



Facteurs environnementaux favorisant le développement d'un asthme

Bénédicte Leynaert, Nicole Le Moual, Catherine Neukirch, Valérie Siroux, Raphaëlle Varraso

► To cite this version:

Bénédicte Leynaert, Nicole Le Moual, Catherine Neukirch, Valérie Siroux, Raphaëlle Varraso. Facteurs environnementaux favorisant le développement d'un asthme. La Presse Médicale, 2019, 48 (3), pp.262-273. 10.1016/j.lpm.2019.02.022 . inserm-03156636

HAL Id: inserm-03156636

<https://inserm.hal.science/inserm-03156636>

Submitted on 2 Mar 2021

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

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

Facteurs environnementaux favorisant le développement d'un asthme

Bénédicte Leynaert 1,2, Nicole Le Moual, 3,4, Catherine Neukirch, 1,2,5,6, Valérie Siroux,7, Raphaëlle Varraso 3,4

1. UMR 1152 Physiopathologie et épidémiologie des maladies respiratoires - Equipe Epidémiologie, INSERM, Paris, France
2. UMR 1152, Université Paris Diderot, Paris, France
3. INSERM U1168, VIMA (Aging and chronic diseases. Epidemiological and public health approaches), Villejuif, France
4. UVSQ, UMR-S 1168, Université Versailles St-Quentin-en-Yvelines, France
5. Service de Pneumologie A, Hôpital Bichat, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France;
6. DHU FIRE
7. Equipe Epidémiologie environnement appliquée à la reproduction et la santé respiratoire, Inserm, CNRS, Université Grenoble Alpes, Institute for Advanced Biosciences (IAB), Centre de Recherche Inserm U1209, Grenoble, France.

Correspondance:

Bénédicte Leynaert

Inserm - UMR1152 -

Faculté de Médecine site Bichat

16 Rue Henri Huchard

75890 PARIS cedex 18

FRANCE

Tel: 33 (0+)1 57 27 75 68

Fax: 33 (0+)1 57 27 75 51

benedicte.leynaert@inserm.fr

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

Nombre de signes :33 369

Points essentiels / Résumé

- La prévalence de l'asthme a augmenté de façon très marquée depuis le début des années 1970, et seules des modifications de l'exposition à certains facteurs d'environnement, indissociables des modifications du mode de vie, peuvent expliquer une augmentation aussi rapide
- L'exposition aux allergènes est un facteur de risque de sensibilisation allergique, et la sensibilisation allergique un facteur de risque de l'asthme allergique. Toutefois, en dehors de l'exposition aux moisissures vis-à-vis de l'asthme de l'enfant, il est difficile d'établir des liens de causalité entre l'exposition aux différents allergènes et le développement de l'asthme.
- Un nouveau défi pour la recherche est d'analyser la multitude de données issues de la caractérisation métagénomique du microbiome environnemental et humain, pour comprendre le rôle des interactions entre virus, bactéries et allergènes dans le développement de l'asthme.
- Il est admis que l'exposition prénatale et postnatale à la pollution de l'air et au tabagisme de la mère augmentent le risque de développer un asthme chez l'enfant. Chez l'adulte, les données sont plus rares et les résultats restent controversés quant au rôle de ces expositions sur l'incidence de l'asthme.
- Des recherches doivent être développées sur le rôle de l'exposition aux phénols, phtalates et composés perfluorés, largement répandus dans notre environnement, et qui pourraient être associés à l'asthme, notamment chez l'enfant.
- L'utilisation fréquente des produits de nettoyage pour le ménage à domicile, notamment sous forme de sprays ; - pratique très répandue dans la population - est un facteur de risque du développement de l'asthme de l'adulte, et peut être aussi pour l'asthme de l'enfant exposé à domicile. Les substances chimiques en cause restent mal connues.
- L'asthme professionnel est un phénotype spécifique majeur de l'asthme de l'adulte. L'exposition professionnelle aux produits de nettoyage pourrait être impliquée.
- Des relations ont été montrées entre l'alimentation pendant la grossesse ou dans l'enfance et le risque de développer un asthme chez l'enfant, mais les données chez l'adulte sont insuffisantes. Au-delà des facteurs génétiques, la composition corporelle est influencée par les choix alimentaires et par le niveau d'activité physique. Des recherches doivent être développées pour clarifier le rôle des interrelations complexes entre ces facteurs nutritionnels dans le développement de l'asthme.

