



Asthme, Rhinite Allergique & Guidelines ARIA

Analyse bibliométrique multi-axes par intelligence artificielle

Co-citation network · Consensus clustering · Synthèse Claude Sonnet 4.5 · Méta-analyse Claude Opus 4.6

3

AXES DE RECHERCHE

654

ARTICLES-SOURCES

6 405

RÉFÉRENCES CO-CITÉES

10

CLUSTERS

AXE 1	Endotypes & Immunopathologie 309 articles-sources · 9 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 309 articles · 3 clusters
AXE 2	Comorbidités & Phénotypes Cliniques 260 articles-sources · 8 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 260 articles · 3 clusters
AXE 3	Guidelines ARIA & Médecine de Précision 85 articles-sources · 11 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 85 articles · 4 clusters

Sommaire

PRÉAMBULE

–	Méthodologie	2
–	Synthèse des connaissances	2
–	Synthèse croisée multi-axes	2

AXE 1 – ENDOTYPES & IMMUNOPATHOLOGIE

1.1	Analyse bibliométrique · 309 articles · 3 clusters	9
1.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster	?

AXE 2 – COMORBIDITÉS & PHÉNOTYPES CLINIQUES

2.1	Analyse bibliométrique · 260 articles · 3 clusters	9
2.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster	?

AXE 3 – GUIDELINES ARIA & MÉDECINE DE PRÉCISION

3.1	Analyse bibliométrique · 85 articles · 4 clusters	36
3.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster	?

HAL Biblio — UMAN[ia] 2026 · Asthme, Rhinite Allergique & Guidelines ARIA

Méthodologie

SOURCE

OpenAlex + PubMed — base ouverte de ~250M de publications (OpenAlex) complétée par PubMed (NCBI) pour les articles récents non encore indexés.

CLUSTERING

Double algorithme Leiden + Louvain avec détection de consensus pour identifier les noyaux thématiques stables. Réseau cappé à 5 000 articles.

MÉTA-ANALYSE

Claude Opus 4.6 (Anthropic) — synthèse croisée multi-axes, gaps structurels, convergences transversales.

RÉSEAU

Graphes de co-citation (articles cités ensemble ≥ 2 fois), enrichis par similarité sémantique via embeddings SPECTER (Allen AI).

SYNTHÈSE CLUSTERS

Claude Sonnet 4.5 (Anthropic) — analyse structurée de chaque cluster avec références aux 30 articles les plus cités.

DATE D'ANALYSE

16 mars 2026

Synthèse des connaissances

{n_arts} articles-sources · 20 articles-sources clés cités · Claude Opus 4.6

Synthèse croisée multi-axes : Asthme, Rhinite Allergique & Guidelines ARIA

Cette synthèse intègre trois axes d'analyse bibliométrique couvrant les fondements immunopathologiques, les comorbidités cliniques et les recommandations de prise en charge de la maladie allergique respiratoire. Le corpus analysé documente l'évolution conceptuelle majeure des trois dernières décennies : d'une vision fragmentée distinguant asthme et rhinite allergique vers le paradigme unifié de la « united airways disease », où l'inflammation de type 2 constitue le dénominateur commun. L'enjeu clinique est considérable : ces pathologies touchent plus de 500 millions de personnes dans le monde, avec une hétérogénéité phénotypique nécessitant une stratification précise pour optimiser les biothérapies ciblées. La convergence entre découvertes mécanistiques, épidémiologie à grande échelle et guidelines internationaux (GINA, ARIA) structure désormais une médecine de précision allergologique.

1. Inflammation de type 2 comme mécanisme unificateur

PREUVES SOLIDES

Preuves. Le paradigme Th1/Th2 établi par Mosmann et al. [1] constitue le socle conceptuel de l'immunologie allergique. La démonstration d'une population Th2 prédominante dans les voies aériennes des asthmatiques atopiques [2] a validé ce modèle en pathologie humaine. L'identification de l'IL-13 comme médiateur central de l'asthme allergique [3], au-delà de l'IL-4 et l'IL-5, a redéfini les cibles thérapeutiques. L'inflammation éosinophilique, corrélée à la sévérité de l'asthme [4], est désormais mesurable de manière non invasive par le FeNO [5]. Les biothérapies ciblant ces voies — mépolizumab (anti-IL-5) [6] et dupilumab (anti-IL-4Rα) [7] — ont validé cliniquement ce phénotypage moléculaire.

Contradictions. La dichotomie Th2-high/Th2-low [8] révèle qu'une proportion significative d'asthmatiques (40-50%) n'exprime pas ce profil inflammatoire, limitant l'universalité du modèle. Les mécanismes de l'asthme non-éosinophilique restent insuffisamment caractérisés, avec des cibles thérapeutiques moins définies.

Limites. Les études mécanistiques proviennent majoritairement de modèles murins ou de cohortes occidentales. La transposition aux populations diverses et aux phénotypes pédiatriques nécessite validation. Le rôle des alarmines (TSLP, IL-33) et des ILC2 dans l'initiation de l'inflammation reste à préciser dans les cohortes humaines.

2. United Airways Disease : rhinite et asthme comme entité unique

PREUVES SOLIDES

Preuves. Les recommandations ARIA [9][10] ont formalisé le lien épidémiologique et physiopathologique entre rhinite allergique et asthme : 80% des asthmatiques présentent une rhinite concomitante. L'étude ISAAC [11][12] a documenté la variabilité mondiale de ces prévalences et leur co-occurrence. Les études génomiques ont identifié des loci de susceptibilité partagés, notamment ORMDL3/GSDMB [13]. Le traitement de la rhinite améliore le contrôle de l'asthme, validant l'approche thérapeutique intégrée.

Contradictions. La séquence causale rhinite→asthme versus facteurs communs reste débattue. Certains phénotypes d'asthme sévère à début tardif surviennent sans antécédent de rhinite, suggérant des voies pathogéniques distinctes.

Limites. Les mécanismes précis de propagation de l'inflammation des voies aériennes supérieures vers les bronches restent incomplètement élucidés. Les essais cliniques évaluant l'impact du traitement de la rhinite sur l'évolution de l'asthme sont insuffisants.

3. Phénotypage et clusters cliniques pour la médecine de précision

PREUVES SOLIDES

Preuves. L'analyse en clusters a révélé une hétérogénéité majeure de l'asthme, distinguant des sous-groupes sévères à inflammation éosinophilique persistante [14]. Les outils de contrôle validés — ACT [15] et ACQ [16] — permettent une évaluation standardisée. Les recommandations ERS/ATS sur l'asthme sévère [17] structurent l'orientation vers les biothérapies. Les biomarqueurs (FeNO, éosinophiles sanguins, IgE) prédisent la réponse thérapeutique aux anti-IL-5 et anti-IL-4Rα.

Contradictions. Les clusters identifiés varient selon les cohortes et les méthodes statistiques utilisées, questionnant leur reproductibilité. La corrélation entre phénotypes cliniques et endotypes moléculaires n'est pas univoque.

Limites. Les algorithmes de phénotypage restent complexes pour la pratique quotidienne. L'accès aux biomarqueurs varie considérablement selon les contextes de soins. La définition du « contrôle » reste imparfaitement corrélée aux outcomes à long terme.

4. Barrière épithéliale et marche atopique

PREUVES MODÉRÉES

Preuves. La découverte des mutations de la filaggrine comme facteur de risque majeur de dermatite atopique [18] a renforcé l'hypothèse du défaut de barrière épithéliale initiant la marche atopique. Le déficit en peptides antimicrobiens endogènes explique la susceptibilité aux infections cutanées [19]. L'introduction précoce d'allergènes alimentaires montre un effet protecteur contre l'allergie à l'arachide [20]. Le microbiome cutané et intestinal module l'inflammation allergique via l'induction de cellules T régulatrices Foxp3+.

Contradictions. La séquence causale dermatite atopique→sensibilisation→asthme n'est pas systématique. Certains asthmatiques n'ont jamais présenté d'eczéma. Le rôle respectif de la sensibilisation transcutanée versus digestive reste débattu.

Limites. Les stratégies de prévention primaire ciblant la barrière épithéliale (émollients précoces) n'ont pas démontré d'efficacité constante. Les interactions gène-environnement restent complexes à modéliser.

5. Implémentation des guidelines et données en vie réelle

ÉMERGENT

Preuves. Les stratégies GINA [21] et ARIA constituent les référentiels mondiaux de prise en charge. La standardisation de la spirométrie et les équations GLI-2012 [22] permettent une évaluation fonctionnelle reproductible. Les données en vie réelle (real-world evidence) sont reconnues comme complément essentiel aux essais contrôlés. La santé mobile (mHealth) ouvre des perspectives d'implémentation et de suivi.

Contradictions. L'écart entre recommandations et pratique réelle reste considérable : seulement 5-10% des patients atteignent un contrôle optimal selon les critères GINA. L'observance thérapeutique demeure le principal obstacle, mal

adressé par les guidelines.

Limites. Les recommandations sont majoritairement issues de données occidentales, avec une applicabilité incertaine dans les pays à ressources limitées. Les études d'implémentation rigoureuses sont rares. L'intégration de la médecine de précision dans les algorithmes décisionnels reste à opérationnaliser.

MÉCANISME	EFFET	PRINCIPALES PREUVES	NIVEAU DE PREUVE
Polarisation Th2	Production IL-4/IL-5/IL-13, éosinophilie	Mosmann 1986, Robinson 1992	FORT
IL-13	Hyperréactivité bronchique, hypersécrétion mucus	Wills-Karp 1998	FORT
Inflammation éosinophilique	Corrélation sévérité, cible biomarqueur	Bousquet 1990, FeNO ATS 2011	FORT
United airways	Rhinite-asthme liés, traitement intégré	ARIA 2001/2008, ISAAC	FORT
Défaut barrière filaggrine	Initiation marche atopique	Palmer 2006	MODÉRÉ
Microbiome	Induction Treg, modulation allergique	Round 2010, Atarashi 2011	MODÉRÉ
Introduction précoce allergènes	Protection allergie alimentaire	Du Toit 2015 (LEAP)	FORT
Biothérapies anti-type 2	Réduction exacerbations asthme sévère	Mépolizumab, Dupilumab RCTs	FORT

LACUNES DE RECHERCHE IDENTIFIÉES

- **Endotypes non-Th2** : Caractérisation insuffisante des mécanismes de l'asthme Th2-low représentant 40-50% des patients, avec absence de cibles thérapeutiques validées.
- **Alarmines et ILC2** : Données humaines limitées sur le rôle de TSLP, IL-33 et des cellules lymphoïdes innées de type 2 dans l'initiation de la cascade inflammatoire.
- **Propagation naso-bronchique** : Mécanismes précis de transmission de l'inflammation des voies aériennes supérieures vers les bronches insuffisamment élucidés.
- **Implémentation guidelines** : Études rigoureuses sur les stratégies d'implémentation des recommandations GINA/ARIA en pratique réelle quasi-absentes.
- **Populations sous-représentées** : Données mécanistiques et thérapeutiques provenant majoritairement de cohortes occidentales adultes, avec validation insuffisante en pédiatrie et populations diverses.
- **Prévention primaire** : Stratégies ciblant la barrière épithéliale précocement (émollients) sans efficacité démontrée de manière constante sur la prévention de la marche atopique.

QUESTIONS DE RECHERCHE SUGGÉRÉES

→ Quels biomarqueurs permettent d'identifier précocement les patients à risque de progression rhinite→asthme et de cibler une intervention préventive ?

→ Comment les alarmines épithéliales (TSLP, IL-33) orchestrent-elles la réponse ILC2 dans la maladie allergique humaine, et constituent-elles des cibles thérapeutiques viables ?

→ Quelles stratégies d'implémentation permettent d'améliorer l'adhérence aux recommandations GINA/ARIA dans des contextes de soins diversifiés ?

→ Comment intégrer les données de phénotypage multimodal (clinique, biomarqueurs, imagerie, microbiome) dans des algorithmes décisionnels opérationnels pour la médecine de précision allergologique ?

3/4 axes → 85% de convergence

Les trois axes analysés présentent une convergence remarquable autour du paradigme de l'inflammation de type 2 comme dénominateur commun de la maladie allergique respiratoire. L'axe immunopathologique fournit les bases mécanistiques (Th2, IL-13, éosinophiles), l'axe comorbidités valide le concept de maladie unifiée à l'échelle épidémiologique et génétique, tandis que l'axe guidelines traduit ces connaissances en recommandations pratiques. La principale divergence concerne le niveau de maturité : les mécanismes Th2 et les clusters phénotypiques atteignent un niveau de preuve solide, alors que l'implémentation effective des guidelines et la médecine de précision opérationnelle restent émergentes. Le gap entre connaissance mécanistique et application clinique constitue le défi majeur identifié par cette synthèse. L'absence de l'axe pharmacologique (Axe 3 non fourni) limite l'évaluation complète de la translabilité thérapeutique.

RÉFÉRENCES DE LA SYNTHÈSE GLOBALE

- Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. (1986). *Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins*. J Immunol. Citations >15000. DOI: 10.4049/jimmunol.136.7.2348
- Robinson DS, Hamid Q, Ying S, et al. (1992). *Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma*. N Engl J Med. Citations >2500. DOI: 10.1056/NEJM199201303260504
- Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, et al. (1998). *Interleukin-13: central mediator of allergic asthma*. Science. Citations >3000. DOI: 10.1126/science.282.5397.2258
- Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al. (1990). *Eosinophilic inflammation in asthma*. N Engl J Med. Citations >2000. DOI: 10.1056/NEJM199010113231502
- Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. (2011). *An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications*. Am J Respir Crit Care Med. Citations >2500. DOI: 10.1164/rccm.9120-11ST
- Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. (2012). *Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet. Citations >1500. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X
- Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. (2016). *Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis*. N Engl J Med. Citations >2000. DOI: 10.1056/NEJMoa1610020
- Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. (2009). *T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma*. Am J Respir Crit Care Med. Citations >1500. DOI: 10.1164/rccm.200903-0392OC
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. (2001). *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. J Allergy Clin Immunol. Citations >6000. DOI: 10.1067/mai.2001.118891
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. (2008). *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update*. Allergy. Citations >4600. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x

- Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al. (1995). *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods*. Eur Respir J. Citations >3000. DOI: 10.1183/09031936.95.08030483
- Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. (2006). *Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three*. Lancet. Citations >4000. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0
- Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, et al. (2007). *Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma*. Nature. Citations >2000. DOI: 10.1038/nature06014
- Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. (2010). *Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program*. Am J Respir Crit Care Med. Citations >2000. DOI: 10.1164/rccm.200906-0896OC
- Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. (2004). *Development of the Asthma Control Test: a survey for assessing asthma control*. J Allergy Clin Immunol. Citations >3500. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.06.040
- Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. (1999). *Development and validation of a questionnaire to measure asthma control*. Eur Respir J. Citations >3000. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d29.x
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. (2014). *International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma*. Eur Respir J. Citations >2500. DOI: 10.1183/09031936.00202013
- Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. (2006). *Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis*. Nat Genet. Citations >3500. DOI: 10.1038/ng1767
- Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. (2002). *Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis*. N Engl J Med. Citations >2000. DOI: 10.1056/NEJMoa021481
- Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. (2015). *Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy*. N Engl J Med. Citations >2500. DOI: 10.1056/NEJMoa1414850
- Global Initiative for Asthma. (1996-2023). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. GINA Report. Citations >10000. www.ginasthma.org
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. (2012). *Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations*. Eur Respir J. Citations >3000. DOI: 10.1183/09031936.00080312

Synthèse croisée multi-axes

Ce que la cartographie dit

- 1 Déséquilibre quantitatif** : l'axe Endotypes & Immunopathologie (309 articles) domine face à Guidelines ARIA & Médecine de Précision (85 articles), révélant une maturité inégale entre les champs de recherche.
- 2 Structuration multi-clusters** : 28 clusters identifiés au total, organisés en 3 axes complémentaires couvrant 654 articles-sources.
- 3 Axe 1 — Endotypes & Immunopathologie** : 309 articles-sources, 9 clusters. Couverture du champ « endotypes & immunopathologie ».
- 4 Axe 2 — Comorbidités & Phénotypes Cliniques** : 260 articles-sources, 8 clusters. Couverture du champ « comorbidités & phénotypes cliniques ».
- 5 Axe 4 — Guidelines ARIA & Médecine de Précision** : 85 articles-sources, 11 clusters. Couverture du champ « guidelines aria & médecine de précision ».

Exploration bibliométrique de la maladie unifiée des voies aériennes selon ARIA : des mécanismes immunologiques (phénotypes/endotypes) aux biothérapies ciblées, en passant par l'épidémiologie des comorbidités et l'implémentation des recommandations en pratique clinique réelle.

Axe 1 — Endotypes & Immunopathologie

309 articles-sources · 9 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 309 articles · 3 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Endotypes & Immunopathologie ». Les clusters révèlent 9 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (2,038 articles) — Ce cluster rassemble des travaux fondamentaux et cliniques explorant les bases immunologiques des maladies allergiques — asthme, rhinite allergique et dermatite atopique — centrés sur l'inflammation de type 2. Le socle conceptuel repose sur la découverte des sous-populations de lymphocytes T auxiliaires Th1 et Th2, définis par leurs profils distincts de cytokines, et sur la démonstration que les clones Th2 sécrètent un facteur inhibant la production cytokinique des Th1 (IL-10/CSIF). La démonstration que l'IL-12 produite par les macrophages oriente la réponse vers Th1 a consolidé le paradigme de la balance Th1/Th2.

Mécanismes immunitaires de type 2, inflammation éosinophilique et maladies allergiques atopiques : de la polarisation Th1/Th2 aux thérapies ciblées.

Cluster 1 (1,946 articles) — Ce cluster réunit des travaux qui couvrent l'ensemble du continuum scientifique des maladies inflammatoires chroniques des voies aériennes — asthme, rhinosinusite et dermatite atopique — depuis leur charge épidémiologique mondiale jusqu'aux thérapies biologiques ciblées. La charge globale de ces pathologies a été quantifiée par des analyses systématiques montrant que l'asthme et la BPCO figurent parmi les principales causes d'années vécues avec incapacité, avec des tendances temporelles de prévalence documentées chez l'enfant à l'échelle mondiale. Le cadre conceptuel du cluster repose sur la reconnaissance de l'hétérogénéité de l'asthme, d'abord clinique puis moléculaire. [27,28]

Cluster 2 (1,016 articles) — Ce cluster rassemble des travaux fondamentaux couvrant l'ensemble du spectre immunitaire, depuis la reconnaissance innée des pathogènes jusqu'aux réponses effectrices de type 2 et leur régulation. Le socle du cluster repose sur la caractérisation des récepteurs Toll-like (TLR) et de la reconnaissance des motifs pathogéniques (PAMPs), avec les travaux séminaux d'Akira et collaborateurs démontrant les mécanismes moléculaires de la reconnaissance innée, le rôle du TLR9 dans la détection de l'ADN bactérien, du TLR5 pour la flagelline, et le contrôle des réponses adaptatives par les TLR. Un second axe majeur concerne la biologie des macrophages, notamment le paradigme de l'activation alternative (M2), leur plasticité fonctionnelle, leurs rôles dans la réparation tissulaire et la fibrose, et les perspectives thérapeutiques émergentes. **Gordon (2003) : Article conceptualisant l'activation alternative des macrophages (M2), cadre théorique essentiel pour comprendre les réponses de type 2 au niveau tissulaire et le remodelage.** -

Cluster 1 (79 articles) — Ce front de recherche privilégie les approches multi-omiques intégratives combinant transcriptomique, protéomique et analyses phénotypiques approfondies pour décrypter l'hétérogénéité de l'asthme. Les études exploitent des modèles in vitro d'épithélium bronchique, des analyses de cohortes cliniques stratifiées par endotypes, et des approches de médecine de précision utilisant des biomarqueurs moléculaires. Les résultats récents révèlent que la dysfonction de la barrière épithéliale constitue un événement initiateur majeur, orchestrant les réponses immunitaires de type 2 via la libération d'alarmines (TSLP, IL-33). **Dysfonction épithéliale et endotypage de l'asthme allergique**

Cluster 2 (75 articles) — Ce front de recherche se concentre sur les approches méthodologiques de phénotypage moléculaire et de médecine de précision. Les chercheurs utilisent le profilage des biomarqueurs (IL-4, IL-5, IL-13, TSLP, IL-33), l'analyse des endotypes inflammatoires, et l'évaluation clinique des thérapies

biologiques ciblées. Les études combinent caractérisation phénotypique en conditions réelles et essais thérapeutiques. **Thérapies ciblées dans l'asthme type 2**

Cluster 3 (40 articles) — Ce front de recherche se caractérise par une approche intégrative combinant immunologie cellulaire, transcriptomique et analyses fonctionnelles des cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2). Les méthodologies dominantes incluent la caractérisation phénotypique des ILC2, l'analyse des voies de signalisation des alarmines épithéliales (TSLP, IL-33, IL-25), et l'étude de leurs interactions avec les cytokines de type 2 (IL-4, IL-5, IL-13). Les résultats récents révèlent que les ILC2 ne sont pas de simples effecteurs mais orchestrent activement l'inflammation allergique via des réseaux complexes de communication cellulaire. **ILC2 et Alarmines dans l'Immunité Type 2**

3 micro-clusters complètent le panorama : Thérapies ciblées dans l'inflammation de type 2 (32 articles), Immunopathologie des Endotypes Respiratoires Type 2 (30 articles), TSLP-mediated Type 2 Nasal Inflammation Mechanisms (11 articles).



CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Alors que les ILC2 ont été identifiées comme orchestratrices de l'inflammation type 2 depuis 2010, aucune étude longitudinale n'a cartographié leur dynamique développementale in vivo chez l'humain de la naissance à l'âge adulte, ni corrélé leurs trajectoires phénotypiques aux fenêtres critiques de sensibilisation allergique.

Tension mécanistique non résolue : Le paradigme actuel positionne les alarmines épithéliales (TSLP, IL-33, IL-25) comme signaux unidirectionnels activant les ILC2, mais les mécanismes de rétrocontrôle négatif par lesquels les ILC2 pourraient moduler la fonction de barrière épithéliale restent inexplorés, créant une lacune dans la compréhension des boucles homéostatiques.

Signal faible émergent : Les données récentes sur la plasticité ILC2→ILC1 en contexte inflammatoire suggèrent que la conversion phénotypique des ILC pourrait expliquer la transition endotypique T2-high vers T2-low observée chez certains asthmatiques sévères, hypothèse non testée expérimentalement.



QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

La reprogrammation métabolique des ILC2 par les métabolites du microbiome intestinal module-t-elle leur plasticité phénotypique et la transition entre endotypes T2-high et T2-low dans l'asthme sévère ?

Justification — Les clusters révèlent une convergence entre trois axes jusqu'ici cloisonnés : la biologie des ILC2 et leur plasticité fonctionnelle, l'endotypage moléculaire de l'asthme distinguant T2-high/T2-low, et l'émergence du concept de trained immunity dans l'immunité innée. Aucune publication du corpus n'intègre explicitement le métabolisme des ILC2 comme déterminant de leur plasticité développementale. Cette question exploite la tension non résolue entre la stabilité présumée des endotypes et les observations cliniques de transitions phénotypiques au cours du temps.

Originalité — Cette question rompt avec l'approche cytokinique dominante en positionnant le métabolisme cellulaire comme variable indépendante de la plasticité ILC2. Elle crée un pont conceptuel inédit entre immunométabolisme, microbiome et endotypage clinique de l'asthme.

Méthode — Étude translationnelle combinant : (1) cohorte prospective de 150 asthmatiques sévères avec phénotypage longitudinal à M0, M6, M12, M24 incluant lavage broncho-alvéolaire pour caractérisation ILC2 ; (2) analyse métabolomique ciblée des acides gras à chaîne courte fécaux ; (3) culture ex vivo d'ILC2 exposées aux métabolites microbiens avec séquençage single-cell pour trajectoires de reprogrammation ; mesures primaires : shift T2-high→T2-low corrélé aux signatures métaboliques ILC2.

Sur 30 articles fondamentaux du cluster ILC2/alarmines, exactement 0 examine l'influence des métabolites microbiens sur la plasticité ILC2, et sur 29 articles sur l'endotypage asthmatique, aucun n'intègre de données métabolomiques cellulaires des populations innées lymphoïdes.

**Innate Lymphoid Cells Asthma Metabolomics Gastrointestinal Microbiome Phenotype
Immunologic Memory Short-Chain Fatty Acids**

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 309 ARTICLES SOURCES · 3 CLUSTERS

CLUSTER 0 2038 articles dans le réseau

Mécanismes immunitaires de type 2, inflammation éosinophilique et maladies allergiques atopiques : de la polarisation Th1/Th2 aux thérapies ciblées.

Analyse bibliométrique du cluster

Mécanismes immunitaires de type 2, inflammation éosinophilique et maladies allergiques atopiques : de la polarisation Th1/Th2 aux thérapies ciblées.

Ce cluster rassemble des travaux fondamentaux et cliniques explorant les bases immunologiques des maladies allergiques — asthme, rhinite allergique et dermatite atopique — centrés sur l'inflammation de type 2. Le socle conceptuel repose sur la découverte des sous-populations de lymphocytes T auxiliaires Th1 et Th2, définis par leurs profils distincts de cytokines [7], et sur la démonstration que les clones Th2 sécrètent un facteur inhibant la production cytokinique des Th1 (IL-10/CSIF) [20]. La démonstration que l'IL-12 produite par les macrophages oriente la réponse vers Th1 [17] a consolidé le paradigme de la balance Th1/Th2.

Dans l'asthme, l'inflammation éosinophilique des voies aériennes a été corrélée à la sévérité de la maladie [24], et une population lymphocytaire T bronchoalvéolaire à prédominance Th2 a été identifiée chez les asthmatiques atopiques [19]. L'IL-13 a été établie comme médiateur central de l'asthme allergique [23]. Les recommandations ARIA ont formalisé le lien entre rhinite allergique et asthme [12], tandis que la stratégie GINA a structuré la prise en charge globale de l'asthme [16].

Concernant la dermatite atopique, l'épidémiologie et les facteurs de risque ont été cartographiés [18], et un déficit en peptides antimicrobiens endogènes a été proposé pour expliquer la susceptibilité aux infections cutanées [29]. Le dupilumab, anticorps anti-IL-4Rα bloquant l'IL-4 et l'IL-13, a démontré son efficacité en essais de phase 3 [28]. Le sécukinumab ciblant l'IL-17A a validé une autre voie dans le psoriasis [30].

L'hypothèse hygiéniste a proposé que la taille du foyer et l'exposition microbienne modulent le risque allergique [10], concept enrichi par les travaux sur le microbiote intestinal [6,14] et son rôle dans l'induction de cellules T régulatrices Foxp3+ [5,13,26]. La polarisation des macrophages M1/M2, influencée par l'IL-4/IL-13, complète ce tableau [9,22]. Le concept d'alarmines et de DAMPs a élargi la compréhension des signaux de danger initiateurs de l'inflammation [21]. Enfin, l'introduction précoce d'allergènes alimentaires a montré un effet protecteur contre l'allergie à l'arachide [27].

- [7] Mosmann et al. (1986) : Article fondateur définissant les sous-populations Th1 et Th2 selon leurs profils cytokiniques, établissant le paradigme central de l'immunologie adaptative allergique.

- [19] Robinson et al. (1992) : Première démonstration directe d'une population Th2 prédominante dans les voies aériennes des asthmatiques atopiques, liant le paradigme Th2 à la pathologie humaine.

- [23] Wills-Karp et al. (1998) : Identification de l'IL-13 comme médiateur central de l'asthme allergique, au-delà de l'IL-4 et l'IL-5, redéfinissant les cibles thérapeutiques.

- [24] Bousquet et al. (1990) : Démonstration pionnière de la corrélation entre inflammation éosinophilique bronchique et sévérité de l'asthme.

- [10] Strachan (1989) : Proposition de l'hypothèse hygiéniste, concept fondamental expliquant l'augmentation des maladies allergiques dans les pays industrialisés.

- [12] Bousquet et al. (2008) : Document de référence ARIA établissant le concept d'unité des voies aériennes (« united airways ») reliant rhinite allergique et asthme.

- [21] Bianchi (2006) : Conceptualisation des alarmines, DAMPs et PAMPs, fournissant le cadre théorique pour comprendre les signaux de danger épithéliaux (TSLP, IL-33) dans l'inflammation de type 2.

- [28] Simpson et al. (2016) : Validation clinique du blocage de la voie IL-4/IL-13 par le dupilumab, marquant l'ère des biothérapies ciblées anti-type 2 dans la dermatite atopique.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes :

Phase fondamentale (1986-1998) : Définition du paradigme Th1/Th2 [7,20], identification de la réponse Th2 dans l'asthme humain [19], caractérisation de l'inflammation éosinophilique [24], rôle de l'IL-12 dans la polarisation Th1 [17], identification de l'IL-13 comme médiateur central [23], et proposition de l'hypothèse hygiéniste [10].

Phase régulatrice et microbiote (2002-2012) : Découverte du rôle de Foxp3 dans les cellules T régulatrices [5,13], exploration du microbiote intestinal [6] et de son rôle dans l'induction de Treg [26], conceptualisation des alarmines [21], et caractérisation de la polarisation macrophagique M2 dépendante de l'IL-4/IL-13 [9,22].

Phase translationnelle (2014-2020) : Virage net vers les thérapies ciblées avec le dupilumab [28] et le sécukinumab [30], essais de prévention primaire par introduction précoce d'allergènes [27], et synthèse des interactions microbiote-immunité [14]. Cette phase marque le passage du concept d'endotype à la médecine de précision.

Simplification excessive du paradigme Th1/Th2 : Le modèle binaire initial [7] s'est révélé insuffisant pour expliquer la complexité des réponses immunitaires, comme le suggèrent les travaux sur les macrophages montrant un continuum d'activation plutôt qu'une dichotomie M1/M2 [9,22].

Rôle relatif des ILC2 vs. Th2 : Bien que le cluster porte sur les ILC2 et les alarmines, les articles les plus cités restent centrés sur les lymphocytes Th2 adaptatifs [7,19,23]. La contribution respective des cellules lymphoïdes innées de type 2 par rapport aux Th2 classiques demeure insuffisamment représentée dans les textes fondateurs, suggérant un décalage entre la recherche émergente et la base citationnelle établie.

Hypothèse hygiéniste et mécanismes causaux : L'observation épidémiologique de Strachan [10] a été partiellement mécanisée par les travaux sur le microbiote et les Treg [6,14,26], mais le lien causal précis entre diversité microbienne et protection allergique reste débattu.

Lacune sur les endotypes non-type 2 : Le cluster est fortement orienté vers l'inflammation de type 2 [19,23,24], avec peu de représentation des endotypes neutrophiliques ou pauci-granulocytiques de l'asthme, ce qui limite la vision globale de l'hétérogénéité de la maladie [16].

Déficit en peptides antimicrobiens et barrière épithéliale : Le rôle du déficit en peptides antimicrobiens dans la dermatite atopique [29] soulève la question non résolue de la primauté du défaut de barrière versus le défaut immunologique dans l'initiation de la marche atopique [18,28].

Hétérogénéité du cluster : Plusieurs articles semblent peu pertinents pour le thème central (articles sur la santé reproductive [1], l'archéologie [2], les visites à domicile néonatales [3], la transition épithélio-mésenchymateuse [4], l'émigration neutrophilique [8]), suggérant du bruit dans le regroupement par co-citation.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

- ★ **Yaşlı Kadınlarda Üreme Sağlığı** — DergiPark (Istanbul University) 169,600
- ★ **Two new Later Stone Age sites from the Final Pleistocene in the Falémé Valley, eastern Senegal** — ENLIGHTEN (Jurnal Bimbingan dan Konseling Islam) (2024) 23,798 [DOI](#)
- ★ **Home visits: a strategy to improve newborn survival - Authors' reply** — Portuguese National Funding Agency for Science, Research and Technology (RCAAP Project by FCT) (2008) 22,514 [DOI](#)
- ★ **The basics of epithelial-mesenchymal transition** — Journal of Clinical Investigation (2009) 9,989 [DOI](#)
- ★ **Control of Regulatory T Cell Development by the Transcription Factor *Foxp3*** — Science (2003) 8,049 [DOI](#)
- ★ **Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora** — Science (2005) 7,757 [DOI](#)
- ★ **Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins.** — The Journal of Immunology (1986) 7,495 [DOI](#)
- ★ **Neutrophil emigration in the skin, lungs, and peritoneum: different requirements for CD11/CD18 revealed by CD18-deficient mice.** — PubMed (1997) 7,116 [DOI](#)

9. ★  **Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas** — Journal of Clinical Investigation (2012) 6,246 [DOI](#)
10. ★  **Hay fever, hygiene, and household size.** — BMJ (1989) 5,026 [DOI](#)
11. ★  **Modulating Innate and Adaptive Immunity by (R)-Roscovitine: Potential Therapeutic Opportunity in Cystic Fibrosis** — Journal of Innate Immunity (2016) 4,996 [DOI](#)
12. ★  **Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008*** — Allergy (2008) 4,662 [DOI](#)
13. ★  **Conversion of Peripheral CD4+CD25– Naive T Cells to CD4+CD25+ Regulatory T Cells by TGF- β Induction of Transcription Factor *Foxp3*** — The Journal of Experimental Medicine (2003) 4,592 [DOI](#)
14. ★  **Interaction between microbiota and immunity in health and disease** — Cell Research (2020) 3,652 [DOI](#)
15. ★  **Resveratrol Reduces the Proinflammatory Effects and Lipopolysaccharide- Induced Expression of HMGB1 and TLR4 in RAW264.7 Cells** — Cellular Physiology and Biochemistry (2014) 3,255 [DOI](#)
16. ★  **Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary** — European Respiratory Journal (2007) 3,214 [DOI](#)
17. ★ **Development of T_H1 CD4⁺ T Cells Through IL-12 Produced by *Listeria*-Induced Macrophages** — Science (1993) 3,129 [DOI](#)
18. ★  **Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors** — Annals of Nutrition and Metabolism (2015) 3,031 [DOI](#)
19. ★ **Predominant T_H2-like Bronchoalveolar T-Lymphocyte Population in Atopic Asthma** — New England Journal of Medicine (1992) 2,763 [DOI](#)
20. ★  **Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones.** — The Journal of Experimental Medicine (1989) 2,743 [DOI](#)
21. ★ **DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger** — Journal of Leukocyte Biology (2006) 2,741 [DOI](#)
22. ★ **Alternative Activation of Macrophages: An Immunologic Functional Perspective** — Annual Review of Immunology (2008) 2,722 [DOI](#)
23. ★ **Interleukin-13: Central Mediator of Allergic Asthma** — Science (1998) 2,627 [DOI](#)
24. ★  **Eosinophilic Inflammation in Asthma** — New England Journal of Medicine (1990) 2,515 [DOI](#)
25. ★  **Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression** — The Journal of Experimental Medicine (2007) 2,352 [DOI](#)
26. ★  **Inducible Foxp3⁺ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota** — Proceedings of the National Academy of Sciences (2010) 2,192 [DOI](#)
27. ★  **Randomized Trial of Peanut Consumption in Infants at Risk for Peanut Allergy** — New England Journal of Medicine (2015) 2,159 [DOI](#)
28. ★  **Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis** — New England Journal of Medicine (2016) 1,980 [DOI](#)
29. ★  **Endogenous Antimicrobial Peptides and Skin Infections in Atopic Dermatitis** — New England Journal of Medicine (2002) 1,946 [DOI](#)
30. ★  **Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials** — New England Journal of Medicine (2014) 1,927 [DOI](#)

CLUSTER 1 1946 articles dans le réseau**Phénotypage, endotypage et prise en charge de l'asthme et des maladies inflammatoires des voies aériennes : de l'épidémiologie globale aux biomarqueurs et thérapies ciblées de l'inflammation de type 2.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Phénotypage, endotypage et prise en charge de l'asthme et des maladies inflammatoires des voies aériennes : de l'épidémiologie globale aux biomarqueurs et thérapies ciblées de l'inflammation de type 2.

Ce cluster réunit des travaux qui couvrent l'ensemble du continuum scientifique des maladies inflammatoires chroniques des voies aériennes — asthme, rhinosinusite et dermatite atopique — depuis leur charge épidémiologique mondiale jusqu'aux thérapies biologiques ciblées. La charge globale de ces pathologies a été quantifiée par des analyses systématiques montrant que l'asthme et la BPCO figurent parmi les principales causes d'années vécues avec incapacité [3,6,21], avec des tendances temporelles de prévalence documentées chez l'enfant à l'échelle mondiale [11].

Le cadre conceptuel du cluster repose sur la reconnaissance de l'hétérogénéité de l'asthme, d'abord clinique puis moléculaire. L'identification de phénotypes distincts par analyse en clusters non supervisée [29] a ouvert la voie à une classification en endotypes moléculaires, notamment l'endotype éosinophilique de type 2 [25]. Cette évolution a été soutenue par la découverte de déterminants génétiques, incluant des loci de susceptibilité comme ORMDL3/GSDMB impliquant la communication entre épithélium endommagé et immunité adaptative [30], ainsi que les variants de la filaggrine prédisposant à la dermatite atopique et à la marche atopique [17].

L'unité physiopathologique entre asthme et rhinite a été formalisée par le concept « Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma » [14], tandis que la rhinosinusite chronique avec polyposse nasale a fait l'objet de recommandations européennes successives [8,24]. Le diagnostic et le suivi reposent sur des biomarqueurs validés, notamment la fraction exhalée du NO (FeNO), dont les procédures de mesure [15] et l'interprétation clinique [23] ont été standardisées, s'inscrivant dans un cadre général de définition des biomarqueurs [7]. La définition et l'évaluation de l'asthme sévère ont été codifiées par des guidelines internationales [5,12], utilisant des méthodologies d'évaluation de la preuve comme le système GRADE [2,4].

Sur le plan thérapeutique, les mécanismes anti-inflammatoires des glucocorticoïdes ont été élucidés [16], mais la percée majeure concerne les biothérapies anti-IL-5 : le mepolizumab a démontré une réduction significative des exacerbations dans l'asthme éosinophilique sévère [27,28]. Enfin, un axe émergent concerne l'influence du microbiote intestinal et des fibres alimentaires sur l'inflammation allergique pulmonaire et l'hématopoïèse [18,19,20], ainsi que les mécanismes de résolution de l'inflammation [22].

- [5] — Le document GINA (Global Initiative for Asthma) constitue la référence mondiale pour la définition, le diagnostic et la stratégie thérapeutique de l'asthme, servant de socle à l'ensemble de la recherche clinique du cluster.

- [25] — L'article de Wenzel dans **Nature Medicine** est le texte pivot qui formalise l'évolution conceptuelle des phénotypes cliniques vers les endotypes moléculaires de l'asthme, structurant la distinction entre inflammation de type 2 et non-type 2.

- [29] — L'étude SARP de Moore et al. a identifié cinq phénotypes cliniques distincts d'asthme par analyse en clusters, démontrant empiriquement l'hétérogénéité de la maladie et justifiant des approches thérapeutiques personnalisées.

- [14] — Le document ARIA de Bousquet et al. a établi le lien physiopathologique et clinique entre rhinite allergique et asthme, fondant le concept de maladie unifiée des voies aériennes (« united airway disease »).

- [27,28] — Les essais DREAM et MENSA sur le mepolizumab constituent la preuve clinique princeps que le ciblage de l'IL-5 réduit les exacerbations dans l'asthme éosinophilique sévère, validant l'approche thérapeutique par endotype.

- [12] — Les guidelines ERS/ATS sur l'asthme sévère fournissent le cadre diagnostique et thérapeutique de référence pour cette population, définissant les critères de sévérité et les algorithmes de traitement.

- [8] — EPOS 2020 est le document de référence le plus récent et le plus complet sur la rhinosinusite chronique et la polyposse nasale, intégrant la notion d'endotypes dans la prise en charge ORL et faisant le pont avec l'inflammation de type 2 systémique.

L'évolution chronologique du cluster révèle plusieurs phases distinctes :

Années 1990-2000 : Fondations épidémiologiques et cliniques. Les premières cohortes longitudinales ont identifié les trajectoires de sibilances chez l'enfant [13], tandis que les premiers guidelines globaux ont été publiés [5]. La nomenclature allergologique a été révisée pour un usage universel [26], et les critères diagnostiques de la dermatite atopique ont été établis [9].

Années 2005-2012 : Phénotypage et standardisation. L'approche par clusters non supervisés a formalisé l'hétérogénéité phénotypique [29], accompagnée de la standardisation des biomarqueurs comme le FeNO [15,23]. Les bases génétiques ont été explorées à grande échelle par GWAS [30] et par l'identification de variants de la filaggrine [17]. La charge mondiale a été systématiquement quantifiée [6].

Années 2012-2020 : Endotypage moléculaire et biothérapies. Le virage majeur est le passage du phénotype à l'endotype [25], validé par le succès des anti-IL-5 dans les essais cliniques [27,28]. Les guidelines se sont adaptées pour intégrer ces biothérapies [12]. EPOS 2020 a introduit l'endotypage dans la rhinosinusite [8]. Les outils de séquençage unicellulaire ont permis l'identification de populations cellulaires clés comme les macrophages profibrotiques transitionnels [10].

Après 2020 : Axe microbiote et approche systémique. Un virage récent s'observe vers l'étude de l'axe intestin-poumon, avec la démonstration que les fibres alimentaires et le microbiote modulent l'inflammation allergique pulmonaire [19], que la déprivation en fibres altère la barrière muqueuse [18], et que le microbiote influence la santé de manière systémique [20]. La mise à jour de la charge mondiale de morbidité en 2019 a confirmé la persistance du fardeau des maladies respiratoires chroniques [3,21].

Hétérogénéité non-type 2 insuffisamment caractérisée. Si l'endotype éosinophilique/type 2 est désormais bien défini et traitable [25,27,28], l'asthme non-type 2 (neutrophilique, paucigranulocytaire) reste mal compris et dépourvu de thérapies ciblées, comme le souligne la classification phénotypique [29] et les guidelines sur l'asthme sévère [12].

Biomarqueurs imparfaits. Le FeNO, bien que standardisé [15,23], et les éosinophiles sanguins ne captent qu'une partie de l'inflammation de type 2. Le cadre conceptuel des biomarqueurs [7] souligne la nécessité de distinguer biomarqueurs de substitution et critères cliniquement significatifs, un défi persistant dans l'asthme sévère.

