

Case series

L'asthme allergique au centre tunisien

Samah Joobeur¹, Saousen Cheikh Mhamed¹, Ahmed Ben Saad^{1,&}, Hathami Mribah¹, Asma Dekhil¹, Naceur Rouatbi¹, Ali El Kamel¹

¹Service de Pneumologie et d'Allergologie, Hôpital Universitaire Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie

[&]Corresponding author: Ben Saad Ahmed, Service de Pneumologie et d'Allergologie, Hôpital Universitaire Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie

Key words: Asthme allergique, tests cutanés allergologiques, allergènes, contrôle

Received: 20/10/2014 - Accepted: 15/01/2015 - Published: 16/02/2015

Abstract

L'asthme allergique pose un réel problème de santé publique vu sa prévalence et son coût de prise en charge élevés. Etudier le profil clinique, fonctionnel respiratoire, allergologique, thérapeutique et évolutif de l'asthme allergique dans une région du centre tunisien. Etude rétrospective portant sur 1132 dossiers de patients porteurs d'asthme allergique suivis dans le service de pneumologie et d'allergologie à l'hôpital de Monastir (Tunisie). L'âge moyen est de $27 \pm 12,5$ ans. 61,1% des patients sont âgés entre 16 et 39 ans. Une prédominance féminine est notée (56,7%). L'identification de l'allergène en cause s'est basée essentiellement sur les tests cutanés allergologiques (99,4%). Les principaux pneumallergènes identifiés sont les acariens (91,2%), suivis par les pollens (22,8%) et les phanères des animaux (12%). La classification selon la sévérité a conclu à un asthme intermittent à persistant léger chez 87,1% de nos patients. Le traitement s'est basé essentiellement sur la corticothérapie inhalée (67,6 %). L'asthme dans notre étude a été jugé contrôlé dans 68,3% des cas, partiellement contrôlé dans 24,8% et non contrôlé dans 6,9% des cas. L'asthme allergique est une affection répandue qui touche essentiellement le sujet jeune en pleine activité. Une prise en charge adéquate permet de contrôler la maladie et de réduire ses répercussions sur le patient et la collectivité.

Pan African Medical Journal. 2015; 20:133 doi:10.11604/pamj.2015.20.133.5642

This article is available online at: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/20/133/full/>

© Samah Joobeur et al. The Pan African Medical Journal - ISSN 1937-8688. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Introduction

L'asthme allergique pose un réel problème de santé publique vu sa prévalence et son coût de prise en charge élevés. Etudier le profil clinique, fonctionnel respiratoire, allergologique, thérapeutique et évolutif de l'asthme allergique dans une région du centre tunisien. Etude rétrospective portant sur 1132 dossiers de patients porteurs d'asthme allergique suivis dans le service de pneumologie et d'allergologie à l'hôpital de Monastir (Tunisie). L'âge moyen est de $27 \pm 12,5$ ans. 61,1% des patients sont âgés entre 16 et 39 ans. Une prédominance féminine est notée (56,7 %). L'identification de l'allergène en cause s'est basée essentiellement sur les tests cutanés allergologiques (99,4%). Les principaux pneumallergènes identifiés sont les acariens (91,2%), suivis par les pollens (22,8%) et les phanères des animaux (12%). La classification selon la sévérité a conclu à un asthme intermittent à persistant léger chez 87,1% de nos patients. Le traitement s'est basé essentiellement sur la corticothérapie inhalée (67,6 %). L'asthme dans notre étude a été jugé contrôlé dans 68,3% des cas, partiellement contrôlé dans 24,8% et non contrôlé dans 6,9% des cas. L'asthme allergique est une affection répandue qui touche essentiellement le sujet jeune en pleine activité. Une prise en charge adéquate permet de contrôler la maladie et de réduire ses répercussions sur le patient et la collectivité.

Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 1132 dossiers de patients porteurs d'asthme allergique hospitalisés dans le service de pneumologie et d'allergologie et/ou suivis à la consultation au Centre Hospitalo-universitaire de Monastir durant la période allant de janvier 1997 à novembre 2011. Le diagnostic de l'asthme est basé sur une symptomatologie clinique et/ou fonctionnelle respiratoire compatible. Le diagnostic de l'allergie est basé sur les critères suivants: la présence d'un test cutané allergologique positif (TCA) à un ou plusieurs allergènes. Les allergènes testés comprenaient des extraits d'acariens (*Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae*), des extraits de pollens (olivier, 5 graminées, 4 céréales, herbacés et cyprès), des extraits de phanères d'animaux domestiques (chat et chien), des extraits de moisissures (*alternaria*, *aspergillus*) et des allergènes de la blatte germanique. Et/ou Un dosage sérique des IgE spécifiques positif par la technique RAST. Les données collectées ont été saisies et analysées sur SPSS 18.0. L'étude statistique a consisté en une analyse descriptive de toutes les données continues et discontinues. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm déviation standard.

Résultats

Caractéristiques cliniques et fonctionnelles respiratoires:

Au moment du diagnostic, l'âge de nos patients a varié de 4 à 71 ans, avec une moyenne de $27 \pm 12,5$ ans. Les enfants (entre 4 et 15 ans) ont représenté 18,4% de notre population. Les adolescents et adultes jeunes (16 à 39 ans) ont représenté 60,1% de notre population. La répartition selon le sexe a montré une légère prédominance du sexe féminin qui a représenté 56,7% de notre population. La répartition en fonction de l'âge et du sexe a montré une nette prédominance masculine jusqu'à l'âge de 18 ans (62% versus 38%). Le sexe ratio dans cette tranche d'âge était de 1,63. Après l'âge de 18 ans, on a constaté une inversion de cette répartition en faveur de la population féminine qui est devenue

encore plus nette après 40 ans avec un sexe ratio de 0,45. Des antécédents familiaux d'atopie ont été retrouvés dans 374 cas. Le terrain atopique le plus souvent retrouvé chez les parents était l'asthme (présent dans 297 cas soit 26,2%). Les manifestations allergiques associées à l'asthme ont été retrouvées dans 1011 cas (89,3%). Elles étaient dominées par la rhino-sinusite et la conjonctivite (respectivement présentes dans 78,1% et 35,9% des cas). L'âge de début de la symptomatologie d'asthme a varié de 1 an à 66 ans avec une moyenne de $22,6 \pm 11,9$ ans. Dans la moitié des cas, l'asthme a débuté entre l'âge de 10 et 27 ans. 108 patients (9,5%) avaient un asthme tardif ayant débuté à un âge supérieur ou égal à 40 ans. La dyspnée paroxystique était le symptôme majeur, présent dans 1029 cas (90,9%) avec un caractère sifflant dans 848 cas (74,9%). La toux sèche a été notée dans 270 cas (23,9%) alors que la sensation d'oppression thoracique n'était présente que dans 104 cas (9,2%). La survenue essentiellement nocturne de ces symptômes a été notée dans 43,1% des cas (**Tableau 1**).

L'exploration ventilatoire a comporté une spirométrie simple complétée, en cas de trouble ventilatoire obstructif (TVO), par un test de réversibilité aux broncho-dilatateurs. La spirométrie a été pratiquée chez 1024 patients. Pour les autres 108 patients, cet examen était impossible à réaliser pour diverses raisons: soit qu'il s'agissait de petits enfants soit par défaut de coopération de certains patients. Cette exploration ventilatoire a permis d'objectiver la présence d'un trouble ventilatoire obstructif (TVO) chez 270 patients (26,4%). Chez le reste des patients, la spirométrie a objectivé une baisse des débits périphériques dans 282 des cas. Le test de réversibilité aux broncho-dilatateurs (BD) a été réalisé chez 236 patients porteurs de TVO. Le test était positif chez 130 patients (55,1%). 35 patients ont nécessité le recours au test de provocation bronchique non spécifique à la méthacholine pour confirmer le diagnostic d'asthme.

Bilan allergologique et allergènes:

La confirmation de l'allergène en cause a été réalisée par les tests cutanés allergologiques dans 1125 cas (99,4%) et par le dosage des IgE spécifiques dans 21 cas dont 20 étaient des enfants. Chez 7 patients le diagnostic d'allergène était porté uniquement par le dosage des IgE spécifiques alors que chez les 14 autres patients les résultats des IgE spécifiques étaient concordants avec ceux des TCA. L'analyse des principaux allergènes de l'asthme a montré une nette prédominance des acariens (1032 cas: 91,2%). Les pollens viennent en deuxième position (258 cas: 22,8%), suivis par les phanères des animaux (136 cas : 12%), les blattes (60 cas : 4,9%), les moisissures (42 cas : 3,7%) (**Tableau 2**). La répartition selon le nombre d'allergènes a montré une prédominance de la monosensibilisation, observée chez 862 patients (76,6%).

