] Wark PA, Gibson PG. Asthma exacerbations. 3. Pathogenesis. *Thorax* 2006;61:909–15.
- [4] Wark PA, Johnston SL, Moric I, et al. Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus-induced asthma. *Eur Respir J* 2002;19:68–75.
- [5] Wark PA, Simpson J, Hensley MJ, et al. Airway inflammation in thunderstorm asthma. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1750–6.
- [6] Mameessier E, Nieves A, Lorec AM, et al. T-cell activation during exacerbations: a longitudinal study in refractory asthma. *Allergy* 2008;63:1202–10.
- [7] Kern RA. Dust sensitization in bronchial asthma. *Med Clin North Am* 1921;5:751–8.
- [8] Voorhorst R, Spieksma-Boezeman MI, Spieksma FT. Is a mite (*Dermatophagoides* sp.) the producer of the house-dust allergen? *Allerg Asthma (Leipz)* 1964;10:329–34.
- [9] Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, et al. Sensitisation to air-borne moulds and severity of asthma: cross-sectional study from European Community Respiratory Health Survey. *BMJ* 2002;325:411–4.
- [10] Green RM, Custovic A, Sanderson G, et al. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ* 2002;324:1–5.
- [11] Gehring U, Heinrich J, Jacob B, et al. Respiratory symptoms in relation to indoor exposure to mite and cat allergens and endotoxins. Indoor factors and genetics in asthma (INGA) study group. *Eur Respir J* 2001;18:555–63.
- [12] Siroux V, Oryszczyn MP, Paty E, et al. Relationships of allergic sensitization, total immunoglobulin E and blood eosinophils to asthma severity in children of the EGEA study. *Clin Exp Allergy* 2003;33:746–51.
- [13] Wisnivesky JP, Sampson H, Berns S, et al. Lack of association between indoor allergen sensitization and asthma morbidity in inner-city adults. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:113–20.
- [14] Brunetto B, Tinghino R, Braschi MC, et al. Characterization and comparison of commercially available mite extracts for in vivo diagnosis. *Allergy* 2010;65:184–90.
- [15] Focke M, Marth K, Valenta R. Molecular composition and biological activity of commercial birch pollen allergen extracts. *Eur J Clin Invest* 2009;39:429–36.
- [16] Focke M, Marth K, Flicker S, et al. Heterogeneity of commercial timothy grass pollen extracts. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1400–8.
- [17] Wang J, Visness CM, Calatroni A, et al. Effect of environmental allergen sensitization on asthma morbidity in inner-city asthmatic children. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1381–9.
- [18] Simpson A, Tan VY, Winn J, et al. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1200–6.
- [19] Zock JP, Heinrich J, Jarvis D, et al. Distribution and determinants of house dust mite allergens in Europe: the European Community Respiratory Health Survey II. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:682–90.
- [20] Thomas WR, Smith WA, Hales BJ, et al. Characterization and immunobiology of house dust mite allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129:1–18.
- [21] van Ree R. Indoor allergens: relevance of major allergen measurements and standardization. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:270–7.
- [22] van Ree R, Chapman MD, Ferreira F, et al. The CREATE project: development of certified reference materials for allergenic products and validation of methods for their quantification. *Allergy* 2008;63:310–26.
- [23] Arruda LK, Vailes LD, Ferriani VP, et al. Cockroach allergens and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:419–28.
- [24] Sarpong SB, Hamilton RG, Eggleston PA, et al. Socioeconomic status and race as risk factors for cockroach allergen exposure and sensitization in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1393–401.
- [25] Eggleston PA, Rosenstreich D, Lynn H, et al. Relationship of indoor allergen exposure to skin test sensitivity in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:563–70.
- [26] Chew GL, Perzanowski MS, Canfield SM, et al. Cockroach allergen levels and associations with cockroach-specific IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:240–5.
- [27] Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997;336:1356–63.
- [28] Gruchalla RS, Pongracic J, Plaut M, et al. Inner city asthma study: relationships among sensitivity, allergen exposure, and asthma morbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:478–85.
- [29] Lewis SA, Weiss ST, Platts-Mills TA, et al. The role of indoor allergen sensitization and exposure in causing morbidity in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:961–6.
- [30] Freidhoff LR, Meyers DA, Marsh DG. A genetic-epidemiologic study of human immune responsiveness to allergens in an industrial population. II. The associations among skin sensitivity, total serum IgE, age, sex, and the reporting of

- allergies in a stratified random sample. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:490–9.