Lien causal microbiote-allergie encore incertain. Les travaux sur l'axe intestin-poumon [18,19,20] sont essentiellement précliniques ou associatifs. Le passage de la corrélation à la causalité chez l'humain, et l'identification d'interventions nutritionnelles ou probiotiques efficaces, restent des lacunes majeures.

Disparités méthodologiques dans l'évaluation de la preuve. L'adoption progressive du système GRADE [2,4] a amélioré la transparence des recommandations, mais des incohérences persistent entre les différents documents de consensus (GINA [5], ERS/ATS [12], EPOS [8,24], ARIA [14]) quant au niveau de preuve requis pour les nouvelles biothérapies.

Trajectoires développementales et prévention. Bien que les trajectoires de sibilances chez l'enfant aient été décrites [13] et les facteurs génétiques de la marche atopique identifiés [17,30], les stratégies de prévention primaire restent largement lacunaires. Le rôle des alarmines (TSLP, IL-33) et des ILC2, pourtant au cœur de la requête de recherche initiale, n'est pas directement représenté par les articles les plus cités de ce cluster, suggérant que ces concepts mécanistiques sont portés par des articles de rang intermédiaire plutôt que par les textes fondateurs les plus cités, principalement cliniques et épidémiologiques.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☆ **Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT Method** — Methods (2001)
178,147 ➤ DOI
2. ★ **GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations** — BMJ (2008)
21,034 ➤ DOI
3. ☆ **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** — The Lancet (2020)
18,373 ➤ DOI
4. ☆ **GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables** — Journal of Clinical Epidemiology (2011) 10,085 ➤ DOI

5. ☆ **GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION** — Arerugi/Arerugi (1996) 10,077 [DOI](#)
6. ☆ **Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010** — The Lancet (2012) 8,317 [DOI](#)
7. ☆ **Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework** — Clinical Pharmacology & Therapeutics (2001) 6,567 [DOI](#)
8. ★ **European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020** — Rhinology Journal (2020) 5,400 [DOI](#)
9. ★ **Diagnostic Features of Atopic Dermatitis** — Acta Dermato Venereologica (1980) 5,074 [DOI](#)
10. ☆ **Reference-based analysis of lung single-cell sequencing reveals a transitional profibrotic macrophage** — Nature Immunology (2019) 5,050 [DOI](#)
11. ☆ **Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys** — The Lancet (2006) 4,199 [DOI](#)
12. ★ **International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma** — European Respiratory Journal (2013) 3,853 [DOI](#)
13. ★ **Asthma and Wheezing in the First Six Years of Life** — New England Journal of Medicine (1995) 3,773 [DOI](#)
14. ☆ **Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2001) 3,538 [DOI](#)
15. ☆ **ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005** — American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2005) 3,151 [DOI](#)
16. ★ **Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs** — New England Journal of Medicine (2005) 3,072 [DOI](#)
17. ☆ **Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis** — Nature Genetics (2006) 2,912 [DOI](#)
18. ☆ **A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility** — Cell (2016) 2,750 [DOI](#)
19. ☆ **Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis** — Nature Medicine (2014) 2,708 [DOI](#)
20. ☆ **Microbiota in health and diseases** — Signal Transduction and Targeted Therapy (2022) 2,696 [DOI](#)
21. ☆ **Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015** — The Lancet Respiratory Medicine (2017) 2,543 [DOI](#)
22. ☆ **Resolution of inflammation: the beginning programs the end** — Nature Immunology (2005) 2,454 [DOI](#)
23. ★ **An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (F_{exp}NO) for Clinical Applications** — American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2011) 2,429 [DOI](#)
24. ★ **EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists** — Rhinology Journal (2012) 2,394 [DOI](#)
25. ☆ **Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches** — Nature Medicine (2012) 2,349 [DOI](#)
26. ☆ **Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2004) 2,312 [DOI](#)
27. ★ **Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma** — New England Journal of Medicine (2014) 2,237 [DOI](#)
28. ☆ **Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial** — The Lancet (2012) 2,180 [DOI](#)
29. ★ **Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program** — American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2009) 2,104 [DOI](#)
30. ★ **A Large-Scale, Consortium-Based Genomewide Association Study of Asthma** — New England Journal of Medicine (2010) 2,016 [DOI](#)

CLUSTER 2 1016 articles dans le réseau**Mécanismes immunitaires innés et adaptatifs à l'interface entre reconnaissance des pathogènes, polarisation macrophagique, réponses de type 2 et régulation immunologique dans les maladies inflammatoires chroniques et allergiques.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Mécanismes immunitaires innés et adaptatifs à l'interface entre reconnaissance des pathogènes, polarisation macrophagique, réponses de type 2 et régulation immunologique dans les maladies inflammatoires chroniques et allergiques.

Ce cluster rassemble des travaux fondamentaux couvrant l'ensemble du spectre immunitaire, depuis la reconnaissance innée des pathogènes jusqu'aux réponses effectrices de type 2 et leur régulation. Le socle du cluster repose sur la caractérisation des récepteurs Toll-like (TLR) et de la reconnaissance des motifs pathogéniques (PAMPs), avec les travaux séminaux d'Akira et collaborateurs démontrant les mécanismes moléculaires de la reconnaissance innée [1,2], le rôle du TLR9 dans la détection de l'ADN bactérien [4], du TLR5 pour la flagelline [13], et le contrôle des réponses adaptatives par les TLR [8,12].

Un second axe majeur concerne la biologie des macrophages, notamment le paradigme de l'activation alternative (M2) [5,9], leur plasticité fonctionnelle [22], leurs rôles dans la réparation tissulaire et la fibrose [10], et les perspectives thérapeutiques émergentes [29]. Ce continuum s'étend au concept de mémoire immunitaire innée (« trained immunity ») qui remet en cause la dichotomie classique inné/adaptatif [17].

L'inflammation de type 2 constitue le troisième pilier, avec la découverte de l'IL-33 comme cytokine inductrice de réponses Th2 via le récepteur ST2 [11], le rôle du TSLP épithélial dans l'initiation de l'inflammation allergique [20], et l'identification des cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2), décrites initialement comme « nuocytes » [23] ou cellules c-Kit⁺Sca-1⁺ du tissu adipeux [26], puis formalisées par une nomenclature unifiée [19,24]. Ces découvertes ont permis de définir des sous-phénotypes moléculaires de l'asthme selon le degré d'inflammation Th2 [28], et de mieux comprendre le rôle des IgE et des mastocytes dans les maladies allergiques [30].

La régulation immunitaire est abordée via l'IL-10 comme cytokine immunosuppressive majeure [3], le rôle de FOXP3 dans les lymphocytes T régulateurs [14], l'IL-35 comme cytokine régulatrice [25], et les métabolites du microbiote induisant des Treg périphériques [7]. L'axe Th17, impliquant l'IL-17 [18] et les voies IL-21/IL-23 [21,27], complète le tableau de la diversité des réponses T effectrices. Enfin, la transition épithélio-mésenchymateuse induite par le TGF- β [16], les pièges extracellulaires des neutrophiles [15] et le paysage immunitaire tumoral [6] élargissent le cluster aux interfaces inflammation/remodelage/cancer.

- [1] Akira et al. (2006) : Revue fondatrice sur la reconnaissance innée des pathogènes et les voies de signalisation TLR/NLR, constituant le cadre conceptuel de tout le cluster avec plus de 11 700 citations.
- [11] Schmitz et al. (2005) : Article découvrant l'IL-33 comme ligand de ST2 et inducteur de cytokines Th2, pierre angulaire de la compréhension des alarmines épithéliales dans l'inflammation de type 2.
- [23] Neill et al. (2010) : Identification des « nuocytes » (ILC2), démontrant l'existence de cellules innées effectrices de type 2 indépendantes de l'immunité adaptative, bouleversant le paradigme Th2.
- [20] Soumelis et al. (2002) : Démonstration que les cellules épithéliales produisent le TSLP qui active les cellules dendritiques pour initier l'inflammation allergique, établissant le rôle de la barrière épithéliale comme sentinelle immunitaire.
- [5] Gordon (2003) : Article conceptualisant l'activation alternative des macrophages (M2), cadre théorique essentiel pour comprendre les réponses de type 2 au niveau tissulaire et le remodelage.
- [28] Woodruff et al. (2009) : Étude clinique translationnelle démontrant que l'asthme se divise en sous-phénotypes moléculaires Th2-haut et Th2-bas, fondant l'approche endotypique de l'asthme.

- [19] Spits et al. (2013) : Proposition de nomenclature unifiée des ILC, structurant un champ en pleine expansion et permettant la standardisation internationale de la recherche.

- [7] Arpaia et al. (2013) : Démonstration du rôle des métabolites bactériens (butyrate) dans l'induction de Treg périphériques, connectant microbiote, régulation immunitaire et potentiellement la modulation des réponses allergiques.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes :

Phase 1 (2000-2006) — Reconnaissance innée et cytokines régulatrices : Le cluster s'enracine dans les découvertes sur les TLR [1,4,8,13] et les cytokines régulatrices comme l'IL-10 [3] et l'IL-17 [18]. La découverte de FOXP3 ancre la biologie des Treg [14]. L'IL-33 est identifiée [11].

Phase 2 (2007-2013) — Émergence des ILC2 et endotypes de l'asthme : La découverte des ILC2 [23,26] marque un tournant majeur, démontrant que l'inflammation de type 2 ne dépend pas uniquement des cellules Th2. Parallèlement, les sous-phénotypes moléculaires de l'asthme sont définis [28], et la nomenclature ILC est formalisée [19]. L'axe microbiote-Treg émerge [7]. Les voies Th17 sont détaillées [21,27].

Phase 3 (2016-2023) — Intégration, plasticité et applications : Un virage récent s'observe vers des concepts intégratifs : la plasticité macrophagique [22,29], la mémoire immunitaire innée [17], le paysage immunitaire tumoral [6], et une vision mature des ILC intégrant dix ans de recherche [24]. Les articles récents [6,17,22,24,29] reflètent une tendance vers la médecine de précision, l'immunologie des systèmes et les approches thérapeutiques ciblées. Notamment, l'article de Vivier et al. [24] synthétise une décennie de recherche sur les ILC, tandis que les travaux sur les macrophages [29] ouvrent des perspectives thérapeutiques concrètes.

Dichotomie M1/M2 remise en question : Le modèle binaire d'activation macrophagique proposé initialement [5,9] est aujourd'hui considéré comme une simplification excessive, les travaux récents insistant sur un continuum de plasticité [22,29]. La pertinence in vivo de ces catégories reste débattue.

Asthme non-Th2 insuffisamment caractérisé : Woodruff et al. [28] identifient explicitement que les modèles actuels « n'expliquent pas adéquatement l'asthme non piloté par Th2 », constituant une lacune majeure. Les mécanismes effecteurs de l'asthme Th2-bas restent largement méconnus malgré sa fréquence clinique élevée.

Interface ILC2/Th2 et redondance fonctionnelle : Malgré la caractérisation approfondie des ILC2 [23,26,19,24], la contribution relative des ILC2 versus les cellules Th2 dans les pathologies allergiques humaines reste insuffisamment définie. La question de la redondance versus la complémentarité de ces populations dans l'asthme et la rhinite demeure ouverte.

Mémoire immunitaire innée et allergie : Le concept de « trained immunity » [17] soulève la question non résolue de savoir si les cellules innées (macrophages, ILC2) peuvent développer une mémoire contribuant à la chronicité des maladies allergiques, un lien encore peu exploré dans le cluster.

Sous-représentation de la rhinite et de l'interface unifiée des voies aériennes : Bien que la recherche initiale porte sur l'asthme et la rhinite, le cluster est dominé par l'immunologie fondamentale. Les études translationnelles spécifiques à la rhinite allergique et au concept « united airways » sont sous-représentées, suggérant un gap entre immunologie fondamentale et application clinique ORL.

Rôle exact des alarmines dans la hiérarchie pathogénique : Si l'IL-33 [11] et le TSLP [20] sont bien caractérisés individuellement, leur hiérarchie respective, leurs interactions et leur redondance dans l'initiation et le maintien de l'inflammation de type 2 in vivo restent insuffisamment comprises, notamment dans une perspective thérapeutique comparative (anti-TSLP vs anti-IL-33).

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☆ 📄 **Pathogen Recognition and Innate Immunity** — Cell (2006)
11,725 ➔ DOI

2. ☆ 📄 **Pattern Recognition Receptors and Inflammation** — Cell
(2010) 8,518 ➔ DOI

3. ★ **Interleukin-10 and the Interleukin-10 Receptor** — Annual Review of Immunology (2001) 6,649 [DOI](#)
4. ☆ **A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA** — Nature (2000) 6,386 [DOI](#)
5. ☆ **Alternative activation of macrophages** — Nature reviews. Immunology (2003) 6,111 [DOI](#)
6. ☆ **The Immune Landscape of Cancer** — Immunity (2018) 6,048 [DOI](#)
7. ☆ **Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation** — Nature (2013) 4,538 [DOI](#)
8. ☆ **Toll-like receptor control of the adaptive immune responses** — Nature Immunology (2004) 4,116 [DOI](#)
9. ☆ **Alternative Activation of Macrophages: Mechanism and Functions** — Immunity (2010) 4,101 [DOI](#)
10. ☆ **Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis** — Immunity (2016) 4,082 [DOI](#)
11. ☆ **IL-33, an Interleukin-1-like Cytokine that Signals via the IL-1 Receptor-Related Protein ST2 and Induces T Helper Type 2-Associated Cytokines** — Immunity (2005) 3,661 [DOI](#)
12. ☆ **Toll-like Receptors and Their Crosstalk with Other Innate Receptors in Infection and Immunity** — Immunity (2011) 3,557 [DOI](#)
13. ☆ **The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5** — Nature (2001) 3,545 [DOI](#)
14. ☆ **The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3** — Nature Genetics (2001) 3,329 [DOI](#)
15. ☆ **Neutrophil extracellular traps in immunity and disease** — Nature reviews. Immunology (2017) 3,125 [DOI](#)
16. ☆ **TGF- β -induced epithelial to mesenchymal transition** — Cell Research (2009) 2,770 [DOI](#)
17. ★ **Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease** — Science (2016) 2,563 [DOI](#)
18. ☆ **Interleukin-17 Family Members and Inflammation** — Immunity (2004) 2,348 [DOI](#)
19. ☆ **Innate lymphoid cells — a proposal for uniform nomenclature** — Nature reviews. Immunology (2013) 2,295 [DOI](#)
20. ☆ **Human epithelial cells trigger dendritic cell-mediated allergic inflammation by producing TSLP** — Nature Immunology (2002) 2,131 [DOI](#)
21. ☆ **IL-6 programs TH-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways** — Nature Immunology (2007) 2,107 [DOI](#)
22. ★ **Diversity, Mechanisms, and Significance of Macrophage Plasticity** — Annual Review of Pathology Mechanisms of Disease (2019) 2,063 [DOI](#)
23. ☆ **Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity** — Nature (2010) 2,021 [DOI](#)
24. ☆ **Innate Lymphoid Cells: 10 Years On** — Cell (2018) 2,015 [DOI](#)
25. ☆ **The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function** — Nature (2007) 1,986 [DOI](#)
26. ☆ **Innate production of TH2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit+Sca-1+ lymphoid cells** — Nature (2009) 1,943 [DOI](#)
27. ☆ **IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory TH17 cells** — Nature (2007) 1,817 [DOI](#)
28. ★ **T-helper Type 2-driven Inflammation Defines Major Subphenotypes of Asthma** — American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2009) 1,794 [DOI](#)
29. ☆ **Macrophages in immunoregulation and therapeutics** — Signal Transduction and Targeted Therapy (2023) 1,746 [DOI](#)
30. ☆ **IgE and mast cells in allergic disease** — Nature Medicine (2012) 1,738 [DOI](#)

Axe 2 — Comorbidités & Phénotypes Cliniques

260 articles-sources · 8 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 260 articles · 3 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Comorbidités & Phénotypes Cliniques ». Les clusters révèlent 8 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (427 articles) — Ce cluster rassemble des travaux qui, collectivement, construisent le paradigme de la maladie allergique comme entité systémique multi-organes. Le point de départ épidémiologique repose sur des enquêtes internationales standardisées (ISAAC) ayant documenté la variabilité mondiale de la prévalence de l'asthme, de la rhinoconjonctivite allergique et de l'eczéma atopique . Ces données ont alimenté le concept de « united airways disease », formalisé par les recommandations ARIA qui établissent un lien physiopathologique et thérapeutique entre rhinite allergique et asthme . — **La stratégie GINA constitue le document de référence mondial pour la prise en charge de l'asthme, cadre dans lequel s'inscrivent tous les travaux ultérieurs sur le phénotypage et le traitement.** -

Cluster 1 (373 articles) — Ce cluster rassemble des travaux qui explorent le concept de « maladie unifiée des voies aériennes » (*united airways disease*), selon lequel la rhinite allergique, l'asthme, la dermatite atopique et la rhinosinusite chronique avec polyposse nasale constituent des manifestations interconnectées d'une même dysrégulation immunitaire de type 2. Le document fondateur ARIA a formalisé le lien épidémiologique et physiopathologique entre rhinite allergique et asthme, proposant une classification par sévérité et durée qui a transformé la prise en charge , classification actualisée en 2010 avec une approche fondée sur les preuves de type GRADE . L'épidémiologie mondiale de ces maladies a été cartographiée par les études ISAAC, révélant des variations géographiques considérables dans la prévalence des symptômes d'asthme, de rhinoconjonctivite et d'eczéma atopique chez l'enfant , ainsi que par l'enquête ECRHS chez l'adulte en Europe . **Épidémiologie, phénotypage et comorbidités des maladies allergiques unifiées des voies aériennes : de la rhinite allergique à l'asthme, la dermatite atopique et la rhinosinusite chronique.**

Cluster 2 (246 articles) — Ce cluster s'articule autour de l'immunothérapie allergénique (ITA) comme intervention thérapeutique majeure dans la prise en charge intégrée de la rhinite allergique et de l'asthme, dans le cadre conceptuel des voies aériennes unifiées. Le cadre nosologique est posé par les recommandations ARIA, qui établissent le lien physiopathologique entre rhinite allergique et asthme et classifient la sévérité de la rhinite , tandis que la stratégie GINA fournit le référentiel de prise en charge de l'asthme . L'épidémiologie montre une prévalence croissante de l'atopie et des symptômes respiratoires , et un contrôle insuffisant de l'asthme en conditions réelles . **Immunothérapie allergénique dans le contexte de la rhinite allergique et de l'asthme : mécanismes, efficacité clinique, sécurité et prévention de la progression de la maladie allergique.**

Cluster 1 (15 articles) — Ce front de recherche combine des approches épidémiologiques longitudinales, des études de cohortes pédiatriques et des technologies de diagnostic moléculaire avancées. Les méthodologies dominantes incluent l'analyse des sensibilisations par allergènes moléculaires (component-resolved diagnostics), les études de prévalence géographiques comparatives, et l'évaluation des comorbidités respiratoires dans les populations pédiatriques. Les résultats récents révèlent que la rhinite non-allergique représente jusqu'à 89% des rhinites pédiatriques selon les populations, remettant en question la prédominance supposée de la forme allergique. **Rhinite Allergique Pédiatrique et Phénotypage Moléculaire**

Cluster 2 (12 articles) — Ce front de recherche combine approches épidémiologiques longitudinales et techniques omiques (génomique, transcriptomique, protéomique) pour caractériser les phénotypes de

multimorbidité atopique. Les études de cohortes populationnelles analysent les patterns de co-occurrence entre dermatite atopique, rhinite allergique et asthme, tandis que les approches moléculaires identifient des biomarqueurs spécifiques à chaque endotype. Les résultats révèlent que la rhinite associée à l'asthme constitue une entité distincte de la rhinite isolée, remettant en question le concept simpliste "one-airway-one-disease". **Phénotypes Atopiques Multi-Morbides et Marqueurs Moléculaires**

Cluster 3 (7 articles) — Ce front de recherche privilégie des approches méthodologiques combinant analyses épidémiologiques à grande échelle sur registres nationaux, clustering phénotypique par analyse multifactorielle, et études cliniques sur les biomarqueurs moléculaires. L'identification des endotypes par profilage immunologique (IgE, inflammation T2) guide le développement de thérapies personnalisées. Les résultats récents révèlent une hétérogénéité marquée de l'asthme adulte avec des facteurs de risque distincts selon l'âge d'apparition. **Phénotypage et thérapies ciblées de l'asthme sévère**

2 micro-clusters complètent le panorama : Immunothérapie Allergénique : Optimisation Thérapeutique Across Lifespans (6 articles), Surveillance clinique de l'asthme pédiatrique (2 articles).



CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Les cohortes ISAAC ont documenté les variations géographiques de prévalence atopique jusqu'en 2012, mais aucune étude longitudinale post-2015 n'a suivi les mêmes populations pour quantifier l'évolution des trajectoires de multimorbidité atopique à l'ère des changements environnementaux accélérés et de l'exposition aux polluants émergents.

Tension mécanistique non résolue : Le concept de "united airways disease" postule une inflammation systémique partagée, mais les mécanismes expliquant pourquoi 30-40% des patients avec rhinite allergique ne développent jamais d'asthme malgré une sensibilisation identique restent non élucidés, suggérant des facteurs protecteurs non identifiés.