Classification de l'asthme:

En se basant sur les données cliniques (fréquence des symptômes, sévérité des crises, fréquence des exacerbations et nécessité d'hospitalisation), fonctionnelles (sévérité du TVO) et thérapeutiques (traitement nécessaire) de chaque patient, nous avons pu classer nos asthmatiques selon la sévérité de leur maladie. Il en ressort que l'asthme était intermittent dans 36,4%, persistant léger dans 50,7%, persistant modéré dans 11% et persistant sévère dans 1,9% des cas. Le suivi de ces asthmatiques a permis d'apprécier aussi le contrôle de la maladie en se basant sur les symptômes des patients lors des dernières consultations (fréquence des symptômes, fréquence des exacerbations, leurs besoins en BD et les données de l'EFR dans certains cas). Ainsi, dans notre étude, l'asthme a été jugé

contrôlé dans 68,3% des cas, partiellement contrôlé dans 24,8% et non contrôlé dans 6,9% des cas.

Traitement et évolution:

Les β_2 adrénergiques inhalés de courte durée d'action ont été prescrits à tous nos patients. La corticothérapie inhalée (CI) a été prescrite dans 765 cas (67,6%) à des doses variant de 200 à 2000 $\mu\text{g}/\text{jour}$ d'équivalent béclométhasone. Les β_2 adrénergiques inhalés de longue durée d'action sont relativement chères et ne sont toujours pas encore inclus dans la nomenclature hospitalière dans notre pays ainsi que l'association corticothérapie inhalée - β_2 adrénergique longue action et c'est seulement depuis quelques années que la caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) a pris en charge de façon intégrale l'asthme et ainsi la prescription de ces produits est de plus en plus aisée. Les β_2 adrénergiques inhalés de longue durée d'action ont été prescrits chez 50 patients. Une alternative aux β_2 adrénergiques de longue durée d'action était la théophylline retard qui a été prescrite dans 204 cas (18%). Les β_2 adrénergiques per os ont été prescrits dans 101 cas (8,9%). Six patients (0,5%) étaient sous corticothérapie per os pour asthme mal contrôlé sous corticothérapie inhalée et bronchodilatateurs longue action. Pour le traitement étiologique, des conseils d'éviction des allergènes incriminés (surtout en cas d'allergie aux animaux domestiques), ont été réalisés chez tous nos patients. L'immunothérapie spécifique (ITS) a été réalisée chez 141 patients (12,5%) qui étaient monosensibilisés dans 83,6% des cas. Il s'agissait essentiellement de désensibilisation aux acariens dans 98,5% des cas puis aux pollens. Les sujets qui ont eu une ITS avaient un asthme intermittent à persistant léger dans 85,8% des cas. Cette ITS a été réalisée chez des asthmatiques ayant une rhinite allergique associée dans 85,7% des cas. Une amélioration clinique a été notée chez 108 patients. Le suivi de nos patients nous a permis, en plus de l'évaluation du niveau de contrôle de l'asthme, d'identifier les autres aspects évolutifs de la maladie. 46 patients ont été hospitalisés au service de pneumologie pour des exacerbations aiguës de l'asthme. 15 patients ont nécessité l'hospitalisation en unité de soins intensifs pour asthme aigu grave avec recours à la ventilation mécanique dans 7 cas. Une rémission, définie par l'absence de symptomatologie d'asthme alors que le patient ne recevait plus aucun traitement durant deux années ou plus, a été notée dans 44 cas (3,9%). 55% des patients en rémission étaient des enfants et des adolescents (entre 4 et 18 ans).