- Le nouveau défi pour la recherche est de décrypter, par une approche holistique, le rôle de l'ensemble des facteurs d'environnement auxquels l'individu est exposé depuis sa conception (« exposome ») dans le développement de l'asthme.

English title : Environmental risk factors for asthma development

Key points / Summary

- The prevalence of asthma has increased rapidly since the early 1970s, and only changes in exposure to environmental factors; which go together with changes in lifestyle, are likely to explain such a rapid increase.
- Exposure to allergens is a risk factor for allergic sensitization, and allergic sensitization is a risk factor for allergic asthma. However, apart from indoor mold exposure as a risk factor for childhood asthma, there is insufficient evidence to conclude that the associations between allergen exposure and asthma development are causal.
- A new challenge for research is to analyze the huge amount of data derived from the metagenomic characterization of the environmental and human microbiome, to understand the role of interactions between viruses, bacteria and allergens in the development of asthma.
- It is recognized that prenatal and postnatal exposure to air pollution and maternal smoking increase the risk of developing asthma in children. In adults, the data are scarce and the results remain controversial as regards these exposures and asthma incidence.
- Further research is needed to appraise the effect of exposure to phenols, phthalates and perfluorinated compounds, which are widespread in the environment and may be associated with asthma, especially in children.
- Frequent use of chemicals for home cleaning especially in the form of sprays - which is a common practice at the population level - is a risk factor for the development of adult asthma. The domestic use of cleaning products might also be a risk factor for asthma in children exposed at home. The chemicals involved in these relationships are still to be identified.
- Occupational asthma is a major phenotype of adult asthma. A significant part of these asthma cases might relate to occupational exposure to cleaning products.
- While there is evidence of associations between diet during pregnancy or during childhood and the risk of developing asthma in children, the data in adults are

insufficient. Beyond genetic factors, body composition is influenced by dietary choices and physical activity. Further research is needed to clarify the complex interplay between these nutritional factors and asthma development.

- The new challenge for research is to decipher the role of all the environmental factors to which the individual is exposed since conception ("exposome") in the development of asthma, using a holistic approach.

Facteurs environnementaux favorisant le développement d'un asthme

Bénédicte Leynaert 1,2 , Nicole Le Moual, 3,4, Catherine Neukirch, 1,2,5 Valérie Siroux,6,7 Raphaëlle Varraso 3,4

Introduction

Bien que l'asthme ait une composante génétique indéniable, la part des facteurs environnementaux dans le développement de l'asthme est primordiale, comme l'indique l'augmentation rapide de la prévalence observée dans de nombreux pays au cours des dernières décennies. Cette augmentation semble avoir atteint un plateau dans certaines régions (là où la prévalence est très élevée), mais en France, les dernières estimations indiquent toujours une tendance à l'augmentation (1).

Dans sa revue « The allergy epidemics: 1870-2010 », Platts-Mills reprend l'historique de l'exposition à différents facteurs qui ont été proposés pour expliquer l'augmentation de la prévalence de l'asthme : allergènes (acariens, chat et chien, blattes) ; pratique médicale (augmentation du nombre d'immunisations par vaccination, utilisation accrue des antibiotiques, remplacement de l'aspirine par le paracétamol) ; conditions d'hygiène et taille de la fratrie (2). L'auteur montre qu'il est difficile d'établir des liens entre l'évolution de chacun de ces facteurs « d'exposition », et les courbes de prévalence de l'asthme. En fait, il est aujourd'hui difficile d'énoncer clairement les facteurs principalement responsables de l'augmentation de l'asthme, car l'évolution de l'exposition aux facteurs d'environnement ne peut être dissociée de l'évolution des modes de vie et comportements (alimentation, sédentarité, ...), et tous ces facteurs interagissent. Platts-Mills souligne par exemple le temps passé « en position assise » à l'intérieur des logements, comme l'un des facteurs lié au mode de vie qui pourrait avoir un rôle important dans l'augmentation de la prévalence.