Signal faible émergent : Les données récentes sur les phénotypes de rhinite non-allergique pédiatrique (jusqu'à 89% des rhinites) suggèrent une surestimation historique du rôle de l'IgE dans la pathogenèse, ouvrant vers des mécanismes neuro-immuns ou épithéliaux alternatifs.



QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

Quels biomarqueurs épigénétiques précoces discriminent les enfants polysensibilisés qui progresseront vers une multimorbidité atopique sévère de ceux qui maintiendront une expression phénotypique limitée malgré un profil de sensibilisation identique ?

Justification — Les clusters documentent abondamment la polysensibilisation comme facteur de risque de multimorbidité mais échouent à identifier les déterminants de la trajectoire individuelle. La tension entre le concept déterministe de "marche atopique" et l'observation que de nombreux patients sensibilisés ne progressent pas crée un gap explicatif majeur. L'épigénétique représente une interface prometteuse entre exposition environnementale précoce et programmation immunitaire à long terme.

Originalité — Cette approche abandonne la recherche de nouveaux allergènes ou biomarqueurs IgE pour explorer la régulation transcriptionnelle comme prédicteur de trajectoire. Elle repositionne la question de la prédiction non sur le "quoi" de la sensibilisation mais sur le "comment" de l'expression phénotypique.

Méthode — Étude de cohorte nichée prospective : 500 enfants polysensibilisés (≥ 3 allergènes) à 3 ans suivis jusqu'à 12 ans ; prélèvements sanguins pour méthylation ADN génome-entier (EWAS) à l'inclusion et à 6 ans ; outcome primaire : développement de ≥ 3 manifestations atopiques (dermatite, rhinite, asthme, allergie alimentaire) ; analyse de signatures épigénétiques différentielles et construction d'un score prédictif validé en cohorte indépendante.

Sur 30 articles du cluster multimorbidité atopique, exactement 2 mentionnent l'épigénétique et aucun ne propose de biomarqueurs épigénétiques prédictifs de trajectoire ; sur 21 articles phénotypage pédiatrique, 0 intègre de données de méthylation ADN.

Epigenomics DNA Methylation Child Hypersensitivity Phenotype Prognosis Cohort Studies

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 260 ARTICLES SOURCES · 3 CLUSTERS

CLUSTER 0 427 articles dans le réseau**Maladie allergique unifiée : phénotypage, mécanismes physiopathologiques et prise en charge intégrée de l'asthme, de la rhinite allergique, de la dermatite atopique et de l'allergie alimentaire dans le cadre du concept de « united airways disease ».**

Analyse bibliométrique du cluster

Maladie allergique unifiée : phénotypage, mécanismes physiopathologiques et prise en charge intégrée de l'asthme, de la rhinite allergique, de la dermatite atopique et de l'allergie alimentaire dans le cadre du concept de « united airways disease ».

Ce cluster rassemble des travaux qui, collectivement, construisent le paradigme de la maladie allergique comme entité systémique multi-organes. Le point de départ épidémiologique repose sur des enquêtes internationales standardisées (ISAAC) ayant documenté la variabilité mondiale de la prévalence de l'asthme, de la rhinoconjonctivite allergique et de l'eczéma atopique [8,9]. Ces données ont alimenté le concept de « united airways disease », formalisé par les recommandations ARIA qui établissent un lien physiopathologique et thérapeutique entre rhinite allergique et asthme [22].

La compréhension de la maladie a progressé grâce à la caractérisation de l'inflammation éosinophilique comme marqueur central de l'asthme [13], puis à sa mesure non invasive par le monoxyde d'azote exhalé (FeNO) [10,14]. L'identification des phénotypes cliniques d'asthme par analyse en clusters a révélé une hétérogénéité majeure, distinguant notamment des sous-groupes sévères à inflammation éosinophilique persistante [19,21]. Ces travaux ont conduit à la dichotomie moléculaire entre asthme « Th2-high » et « Th2-low » [24,29], qui structure désormais les approches thérapeutiques ciblées.

Sur le versant de la dermatite atopique, la découverte des mutations de la filaggrine comme facteur de risque majeur [11] a renforcé l'hypothèse d'un défaut de barrière épithéliale initiant la marche atopique [27,25]. Le rôle du microbiome cutané [26] et intestinal [28] dans la modulation de l'inflammation allergique a ouvert de nouvelles pistes physiopathologiques. L'allergie alimentaire, notamment à l'arachide, a bénéficié d'essais d'introduction précoce démontrant un effet protecteur [17], tandis que la revue des mécanismes et de la prise en charge consolide ce domaine [30].

Thérapeutiquement, les biothérapies ciblant l'inflammation de type 2 — mépolizumab (anti-IL-5) [16] et dupilumab (anti-IL-4Rα) [23] — ont validé le phénotypage moléculaire comme outil de médecine de précision. Les recommandations internationales structurent l'ensemble : GINA pour l'asthme [2,4,18], GRADE pour la méthodologie [1], et les guidelines ERS/ATS pour l'asthme sévère [6]. Les études génomiques à grande échelle ont identifié des loci de susceptibilité partagés entre ces pathologies, notamment ORMDL3/GSDMB [20], renforçant le concept de maladie unifiée.

- [2] — La stratégie GINA constitue le document de référence mondial pour la prise en charge de l'asthme, cadre dans lequel s'inscrivent tous les travaux ultérieurs sur le phénotypage et le traitement.

- [8,9] — L'étude ISAAC a fourni la première cartographie épidémiologique mondiale standardisée de l'asthme et des maladies allergiques, révélant des variations de prévalence majeures et stimulant la recherche étiologique.

- [13] — Bousquet et al. ont établi que l'inflammation éosinophilique est corrélée à la sévérité de l'asthme, fondant le paradigme inflammatoire qui sous-tend tout le phénotypage ultérieur.

- [19,21] — Ces deux études pionnières d'analyse en clusters (SARP et Leicester) ont démontré l'existence de phénotypes cliniques distincts d'asthme, transformant la vision d'une maladie unique en un syndrome hétérogène nécessitant des approches personnalisées.

- [11] — La découverte des variants perte-de-fonction de la filaggrine comme facteur prédisposant majeur à la dermatite atopique a révolutionné la compréhension de la barrière épithéliale dans la marche atopique.

- [22] — Les recommandations ARIA, dans leur révision de 2016, incarnent le concept de « united airways disease » en intégrant

rhinite allergique et asthme dans un cadre de prise en charge unique fondé sur le système GRADE [1].

- [24] — Woodruff et al. ont défini la dichotomie moléculaire Th2-high/Th2-low qui constitue désormais le fondement de la médecine de précision en asthme et justifie l'utilisation de biomarqueurs pour guider les biothérapies [16,23].

Phase 1 — Épidémiologie et caractérisation (1990-2000) : Les travaux fondateurs définissent les critères diagnostiques [3], documentent l'inflammation éosinophilique [13], établissent les cohortes de naissance [7] et lancent les enquêtes épidémiologiques internationales [8,9]. Les premières guidelines structurent la prise en charge [2,4].

Phase 2 — Phénotypage et mécanismes moléculaires (2005-2012) : Un virage majeur s'opère avec la découverte de la filaggrine [11], les études génomiques (GABRIEL) [20], la standardisation des biomarqueurs (FeNO) [10,14], et surtout l'émergence du phénotypage par clusters [19,21] et de la dichotomie Th2-high/Th2-low [24,15]. Le microbiome émerge comme acteur pathogénique [26].

Phase 3 — Médecine de précision et biothérapies (2013-2018) : La définition de l'asthme sévère est formalisée [6], les essais de biothérapies ciblées valident le concept de phénotype actionnable (mépilizumab [16], dupilumab [23]), et les approches préventives par introduction alimentaire précoce sont démontrées [17]. Le rôle du microbiome intestinal précoce dans le risque d'asthme est précisé [28]. L'inflammation de type 2 est reconnue comme le principal mécanisme actionnable, tout en soulignant l'absence de solutions pour l'asthme non-Th2 [29].

Virage récent : Le cluster témoigne d'une convergence entre les différentes maladies allergiques (asthme, rhinite, dermatite atopique, allergie alimentaire) vers un modèle unifié centré sur l'immunité de type 2 et la barrière épithéliale, avec une médecine de précision guidée par les biomarqueurs.

Hétérogénéité de l'asthme non-Th2 : Si l'asthme de type 2 est bien caractérisé et dispose de thérapies ciblées [16,23], l'asthme non-Th2 (« Th2-low ») reste mal compris et sans traitement spécifique, comme le soulignent explicitement Woodruff et al. [24] et Fahy [29]. Les modèles actuels n'expliquent pas adéquatement ce sous-phénotype.

Stabilité des phénotypes : Les clusters identifiés par Halder et al. [21] et Moore et al. [19] reposent sur des données transversales ; la stabilité temporelle de ces phénotypes et leur pertinence pour guider le traitement au long cours restent débattues.

Causalité dans la marche atopique : Bien que les mutations de la filaggrine prédisposent à la dermatite atopique [11] et que la dysbiose intestinale précoce soit associée au risque d'asthme [28], la séquence causale reliant défaut de barrière, sensibilisation et progression vers l'asthme n'est pas formellement démontrée [25,27].

Adhérence thérapeutique : La présence de l'article sur l'adhérence [5] au sein du cluster souligne un gap fondamental : l'efficacité des traitements démontrée en essai clinique (y compris les biothérapies) se heurte à une observance insuffisante en vie réelle, problème largement non résolu.

Limites des biomarqueurs : L'utilisation du FeNO [10,14] et des éosinophiles comme guides thérapeutiques reste imparfaite ; les seuils sont discutés et leur valeur prédictive varie selon les populations, ce qui limite la précision du phénotypage en pratique clinique [6,15].

Prévention primaire : L'essai LEAP sur l'introduction précoce de l'arachide [17] a ouvert une voie prometteuse, mais la généralisation de ces stratégies préventives à d'autres allergènes et à d'autres manifestations de la marche atopique (asthme, rhinite) reste à démontrer [30].

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★  **GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations** — BMJ (2008) 21,034  DOI
2. ☆ **GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION** — Arerugi/Arerugi (1996) 10,077  DOI

3. ★  **Diagnostic Features of Atopic Dermatitis** — Acta Dermato Venereologica (1980) 5,074  DOI
4. ☆ **Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma** (1997) 4,098

5. ★  **Can Treatment Adherence Be Improved by Using Rubin's Four Tendencies Framework to Understand a Patient's Response to Expectations** — Biomedicine Hub (2017) 3,894 [DOI](#)
6. ★  **International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma** — European Respiratory Journal (2013) 3,853 [DOI](#)
7. ★  **Asthma and Wheezing in the First Six Years of Life** — New England Journal of Medicine (1995) 3,773 [DOI](#)
8. ★  **International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods** — European Respiratory Journal (1995) 3,726 [DOI](#)
9. ☆ **Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC** — The Lancet (1998) 3,398 [DOI](#)
10. ☆ **ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005** — American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2005) 3,151 [DOI](#)
11. ☆ **Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis** — Nature Genetics (2006) 2,912 [DOI](#)
12. ☆  **Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance** — Health and Quality of Life Outcomes (2006) 2,840 [DOI](#)
13. ★  **Eosinophilic Inflammation in Asthma** — New England Journal of Medicine (1990) 2,515 [DOI](#)
14. ★  **An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (F_{exp}NO) for Clinical Applications** — American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2011) 2,429 [DOI](#)
15. ☆ **Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches** — Nature Medicine (2012) 2,349 [DOI](#)
16. ☆ **Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial** — The Lancet (2012) 2,180 [DOI](#)
17. ★  **Randomized Trial of Peanut Consumption in Infants at Risk for Peanut Allergy** — New England Journal of Medicine (2015) 2,159 [DOI](#)
18. ☆ **Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma—Summary Report 2007** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2007) 2,158 [DOI](#)
19. ★ **Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program** — American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2009) 2,104 [DOI](#)
20. ★  **A Large-Scale, Consortium-Based Genomewide Association Study of Asthma** — New England Journal of Medicine (2010) 2,016 [DOI](#)
21. ★  **Cluster Analysis and Clinical Asthma Phenotypes** — American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2008) 1,980 [DOI](#)
22. ☆  **Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2017) 1,922 [DOI](#)
23. ★  **Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma** — New England Journal of Medicine (2018) 1,851 [DOI](#)
24. ★  **T-helper Type 2-driven Inflammation Defines Major Subphenotypes of Asthma** — American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2009) 1,794 [DOI](#)
25. ☆ **Atopic dermatitis** — The Lancet (2015) 1,774 [DOI](#)
26. ★  **Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis** — Genome Research (2012) 1,753 [DOI](#)
27. ★ **Atopic Dermatitis** — New England Journal of Medicine (2008) 1,751 [DOI](#)
28. ★ **Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma** — Science Translational Medicine (2015) 1,713 [DOI](#)
29. ☆  **Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many** — Nature reviews. Immunology (2014) 1,586 [DOI](#)
30. ☆  **Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2017) 1,551 [DOI](#)

CLUSTER 1 373 articles dans le réseau**Épidémiologie, phénotypage et comorbidités des maladies allergiques unifiées des voies aériennes : de la rhinite allergique à l'asthme, la dermatite atopique et la rhinosinusite chronique.**

Analyse du Cluster Bibliométrique

Épidémiologie, phénotypage et comorbidités des maladies allergiques unifiées des voies aériennes : de la rhinite allergique à l'asthme, la dermatite atopique et la rhinosinusite chronique.

Ce cluster rassemble des travaux qui explorent le concept de « maladie unifiée des voies aériennes » (*united airways disease*), selon lequel la rhinite allergique, l'asthme, la dermatite atopique et la rhinosinusite chronique avec polypose nasale constituent des manifestations interconnectées d'une même dysrégulation immunitaire de type 2. Le document fondateur ARIA a formalisé le lien épidémiologique et physiopathologique entre rhinite allergique et asthme, proposant une classification par sévérité et durée qui a transformé la prise en charge [6], classification actualisée en 2010 avec une approche fondée sur les preuves de type GRADE [10].

L'épidémiologie mondiale de ces maladies a été cartographiée par les études ISAAC, révélant des variations géographiques considérables dans la prévalence des symptômes d'asthme, de rhinoconjonctivite et d'eczéma atopique chez l'enfant [5,9,21,30], ainsi que par l'enquête ECRHS chez l'adulte en Europe [20]. La prévalence de la rhinite allergique diagnostiquée en Europe reste sous-estimée, avec une proportion importante de cas non diagnostiqués [19]. La dermatite atopique touche jusqu'à 20 % des enfants mondialement, avec des facteurs de risque environnementaux et génétiques bien identifiés [7,11,12], et s'inscrit dans une « marche atopique » où l'eczéma précède la rhinite puis l'asthme [15].

Sur le plan mécanistique, le rôle des cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2), définies par l'expression de CCR2 et CD161, a été démontré comme central dans l'inflammation de type 2 des voies aériennes [16]. Le réseau complexe des cytokines impliquées (IL-1 à IL-38) a été systématisé [25]. Le phénotypage moléculaire de la rhinosinusite chronique a permis d'identifier des endotypes inflammatoires distincts par analyse en cluster de biomarqueurs [17], tandis que le diagnostic allergologique moléculaire par composants a affiné la caractérisation des sensibilisations [23,24]. L'hypothèse hygiéniste, proposée initialement par Strachan [3], a été corroborée par des études montrant qu'une diversité réduite du microbiote intestinal en bas âge précède le développement des manifestations atopiques [27,29]. Enfin, les avancées thérapeutiques incluent le dupilumab dans la polypose nasosinusienne sévère [13] et les principes historiques de la désensibilisation [14]. La mesure de la qualité de vie a été standardisée par des outils validés, notamment le SF-12, le SF-36 et le RQLQ [1,4,28].

- [6] Bousquet et al. (2001), document ARIA : texte princeps qui établit formellement le lien entre rhinite allergique et asthme comme comorbidité systémique, fondant le concept de maladie unifiée des voies aériennes et proposant une nouvelle classification de la rhinite.

- [5] Asher et al. (2006), ISAAC Phases I et III : fournit les données épidémiologiques longitudinales les plus complètes sur les tendances temporelles mondiales de la prévalence de l'asthme, la rhinoconjonctivite et l'eczéma chez l'enfant, base incontournable de toute étude épidémiologique allergologique.

- [3] Strachan (1989), hypothèse hygiéniste : article séminale qui propose que la taille de la fratrie et les infections précoces protègent contre le rhume des foies, ouvrant un paradigme explicatif majeur pour l'augmentation des maladies allergiques dans les pays industrialisés.

- [2] Fokkens et al. (2020), EPOS 2020 : document de référence européen sur la rhinosinusite et la polypose nasale, intégrant le phénotypage endotypique et les biothérapies, reliant la pathologie nasosinusienne au spectre des maladies de type 2.

- [17] Tomassen et al. (2016) : étude pionnière identifiant des endotypes inflammatoires de la rhinosinusite chronique par analyse en cluster de biomarqueurs, permettant une médecine de précision dans la prise en charge.

- [16] Mjösberg et al. (2011) : découverte des ILC2 humaines répondant à l'IL-25 et l'IL-33, fournissant un mécanisme cellulaire clé

de l'inflammation de type 2 dans les voies aériennes supérieures et inférieures.

- **[15]** Spergel & Paller (2003) : article de référence sur la marche atopique, décrivant la progression séquentielle de la dermatite atopique vers la rhinite allergique puis l'asthme, concept central pour comprendre la comorbidité allergique.

- **[23]** Matricardi et al. (2016), EAACI Molecular Allergy User's Guide : guide de référence sur le diagnostic moléculaire par composants allergéniques, essentiel pour caractériser la polysensibilisation et orienter la prise en charge personnalisée.

Phase fondatrice (1989-2001) : L'hypothèse hygiéniste [3] et les premières études épidémiologiques ISAAC [9,21] et ECRHS [20] établissent l'ampleur mondiale du problème. Le document ARIA [6] formalise en 2001 le concept de maladie unifiée des voies aériennes. Les outils de mesure de la qualité de vie sont développés et validés [28,4,1].

Phase de consolidation épidémiologique (2003-2012) : Les données temporelles ISAAC montrent des tendances contrastées selon les régions, avec une augmentation dans les pays en développement et une stabilisation dans les pays riches [5,30]. Le concept de marche atopique est systématisé [15]. La nomenclature allergologique est harmonisée mondialement [8]. Les premiers travaux sur le microbiote intestinal et l'atopie émergent [27,29].

Virage vers l'endotypage et la médecine de précision (2013-2020) : Le phénotypage moléculaire et l'endotypage par biomarqueurs deviennent centraux [17,23]. La compréhension immunologique s'affine avec la caractérisation des ILC2 [16] et la systématisation des voies cytokiniques [25]. L'EPOS 2020 intègre l'endotypage dans les recommandations cliniques [2]. L'arrivée des biothérapies ciblant l'inflammation de type 2, notamment le dupilumab, marque un tournant thérapeutique majeur dans la polyposse nasosinusienne [13] et la dermatite atopique [11]. Le diagnostic standardisé par prick-tests [24] et par allergologie moléculaire [23] affine la caractérisation de la polysensibilisation.

Marche atopique : modèle universel ou simplifié ? Le concept de progression séquentielle eczéma → rhinite → asthme [15] est contesté, car de nombreux patients ne suivent pas cette trajectoire linéaire, et les études épidémiologiques ISAAC montrent des variations géographiques majeures qui suggèrent des phénotypes multiples [5,9,30]. Les mécanismes causaux restent insuffisamment compris [11,7].

Hypothèse hygiéniste et microbiote : causalité non établie. Si l'association entre diversité réduite du microbiote intestinal et risque atopique est démontrée [27,29], et si l'hypothèse hygiéniste [3] reste influente, la preuve d'une relation causale manque, et les interventions probiotiques n'ont pas encore démontré d'efficacité préventive robuste.

Hétérogénéité des endotypes et limites du phénotypage. L'identification d'endotypes inflammatoires distincts dans la rhinosinusite chronique [17] et la dermatite atopique [11] constitue un progrès, mais les chevauchements entre endotypes et l'absence de biomarqueurs simples transposables en pratique clinique restent des obstacles majeurs. La transposition du concept d'endotypage de l'asthme sévère aux voies aériennes supérieures nécessite encore validation [2,17].

Sous-diagnostic et disparités mondiales. Une proportion significative de patients atteints de rhinite allergique reste non diagnostiquée en Europe [19], et les variations de prévalence entre pays à revenus élevés et faibles [5,20,30] soulèvent la question de facteurs environnementaux encore mal identifiés, notamment l'urbanisation rapide en Asie [12].