Discussion

L'asthme constitue un important problème mondial de santé publique. Sa prévalence est en augmentation dans la majorité des pays, plus particulièrement parmi les enfants [1]. L'asthme est une affection polymorphe. Ses étiologies sont multiples et variées mais dominées dans la totalité des séries par l'allergie [2-4]. La moyenne d'âge de nos patients au moment du diagnostic était $27 \pm 12,5$ ans avec une majorité (76,8%) d'enfants et d'adultes jeunes. En effet, chez l'enfant, l'asthme est d'origine allergique dans plus de 90% des cas même s'il n'est pas toujours facile de mettre clairement en évidence l'allergène impliqué [4]. Cependant, même si sa fréquence est décroissante en fonction de l'âge, la composante atopique chez les asthmatiques âgés ne doit pas être méconnue [5]. De point de vue sexe, des facteurs génétiques et hormonaux semblent être impliqués dans la répartition de l'asthme selon le sexe [6, 7]. Dans notre série, on a noté une prédominance masculine avant l'âge de 18 ans. Cette prédominance masculine s'efface à l'âge adulte et s'inverse particulièrement après la quarantaine. Cette évolution a été rapportée aussi par Yao T-C [8] et Blanc FX [9]. L'asthme allergique est une maladie à caractère familial. Un grand nombre de

gènes ont été identifiés qui prédisposent à la maladie allergique et qui peuvent se transmettre à la descendance [10]. L'asthme paraît la principale atopie familiale observée dans la majorité des études [4, 11]. Chez nos patients, l'atopie familiale a été identifiée dans 33% des cas. L'atopie personnelle constitue aussi un facteur de risque d'asthme [12]. La rhinite allergique est la principale manifestation allergique associée à l'asthme allergique [13, 14]. Chez nos patients nous avons retrouvé une rhinite allergique dans 89,3% des cas. La rhinite précède souvent la maladie asthmatique et semble pour certains auteurs précipiter l'asthme [15]. Sa prise en charge précoce et adaptée pourrait prévenir l'apparition de l'asthme [16]. Dans le bilan de l'asthme l'exploration fonctionnelle respiratoire constitue une étape essentielle. La spirométrie permet, en plus de la mesure du VEMS, CVF et du VEMS/CVF, de mesurer le DEM 25%-75%. D'après plusieurs études c'est un marqueur de l'implication bronchique précoce chez les patients souffrant de rhinite allergique persistante [15, 16]. Chez nos patients, la spirométrie a mis en évidence une baisse des débits périphériques dans 282 cas alors que le VEMS était normal. La spirométrie permet, entre autres, d'évaluer la réversibilité du TVO aux bronchodilatateurs. Classiquement, ce test est positif chez les asthmatiques. Cependant, dans l'asthme sévère avec remodelage bronchique, cette réversibilité peut faire défaut [17]. Le taux de réversibilité rapporté dans notre série est de 55,1 %. Ceci peut être expliqué par le fait que la spirométrie est souvent pratiquée chez des patients déjà sous traitement de fond (Corticothérapie inhalée \pm β_2 longue action). Adriel Gudiel H [18] a trouvé aussi un taux de réversibilité faible de 46,3%.

En présence d'une symptomatologie clinique atypique d'asthme, l'exploration fonctionnelle respiratoire prend également une valeur diagnostique considérable. En effet, elle permet de mettre en évidence une hyperréactivité bronchique (composante importante de la maladie asthmatique) par la réalisation de test de provocation bronchique non spécifique. Dans le cadre du bilan allergologique, les tests cutanés allergologiques constituent l'élément de base et l'étape essentielle. Ces sont des examens simples, de réalisation rapide, peu coûteux et de grande sensibilité. La technique la plus couramment utilisée est celle du prick test [3]. Le dosage des IgE spécifiques permet aussi de confirmer l'origine allergique de l'asthme. Sa performance diagnostique est excellente avec des taux de sensibilité et spécificité de 85 à 95%. Ils sont parfois plus spécifiques mais moins sensibles que les prick-tests [3]. Ce dosage est réservé à des situations particulières : chez le nourrisson, vue la faible réactivité cutanée à cet âge, chez les sujets porteurs de dermatose étendue, chez les sujets ayant un dermographisme, chez les patients ayant un témoin positif inférieur à 2mm et en cas de discordance entre les données anamnestiques et les résultats des tests cutanés allergologiques [3]. Chez nos asthmatiques, le bilan allergologique a conclu à une prédominance de la sensibilisation aux acariens (91,2%), les pollens viennent en 2ème position (22,8%), on retrouve ensuite les phanères des animaux (12%), les blattes (4,9%) et les moisissures (3,7%). Dans la littérature, la prévalence de la sensibilisation à un allergène est variable d'une région à une autre et d'un pays à un autre. Dans notre étude, nous avons retrouvé un profil de sensibilisation relativement similaire à celui observé dans L'Europe du sud [19, 20] et les autres pays de l'Afrique du Nord ainsi que dans les autres séries tunisiennes avec une nette prédominance des acariens suivis de pollens [21- 24]. En effet, ces pays partagent un climat et un environnement similaire (humide) favorisant le développement de ces types d'allergènes. Le diagnostic de sévérité constitue une étape déterminante dans la prise en charge de l'asthme. L'ancienne classification selon la sévérité faisait partie du bilan initial de l'asthme. Selon cette classification, seulement 1,9% de nos asthmatiques avaient un asthme sévère et la majorité (87,1%) avait un asthme intermittent et léger persistant. L'analyse des données de la littérature a objectivé les mêmes