- [31] Roost HP, Kunzli N, Schindler C, et al. Role of current and childhood exposure to cat and atopic sensitization. European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:941–7.
- [32] Kleine-Tebbe J, Kleine-Tebbe A, Jeep S, et al. Role of the major allergen (Fel d 1) in patients sensitized to cat allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 1993;100:256–62.
- [33] van Ree R, van Leeuwen WA, Bulder I, et al. Purified natural and recombinant Fel d 1 and cat albumin in in vitro diagnostics for cat allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1223–30.
- [34] Grönlund H, Adéoyin J, Reininger R, 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;38:1275–81.
- [35] Lau S, Illi S, Sommerfeld C, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre allergy study group. *Lancet* 2000;356:1392–7.
- [36] Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006;368:763–70.
- [37] Perzanowski MS, Ronmark E, Platts-Mills TA, et al. Effect of cat and dog ownership on sensitization and development of asthma among preteenage children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:696–702.
- [38] Al-Mousawi MS, Lovel H, Behbehani N, et al. Asthma and sensitization in a community with low indoor allergen levels and low pet-keeping frequency. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1389–94.
- [39] Gent JF, Belanger K, Triche EW, et al. Association of pediatric asthma severity with exposure to common household dust allergens. *Environ Res* 2009;109:768–74.
- [40] Matsui EC, Wood RA, Rand C, et al. Mouse allergen exposure and mouse skin test sensitivity in suburban, middle-class children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:910–5.
- [41] Perry T, Matsui E, Merriman B, et al. The prevalence of rat allergen in inner-city homes and its relationship to sensitization and asthma morbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:346–52.
- [42] Phipatanakul W, Eggleston PA, Wright EC, et al. Mouse allergen. I. The prevalence of mouse allergen in inner-city homes. The National Cooperative Inner-City Asthma Study. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1070–4.
- [43] Phipatanakul W, Eggleston PA, Wright EC, et al. Mouse allergen. II. The relationship of mouse allergen exposure to mouse sensitization and asthma morbidity in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1075–80.
- [44] Bryant-Stephens T. Asthma disparities in urban environments. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1199–206.
- [45] Matsui EC, Eggleston PA, Buckley TJ, et al. Household mouse allergen exposure and asthma morbidity in inner-city preschool children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:514–20.
- [46] Salo PM, Jaramillo R, Cohn RD, et al. Exposure to mouse allergen in US homes associated with asthma symptoms. *Environ Health Perspect* 2009;117:387–91.
- [47] Sheehan WJ, Rangsihienchai PA, Wood RA, et al. Pest and allergen exposure and abatement in inner-city asthma: a work group report of the American Academy of Allergy. Asthma & Immunology Indoor Allergy/Air Pollution Committee. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:575–81.
- [48] Pongracic JA, Visness CM, Gruchalla RS, et al. Effect of mouse allergen and rodent environmental intervention on asthma in inner-city children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:35–41.
- [49] Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004;351:1068–80.
- [50] D'Amato G, Spiekma FT, Liccardi G, et al. Pollen-related allergy in Europe. *Allergy* 1998;53:567–78.
- [51] Thibaudon M. Le réseau national de surveillance aérobiologique. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1997;37:389–90.
- [52] Tobias A, Galan I, Banegas JR. Non-linear short-term effects of airborne pollen levels with allergenic capacity on asthma emergency room admissions in Madrid, Spain. *Clin Exp Allergy* 2004;34:871–8.
- [53] Dales RE, Cakmak S, Judek S, et al. Influence of outdoor aeroallergens on hospitalization for asthma in Canada. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:303–6.
- [54] Jariwala SP, Kurada S, Moday H, et al. Association between tree pollen counts and asthma ED visits in a high-density urban center. *J Asthma* 2011;48:442–8.
- [55] May L, Carim M, Yadav K. Adult asthma exacerbations and environmental triggers: a retrospective review of ED visits using an electronic medical record. *Am J Emerg Med* 2011;29:1074–82.
- [56] Hégué L, Garneau M, Goldberg MS, et al. Associations between grass and weed pollen and emergency department visits for asthma among children in Montreal. *Environ Res* 2008;106:203–11.
- [57] Packe GE, Ayres JG. Asthma outbreak during a thunderstorm. *Lancet* 1985;2:199–204.
- [58] Bellomo R, Gigliotti P, Treloar A, et al. Two consecutive thunderstorm associated epidemics of asthma in the city of Melbourne. The possible role of rye grass pollen. *Med J Aust* 1992;156:834–7.
- [59] Knox RB. Grass pollen, thunderstorms and asthma. *Clin Exp Allergy* 1993;23:354–9.