Lacune méthodologique : outils de qualité de vie. Si le SF-12 [1], le SF-36 [4] et le RQLQ [28] sont largement utilisés, leur capacité à capturer l'impact spécifique des comorbidités allergiques multiples (rhinite + asthme + eczéma + polyposse) dans un même patient reste limitée, et des outils intégratifs manquent pour évaluer la maladie allergique unifiée dans sa globalité.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★ **A 12-Item Short-Form Health Survey** — Medical Care (1996) 16,881 [DOI](#)
2. ★ **European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020** — Rhinology Journal (2020) 5,400 [DOI](#)
3. ★ **Hay fever, hygiene, and household size.** — BMJ (1989) 5,026 [DOI](#)
4. ★ **The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of Data Quality, Scaling Assumptions, and Reliability Across Diverse Patient Groups** — Medical Care (1994) 4,450 [DOI](#)
5. ☆ **Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys** — The Lancet (2006) 4,199 [DOI](#)

6. ☆ **Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2001) 3,538 [DOI](#)
7. ★ **Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors** — Annals of Nutrition and Metabolism (2015) 3,031 [DOI](#)
8. ☆ **Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2004) 2,312 [DOI](#)
9. ★ **Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee.** — PubMed (1998) 1,874
10. ☆ **Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2010) 1,822 [DOI](#)
11. ☆ **Atopic dermatitis** — The Lancet (2020) 1,675 [DOI](#)
12. ★ **Treatment of Childhood Atopic Dermatitis and Economic Burden of Illness in Asia Pacific Countries** — Annals of Nutrition and Metabolism (2015) 1,666 [DOI](#)
13. ☆ **Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials** — The Lancet (2019) 1,400 [DOI](#)
14. ☆ **PROPHYLACTIC INOCULATION AGAINST HAY FEVER** — The Lancet (1911) 1,348 [DOI](#)
15. ☆ **Atopic dermatitis and the atopic march** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2003) 1,209 [DOI](#)
16. ☆ **Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CCR2 and CD161** — Nature Immunology (2011) 1,148 [DOI](#)
17. ☆ **Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2016) 1,105 [DOI](#)
18. ☆ **The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2008) 1,099 [DOI](#)
19. ★ **Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe** — European Respiratory Journal (2004) 1,022 [DOI](#)
20. ★ **Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)** — European Respiratory Journal (1996) 1,003 [DOI](#)
21. ☆ **Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (1999) 997 [DOI](#)
22. ☆ **Allergic Rhinitis (2003)** 989
23. ★ **EAACI Molecular Allergology User's Guide** — Pediatric Allergy and Immunology (2016) 900 [DOI](#)
24. ★ **The skin prick test – European standards** — Clinical and Translational Allergy (2013) 871 [DOI](#)
25. ☆ **Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2016) 871 [DOI](#)
26. ☆ **Allergic rhinitis** — The Lancet (2011) 856 [DOI](#)
27. ★ **Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study** — Gut (2006) 837 [DOI](#)
28. ★ **Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis** — Clinical & Experimental Allergy (1991) 806 [DOI](#)
29. ☆ **Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2011) 780 [DOI](#)
30. ★ **The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis** — Allergologia et Immunopathologia (2012) 657 [DOI](#)

CLUSTER 2 246 articles dans le réseau**Immunothérapie allergénique dans le contexte de la rhinite allergique et de l'asthme : mécanismes, efficacité clinique, sécurité et prévention de la progression de la maladie allergique.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Immunothérapie allergénique dans le contexte de la rhinite allergique et de l'asthme : mécanismes, efficacité clinique, sécurité et prévention de la progression de la maladie allergique.

Ce cluster s'articule autour de l'immunothérapie allergénique (ITA) comme intervention thérapeutique majeure dans la prise en charge intégrée de la rhinite allergique et de l'asthme, dans le cadre conceptuel des voies aériennes unifiées. Le cadre nosologique est posé par les recommandations ARIA, qui établissent le lien physiopathologique entre rhinite allergique et asthme et classifient la sévérité de la rhinite [1,14], tandis que la stratégie GINA fournit le référentiel de prise en charge de l'asthme [2]. L'épidémiologie montre une prévalence croissante de l'atopie et des symptômes respiratoires [15], et un contrôle insuffisant de l'asthme en conditions réelles [8].

L'ITA est reconnue comme le seul traitement capable de modifier l'histoire naturelle de la maladie allergique, selon les positions de l'OMS [3,13] et les consensus internationaux [5,25]. Son efficacité à long terme est démontrée pour l'immunothérapie injectable dans la rhinite pollinique [4,16] et pour la voie sublinguale [17,20,28,29]. Un apport majeur de ce cluster concerne la prévention : l'ITA réduit le risque de développer un asthme chez les enfants atteints de rhinoconjonctivite [7,9] et prévient l'apparition de nouvelles sensibilisations [22,24].

Sur le plan mécanistique, l'ITA agit via l'induction de cellules T régulatrices productrices d'IL-10 et de TGF- β [10], avec une réorientation de la réponse immunitaire impliquant des modifications des cellules dendritiques [12] et une suppression progressive de la réponse IgE-dépendante [11]. Des approches innovantes émergent, notamment les vaccins recombinants [26,27] et les conjugués allergène-agoniste TLR9 [23].

La sécurité de l'ITA constitue une préoccupation constante, documentée par des études de surveillance des réactions fatales [21,30]. Enfin, les outils diagnostiques comme les tests cutanés standardisés [18] et le diagnostic moléculaire par composants [26] permettent une sélection optimale des patients. Le traitement biologique anti-IL-5 dans la polyposse nasale sévère illustre l'extension du concept d'inflammation éosinophilique des voies aériennes [19].

- **[1]** Document princeps ARIA 2008 : cadre conceptuel fondamental reliant rhinite allergique et asthme, avec classification en sévérité et recommandations thérapeutiques graduées, incluant l'immunothérapie. Référence la plus citée du cluster (4662 citations).

- **[3,13]** Position OMS sur l'immunothérapie allergénique (1998) : ces deux publications jumelles (Journal of Allergy and Clinical Immunology et Annals of Allergy) consacrent l'ITA comme « vaccin thérapeutique » pour les maladies allergiques, légitimant cette approche au niveau institutionnel mondial.

- **[4]** Essai de Durham et al. (1999) dans le NEJM : démonstration rigoureuse de l'efficacité clinique prolongée de l'immunothérapie injectable aux pollens de graminées, avec rémission clinique persistante après arrêt du traitement — preuve clé de la modification de la maladie.

- **[7,9]** Études PAT (Preventive Allergy Treatment) : démonstration séminale que l'ITA prévient le développement de l'asthme chez les enfants rhinitiques [7], confirmée par un suivi à 10 ans [9]. Ces travaux ont transformé la perception de l'ITA de traitement symptomatique en intervention préventive.

- **[10,11]** Travaux de Jutel/Akdis sur les mécanismes : élucidation des bases immunologiques de l'ITA par l'induction de cellules T régulatrices et la coopération IL-10/TGF- β [10], avec une synthèse intégrative des mécanismes [11]. Fondement scientifique de la compréhension moderne de l'ITA.

- [5,25] Practice parameters et consensus international : références normatives pour la pratique clinique de l'ITA, intégrant les données probantes accumulées sur l'efficacité, la sécurité et les protocoles.

L'évolution chronologique du cluster révèle trois phases distinctes :

Phase fondatrice (1987-1999) : établissement des bases avec la surveillance de la sécurité [21], la reconnaissance institutionnelle par l'OMS [3,13], les preuves d'efficacité à long terme [4], le diagnostic moléculaire [26] et l'observation épidémiologique de l'augmentation de l'atopie [15].

Phase de consolidation (2000-2007) : démonstration de l'effet préventif sur l'asthme [7,9], documentation du mauvais contrôle de l'asthme justifiant de nouvelles approches [8], émergence de l'immunothérapie sublinguale comme alternative validée [17], développement des méta-analyses confirmant l'efficacité de l'ITA injectable [16], et premières approches innovantes avec les allergènes recombinants [27] et les conjugués TLR9 [23].

Phase de maturation et virage récent (2008-2015) : mise à jour majeure des recommandations ARIA [1], standardisation des outils diagnostiques [18], consolidation de la voie sublinguale avec les comprimés [28,29], positions de consensus mondial [20,25], et élargissement vers les biothérapies ciblées dans les pathologies éosinophiliques des voies aériennes [19]. Le virage notable est le passage d'une immunothérapie empirique injectable vers une médecine de précision intégrant le diagnostic moléculaire [26], les allergènes recombinants [27], et les comprimés sublinguaux standardisés [29], avec une forte tendance à la personnalisation du traitement [11,25].

Voie d'administration : La compétition entre immunothérapie injectable [16] et sublinguale [17,20] reste un débat structurant. Si les deux voies ont démontré leur efficacité, les comparaisons directes manquent, et le rapport bénéfice/risque respectif selon les profils de patients demeure insuffisamment documenté [5,25].

Sécurité et réactions fatales : Les études de surveillance [21,30] documentent un risque rare mais réel de réactions fatales à l'immunothérapie injectable, alimentant le débat sur la sélection des patients et les protocoles de sécurité. Ce risque a partiellement motivé le développement de la voie sublinguale [20], mais les données de pharmacovigilance à long terme pour cette dernière restent limitées.

Prévention et modification de la maladie : Bien que les études PAT [7,9] et les travaux sur la prévention des néosensibilisations [22,24] soient très prometteurs, ces données proviennent d'un nombre limité d'essais. L'absence d'essais de phase III à grande échelle confirmant de façon définitive l'effet préventif sur l'asthme constitue une lacune majeure reconnue par les consensus [25].

Allergènes recombinants et nouvelles approches : Malgré des résultats mécanistiques et cliniques encourageants [26,27,23], le transfert en pratique courante des allergènes recombinants et des adjuvants immunologiques (agonistes TLR9) reste inachevé. L'écart entre l'innovation moléculaire et l'application clinique à large échelle est manifeste [11,25].

Biomarqueurs et phénotypage : Le cluster révèle un déficit relatif en études identifiant des biomarqueurs prédictifs de réponse à l'ITA, malgré la compréhension avancée des mécanismes immunologiques [10,11,12]. La personnalisation de l'ITA selon les phénotypes cliniques et les profils de sensibilisation moléculaire [26] reste un objectif largement non atteint.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★ **Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008*** — Allergy (2008) 4,662 [DOI](#)
2. ★ **Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary** — European Respiratory Journal (2007) 3,214 [DOI](#)
3. ☆ **Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases A WHO position paper** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (1998) 1,582 [DOI](#)
4. ★ **Long-Term Clinical Efficacy of Grass-Pollen Immunotherapy** — New England Journal of Medicine (1999) 1,360 [DOI](#)
5. ☆ **Allergen immunotherapy: A practice parameter third update** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2010) 1,245 [DOI](#)
6. ★ **Clinical guidelines: Developing guidelines** — BMJ (1999) 1,229 [DOI](#)
7. ☆ **Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study)** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2002) 1,065 [DOI](#)
8. ★ **Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study** — European Respiratory Journal (2000) 1,038 [DOI](#)

9. ★ **Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study** — *Allergy* (2007) 965 [DOI](#)
10. ★ **IL-10 and TGF- β cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy** — *European Journal of Immunology* (2003) 907 [DOI](#)
11. ☆ **Mechanisms of allergen-specific immunotherapy** — *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2011) 790 [DOI](#)
12. ☆ **Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin** — *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2005) 749 [DOI](#)
13. ☆ **Allergen Immunotherapy: Therapeutic Vaccines for Allergic Diseases** — *Annals of Allergy Asthma & Immunology* (1998) 736 [DOI](#)
14. ★ **Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)** — *Clinical & Experimental Allergy Reviews* (2003) 733 [DOI](#)
15. ★ **Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart.** — *BMJ* (1992) 690 [DOI](#)
16. ★ **Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis** — *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2007) 677 [DOI](#)
17. ★ **Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis*** — *Allergy* (2004) 659 [DOI](#)
18. ★ **Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens** — *Allergy* (2011) 634 [DOI](#)
19. ☆ **Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis** — *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2011) 614 [DOI](#)
20. ☆ **Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update** — *World Allergy Organization Journal* (2014) 586 [DOI](#)
21. ☆ **Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST)** — *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (1987) 580 [DOI](#)
22. ☆ **Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children** — *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (1997) 571 [DOI](#)
23. ★ **Immunotherapy with a Ragweed-Toll-Like Receptor 9 Agonist Vaccine for Allergic Rhinitis** — *New England Journal of Medicine* (2006) 555 [DOI](#)
24. ★ **Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study.** — *Clinical & Experimental Allergy* (2001) 548 [DOI](#)
25. ☆ **International consensus on allergy immunotherapy** — *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2015) 533 [DOI](#)
26. ☆ **The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT)** — *Clinical & Experimental Allergy* (1999) 526 [DOI](#)
27. ☆ **Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens** — *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2005) 516 [DOI](#)
28. ☆ **SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: Confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial** — *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2012) 510 [DOI](#)
29. ☆ **Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis** — *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2007) 485 [DOI](#)
30. ☆ **Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001** — *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2004) 484 [DOI](#)

Axe 3 — Guidelines ARIA & Médecine de Précision

85 articles-sources · 11 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 85 articles · 4 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Guidelines ARIA & Médecine de Précision ». Les clusters révèlent 11 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (407 articles) — Ce cluster réunit des travaux qui forment l'architecture scientifique de la prise en charge des maladies respiratoires chroniques, principalement l'asthme et la rhinite allergique, depuis les recommandations standardisées jusqu'aux approches personnalisées émergentes. Le socle repose sur les lignes directrices internationales : la stratégie GINA pour l'asthme, les recommandations ARIA sur la rhinite allergique et son impact sur l'asthme dans leurs versions successives, et les recommandations ERS/ATS sur l'asthme sévère. Ces cadres normatifs ont structuré la classification, l'évaluation et le traitement de ces pathologies à l'échelle mondiale. **Gestion intégrée des maladies respiratoires et allergiques : des lignes directrices cliniques vers la médecine de précision, les biomarqueurs et les données en vie réelle.**

Cluster 1 (359 articles) — Ce cluster rassemble des publications centrées sur l'immunothérapie allergénique (AIT) et ses fondements scientifiques, depuis les premières inoculations prophylactiques décrites par Noon en 1911 jusqu'aux guidelines contemporaines basées sur l'évidence. Le socle historique de l'AIT repose sur la démonstration de son efficacité clinique, notamment dans l'hypersensibilité aux venins d'insectes et dans l'allergie aux graminées, où Durham et al. ont démontré une rémission clinique prolongée après trois à quatre ans de traitement, confirmée par la persistance de la modification de la maladie deux ans après l'arrêt du traitement. **Immunothérapie allergénique : mécanismes immunologiques, diagnostic moléculaire et guidelines de prise en charge des maladies allergiques**

Cluster 2 (319 articles) — Ce cluster réunit des travaux portant sur le continuum inflammatoire des voies aériennes supérieures et inférieures, centré sur l'inflammation de type 2 (T2) et ses implications diagnostiques et thérapeutiques. Le concept unificateur est celui des « united airways » liant rhinite allergique, rhinosinusite chronique avec polypes nasaux (CRSwNP) et asthme. L'épidémiologie constitue un premier pilier : la rhinite allergique touche une proportion considérable de la population mondiale avec des tendances temporelles à la hausse documentées chez l'enfant, tandis que la rhinosinusite chronique affecte environ un adulte européen sur dix, avec une importante variation géographique. **Rhinosinusite chronique, rhinite allergique et maladies des voies aériennes à inflammation de type 2 : de la caractérisation phénotypique aux thérapies biologiques ciblées.**

Cluster 3 (318 articles) — Ce cluster réunit des travaux articulés autour de la compréhension mécanistique, de la classification phénotypique/endotypique et de la prise en charge fondée sur les preuves des maladies allergiques, principalement la rhinite allergique, l'asthme et la dermatite atopique. Le socle méthodologique repose sur le système GRADE, qui standardise l'évaluation de la qualité des preuves et la formulation des recommandations dans les guidelines cliniques. Sur le plan physiopathologique, l'inflammation de type 2 constitue le fil conducteur : les mécanismes fondamentaux de l'inflammation allergique impliquent mastocytes, basophiles et éosinophiles, tandis que les cellules épithéliales de barrière jouent un rôle central dans le contrôle de l'immunité de type 2. **Revue séminale de Wenzel sur l'évolution du concept de phénotypes vers les endotypes moléculaires de l'asthme, qui a catalysé le passage vers la médecine de précision en pneumo-allergologie.** -

Cluster 1 (22 articles) — Ce front de recherche développe des approches méthodologiques centrées sur la standardisation et la personnalisation. Les chercheurs privilégient les essais contrôlés randomisés standardisés

pour l'immunothérapie allergénique, le développement de biomarqueurs digitaux centrés sur le patient, et l'implémentation de parcours de soins basés sur les preuves. L'approche ARIA-EAACI domine avec ses outils numériques de stratification des patients. **Médecine de précision dans la rhinite allergique**

Cluster 2 (20 articles) — Ce front de recherche se concentre sur les approches méthodologiques intégrant les biomarqueurs inflammatoires, particulièrement l'endotypage basé sur l'éosinophilie, avec des algorithmes de traitement personnalisés. Les études combinent analyses histopathologiques, évaluation de marqueurs moléculaires (IL-4, IL-13) et développement d'outils numériques pour le phénotypage des patients. Les résultats récents révèlent l'efficacité durable du dupilumab dans la rhinosinusite chronique avec polyposse nasale (CRSwNP), avec des bénéfices thérapeutiques établis dès 24 semaines et maintenus sur 2 ans.

Médecine de précision rhinosinusite chronique et rhinite

5 micro-clusters complètent le panorama : Biomarqueurs pour la Médecine de Précision Allergologique (8 articles), Médecine de Précision en Allergologie Moléculaire (6 articles), Optimisation Clinique Asthme Non-Contrôlé Pratique Réelle (5 articles), Télémédecine et Thérapies Numériques en Allergologie (3 articles), Avancées Cliniques Allergologie EAACI Guidelines (2 articles).



CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Les guidelines ARIA ont évolué de 2001 à 2020 vers une personnalisation croissante, mais l'implémentation réelle des algorithmes de médecine de précision en soins primaires reste non évaluée, avec un décalage de 5-10 ans entre recommandations et pratiques documenté dans d'autres spécialités mais non quantifié en allergologie.

Tension mécanistique non résolue : L'endotypage moléculaire guide désormais la sélection des biologiques dans l'asthme sévère, mais les critères de cessation thérapeutique après rémission clinique restent empiriques, sans biomarqueurs validés prédisant le maintien de la tolérance post-arrêt de l'immunothérapie ou des anti-cytokines.

Signal faible émergent : Les biomarqueurs digitaux (applications mobiles, données de qualité de vie en temps réel) émergent comme outils de stratification mais leur capacité à capturer des dimensions phénotypiques non mesurées par les biomarqueurs biologiques traditionnels reste non validée prospectivement.

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 85 ARTICLES SOURCES · 4 CLUSTERS

CLUSTER 0 407 articles dans le réseau**Gestion intégrée des maladies respiratoires et allergiques : des lignes directrices cliniques vers la médecine de précision, les biomarqueurs et les données en vie réelle.**

Analyse du Cluster Bibliométrique

Gestion intégrée des maladies respiratoires et allergiques : des lignes directrices cliniques vers la médecine de précision, les biomarqueurs et les données en vie réelle.

Ce cluster réunit des travaux qui forment l'architecture scientifique de la prise en charge des maladies respiratoires chroniques, principalement l'asthme et la rhinite allergique, depuis les recommandations standardisées jusqu'aux approches personnalisées émergentes. Le socle repose sur les lignes directrices internationales : la stratégie GINA pour l'asthme [3], les recommandations ARIA sur la rhinite allergique et son impact sur l'asthme dans leurs versions successives [8,21,18], et les recommandations ERS/ATS sur l'asthme sévère [9]. Ces cadres normatifs ont structuré la classification, l'évaluation et le traitement de ces pathologies à l'échelle mondiale.

L'évaluation fonctionnelle respiratoire constitue un pilier transversal, avec la standardisation de la spirométrie [10], les stratégies interprétatives des tests fonctionnels pulmonaires [5], les équations de référence multi-ethniques GLI-2012 [6], et la mesure du monoxyde d'azote exhalé comme biomarqueur inflammatoire [12]. Le contrôle de l'asthme a été opérationnalisé grâce au développement d'outils validés tels que l'Asthma Control Test [13,28] et l'Asthma Control Questionnaire [16], encadrés par une définition consensuelle du contrôle et des exacerbations [20].

Le fardeau mondial de ces pathologies est documenté par des études épidémiologiques majeures [11,15,29,22], justifiant des traitements fondés sur les preuves comme les corticostéroïdes inhalés à faible dose [30] et l'autogestion éducative [26]. Le virage vers la médecine de précision est illustré par les cadres conceptuels des biomarqueurs [4], l'initiative nationale américaine [7], et la vision de la médecine personnalisée [19]. L'immunologie de l'asthme éclaire les endotypes sous-jacents [23].

Les données en vie réelle (real-world evidence) sont reconnues comme complément essentiel aux essais contrôlés [17], tandis que la santé mobile (mHealth) ouvre des perspectives d'implémentation [27]. La qualité de vie rhinosinusienne est évaluée par le SNOT-22 [24]. Enfin, la pandémie de COVID-19 a généré des interactions inattendues avec ce domaine, notamment les dysfonctions olfactives [14], les facteurs de risque de gravité [25], et l'épidémiologie générale [2].

- [3] – Stratégie GINA (1996) : document fondateur de la gestion globale de l'asthme, servant de référentiel universel pour la classification par sévérité et les paliers thérapeutiques, avec plus de 10 000 citations.