constatations à savoir que l'asthme allergique est souvent moins sévère que l'asthme non allergique [12]. La nouvelle classification de l'asthme selon le contrôle a permis d'optimiser la prise en charge et ainsi de déterminer un palier de traitement pour chaque patient. Pour nos patients, le suivi nous a fourni une appréciation sur le niveau de contrôle de l'asthme en se basant essentiellement sur les symptômes fonctionnels lors des dernières visites. Nous avons noté que 68,3% de nos patients étaient bien contrôlés, 24,8% partiellement contrôlés et 6,9% non contrôlés.

Une étude clinique épidémiologique allemande transversale portant sur 572 patients suivis en ambulatoire souffrant d'asthme allergique et qui étudie le contrôle de l'asthme évalué selon GINA, a montré que 65,4% des patients étaient bien contrôlés, 30,3% partiellement contrôlés et 4,4% non contrôlés [25]. Soit un résultat proche de celui retrouvé dans notre étude. Pour le traitement, la corticothérapie inhalée reste la base du traitement de fond de l'asthme persistant. Ce traitement permet de contrôler la maladie asthmatique dans la majorité des cas, de réduire les exacerbations de l'asthme, d'améliorer la fonction pulmonaire et de diminuer le recours au traitement de secours. Dans notre étude, la corticothérapie inhalée était prescrite pour la majorité de nos asthmatiques (67,6%). Il s'agit d'asthme persistant dans tous les cas. L'adjonction d'un β_2 adrénergique de longue durée d'action à une corticothérapie inhalée a démontré son intérêt dans l'amélioration des symptômes ainsi que la fonction respiratoire et la prévention des exacerbations [26]. Dans notre étude, seuls 50 patients ont bénéficié d'un traitement par β_2 adrénergique longue action. Ceci est essentiellement dû aux problèmes de prise en charge et au coût de ce traitement. La théophylline est une molécule bronchodilatatrice [27]. Elle peut être indiquée dans l'asthme en plus d'une corticothérapie inhalée lorsque cette dernière n'arrive pas à contrôler la maladie. Cependant, la théophylline reste moins efficace que les β_2 adrénergiques de longue durée d'action avec des effets secondaires plus ou moins fréquents [28]. Dans notre étude, vu la non disponibilité des β_2 adrénergiques longue action dans les structures hospitalières, la théophylline a été indiquée chez 204 patients. Le traitement étiologique prend une place importante dans la prise en charge thérapeutique de l'asthme allergique. Les mesures d'éviction ont démontré leur efficacité dans le contrôle de l'asthme dans la majorité des études. L'immunothérapie spécifique (ITS) est particulièrement efficace dans le traitement de la rhinite et la conjonctivite d'origine allergique [29]. Plusieurs études ont aussi conclu que l'immunothérapie est efficace dans le traitement de l'asthme, se traduisant par une diminution des symptômes, une baisse des besoins en médicaments, une réduction de l'hyperréactivité des voies aériennes, une réduction du risque de néosensibilisation chez les patients monosensibilisés et une réduction du risque d'évolution de la rhinite vers l'asthme [4, 29]. Dans notre série, l'immunothérapie spécifique a été réalisée chez 141 patients (12,5%) qui étaient monosensibilisés dans 83,6%. Il s'agissait essentiellement de désensibilisation aux acariens dans 98,5% des cas puis aux pollens. Cette ITS a été réalisée en cas d'asthme associé à une rhinite allergique dans 85,7% des cas.