Cet article propose une mise au point sur des facteurs environnementaux pour lesquels l'avancée des recherches a récemment permis de préciser le rôle dans le développement de l'asthme, ou sur des facteurs de risque « émergents ». Il ne s'agit donc pas d'une liste exhaustive des facteurs impliqués dans le développement de l'asthme, et certaines expositions environnementales établies (e.g. infections virales précoces) ou plus liées à l'environnement émotionnel (événements stressants, stress maternel) (3, 4) ne sont pas discutées.

Encadré 1

1 Exposition aux allergènes et microorganismes –

1.1 Facteurs environnementaux allergiques favorisant le développement d'un asthme

Chez les enfants asthmatiques la prévalence de la sensibilisation allergique est importante (40-77%), et la rhinite allergique et l'eczéma sont des comorbidités fréquemment retrouvées. Le risque de développer un asthme est plus élevé en cas de sensibilisation précoce à des allergènes multiples, et pour un même allergène (par exemple acariens ou pollens de graminées) en cas de sensibilisation à un profil complet d'allergènes moléculaires (5, 6). Chez l'adulte, la part des asthmes « attribuables » à l'atopie (qui seraient évités si l'atopie disparaissait) a été estimée à 21% dans une vaste cohorte européenne (7). La rhinite allergique, mais aussi la rhinite non-allergique, sont des facteurs de risque de développement de l'asthme chez l'enfant et l'adulte (8).

-les acariens domestiques sont les pneumallergènes les plus prévalents de l'environnement intérieur, proliférant particulièrement à l'automne. Les symptômes surviennent dans la chambre à coucher, lors des activités de ménage, et sont améliorés en altitude. L'inhalation d'acariens active le système immunitaire inné et adaptatif, et l'exposition aux acariens est un facteur de risque de sensibilisation avec une relation dose-dépendante, et de développement de l'asthme et de la rhinite. Cependant, le passage de la sensibilisation aux symptômes cliniques reste incomplètement compris (9). La sensibilisation peut affecter jusqu'à 50 % des asthmatiques, et elle progresse chez l'enfant avec le temps (5), et chez le jeune adulte (10).

-Les animaux domestiques sont présents dans la moitié des foyers français. L'allergène majeur du chat dont la sécrétion est sous influence hormonale, est un pneumallergène de l'environnement intérieur important après les acariens, et reste longtemps dans l'atmosphère même en l'absence de l'animal. La sensibilisation s'observe même avec une exposition faible aux phanères de chat.

Le rôle de la présence d'un animal domestique sur le développement de la sensibilisation et de l'asthme durant la petite enfance est controversé. Une analyse de 11 études de cohortes Européennes prospectives ne semble pas montrer d'augmentation ou de réduction du risque de rhinite allergique ou d'asthme à l'âge de 6 à 12 ans chez les enfants ayant eu un animal domestique durant leurs 2 premières années (11, 12).

-L'allergie aux pollens de graminées est la cause la plus fréquente de pollinose en Europe (13). Les symptômes sont classiquement une rhino-conjonctivite en saison de pollens, mais des exacerbations d'asthme peuvent s'observer, en particulier chez les enfants sensibilisés aux pollens, exposés, et infectés par un rhinovirus. La prévalence de la sensibilisation continue actuellement d'augmenter pour les allergènes de graminées et de bouleau (10). Le réchauffement climatique semble avoir un

1 impact, avec des saisons polliniques plus précoces, des quantités de pollens émises plus importantes,
2 et une augmentation de la fréquence des orages, qui entraînent un choc osmotique des grains de
3 pollens libérant des aérosols ultra-fins, responsables d'exacerbations d'asthme chez les adultes et les
4 enfants. L'urbanisation et la pollution atmosphérique pourraient également avoir un impact (14).
5
6