- [8] – ARIA 2008 : mise à jour majeure des recommandations ARIA intégrant la classification par durée/sévérité de la rhinite allergique et le lien rhinite-asthme, devenue la référence internationale pour la prise en charge de la rhinite allergique (>4 600 citations).

- [4] – Biomarkers and Surrogate Endpoints (2001) : article fondamental établissant le cadre conceptuel et les définitions des biomarqueurs et critères de substitution, indispensable à toute approche de médecine de précision dans les maladies respiratoires.

- [7] – Collins & Varmus (2015) : texte programmatique de l'initiative américaine de médecine de précision, catalyseur du virage paradigmatique depuis l'approche « one-size-fits-all » vers le traitement personnalisé.

- [6] – GLI-2012 : équations de référence spirométriques multi-ethniques couvrant 3-95 ans, devenues le standard mondial de l'interprétation de la spirométrie, essentielles pour un diagnostic précis des pathologies obstructives.

- [9] – ERS/ATS Severe Asthma (2013) : première définition consensuelle internationale de l'asthme sévère, distinguant l'asthme difficile à traiter de l'asthme réfractaire, ouvrant la voie au phénotypage et aux biothérapies ciblées.

- [17] – Sherman et al. (2016) : article de référence définissant les données en vie réelle (RWE) et leur potentiel pour compléter les

essais randomisés, crucial pour l'implémentation des algorithmes thérapeutiques en pratique clinique.

- **[13]** – Asthma Control Test (2004) : développement de l'outil le plus utilisé mondialement pour évaluer le contrôle de l'asthme en pratique courante, permettant l'opérationnalisation des recommandations dans le suivi clinique.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes :

Phase 1 – Standardisation et recommandations (1996-2008) : Émergence des lignes directrices structurantes avec GINA [3], les premières normes spirométriques [5], le cadre conceptuel des biomarqueurs [4], le développement d'outils de mesure du contrôle [13,16], la documentation du fardeau épidémiologique mondial [11,22], et la consolidation d'ARIA [8]. L'efficacité des corticostéroïdes inhalés [30] et de l'autogestion [26] est établie.

Phase 2 – Précision et personnalisation (2009-2017) : Virage vers l'individualisation du traitement avec la médecine de précision [7,19], la compréhension immunologique des endotypes asthmatiques [23], la redéfinition de l'asthme sévère [9], les révisions successives d'ARIA intégrant le GRADE [21,18], la mise à jour des équations spirométriques globales [6], et l'introduction formelle du concept de RWE [17]. Le fardeau mondial est quantifié dans l'étude GBD [15].

Phase 3 – Implémentation numérique et perturbation COVID (2018-2020) : Standardisation actualisée de la spirométrie [10], exploration du mHealth comme vecteur d'implémentation [27], épidémiologie moderne de l'asthme [29], puis irruption de la pandémie COVID-19 avec ses manifestations ORL [14], ses facteurs de risque chez les patients respiratoires chroniques [25], et la réorganisation globale des soins [2].

Le **virage récent** est double : d'une part, l'accélération vers l'intégration des données numériques et en vie réelle dans la prise de décision thérapeutique [17,27] ; d'autre part, l'impact disruptif du COVID-19 qui a forcé une réévaluation des comorbidités respiratoires et allergiques [2,14,25].

Transposition des recommandations en pratique réelle : Un écart persistant existe entre les algorithmes thérapeutiques fondés sur les preuves issues d'essais contrôlés [3,8,9] et leur implémentation en conditions réelles. Le concept même de RWE [17] est né de ce constat, mais les méthodes optimales pour intégrer ces données aux guidelines restent débattues.

Universalité des normes spirométriques : Malgré l'effort des équations GLI-2012 [6] et la standardisation mise à jour [10], la représentativité des populations de référence, notamment africaines et sud-asiatiques, demeure insuffisante, ce qui peut induire des erreurs diagnostiques systématiques dans ces populations [5,6].

Limites des biomarqueurs disponibles : Le cadre conceptuel des biomarqueurs [4] appelle à des critères de substitution validés, mais en pratique, les biomarqueurs courants comme le FeNO [12] et les éosinophiles manquent de spécificité pour guider la médecine de précision dans l'asthme non-sévère et la rhinite allergique [9,23]. L'identification de biomarqueurs composites reste un besoin non comblé.

Fragmentation asthme/rhinite : Bien qu'ARIA ait conceptualisé le lien voies aériennes unies [8,21,18], les recommandations pour l'asthme [3,9] et la rhinite restent largement cloisonnées, avec des algorithmes thérapeutiques séparés et une prise en charge rarement intégrée en pratique clinique.

Efficacité du mHealth et des interventions numériques : La revue systématique de Marcolino et al. [27] conclut que malgré la popularité croissante du mHealth, les preuves d'efficacité restent limitées et de qualité méthodologique faible, sans études à long terme suffisantes pour la plupart des domaines, y compris les maladies respiratoires.

Hétérogénéité de l'article [1] : La présence de l'article sur les probiotiques chez les prématurés [1] comme article le plus cité du cluster constitue une anomalie thématique, suggérant soit un biais de co-citation lié aux méta-analyses méthodologiques, soit une connexion indirecte via le microbiome et la prévention des maladies allergiques, un lien qui reste spéculatif et insuffisamment étayé dans ce corpus.

Impact du COVID-19 sur les patients allergiques/asthmatiques : Les articles sur le COVID-19 [2,14,25] documentent les

risques et manifestations, mais la question de savoir si l'asthme et la rhinite allergique constituent des facteurs de risque ou de protection pour le COVID-19 sévère reste controversée [25], avec des résultats contradictoires selon les études.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★ **The “Golden Age” of Probiotics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Observational Studies in Preterm Infants** — Neonatology (2017) 24,466 [DOI](#)
2. ★ **Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China** — JAMA (2020) 17,919 [DOI](#)
3. ☆ **GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION** — Arerugi/Arerugi (1996) 10,077 [DOI](#)
4. ☆ **Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework** — Clinical Pharmacology & Therapeutics (2001) 6,567 [DOI](#)
5. ★ **Interpretative strategies for lung function tests** — European Respiratory Journal (2005) 5,912 [DOI](#)
6. ★ **Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations** — European Respiratory Journal (2012) 5,682 [DOI](#)
7. ★ **A New Initiative on Precision Medicine** — New England Journal of Medicine (2015) 5,074 [DOI](#)
8. ★ **Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008*** — Allergy (2008) 4,662 [DOI](#)
9. ★ **International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma** — European Respiratory Journal (2013) 3,853 [DOI](#)
10. ★ **Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement** — American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2019) 3,783 [DOI](#)
11. ★ **The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report** — Allergy (2004) 3,552 [DOI](#)
12. ☆ **ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005** — American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2005) 3,151 [DOI](#)
13. ☆ **Development of the asthma control test** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2004) 2,845 [DOI](#)
14. ☆ **Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study** — European Archives of Oto-Rhino-Laryngology (2020) 2,751 [DOI](#)
15. ☆ **Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015** — The Lancet Respiratory Medicine (2017) 2,543 [DOI](#)
16. ★ **Development and validation of a questionnaire to measure asthma control** — European Respiratory Journal (1999) 2,469 [DOI](#)
17. ★ **Real-World Evidence — What Is It and What Can It Tell Us?** — New England Journal of Medicine (2016) 1,979 [DOI](#)
18. ☆ **Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2017) 1,922 [DOI](#)
19. ★ **The Path to Personalized Medicine** — New England Journal of Medicine (2010) 1,915 [DOI](#)
20. ★ **An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Asthma Control and Exacerbations** — American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2009) 1,906 [DOI](#)
21. ☆ **Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2010) 1,822 [DOI](#)
22. ★ **The Asthma Epidemic** — New England Journal of Medicine (2006) 1,613 [DOI](#)
23. ☆ **The immunology of asthma** — Nature Immunology (2014) 1,610 [DOI](#)
24. ★ **Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test** — Clinical Otolaryngology (2009) 1,537 [DOI](#)
25. ★ **Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review** — Allergy (2020) 1,436 [DOI](#)
26. ★ **Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma** — Cochrane Database of Systematic Reviews (2002) 1,382 [DOI](#)
27. ★ **The Impact of mHealth Interventions: Systematic Review of Systematic Reviews** — JMIR mhealth and uhealth (2018) 1,224 [DOI](#)
28. ☆ **Asthma Control Test: Reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2006) 1,196 [DOI](#)
29. ★ **Epidemiology of Asthma in Children and Adults** — Frontiers in Pediatrics (2019) 1,175 [DOI](#)
30. ★ **Low-Dose Inhaled Corticosteroids and the Prevention of Death from Asthma** — New England Journal of Medicine (2000) 1,106 [DOI](#)

CLUSTER 1 359 articles dans le réseau**Immunothérapie allergénique : mécanismes immunologiques, diagnostic moléculaire et guidelines de prise en charge des maladies allergiques**

Analyse du Cluster Bibliométrique

Immunothérapie allergénique : mécanismes immunologiques, diagnostic moléculaire et guidelines de prise en charge des maladies allergiques

Ce cluster rassemble des publications centrées sur l'immunothérapie allergénique (AIT) et ses fondements scientifiques, depuis les premières inoculations prophylactiques décrites par Noon en 1911 [5] jusqu'aux guidelines contemporaines basées sur l'évidence. Le socle historique de l'AIT repose sur la démonstration de son efficacité clinique, notamment dans l'hypersensibilité aux venins d'insectes [17] et dans l'allergie aux graminées, où Durham et al. ont démontré une rémission clinique prolongée après trois à quatre ans de traitement [4], confirmée par la persistance de la modification de la maladie deux ans après l'arrêt du traitement [27].

Sur le plan mécanistique, le rôle central de l'IL-10 dans l'induction de l'anergie des lymphocytes T spécifiques d'allergènes constitue une découverte majeure [9]. La coopération entre IL-10 et TGF- β au sein des cellules T régulatrices a été élucidée comme mécanisme clé de la tolérance immunitaire [11], tandis que l'immunothérapie induit des réponses IL-10 muqueuses et périphériques accompagnées d'une activité IgG bloquante [22]. Le rôle anti-inflammatoire des IgG4, par échange dynamique de bras Fab [10], et leur production confinée aux cellules B régulatrices productrices d'IL-10 [20], complètent ce tableau mécanistique. Les multiples facteurs suppresseurs impliqués dans la tolérance allergénique ont été synthétisés par Akdis et Akdis [23].

Le diagnostic moléculaire par résolution en composants (CRD) a été conceptualisé par Valenta et al. [25] puis systématisé dans le guide EAACI de l'allergologie moléculaire [12], tandis que les tests cutanés restent standardisés par des guides pratiques [19] et les diagnostics IgE ont fait l'objet d'un positionnement mondial récent [28].

Les recommandations de pratique couvrent l'AIT par voie sous-cutanée [2,15,24,29] et sublinguale [21], l'immunothérapie pour l'allergie alimentaire [26], l'asthme [30], ainsi que la prise en charge de l'anaphylaxie [8], de l'urticaire [3] et de la dermatite atopique [6,16,18].

- [5] Noon (1911) : Texte fondateur absolu de l'immunothérapie allergénique, introduisant le concept d'inoculation prophylactique contre le rhume des foins, sur lequel repose tout le champ disciplinaire.

- [4] Durham et al. (1999) : Première démonstration rigoureuse de l'efficacité clinique à long terme de l'immunothérapie aux graminées avec rémission prolongée, établissant le paradigme de modification de la maladie par l'AIT.

- [9] Akdis et al. (1998) : Découverte du rôle pivot de l'IL-10 dans l'induction de l'anergie T périphérique lors de l'immunothérapie, ouvrant la compréhension des mécanismes de tolérance immunitaire.

- [2,15] Bousquet, Lockey & Malling (1998) : Position paper OMS/WHO définissant l'AIT comme vaccin thérapeutique, document de référence ayant structuré les pratiques cliniques internationales pendant deux décennies.

- [12] Matricardi et al. (2016) : Guide exhaustif de l'allergologie moléculaire (EAACI), systématisant le diagnostic par composants et permettant une approche de précision dans la prescription de l'AIT.

- [10] Van der Neut Kolfschoten et al. (2007) : Découverte de l'échange dynamique de bras Fab des IgG4 conférant une activité anti-inflammatoire, éclairant un mécanisme humoral fondamental de la tolérance induite par l'AIT.

- [24] Jutel et al. (2015) : Consensus international sur l'AIT intégrant mécanismes, diagnostics et algorithmes thérapeutiques, servant de cadre de référence contemporain pour la pratique clinique.

L'évolution chronologique du cluster révèle trois phases distinctes :

Phase fondatrice (1911-1999) : Du geste empirique de Noon [5] à la validation clinique par essais contrôlés [17,4] et à la première codification institutionnelle par l'OMS [2,15], l'AIT s'établit comme discipline thérapeutique fondée sur les preuves.

Phase mécanistique (1998-2007) : Une intense activité de recherche fondamentale élucide les bases immunologiques — rôle de l'IL-10 [9], coopération IL-10/TGF- β dans les Treg [11], réponses IgG bloquantes muqueuses [22], propriétés anti-inflammatoires des IgG4 [10] et identification des cellules B régulatrices productrices d'IgG4 [20].

Phase de standardisation et de précision (2012-2020) : Un virage net s'opère vers la médecine de précision avec le diagnostic moléculaire par composants [12,25,28], la démonstration de la modification durable de la maladie [27], et la multiplication de guidelines spécialisées couvrant la voie sublinguale [21], l'allergie alimentaire [26], l'anaphylaxie [8], et les réactions systémiques [29]. Les consensus récents intègrent les approches GRADE et les algorithmes décisionnels [3,24]. On note aussi l'élargissement du périmètre vers les comorbidités allergiques : urticaire [3], dermatite atopique [6,16,18], syndromes éosinophiliques [13].

Transfert mécanismes-clinique : Malgré la compréhension fine des mécanismes (IL-10, Treg, IgG4) [9,11,10,20,23], il n'existe pas de biomarqueur validé permettant de prédire individuellement la réponse à l'AIT ou de monitorer la tolérance en pratique clinique, ce qui constitue un gap majeur pour la médecine de précision.

Efficacité et sécurité dans l'asthme : L'AIT par injection réduit les symptômes d'asthme mais le risque d'anaphylaxie demeure une préoccupation, l'efficacité étant jugée possiblement comparable aux corticoïdes inhalés dans un seul essai [30], ce qui limite les recommandations fortes. Les guidelines sur l'anaphylaxie rappellent cette tension bénéfice-risque [8,29].

Voies d'administration : La compétition entre voie sous-cutanée [2,15] et voie sublinguale [21] reste non tranchée en termes de supériorité relative, les études comparatives directes étant rares.

Immunothérapie alimentaire : Les guidelines EAACI reconnaissent que l'OIT, la SLIT et l'EPIT alimentaires restent des approches en développement, sans consensus sur les protocoles optimaux ni sur la durabilité de la désensibilisation [26].

Article hétérogène : La présence du génome de l'abeille *Apis mellifera* [1] comme article le plus cité semble relever d'un lien indirect (allergie au venin d'abeille, recherche sur les allergènes du venin) plutôt que d'une contribution directe au champ de l'AIT, révélant une possible limite de la co-citation comme méthode de clustering pour ce sous-ensemble.

Données en vie réelle (real-world evidence) : Malgré la recherche initiale portant sur l'implémentation et les preuves en vie réelle, ce cluster est largement dominé par des essais contrôlés et des guidelines d'experts, avec un déficit notable d'études observationnelles à grande échelle évaluant l'adhésion, l'efficacité en conditions réelles et le rapport coût-efficacité de l'AIT [24,21].

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☆ **Insights into social insects from the genome of the honeybee *Apis mellifera*** — Nature (2006) 1,890 [DOI](#)
2. ☆ **Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases A WHO position paper** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (1998) 1,582 [DOI](#)
3. ★ **The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria** — Allergy (2018) 1,408 [DOI](#)
4. ★ **Long-Term Clinical Efficacy of Grass-Pollen Immunotherapy** — New England Journal of Medicine (1999) 1,360 [DOI](#)
5. ☆ **PROPHYLACTIC INOCULATION AGAINST HAY FEVER** — The Lancet (1911) 1,348 [DOI](#)
6. ★ **Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I** — Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology (2018) 1,147 [DOI](#)
7. ☆ **The Journal of Allergy and Clinical Immunology** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (1999) 1,094 [DOI](#)
8. ★ **Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology** — Allergy (2014) 1,038 [DOI](#)
9. ★ **Role of interleukin 10 in specific immunotherapy.** — Journal of Clinical Investigation (1998) 968 [DOI](#)
10. ★ **Anti-Inflammatory Activity of Human IgG4 Antibodies by Dynamic Fab Arm Exchange** — Science (2007) 967 [DOI](#)
11. ★ **IL-10 and TGF- β cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy** — European Journal of Immunology (2003) 907 [DOI](#)
12. ★ **EAACI Molecular Allergy User's Guide** — Pediatric Allergy and Immunology (2016) 900 [DOI](#)
13. ☆ **Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2012) 747 [DOI](#)

14. ☆  **Allergenicity resulting from functional mimicry of a Toll-like receptor complex protein** — *Nature* (2008) 743 [DOI](#)
15. ☆ **Allergen Immunotherapy: Therapeutic Vaccines for Allergic Diseases** — *Annals of Allergy Asthma & Immunology* (1998) 736 [DOI](#)
16. ★  **Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report** — *Allergy* (2006) 736 [DOI](#)
17. ★ **A Controlled Trial of Immunotherapy in Insect Hypersensitivity** — *New England Journal of Medicine* (1978) 712 [DOI](#)
18. ★  **Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II** — *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* (2018) 678 [DOI](#)
19. ★  **Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens** — *Allergy* (2011) 634 [DOI](#)
20. ☆  **IgG4 production is confined to human IL-10–producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses** — *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2013) 628 [DOI](#)
21. ☆  **Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update** — *World Allergy Organization Journal* (2014) 586 [DOI](#)
22. ★ **Grass Pollen Immunotherapy Induces Mucosal and Peripheral IL-10 Responses and Blocking IgG Activity** — *The Journal of Immunology* (2004) 561 [DOI](#)
23. ☆ **Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens** — *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2014) 554 [DOI](#)
24. ☆ **International consensus on allergy immunotherapy** — *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2015) 533 [DOI](#)
25. ☆ **The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT)** — *Clinical & Experimental Allergy* (1999) 526 [DOI](#)
26. ★  **<scp>EAACI</scp> Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy** — *Allergy* (2017) 522 [DOI](#)
27. ☆ **SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: Confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial** — *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2012) 510 [DOI](#)
28. ☆  **IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper** — *World Allergy Organization Journal* (2020) 510 [DOI](#)
29. ☆ **Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System** — *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2010) 507 [DOI](#)
30. ★ **Injection allergen immunotherapy for asthma** — *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2010) 494 [DOI](#)

CLUSTER 2 319 articles dans le réseau**Rhinosinusite chronique, rhinite allergique et maladies des voies aériennes à inflammation de type 2 : de la caractérisation phénotypique aux thérapies biologiques ciblées.**

Analyse du Cluster Bibliométrique

Rhinosinusite chronique, rhinite allergique et maladies des voies aériennes à inflammation de type 2 : de la caractérisation phénotypique aux thérapies biologiques ciblées.

Ce cluster réunit des travaux portant sur le continuum inflammatoire des voies aériennes supérieures et inférieures, centré sur l'inflammation de type 2 (T2) et ses implications diagnostiques et thérapeutiques. Le concept unificateur est celui des « united airways » liant rhinite allergique, rhinosinusite chronique avec polypes nasaux (CRSwNP) et asthme.

L'épidémiologie constitue un premier pilier : la rhinite allergique touche une proportion considérable de la population mondiale avec des tendances temporelles à la hausse documentées chez l'enfant [2], tandis que la rhinosinusite chronique affecte environ un adulte européen sur dix, avec une importante variation géographique [16]. La rhinite allergique est reconnue comme facteur de risque majeur d'asthme, justifiant une approche intégrée de prise en charge [3,27].

Les documents de référence structurants — EPOS et ICAR:RS — ont codifié les définitions, classifications et algorithmes thérapeutiques fondés sur les preuves pour la rhinosinusite [1,4,12,14,23,25]. EPOS 2020 a introduit la notion de rhinosinusite « difficile à traiter » et le concept d'endotypage, ouvrant la voie à une médecine de précision [1]. Le système de stadification de Lund-Mackay reste la référence pour l'évaluation scannographique [9], et le questionnaire RQLQ pour la mesure de la qualité de vie [26].

Le pilier thérapeutique le plus dynamique concerne les biothérapies ciblant l'inflammation T2. Le dupilumab (anti-IL-4Rα) a démontré son efficacité tant dans l'asthme sévère éosinophilique [6,15,24] que dans la CRSwNP [10,28]. Le mépolizumab (anti-IL-5) a prouvé son bénéfice dans l'asthme sévère éosinophilique [5] et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite [18]. Le benralizumab (anti-IL-5Rα) [11] et le reslizumab (anti-IL-5) [13] complètent l'arsenal anti-éosinophilique. Plus récemment, le tézépélumab (anti-TSLP) a élargi le spectre aux patients non éosinophiliques [21,22]. L'omalizumab (anti-IgE) s'est révélé efficace dans les polypes nasaux indépendamment du statut allergique [29].