Conclusion

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des bronches, considérée comme la résultante de complexes interactions entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux. Sa prévalence est en augmentation comme en attestent les multiples études épidémiologiques menées dans plusieurs pays, ce qui rend cette maladie un réel problème de santé publique. Les raisons de cette augmentation ne sont pas totalement connues, mais la charge

allergénique accrue pourrait en être potentiellement responsable. L'asthme allergique est une affection répandue qui touche essentiellement le sujet jeune en pleine activité. Une prise en charge adéquate permet de contrôler la maladie et réduire ses répercussions non seulement sur le patient mais aussi sur la collectivité. Des mesures préventives agissant sur l'hygiène et sur l'environnement pourraient diminuer la fréquence de cette affection.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Contributions des auteurs

Tous les auteurs ont contribué à la rédaction de ce manuscrit, ont lu et approuvé la version finale.

Tableaux

Tableau 1: caractéristiques cliniques des patients

Tableau 2: répartition des allergènes

Références

1. Baiz N, Annesi-Maesano I. Is the Asthma Epidemic Still Ascending? Clin Chest Med. 2012; 33(3) : 419-29. **PubMed** | **Google Scholar**
2. Rancé F, Bataille H, Brémont F, Rittié J.L, Dutau G, Didier A. pronostic à l'âge adulte de l'asthme de l'adolescent. Rev Mal Respir 2000; 17(6) : 1089-93. **PubMed** | **Google Scholar**
3. Pauli G, Scheinmann P, Tunon de Lara J-M, Demoly P, Tonnel A-B. Quand et comment faire une enquête allergologique? Rev Mal Respir. 2007 ; 24(8): 15-26. **PubMed** | **Google Scholar**
4. Rancéa F, Deschildreb A, Bidatc E, Justd J, Couderce L, Wanind S, Weissf L. Pour le Groupe de recherche sur les avancées en pneumopédiatrie (GRAPP) : Prévention secondaire et tertiaire de l'asthme allergique de l'enfant. Rev Mal Respir. 2010; 27 (10): 1221-30. **PubMed** | **Google Scholar**
5. Viswanathan RK, Mathur SK. Role of allergen sensitization in older adults. Curr Allergy Asthma Rep. 2011; 11 (5): 427-33. **PubMed** | **Google Scholar**
6. Didier A. Asthme et atopie : quand la génétique s'en mêle!. Rev Mal Respir. 2002 ; 19 (1): 33-4. **PubMed** | **Google Scholar**
7. Obligations RS , Midoro-Horiuti T. Estrogen effects in allergy and asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2013; 13 (1): 92-9. **PubMed** | **Google Scholar**
8. Yao TC , Ou LS , Yeh KW , Lee WI , Chen LC , Huang JL . Associations of age, gender, and BMI with prevalence of allergic diseases in children: PATCH study. J Asthma. 2011; 48 (5): 503-10. **PubMed** | **Google Scholar**