- [60] Girgis ST, Marks GB, Downs SH, et al. Thunderstorm-associated asthma in an inland town in south-eastern Australia. Who is at risk? *Eur Respir J* 2000;16:3–8.
- [61] Suphioglu C, Singh MB, Taylor P, et al. Mechanism of grass-pollen-induced asthma. *Lancet* 1992;339:569–72.
- [62] Taylor PE, Flagan RC, Valenta R, et al. Release of allergens as respirable aerosols: a link between grass pollen and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:51–6.
- [63] Grote M, Vrtala S, Niederberger V, et al. Release of allergen-bearing cytoplasm from hydrated pollen: a mechanism common to a variety of grass (poaceae) species revealed by electron microscopy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:109–15.
- [64] Simon-Nobbe B, Denk U, Poll V, et al. The spectrum of fungal allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;145:58–86.
- [65] Licorish K, Novey HS, Kozak P, et al. Role of *Alternaria* and *Penicillium* spores in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:819–25.
- [66] Salvaggio J, Aukrust L. Mold-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:327–46.
- [67] Bush RK, Prochnau JJ. *Alternaria*-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:227–34.
- [68] Peternel R, Culig J, Hrga I. Atmospheric concentrations of *Cladosporium* spp. and *Alternaria* spp. spores in Zagreb (Croatia) and effects of some meteorological factors. *Ann Agric Environ Med* 2004;11:303–7.
- [69] Newson R, Strachan D, Corden J, et al. Fungal and other spore counts as predictors of admissions for asthma in the Trent region. *Occup Environ Med* 2000;57:786–92.
- [70] Targonski PV, Persky VW, Ramekrishnan V. Effect of environmental molds on risk of death from asthma during the pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:955–61.
- [71] Nasser SM, Pulimood TB. Allergens and thunderstorm asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9:384–90.
- [72] Dales RE, Cakmak S, Judek S, et al. The role of fungal spores in thunderstorm asthma. *Chest* 2003;123:745–50.
- [73] D'Amato G, Chatzigeorgiou G, Corsico R, et al. Evaluation of the prevalence of skin prick test positivity to *Alternaria* and *Cladosporium* in patients with suspected respiratory allergy. A European multicenter study promoted by the subcommittee on

- aerobiology and environmental aspects of inhalant allergens of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1997;52:711–6.
- [74] Black PN, Udy AA, Brodie SM. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. *Allergy* 2000;55:501–4.
- [75] Pulimood TB, Corden JM, Bryden C, et al. Epidemic asthma and the role of the fungal mold *Alternaria alternata*. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:610–7.
- [76] O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP, et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991;324:359–63.
- [77] Reboux G, Bellanger AP, Roussel S, et al. Moisissures et habitat : risques pour la santé et espèces impliquées. *Rev Mal Respir* 2010;27:169–79.
- [78] Malo JL, Chan-Yeung M. Agents causing occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:545–50.
- [79] Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet* 2007;370:336–41.
- [80] Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American college of chest physicians consensus statement. *Chest* 2008;134:15–41S.
- [81] Henneberger PK. Work-exacerbated asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:146–51.
- [82] Dykewicz MS. Occupational asthma: current concepts in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:519–28.
- [83] Maestrelli P, Boschetto P, Fabbri LM, et al. Mechanisms of occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:531–42.
- [84] Lemièrre C. Induced sputum and exhaled nitric oxide as noninvasive markers of airway inflammation from work exposures. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:133–7.
- [85] Baur X, Czuppon A. Diagnostic validation of specific IgE antibody concentrations, skin prick testing, and challenge tests in chemical workers with symptoms of sensitivity to different anhydrides. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:489–94.
- [86] Quirce S, Lemièrre C, de Blay F, et al. Noninvasive methods for assessment of airway inflammation in occupational settings. *Allergy* 2010;65:445–58.
- [87] Ameille J, Pauli G, Calastrenge-Crinquand A, et al. Reported incidence of occupational asthma in France, 1996–99: the ONAP programme. *Occup Environ Med* 2003;60:136–41.
- [88] Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, et al. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:280–305.
- [89] van Kampen V, Rabstein S, Sander I, et al. Prediction of challenge test results by flour-specific IgE and skin prick test in symptomatic bakers. *Allergy* 2008;63:897–902.
- [90] Lemièrre C, Chabouille S, Welman M, et al. Outcome of occupational asthma after removal from exposure: a follow-up study. *Can Respir J* 2010;17:61–6.