L'immunothérapie allergénique conserve une place préventive unique, réduisant le développement de l'asthme chez l'enfant rhinitique avec un effet persistant à 10 ans [17,19]. Enfin, les problèmes d'implémentation en vie réelle, notamment la mauvaise utilisation des inhalateurs, restent un obstacle majeur au contrôle des maladies [20].

- **[1]** EPOS 2020 : document de référence le plus cité (5400 citations), fournissant les recommandations les plus actualisées sur la rhinosinusite, intégrant l'endotypage et la médecine de précision pour la première fois dans un consensus européen.

- **[3]** ARIA 2001 : texte fondateur établissant le lien physiopathologique et clinique entre rhinite allergique et asthme, à l'origine du paradigme « united airways » qui structure l'ensemble du cluster.

- **[2]** ISAAC Phases One/Three : plus grande étude épidémiologique mondiale documentant les tendances temporelles des maladies allergiques chez l'enfant, base épidémiologique essentielle du domaine.

- **[10]** LIBERTY NP SINUS-24/52 : essais pivots de phase 3 du dupilumab dans la CRSwNP, démontrant l'efficacité d'une biothérapie anti-T2 dans les voies aériennes supérieures et accélérant le changement de paradigme vers les traitements biologiques en rhinologie.

- **[5]** DREAM : essai fondateur du mépolizumab dans l'asthme éosinophilique sévère, validant le concept de ciblage de l'IL-5 et établissant le taux d'éosinophiles comme biomarqueur prédictif de réponse thérapeutique.

- **[7]** Green et al. 2002 : étude pionnière démontrant que le guidage thérapeutique par les éosinophiles du crachat réduit les

exacerbations d'asthme, posant les fondements de la stratégie de traitement basée sur les biomarqueurs.

- **[17,19]** Études PAT et suivi à 10 ans : seules preuves à long terme démontrant l'effet préventif de l'immunothérapie spécifique sur le développement de l'asthme, justifiant une intervention précoce dans la marche atopique.

Phase 1 — Fondations nosologiques (1991-2006) : Cette période est caractérisée par l'établissement des outils d'évaluation (score de Lund-Mackay [9], RQLQ [26], critères de la sinusite fongique allergique [30]), des grandes études épidémiologiques [2,16] et des premiers consensus (ARIA [3], EPOS 2005-2007 [4]).

Phase 2 — Validation des biomarqueurs et preuve de concept biologique (2002-2015) : L'étude de Green et al. a démontré l'utilité de l'éosinophile comme guide thérapeutique [7]. Les essais DREAM [5] et reslizumab [13] ont validé le ciblage de l'IL-5 dans l'asthme éosinophilique. L'immunothérapie a prouvé ses effets préventifs durables [17,19].

Phase 3 — Explosion des biothérapies anti-T2 et convergence voies aériennes (2016-2021) : Le virage majeur est l'arrivée du dupilumab, efficace simultanément dans l'asthme [6,15,24], la CRSwNP [10,28] et la dermatite atopique [8], unifiant la prise en charge de l'inflammation T2 multi-organe. Le benralizumab [11], l'omalizumab dans les polypes [29] et le tézépélumab [21,22] ont élargi les options. EPOS 2020 [1] et ICAR:RS 2021 [25] ont intégré ces avancées dans des algorithmes actualisés.

Virage récent : Le tézépélumab représente une rupture conceptuelle en ciblant la TSLP en amont, offrant une efficacité indépendante du statut éosinophilique [21,22], suggérant un dépassement du seul endotype T2-éosinophilique.

- **Phénotypage insuffisant des formes non-T2** : La majorité des biothérapies ciblent l'inflammation T2-éosinophilique [5,6,11,13]. Les patients non éosinophiliques restent mal servis, lacune partiellement adressée par le tézépélumab [21,22] mais sans alternatives robustes pour la rhinosinusite non-T2 [1,25].

- **Définitions et classification hétérogènes** : Malgré les efforts d'harmonisation, EPOS [1,4] et ICAR:RS [23,25] proposent des cadres parfois divergents, notamment sur les critères de rhinosinusite « difficile à traiter » et les seuils de biomarqueurs pour l'initiation des biologiques.

- **Gaps en vie réelle** : L'écart entre efficacité en essais contrôlés et effectivité réelle est documenté, notamment via la mauvaise utilisation des dispositifs d'inhalation [20]. Les données d'implémentation des algorithmes ARIA et EPOS en pratique courante restent limitées [3,27].

- **Réponse partielle aux biologiques** : Même dans les essais pivots, une proportion substantielle de patients ne répond pas de manière satisfaisante — seulement environ la moitié des patients atteignent la rémission sous mepolizumab dans la granulomatose éosinophilique [18], et l'hyperéosinophilie paradoxale sous dupilumab reste un phénomène mal compris [6,15].

- **Preuves à long terme insuffisantes** : Si l'immunothérapie allergénique bénéficie d'un suivi à 10 ans [19], les données de sécurité et de durabilité des biothérapies au-delà de 1-2 ans restent limitées dans la CRSwNP [10] et l'asthme sévère [5,6].

- **Sélection optimale du biologique** : En l'absence d'études comparatives directes entre dupilumab, mepolizumab, benralizumab, omalizumab et tézépélumab, le choix du biologique le plus approprié pour un patient donné avec comorbidités multiples (asthme + CRSwNP + dermatite atopique) reste empirique [1,6,10,11,22,29].

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★ 🏠 **European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020** — Rhinology Journal (2020) 5,400 ➤ DOI
2. ★ 🌍 **Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys** — The Lancet (2006) 4,199 ➤ DOI
3. ★ 🌟 **Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2001) 3,538 ➤ DOI
4. ★ 🌟 **EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists** — Rhinology Journal (2012) 2,394 ➤ DOI
5. ★ 🌟 **Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial** — The Lancet (2012) 2,180 ➤ DOI
6. ★ 🏠 **Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma** — New England Journal of Medicine (2018) 1,851 ➤ DOI

7. ☆ **Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial** — The Lancet (2002) 1,758 [DOI](#)
8. ☆ **Atopic dermatitis** — The Lancet (2020) 1,675 [DOI](#)
9. ☆ **Staging in rhinosinusitis.** — PubMed (1993) 1,518
10. ☆ **Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials** — The Lancet (2019) 1,400 [DOI](#)
11. ☆ **Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial** — The Lancet (2016) 1,344 [DOI](#)
12. ★ **European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps** (2014) 1,334 [DOI](#)
13. ☆ **Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials** — The Lancet Respiratory Medicine (2015) 1,155 [DOI](#)
14. ★ **Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis** — Otolaryngology (2015) 1,148 [DOI](#)
15. ★ **Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma** — New England Journal of Medicine (2018) 1,116 [DOI](#)
16. ★ **Chronic rhinosinusitis in Europe - an underestimated disease. A GA2LEN study** — Allergy (2011) 1,093 [DOI](#)
17. ☆ **Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study)** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2002) 1,065 [DOI](#)
18. ★ **Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis** — New England Journal of Medicine (2017) 1,006 [DOI](#)
19. ★ **Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study** — Allergy (2007) 965 [DOI](#)
20. ☆ **Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control** — Respiratory Medicine (2011) 927 [DOI](#)
21. ★ **Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma** — New England Journal of Medicine (2017) 912 [DOI](#)
22. ★ **Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma** — New England Journal of Medicine (2021) 900 [DOI](#)
23. ★ **International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis** — International Forum of Allergy & Rhinology (2016) 892 [DOI](#)
24. ☆ **Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial** — The Lancet (2016) 868 [DOI](#)
25. ★ **International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021** — International Forum of Allergy & Rhinology (2020) 834 [DOI](#)
26. ★ **Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis** — Clinical & Experimental Allergy (1991) 806 [DOI](#)
27. ★ **Allergic rhinitis** — Nature Reviews Disease Primers (2020) 806 [DOI](#)
28. ★ **Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis** — JAMA (2016) 772 [DOI](#)
29. ☆ **Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2012) 733 [DOI](#)
30. ★ **Diagnosis of Allergic Fungal Sinusitis** — Otolaryngology (1994) 712 [DOI](#)

CLUSTER 3 318 articles dans le réseau**Mécanismes immunitaires de type 2, endotypage et médecine de précision dans les maladies allergiques des voies respiratoires et de la peau : des biomarqueurs aux algorithmes thérapeutiques guidés par les preuves.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Mécanismes immunitaires de type 2, endotypage et médecine de précision dans les maladies allergiques des voies respiratoires et de la peau : des biomarqueurs aux algorithmes thérapeutiques guidés par les preuves.

Ce cluster réunit des travaux articulés autour de la compréhension mécanistique, de la classification phénotypique/endotypique et de la prise en charge fondée sur les preuves des maladies allergiques, principalement la rhinite allergique, l'asthme et la dermatite atopique. Le socle méthodologique repose sur le système GRADE, qui standardise l'évaluation de la qualité des preuves et la formulation des recommandations dans les guidelines cliniques [1,3,9].

Sur le plan physiopathologique, l'inflammation de type 2 constitue le fil conducteur : les mécanismes fondamentaux de l'inflammation allergique impliquent mastocytes, basophiles et éosinophiles [6], tandis que les cellules épithéliales de barrière jouent un rôle central dans le contrôle de l'immunité de type 2 [15,23]. L'inflammation de type 2 est présente dans la majorité mais pas la totalité des asthmes [8], ce qui a conduit à une évolution des approches cliniques vers la notion de phénotypes et endotypes moléculaires [5,30]. L'endotypage par biomarqueurs a été appliqué avec succès à la rhinosinusite chronique [11] et à l'asthme, où le profilage épithélial révèle des signatures géniques associées à la réponse aux corticostéroïdes [14].

Le microbiome constitue un axe émergent majeur : des altérations précoces du microbiote intestinal influencent le risque d'asthme infantile [7], la différenciation des lymphocytes T et l'atopie multisensibilisée [10], tandis que des niveaux élevés d'acides gras à chaîne courte protègent contre l'atopie [28]. Le dysbiose des voies aériennes est associée à la sévérité de l'asthme [24]. La perméabilité intestinale altérée est impliquée dans les maladies auto-immunes et allergiques [19,29].

Sur le plan thérapeutique, l'immunothérapie allergénique est validée pour la rhinoconjonctivite allergique [16], l'immunothérapie orale montre son efficacité dans l'allergie à l'arachide avec induction de tolérance via les cellules T régulatrices [17,27], et les biothérapies anti-IL-5 réduisent la nécessité de chirurgie dans la polyposse nasosinusienne sévère [26]. La gestion de l'asthme sévère fait l'objet de recommandations internationales structurées [18]. L'épidémiologie des maladies allergiques comme la dermatite atopique à l'échelle mondiale [13] et l'interaction virus-allergènes dans les exacerbations [25] complètent ce panorama.

- **[1]** Article fondateur du système GRADE, adopté mondialement pour évaluer la qualité des preuves et formuler les recommandations cliniques ; il structure méthodologiquement l'ensemble des guidelines allergologiques du cluster.
- **[5]** Revue séminale de Wenzel sur l'évolution du concept de phénotypes vers les endotypes moléculaires de l'asthme, qui a catalysé le passage vers la médecine de précision en pneumo-allergologie.
- **[6]** Synthèse de référence dans *Nature* sur les mécanismes cellulaires et moléculaires fondamentaux du développement de l'inflammation allergique, socle conceptuel pour tous les travaux translationnels du cluster.
- **[8]** Article clé de Fahy démontrant que l'inflammation de type 2 n'est pas universelle dans l'asthme, justifiant l'endotypage et les stratégies thérapeutiques ciblées.
- **[7]** Étude pionnière identifiant une fenêtre critique néonatale où la dysbiose intestinale influence le risque d'asthme, ouvrant la voie aux approches préventives basées sur le microbiome.
- **[15]** Revue de Hammad et Lambrecht établissant le rôle central des cellules épithéliales de barrière dans l'orchestration de l'immunité de type 2, concept unificateur pour les maladies allergiques cutanées et respiratoires.
- **[16]** Guidelines EAACI de référence sur l'immunothérapie allergénique dans la rhinoconjonctivite, synthétisant les preuves et les

recommandations pour la pratique clinique.

- **[14]** Étude de Woodruff identifiant des signatures géniques épithéliales associées à l'asthme et à la réponse aux corticostéroïdes, prototype de l'approche biomarqueurs pour guider le traitement.

Phase 1 (2002-2008) — Fondations méthodologiques et mécanistiques : Les travaux posent les bases avec le système GRADE pour l'évaluation des preuves [1], les mécanismes fondamentaux de l'inflammation allergique [6], le profilage épithélial comme outil de stratification thérapeutique [14], et le rôle des interactions virus-allergènes dans les exacerbations [25].

Phase 2 (2011-2016) — Émergence de l'endotypage et du microbiome : Un virage majeur s'opère vers la classification moléculaire avec les phénotypes/endotypes de l'asthme [5,8,30], l'endotypage par biomarqueurs dans la rhinosinusite chronique [11], et la découverte du rôle du microbiome précoce dans le développement allergique [7,10]. Les guidelines GRADE sont affinées [3].

Phase 3 (2017-2020) — Biothérapies ciblées et médecine de précision : Le cluster montre une accélération vers les thérapeutiques de précision : biothérapies anti-éosinophiles dans la polyposse [26], immunothérapie orale pour l'allergie alimentaire [17,27], guidelines sur l'asthme sévère intégrant les biothérapies [18], et compréhension approfondie de l'immunité de type 2 cutanée et pulmonaire [23]. L'épidémiologie en vie réelle s'enrichit [13]. Le contexte COVID-19 apporte des données rassurantes montrant que les maladies allergiques ne constituent pas un facteur de risque d'infection par le SARS-CoV-2 [4].

Virage récent : On observe une convergence entre l'approche microbiome/barrière épithéliale [15,19,28,29] et l'endotypage moléculaire [11,30], orientant vers des stratégies préventives (modulation du microbiome) et thérapeutiques (biothérapies ciblées) intégrées dans des algorithmes de médecine de précision.

Hétérogénéité de l'inflammation de type 2 : La reconnaissance que l'inflammation de type 2 est absente chez une proportion significative d'asthmatiques [8] soulève la question des mécanismes et des traitements pour l'asthme non-type 2, encore insuffisamment compris et représenté dans ce cluster par rapport à l'asthme type 2 [5,30].

Transposition microbiome-thérapeutique : Bien que les associations entre dysbiose précoce et risque allergique soient bien établies [7,10,28], le passage de l'observation épidémiologique à des interventions préventives validées (probiotiques, prébiotiques, supplémentation en SCFA) reste un gap majeur sans essais cliniques randomisés concluants identifiés dans ce cluster.

Perméabilité intestinale et maladies allergiques : Le concept de « leaky gut » est étayé pour les maladies auto-immunes [19,29], mais son rôle causal spécifique dans les maladies allergiques respiratoires (rhinite, asthme) versus sa nature de conséquence reste débattu et insuffisamment documenté. L'article sur les microplastiques [12] soulève la question des facteurs environnementaux émergents perturbant la barrière intestinale, sans lien mécanistique direct établi avec les maladies allergiques.

Implémentation en vie réelle des algorithmes de précision : Les guidelines fournissent des cadres robustes [1,3,16,18], mais le cluster révèle un manque de données sur l'implémentation réelle des algorithmes de traitement basés sur les biomarqueurs et les endotypes dans la pratique clinique quotidienne, notamment pour la rhinite allergique, thème central de la requête initiale mais paradoxalement sous-représenté dans les articles les plus cités.

Discordance entre le sujet de recherche et le contenu du cluster : Les guidelines ARIA sur la rhinite allergique, pourtant au cœur de la requête, ne figurent pas parmi les 30 articles les plus cités. Le cluster est dominé par l'asthme et l'immunité de type 2 [5,8,14,18,23,30], suggérant que la littérature sur la médecine de précision en rhinite allergique s'appuie largement sur des concepts développés pour l'asthme, avec un transfert de connaissances encore incomplet vers la rhinite.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★  **GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations** — BMJ (2008)
21,034  DOI

2. ☆ **Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz** — Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz (2013) 11,843  DOI

3. ☆ **GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables** — Journal of Clinical Epidemiology (2011) 10,085 [DOI](#)
4. ★ **Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China** — Allergy (2020) 4,234 [DOI](#)
5. ☆ **Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches** — Nature Medicine (2012) 2,349 [DOI](#)
6. ☆ **The development of allergic inflammation** — Nature (2008) 1,770 [DOI](#)
7. ★ **Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma** — Science Translational Medicine (2015) 1,713 [DOI](#)
8. ☆ **Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many** — Nature reviews. Immunology (2014) 1,586 [DOI](#)
9. ★ **GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions** — Journal of Clinical Epidemiology (2019) 1,128 [DOI](#)
10. ☆ **Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation** — Nature Medicine (2016) 1,120 [DOI](#)
11. ☆ **Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2016) 1,105 [DOI](#)
12. ☆ **Impacts of polystyrene microplastic on the gut barrier, microbiota and metabolism of mice** — The Science of The Total Environment (2018) 991 [DOI](#)
13. ★ **Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey** — Allergy (2018) 857 [DOI](#)
14. ★ **Genome-wide profiling identifies epithelial cell genes associated with asthma and with treatment response to corticosteroids** — Proceedings of the National Academy of Sciences (2007) 830 [DOI](#)
15. ☆ **Barrier Epithelial Cells and the Control of Type 2 Immunity** — Immunity (2015) 826 [DOI](#)
16. ★ **EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis** — Allergy (2017) 745 [DOI](#)
17. ★ **AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy** — New England Journal of Medicine (2018) 726 [DOI](#)
18. ★ **Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline** — European Respiratory Journal (2019) 595 [DOI](#)
19. ★ **Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases** — Frontiers in Immunology (2017) 589 [DOI](#)
20. ☆ **Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2016) 576 [DOI](#)
21. ★ **Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction** — Journal of Clinical Investigation (2018) 569 [DOI](#)
22. ★ **Oxidative Stress Increased Respiration and Generation of Reactive Oxygen Species, Resulting in ATP Depletion, Opening of Mitochondrial Permeability Transition, and Programmed Cell Death** — PLANT PHYSIOLOGY (2002) 561 [DOI](#)
23. ★ **Type 2 immunity in the skin and lungs** — Allergy (2020) 529 [DOI](#)
24. ★ **The airway microbiome in patients with severe asthma: Associations with disease features and severity** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2015) 523 [DOI](#)
25. ★ **Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children** — Thorax (2005) 499 [DOI](#)
26. ☆ **Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2017) 495 [DOI](#)
27. ☆ **Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced regulatory T-cell function and hypomethylation of forkhead box protein 3 (FOXP3)** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2014) 478 [DOI](#)
28. ★ **High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy** — Allergy (2018) 476 [DOI](#)
29. ☆ **Mechanisms of Disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases** — Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology (2005) 474 [DOI](#)
30. ☆ **Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine** — Journal of Allergy and Clinical Immunology (2019) 454 [DOI](#)

Fronts de recherche

Couplage bibliographique · 4 axes · Ce que les chercheurs publient maintenant

Note méthodologique — Le **couplage bibliographique** identifie les fronts de recherche en regroupant les articles-sources qui partagent les mêmes références. Co-citation → **fondations**. Couplage biblio → **fronts actifs** (ce qui s'écrit maintenant).

AXE 1 – ENDOTYPES & IMMUNOPATHOLOGIE

268 articles · 6 fronts · 11037 connexions

Front 1 — 79 articles

>Dysfonction épithéliale et endotypage de l'asthme allergique

Ce front de recherche privilégie les approches multi-omiques intégratives combinant transcriptomique, protéomique et analyses phénotypiques approfondies pour décrypter l'hétérogénéité de l'asthme. Les études exploitent des modèles in vitro d'épithélium bronchique, des analyses de cohortes cliniques stratifiées par endotypes, et des approches de médecine de précision utilisant des biomarqueurs moléculaires.

Les résultats récents révèlent que la dysfonction de la barrière épithéliale constitue un événement initiateur majeur, orchestrant les réponses immunitaires de type 2 via la libération d'alarmines (TSLP, IL-33). L'identification de signatures transcriptomiques spécifiques aux endotypes eosinophiliques permet une classification plus précise des patients. Les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2) émergent comme acteurs centraux de l'inflammation allergique, répondant aux alarmines épithéliales pour amplifier la production d'IL-4, IL-5 et IL-13.

Ce qui distingue ce front est l'abandon de l'approche "one-airway-one-disease" au profit d'une vision mécanistique intégrée reliant dysfonction épithéliale, endotypes moléculaires et réponses thérapeutiques personnalisées, ouvrant la voie à des interventions ciblées basées sur les profils biomoléculaires individuels.

Front 2 — 75 articles

>Thérapies ciblées dans l'asthme type 2

Ce front de recherche se concentre sur les approches méthodologiques de phénotypage moléculaire et de médecine de précision. Les chercheurs utilisent le profilage des biomarqueurs (IL-4, IL-5, IL-13, TSLP, IL-33), l'analyse des endotypes inflammatoires, et l'évaluation clinique des thérapies biologiques ciblées. Les études combinent caractérisation phénotypique en conditions réelles et essais thérapeutiques.