9. Blanc FX, Postel-Vinay N, Boucot I, De Blic J, Scheinmann P. Étude AIRE : analyse des données recueillies chez 753 enfants asthmatiques en Europe. *Rev Mal Respir.* 2002 Oct; 19 (5): 585-92. **PubMed | Google Scholar**
10. Ober C, Yao T-C. The genetics of asthma and allergic disease: A 21st century perspective. *Immunol Rev.* 2011 Jul; 242 (1): 10-30. **PubMed | Google Scholar**
11. Sandini U , Kukkonen AK , Poussa T , L Sandini , Savilahti E , Kuitunen M . Protective and risk factors for allergic diseases in high-risk children at the ages of two and five years. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011; 156 (3): 339-48. **PubMed | Google Scholar**
12. Orlando J-P, Salmeron S, Magnan A, Chanez P, Delacourt C. Quelle est la place de l'allergie dans l'expression clinique de l'asthme ? *Rev Mal Respir.* 2007; 24 (8): 8-14. **PubMed | Google Scholar**
13. Pallasaho P , Juusela M , Lindqvist A , Sovijärvi A , B Lundbäck , Ronmark E. Allergic rhinoconjunctivitis doubles the risk for incident asthma - Results from a population study in Helsinki, Finland. *Respir Med.* 2011; 105 (10): 1449-56. **PubMed | Google Scholar**
14. Wallaert B. Le rôle de la rhinite dans les exacerbations de l'asthme. *Rev Fr Allergol.* 2009; 49 (S2): 53-56. **PubMed | Google Scholar**
15. Mahesh PA , Vedanthan PK , Holla AD , Jayaraj BS , Prabhakar AK . Time interval and the factors associated with the development of asthma in patients with allergic rhinitis. *Lung.* 2009; 187 (6): 393-400. **PubMed | Google Scholar**
16. Rufin P. La rhinite allergique de l'enfant. *Arch Pediatr.* 2005; 12 (3): 333-336. **PubMed | Google Scholar**
17. Radenne F, Verkindre C, Tonnel A-B. L'asthme du sujet âgé. *Rev Mal Respir.* 2003; 20 (1): 95-103. **PubMed | Google Scholar**
18. Adriel Gudiel H, Jorge Gudiel H, Lissié Tincopa A, Dutau G, Rancé F. Étude des sensibilisations aux aéroallergènes chez les enfants asthmatiques âgés de plus de trois ans et habitant dans la zone Nord de Lima (Pérou). *Rev Fr Allergol.* 2009; 49 (5): 403-409. **PubMed | Google Scholar**
19. Dibek Misirliolu E, Reha Cengizlier M. Skin prick test results of child patients diagnosed as bronchial asthma. *Allergol Immunopathol.* 2007; 35 (1): 21-4. **PubMed | Google Scholar**
20. Miguères M, Dakhil J, Delageneste R, Schwartz C, Pech-Ormières C, Petit Lévy I, Pujazon MC, Leneveu H, Carme S, Demonet G, Leclercq D, Didier A. Profils de sensibilisation cutanée aux pneumallergènes des patients consultant pour allergie respiratoire : Enquête prospective sur 505 patients réalisée par le groupe AART (Association Allergologues de la Région Toulousaine). *Rev Mal Respir.* 2009; 26 (5): 514-520. **PubMed | Google Scholar**
21. Alaoui Yazidi A, Nejjari C, Bartal M. La sensibilisation cutanée aux pollens au Maroc : Etude multicentrique. *Rev Mal Respir.* 2001; 18 (5): 523-529. **PubMed | Google Scholar**
22. Aïf H, Mokahli S, Bourra H. Sensibilisation cutanée au cyprès à Casablanca. *Rev Fr Allergol.* 2006; 8 (1): 410-415. **PubMed | Google Scholar**
23. Benzarti M, Mezghani S, Jarray M, Garrouche A, Khrouni S, Klabi N. sensibilisation cutanée aux pneumallergènes courants dans une population générale de la région de sousse. *Tunis Med.* 2002 Aug; 80 (8): 450-4. **PubMed | Google Scholar**
24. Triki M, Khouani H, Abouda M, El Ghouli J, Henana R, Charfi MR. Rhinite allergique en Tunisie: a propos de 4923 cas. *Tunis Med.* 2011; 89 (1): 93-94. **PubMed | Google Scholar**
25. Kardos P, Wittchen HU, Mühlhög S, Ritz T, Buhl R, Rabe K, Klotsche J, Riedel O, sap-NEEDS study group. Controlled and uncontrolled allergic asthma in routine respiratory specialist care a clinical epidemiological study in Germany. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27 (9): 1835-47. **PubMed | Google Scholar**
26. Montani D, Cavailles A, Bertoletti L, Botelho A, Cortot A, Taillé C, Marchand-Adam S, Pinot D, Chouaid C, Crestani B, Garcia G, Humbert M, L'huillier J-P, Magnan A, Tillie-Leblond I, Chanez P . Les exacerbations de l'asthme de l'adulte en questions. *Rev Mal Respir.* 2010 Dec; 27 (10): 1175-1194. **PubMed | Google Scholar**
27. Barnes PJ. Théophylline: New perspective for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 ; 167 (6): 813-8. **PubMed | Google Scholar**
28. Ukena D, Harnest U, Sakalauskas R, Magyar P, Vetter N, Steffen H, Leichtl S, Rathgeb F, Keller A, Steinijs VW. Comparison of addition of theophylline to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroid in asthma. *Eur Respir J.* 1997; 10 (12): 2754-60. **PubMed | Google Scholar**
29. Bousquet J, Demoly P. L'immunothérapie modifie l'histoire naturelle des maladies allergiques et prévient l'apparition de nouvelles sensibilisations. *Rev Fr Allergol.* 2002; 42 (6): 595-598. **PubMed | Google Scholar**