7 - les moisissures. Avant tout considérées pour leurs propriétés allergéniques, les moisissures ou leurs
8 dérivés métaboliques pourraient également avoir des propriétés pro-inflammatoires non-allergiques
9 (irritantes) pertinentes dans l'asthme.
10
11

12 En France, 15 à 20 % des logements présentent des moisissures visibles. D'après une revue
13 systématique de la littérature, il est possible de conclure au rôle causal de l'exposition aux
14 moisissures à l'intérieur des logements dans le développement de l'asthme chez l'enfant. Chez
15 l'adulte, l'exposition aux moisissures sur le lieu de travail est associée à une augmentation du risque
16 d'asthme, mais on manque de données longitudinales pour conclure à une relation de causalité dans
17 la population générale (15). La concentration en moisissures en suspension à l'intérieur des
18 logements varie selon la présence de moisissures dans l'air extérieur, mais également selon les
19 caractéristiques de l'habitat et du mode de vie de ses habitants. L'effet de l'exposition aux
20 moisissures sur l'asthme dépend des co-expositions et interactions entre les moisissures et les
21 nombreux autres microorganismes présents dans le logement. Par exemple, il semblerait qu'une plus
22 grande diversité fongique puisse avoir un effet protecteur vis-à-vis du développement de l'asthme.
23
24

25 Cependant, du point de vue pratique de gestion de l'habitat, le problème des moisissures est simple :
26 il faut les éviter. Il est à ce jour impossible de définir un seuil sanitaire en dessous duquel aucun effet
27 sur la santé n'est attendu pour la population générale. Cependant, des seuils relatifs à la taille des
28 surfaces moisies dans le logement ou des concentrations de certaines moisissures dans l'air intérieur,
29 viennent d'être établis pour identifier les « logements présentant un risque sanitaire » pour les
30 populations à risque de développer de l'asthme (16).
31
32

33 Comme pour les pollens, l'augmentation de la fréquence des orages pourrait favoriser le
34 fractionnement des spores de moisissures en particules plus fines. Cependant, le rôle des moisissures
35 de l'air ambiant vis-à-vis de l'asthme reste peu étudié.
36
37

38 1.2 De l'Hypothèse Hygiéniste au Microbiome

39 Une revue récente reprend l'évolution des hypothèses sur le rôle de l'exposition microbienne dans le
40 développement de l'asthme (17). Initialement proposée vers la fin des années 1980 pour expliquer
41 les relations inverses entre la taille de la fratrie et le risque de sensibilisation allergique et d'asthme,
42 l'hypothèse « hygiéniste » d'un effet protecteur des stimulations microbiennes a été soutenue par de
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 nombreuses publications montrant que l'exposition précoce aux animaux de ferme était associée à
2 un moindre risque d'asthme chez l'enfant. Chez l'adulte, les relations entre la vie à la ferme et
3 l'asthme étaient moins claires, ce qui pourrait s'expliquer par la part de l'asthme non-allergique chez
4 l'adulte, et par les autres facteurs environnementaux auxquels l'adulte est exposé. Par ailleurs, l'effet
5 protecteur ou délétère de l'exposition varie selon la fenêtre d'exposition, la toute petite enfance et
6 l'exposition in-utero ayant un rôle déterminant dans l'orientation du système immunitaire. Ainsi, des
7 niveaux plus élevés d'endotoxines dans la poussière de maison ont été associés à un moindre risque
8 de sensibilisation chez l'enfant, mais à un risque plus élevé chez l'adulte.

9 D'autres études, notamment des études montrant une prévalence encore plus basse de l'allergie
10 dans des communautés Amish aux Etats-Unis, ont mis en évidence l'implication d'autres facteurs liés
11 au mode de vie. Un moindre niveau d'hygiène (lavage des mains ou des tétines pour enfant) ou
12 l'utilisation de produits alimentaires non stérilisés ont été associés à un risque plus bas d'allergie,
13 soulignant l'importance de l'exposition microbienne orale. Des relations ont également été montrées
14 avec le type d'accouchement (par césarienne ou par voies naturelles). Cependant, l'hypothèse d'un
15 effet globalement protecteur des stimulations microbiennes dans l'enfance était contredite par la
16 fréquence élevée de l'asthme dans certaines populations défavorisées.