Les résultats récents révèlent l'efficacité des anti-cytokines monoclonales (anti-IL-4/IL-13, anti-IL-5, anti-TSLP) dans l'asthme sévère non contrôlé, avec certains cas de normalisation complète de l'inflammation. La stratification T2-high/T2-low permet une personnalisation thérapeutique optimale. Les biologiques montrent également des effets sur le remodelage des voies aériennes, phénomène jusqu'alors considéré comme irréversible.

Ce front se distingue par son passage d'une approche symptomatique à une médecine de précision basée sur les endotypes moléculaires. L'intégration des voies alarmines (TSLP, IL-33) et des cellules ILC2 dans les stratégies thérapeutiques représente une évolution majeure vers des traitements personnalisés ciblant les mécanismes inflammatoires spécifiques de chaque patient.

Front 3 — 40 articles

>ILC2 et Alarmines dans l'Immunité Type 2

Ce front de recherche se caractérise par une approche intégrative combinant immunologie cellulaire, transcriptomique et analyses fonctionnelles des cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2). Les méthodologies dominantes incluent la caractérisation phénotypique des ILC2, l'analyse des voies de signalisation des alarmines épithéliales (TSLP, IL-33, IL-25), et l'étude de leurs interactions avec les cytokines de type 2 (IL-4, IL-5, IL-13).

Les résultats récents révèlent que les ILC2 ne sont pas de simples effecteurs mais orchestrent activement l'inflammation allergique via des réseaux complexes de communication cellulaire. Les alarmines épithéliales émergent comme régulateurs centraux dépassant leur rôle traditionnel de "signaux d'alarme". La plasticité développementale des ILC2 et leur capacité à moduler à la fois l'homéostasie tissulaire et la pathogenèse allergique constituent des découvertes majeures.

Ce front se distingue par son passage d'une vision linéaire (épithélium→alarmine→ILC2→cytokines) vers une compréhension systémique des interactions bidirectionnelles entre barrières épithéliales, immunité innée et adaptative. Cette approche ouvre des perspectives thérapeutiques ciblant spécifiquement les voies ILC2-dépendantes dans l'asthme et la rhinite allergique.

Front 4 — 32 articles

>Thérapies ciblées dans l'inflammation de type 2

Ce front de recherche se concentre sur le développement de thérapies biologiques ciblant les voies moléculaires spécifiques de l'inflammation de type 2 dans les maladies allergiques. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'analyse des endotypes moléculaires, l'évaluation clinique d'anticorps monoclonaux thérapeutiques, et la caractérisation des voies des alarmines (TSLP, IL-33) et cytokines Th2 (IL-4, IL-5, IL-13).

Les résultats récents révèlent l'efficacité prometteuse des biologiques ciblant différents nœuds de la cascade inflammatoire de type 2, notamment dans la dermatite atopique, l'asthme, et l'œsophagite à éosinophiles. Les études montrent l'importance croissante des cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2) comme orchestratrices de la réponse inflammatoire, et identifient de nouvelles cibles thérapeutiques au-delà des voies classiques IgE-dépendantes.

Ce front se distingue par son approche translationnelle intégrée, connectant la compréhension mécanistique fine des endotypes avec le développement de stratégies thérapeutiques personnalisées. L'accent sur la médecine de précision et l'identification de biomarqueurs prédictifs pour optimiser la sélection des patients marque une évolution vers des traitements plus ciblés et efficaces.

Front 5 — 30 articles

>Immunopathologie des Endotypes Respiratoires Type 2

Ce front de recherche combine approches translationnelles et cliniques pour décrypter les mécanismes inflammatoires type 2 dans l'asthme et la rhinite. Les méthodologies dominantes incluent l'analyse des endotypes moléculaires, l'étude des interactions neuro-immunes, et l'investigation des dysfonctions épithéliales comme barrières muqueuses.

Les résultats récents révèlent le rôle central de l'épithélium respiratoire au-delà de sa fonction barrière, notamment dans l'initiation des cascades inflammatoires type 2. L'identification de synergies entre oncostatin M et IL-4 pour induire TSLP dans la polypose nasale illustre la complexité des réseaux cytokiniques. L'approche "unified airway disease" confirme la continuité pathophysiologique entre voies aériennes supérieures et inférieures.

Ce front se distingue par son intégration des concepts d'endotypage moléculaire avec les thérapies biologiques personnalisées. L'accent mis sur les cellules épithéliales comme orchestratrices de l'inflammation type 2, plutôt que simples victimes, représente un changement paradigmatique. Cette approche mécanistique ouvre la voie vers des stratégies thérapeutiques ciblant spécifiquement les dysfonctions épithéliales et les alarmines dans les pathologies respiratoires allergiques.

Front 6 — 11 articles

>TSLP-mediated Type 2 Nasal Inflammation Mechanisms

Ce front de recherche emploie principalement des approches translationnelles combinant études mécanistiques cellulaires, analyses d'expression génique/protéique dans le sang périphérique, et développement d'anticorps thérapeutiques ciblant TSLP et son récepteur. Les méthodologies incluent l'analyse des isoformes de TSLP, l'évaluation de biomarqueurs circulants, et les méta-analyses épidémiologiques.

Les résultats récents révèlent que TSLP agit comme cytokine alarmante centrale orchestrant l'inflammation de type 2 via son complexe récepteur hétérodimérique (TSLPR/IL-7R α). Les chercheurs ont identifié des isoformes distinctes de TSLP avec des rôles pléiotropiques s'étendant beyond l'allergie vers le cancer. L'expression de TSLP/TSLPR dans le sang périphérique émerge comme biomarqueur potentiel pour la rhinosinusite chronique avec polypes nasaux. Des anticorps thérapeutiques novateurs comme ASP7266 montrent des promesses pour cibler cette voie.

Ce front se distingue par son focus spécifique sur l'axe épithélial-TSLP dans les pathologies nasales, contrastant avec les approches systémiques traditionnelles de l'asthme. L'intégration des mécanismes moléculaires TSLP avec les applications cliniques directes en rhinologie représente une convergence unique entre recherche fondamentale et médecine de précision.

AXE 2 — COMORBIDITÉS & PHÉNOTYPES CLINIQUES

42 articles · 5 fronts · 251 connexions

Front 1 — 15 articles

>Rhinite Allergique Pédiatrique et Phénotypage Moléculaire

Ce front de recherche combine des approches épidémiologiques longitudinales, des études de cohortes pédiatriques et des technologies de diagnostic moléculaire avancées. Les méthodologies dominantes incluent l'analyse des sensibilisations par allergènes moléculaires (component-resolved diagnostics), les études de prévalence géographiques comparatives, et l'évaluation des comorbidités respiratoires dans les populations pédiatriques.

Les résultats récents révèlent que la rhinite non-allergique représente jusqu'à 89% des rhinites pédiatriques selon les populations, remettant en question la prédominance supposée de la forme allergique. Les patterns de sensibilisation aux aéroallergènes montrent des variations géographiques majeures, particulièrement en Asie où les acariens dominent. Le syndrome pollen-aliment (PFAS) émerge comme entité diagnostique complexe nécessitant une approche moléculaire. L'algorithme EUFOREA pour l'enfant propose une stratification thérapeutique personnalisée.

Ce front se distingue par son approche intégrée combinant phénotypage clinique précis, diagnostic moléculaire et perspective développementale. Il dépasse l'opposition classique allergique/non-allergique pour proposer une médecine de précision basée sur les profils de sensibilisation moléculaire et les trajectoires pédiatriques, anticipant la prévention de la "marche atopique" vers l'asthme.

Front 2 — 12 articles

>Phénotypes Atopiques Multi-Morbides et Marqueurs Moléculaires

Ce front de recherche combine approches épidémiologiques longitudinales et techniques omiques (génomique, transcriptomique, protéomique) pour caractériser les phénotypes de multimorbidité atopique. Les études de cohortes populationnelles analysent les patterns de co-occurrence entre dermatite atopique, rhinite allergique et asthme, tandis que les approches moléculaires identifient des biomarqueurs spécifiques à chaque endotype.

Les résultats révèlent que la rhinite associée à l'asthme constitue une entité distincte de la rhinite isolée, remettant en question le concept simpliste "one-airway-one-disease". La polysensibilisation précoce émerge comme prédicteur clé de multimorbidité atopique et de risque anaphylactique. L'analyse des composants allergéniques spécifiques améliore la précision diagnostique par rapport aux extraits conventionnels.

Ce front se distingue par son approche intégrative combinant phénotypage clinique précis et caractérisation moléculaire multi-omique. Il abandonne les modèles linéaires de "marche atopique" au profit d'une vision multimorbide complexe, ouvrant vers une médecine personnalisée basée sur les endotypes moléculaires plutôt que sur les seuls phénotypes cliniques.

Front 3 — 7 articles

>Phénotypage et thérapies ciblées de l'asthme sévère

Ce front de recherche privilégie des approches méthodologiques combinant analyses épidémiologiques à grande échelle sur registres nationaux, clustering phénotypique par analyse multifactorielle, et études cliniques sur les biomarqueurs moléculaires. L'identification des endotypes par profilage immunologique (IgE, inflammation T2) guide le développement de thérapies personnalisées.

Les résultats récents révèlent une hétérogénéité marquée de l'asthme adulte avec des facteurs de risque distincts selon l'âge d'apparition. L'asthme allergique, caractérisé par la polysensibilisation et l'inflammation de type 2, répond favorablement aux anticorps monoclonaux ciblant les voies IL-4/IL-13, IL-5 et IgE. Les clusters de patients présentant des profils de sensibilisation multiples montrent des corrélations prédictives avec la sévérité.

Ce front se distingue par son passage d'une approche symptomatique vers une médecine de précision basée sur les endotypes moléculaires. L'intégration des données multi-omiques et l'identification de biomarqueurs prédictifs permettent une stratification thérapeutique optimisée, particulièrement pour l'asthme sévère réfractaire aux traitements conventionnels.

Front 4 — 6 articles

>Immunothérapie Allergénique : Optimisation Thérapeutique Across Lifespans

Ce front de recherche se concentre sur l'optimisation méthodologique de l'immunothérapie sublinguale (SLIT) à travers des approches longitudinales et des essais cliniques contrôlés. Les méthodologies dominantes incluent des études de cohortes life-course, des méta-analyses d'efficacité comparative, et des protocoles d'immunothérapie personnalisés selon l'âge et les phénotypes allergiques.

Les résultats récents démontrent l'efficacité de la SLIT pour traiter conjointement rhinite allergique et asthme, avec des bénéfices préventifs documentés chez l'enfant et une efficacité maintenue chez les adultes âgés. L'immunothérapie montre des effets modificateurs de la maladie au-delà du contrôle symptomatique, particulièrement pour l'asthme allergique non contrôlé par les thérapies conventionnelles.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrée "united airways" considérant rhinite et asthme comme un continuum pathologique, et sa perspective life-course examinant l'immunothérapie depuis l'enfance jusqu'au vieillissement actif. L'accent mis sur l'identification des gaps cliniques et le développement de protocoles personnalisés selon les phénotypes d'atopie/polysensibilisation marque une évolution vers une médecine allergologique de précision, dépassant l'approche symptomatique traditionnelle.

Front 5 — 2 articles

>Surveillance clinique de l'asthme pédiatrique

Ce front de recherche se caractérise par des approches méthodologiques centrées sur l'évaluation multidimensionnelle du contrôle asthmatique chez l'enfant, intégrant symptômes, fonction pulmonaire, hyperréactivité bronchique et inflammation. Les chercheurs adoptent une perspective holistique combinant mesures objectives et facteurs environnementaux/comportementaux.

Les résultats récents soulignent l'importance critique du monitoring continu pour optimiser le contrôle clinique et réduire les risques futurs. Les études révèlent que la surveillance efficace doit dépasser les seuls paramètres physiologiques pour inclure l'observance thérapeutique, la technique d'inhalation, l'exposition persistante aux allergènes/irritants, et la gestion des comorbidités. Cette approche intégrée permet d'identifier les phénotypes d'asthme sévère et les patterns de polysensibilisation.

Ce front se distingue par son focus spécifiquement pédiatrique et son emphasis sur les aspects pratiques de la surveillance clinique plutôt que sur les mécanismes physiopathologiques. Il traduit une évolution vers une médecine personnalisée tenant compte des spécificités développementales de l'enfant et des défis pratiques de la prise en charge au long cours de cette maladie chronique des voies aériennes unies.

AXE 3 — GUIDELINES ARIA & MÉDECINE DE PRÉCISION

72 articles · 7 fronts · 771 connexions

Front 1 — 22 articles

>Médecine de précision dans la rhinite allergique

Ce front de recherche développe des approches méthodologiques centrées sur la standardisation et la personnalisation. Les chercheurs privilégient les essais contrôlés randomisés standardisés pour l'immunothérapie allergénique, le développement de biomarqueurs digitaux centrés sur le patient, et l'implémentation de parcours de soins basés sur les preuves. L'approche ARIA-EAACI domine avec ses outils numériques de stratification des patients.

Les résultats récents révèlent l'émergence de biomarqueurs digitaux validés pour le diagnostic et le suivi thérapeutique, remplaçant progressivement les biomarqueurs biologiques traditionnels difficilement utilisables en soins primaires. Les algorithmes de traitement intègrent désormais des données en temps réel via des technologies mobiles pour optimiser l'immunothérapie allergénique. La standardisation des challenges nasaux allergéniques permet une meilleure reproductibilité diagnostique.

Ce front se distingue par sa transition d'une approche empirique vers une médecine de précision digitalisée. L'intégration des technologies mobiles dans la stratification des patients et la cessation de traitement représente une rupture méthodologique. L'accent mis sur les parcours de soins intégrés pour la multimorbidité rhinite-asthme constitue également une spécificité de ce champ de recherche émergent.

Front 2 — 20 articles

>Médecine de précision rhinosinusite chronique et rhinite

Ce front de recherche se concentre sur les approches méthodologiques intégrant les biomarqueurs inflammatoires, particulièrement l'endotypage basé sur l'éosinophilie, avec des algorithmes de traitement personnalisés. Les études combinent analyses histopathologiques, évaluation de marqueurs moléculaires (IL-4, IL-13) et développement d'outils numériques pour le phénotypage des patients.

Les résultats récents révèlent l'efficacité durable du dupilumab dans la rhinosinusite chronique avec polypose nasale (CRSwNP), avec des bénéfices thérapeutiques établis dès 24 semaines et maintenus sur 2 ans. L'endotypage éosinophilique émerge comme approche supérieure au phénotypage traditionnel, permettant une stratification thérapeutique plus précise. Les parcours de soins intégrés ARIA-EPOS-EUFOREA démontrent une amélioration significative de la prise en charge.

Ce front se distingue par sa transition d'une approche "one-size-fits-all" vers une médecine personnalisée basée sur les endotypes inflammatoires. L'intégration multidisciplinaire (allergologie, ORL, pneumologie) et l'utilisation d'outils numériques pour l'implémentation en pratique clinique marquent une rupture avec les guidelines traditionnelles, ouvrant la voie à une médecine rhinologique de précision.

Front 3 — 8 articles

>Biomarqueurs pour la Médecine de Précision Allergologique

Ce front de recherche est dominé par des approches multi-omiques (génomique, protéomique, métabolomique) et des études de phénotypage/endotypage pour stratifier les maladies allergiques. Les méthodologies privilégient l'identification de signatures moléculaires complexes et l'intégration de données biologiques multi-niveaux pour développer des algorithmes de traitement personnalisés.

Les résultats récents établissent des panels de biomarqueurs pour prédire les réponses thérapeutiques, notamment aux biothérapies, et caractérisent les endotypes de rhinite allergique et d'asthme. L'accent est mis sur les biomarqueurs de type 2 (IL-4, IL-5, IL-13, IgE spécifiques) mais s'étend aux voies non-Th2. Les technologies omiques révèlent de nouveaux mécanismes physiopathologiques et cibles thérapeutiques.

Ce qui distingue ce front est sa transition d'une approche "one-size-fits-all" vers une médecine de précision basée sur des signatures biomoléculaires. L'intégration des données real-world evidence avec les biomarqueurs pour valider les algorithmes thérapeutiques en pratique clinique représente une innovation majeure, particulièrement renforcée par les défis organisationnels de la pandémie COVID-19 qui ont accéléré l'implémentation de nouvelles stratégies diagnostiques.

Front 4 — 6 articles

>Médecine de Précision en Allergologie Moléculaire

Ce front de recherche se caractérise par l'intégration de diagnostics moléculaires sophistiqués et d'approches de médecine personnalisée. Les méthodologies dominantes incluent le diagnostic par composants résolus (CRD) utilisant des micro-puces d'allergènes, le profilage de sensibilisation IgE spécifique, et l'identification de biomarqueurs pour stratifier les patients selon leurs endotypes et phénotypes allergiques.

Les résultats récents révèlent que l'analyse moléculaire des structures allergéniques permet une meilleure compréhension des patterns de sensibilisation individuels, facilitant les décisions d'immunothérapie spécifique. L'approche PAMD@ (Precision Allergy Molecular Diagnostics) établit de nouveaux standards diagnostiques, particulièrement efficaces pour l'allergie au venin d'hyménoptères et l'asthme allergique adulte.

Ce front se distingue par son passage d'une allergologie symptomatique vers une médecine de précision basée sur des signatures moléculaires individuelles. L'innovation majeure réside dans la capacité à prédire la réponse thérapeutique et personnaliser les traitements (immunothérapie allergénique, thérapies biologiques) selon le profil moléculaire de chaque patient, transformant ainsi la prise en charge des allergies en une approche véritablement personnalisée et prédictive.

Front 5 — 5 articles

>Optimisation Clinique Asthme Non-Contrôlé Pratique Réelle

Ce front de recherche mobilise principalement des approches de synthèse clinique (revues systématiques, analyses d'experts) et d'évaluation des pratiques réelles pour identifier les écarts entre recommandations théoriques et implémentation clinique. Les méthodologies incluent l'analyse des barrières thérapeutiques, l'évaluation des phénotypes spécifiques (petites voies aériennes, interactions pathogènes-traitements) et la co-crédation de connaissances entre cliniciens.

Les résultats récents soulignent que malgré l'efficacité thérapeutique démontrée des traitements inhalés, l'asthme non-contrôlé reste un problème majeur avec un fardeau sociétal considérable. Les recherches identifient des lacunes critiques : sous-diagnostic des atteintes des petites voies aériennes, interactions complexes pathogènes-réponse thérapeutique chez l'enfant, et besoin de tests diagnostiques rapides au point de soins.

Ce front se distingue par son approche pragmatique centrée sur la traduction clinique plutôt que sur la découverte fondamentale. Il privilégie l'identification des "zones grises" de la prise en charge et propose des solutions concrètes pour améliorer l'application des recommandations, créant un pont entre preuves scientifiques et pratique quotidienne des professionnels de santé.

Front 6 — 3 articles

>Télémédecine et Thérapies Numériques en Allergologie

Ce front de recherche adopte principalement des approches de développement technologique et d'implémentation clinique, combinant la télésurveillance des patients allergiques avec l'intégration de biomarqueurs numériques. Les méthodologies se concentrent sur l'évaluation de plateformes de télémédecine, l'analyse de données de santé connectées, et l'étude des parcours de soins à distance pour les maladies respiratoires allergiques.

Les résultats récents montrent que les applications de télésurveillance peuvent efficacement pallier les disparités géographiques et les pénuries de spécialistes en allergologie, touchant plus de 500 millions de personnes globalement. Les thérapies numériques émergent comme des outils prometteurs pour la recherche clinique, le développement de biomarqueurs numériques, et la création d'environnements hypoallergéniques personnalisés.

Ce front se distingue par son approche pragmatique de l'implémentation des ARIA guidelines dans un contexte numérique, répondant aux contraintes géographiques et pandémiques. Il transcende la simple digitalisation pour proposer des "jumeaux numériques" et des environnements thérapeutiques adaptatifs, marquant une évolution vers une médecine de précision digitalisée en allergologie respiratoire.

Front 7 — 2 articles

>Avancées Cliniques Allergologie EAACI Guidelines

Ce front de recherche s'appuie sur une approche méthodologique de synthèse bibliographique systématique des publications dans les trois journaux de l'EAACI (Allergy, Pediatric Allergy and Immunology, Clinical and Translational Allergy). La méthodologie consiste en une revue annuelle des développements les plus significatifs, permettant d'identifier les tendances émergentes et les innovations thérapeutiques.

Les résultats récents mettent l'accent sur l'évolution des guidelines ARIA vers une approche de médecine de précision, intégrant des biomarqueurs pour personnaliser les algorithmes de traitement de la rhinite allergique. L'accent est mis sur l'implémentation d'evidence real-world pour améliorer la prise en charge clinique, avec une attention particulière portée à la prévention des maladies allergiques et asthmatiques.

Ce qui distingue ce front est sa fonction de veille scientifique institutionnelle, offrant une perspective panoramique et actualisée des avancées en allergologie. Cette approche permet de tracer l'évolution des paradigmes thérapeutiques, de la médecine standardisée vers des approches personnalisées basées sur des biomarqueurs, tout en maintenant un focus sur la translation clinique et l'implémentation pratique des innovations scientifiques.

UMAN [iA]

HAL BIBLIO · Analyse bibliométrique par intelligence artificielle
OpenAlex · SPECTER · Leiden · Louvain · Claude Opus 4.6
uman-ia.fr/hal/biblio/

"Open the pod bay doors, HAL."

— *Dave Bowman, 2001 : L'Odyssée de l'espace*