17 Plus récemment, l'utilisation de nouvelles méthodes de métagénomiques a permis de mieux
18 caractériser les communautés de microbes auxquels l'homme est exposé. Des recherches ont alors
19 été initiées pour d'une part étudier les déterminants du microbiome environnemental (par exemple,
20 sur l'effet de la présence de chien dans la maison, ou de la proximité d'espaces verts autour du
21 logement), et d'autre part le rôle du microbiome environnemental dans le développement de
22 l'asthme (14, 18). Parallèlement, des recherches ont été menées sur le microbiome humain
23 (microbiote intestinal, ou nasal par exemple). Le microbiome humain est largement influencé par
24 l'environnement aux sens large : exposition aux micro-organismes dans la poussière ou dans l'air,
25 mais aussi alimentation, prise d'antibiotiques, type d'accouchement, ... Chez l'homme, les
26 perturbations de l'équilibre entre les différentes communautés microbiennes (« dysbiose ») peuvent
27 affecter le système de défense immunitaire. Des études longitudinales ont montré que la
28 composition et la diversité de la flore intestinale dans les premiers mois de la vie étaient associées au
29 risque de développer un asthme ultérieurement (19). Des études plus récentes ont porté sur le
30 microbiote nasal, et ont montré que des altérations du microbiote nasal (plus pauvre diversité et
31 colonisation par certains gènes ; e.g. Moraxella) étaient associés à l'asthme ou au risque
32 d'exacerbations, tandis que la présence d'autres gènes (e.g. Lactobacillus) avait un effet protecteur
33 (20, 21). Ainsi, les séquelles pulmonaires des infections virales pourraient dépendre de la
34 composition du microbiote nasopharyngé.

Le nouveau défi pour la recherche est maintenant d'utiliser la multitude de données issues de la caractérisation taxonomique du microbiome, pour comprendre le rôle des interactions entre virus, bactéries et allergènes dans le développement de l'asthme – et peut-être au final, aboutir à des stratégies de prévention basées sur la modulation du microbiome. Notons qu'à ce jour, les résultats des essais randomisés (par exemple par une supplémentation en probiotiques) vis-à-vis du risque de développement de l'asthme, sont plutôt décevants (17,19).

2 Pollution de l'air

Dans les pays développés, les polluants majeurs émis dans l'atmosphère sont le dioxyde de soufre (SO₂), les oxydes d'azote (NO_x dont le dioxyde d'azote ; NO₂) et les particules en suspension (PM). Les activités humaines, notamment la production d'énergie, les activités industrielles, les transports et l'agriculture sont les principales sources de ces polluants atmosphériques. Bien que les concentrations d'un certain nombre des polluants aient diminué au cours des dernières années, en 2015 un-quart des Européens résidant dans des zones urbaines étaient exposés à des concentrations supérieures aux normes de qualité de l'air fixées par l'Europe et les niveaux actuels continuent d'affecter la santé des populations.

De nombreuses études épidémiologiques ont examiné les **effets aigus de la pollution de l'air** sur l'asthme en étudiant l'association entre les variations journalières de la qualité de l'air et la fréquence d'évènements caractéristiques d'une exacerbation d'asthme (recours aux soins, hospitalisation...) ou les changements de marqueurs fonctionnels respiratoires. Il est désormais admis que des niveaux élevés de pollution de l'air sont un facteur de risque d'exacerbation de l'asthme, chez l'enfant comme chez l'adulte (22). Il est plus difficile d'évaluer les **conséquences à long terme d'une exposition répétée à la pollution de l'air**, notamment à cause des challenges méthodologiques pour caractériser l'exposition chronique à la pollution. Néanmoins, le développement de modèles d'exposition et leur amélioration en termes de résolution spatio-temporelle ont permis d'affiner l'estimation des expositions au lieu de résidence de chaque participant des cohortes. Ainsi, la littérature de ces dernières années converge pour indiquer que la pollution de l'air augmente le risque de développer un asthme chez l'enfant. Deux revues de la littérature récentes suivies de méta-analyses, l'une portant sur l'exposition prénatale et rassemblant 18 études (23) et l'autre portant sur 41 études ciblant l'exposition postnatale (24), ont montré un risque augmenté d'incidence de l'asthme associé à l'exposition à différents polluants : NO₂ et PM₁₀ pour les **expositions prénatales**, « *black carbon* » (la suie), NO₂, PM_{2,5} et PM₁₀ pour les **expositions**

postnatales. Chez l'adulte, les données sont plus rares et les résultats restent controversés quant au rôle de la pollution de l'air sur l'incidence de l'asthme (25, 26).

La susceptibilité à la pollution de l'air est vraisemblablement variable d'un individu à l'autre, selon les gènes et les caractéristiques de l'individu, mais à ce jour nos connaissances sur les facteurs de susceptibilité sont limitées (3, 27). Une étude récente, basée sur le registre de naissances de la province d'Ontario au Canada, suggère par exemple que les enfants de mère asthmatiques, exposés au tabac pendant la grossesse ou de sexe masculin seraient plus à risque de développer un asthme en lien avec l'exposition prénatale à la pollution de l'air (27).

3 Produits chimiques de l'environnement intérieur

Les polluants chimiques de l'air intérieur proviennent de la pollution atmosphérique ou sont émis par des sources internes (tabagisme, utilisation des cuisinières au gaz, Composés Organiques Volatiles provenant des matériaux, peintures, produits d'entretiens, ...).

La pollution de l'air intérieur liée à la combustion de matériaux solides (bois, charbon) pour le chauffage, pourrait avoir un effet mais son rôle dans l'asthme n'a pas été démontré (28). Des études ont montré que l'augmentation du NO₂ lié à l'utilisation d'une cuisinière au gaz (29), ou les niveaux de NO₂ à l'intérieur des classes, étaient associés à la prise de traitement antiasthmatique ou à l'obstruction bronchique (30). Cependant, le rôle du NO₂ intérieur dans l'incidence de sifflements ou le développement de l'asthme n'a pas été démontré (4).

L'exposition au tabagisme passif pendant l'enfance ou au tabagisme de la mère pendant la grossesse, représente un facteur de risque avéré pour le développement de l'asthme (4). Le rôle du tabagisme actif dans le développement de l'asthme de l'adulte est moins clair (7, 31). Ces dernières années, s'est posée de plus la question des effets de l'exposition aux aérosols des cigarettes électroniques (32, 33). Des modèles murins indiquent des altérations de l'épithélium bronchique et de la sécrétion de mucus (30) et une étude a montré que l'exposition passive à la cigarette électronique était associée à une augmentation des exacerbations d'asthme (34), mais on manque de données sur les effets à long terme de cette exposition.

3.1 Le rôle émergent des perturbateurs endocriniens

La prévalence de l'asthme a augmenté depuis les années 1970, une période qui coïncide avec une utilisation accrue de nombreux produits chimiques fabriqués par l'homme, y compris les phénols, les phtalates, et les composés perfluorés, des familles de composés chimiques largement répandus dans

notre environnement. Utilisés dans de nombreux matériaux plastiques (revêtement de sols, emballages alimentaires), les phtalates sont aussi présents dans des produits du quotidien tels que les cosmétiques, les parfums mais aussi en tant qu'excipients pour certains médicaments. Les phénols sont retrouvés dans les emballages alimentaires (bisphénol A jusqu'à récemment en France), les produits cosmétiques (parabènes) et les crèmes solaires (benzophénone-3). D'autres phénols, précurseurs des dichlorophénols, sont des intermédiaires dans la production d'insecticides et de désodorisants. Les composés perfluorés (PFC) sont synthétisés depuis plus de 50 ans et sont utilisés dans de nombreux produits industriels et de consommation en tant qu'agents antitaches ou imperméabilisant dans les tapis et les vêtements ou dans les ustensiles de cuisine en tant que revêtements antiadhésifs. En raison de la diversité des utilisations de ces composés, la population générale est largement exposée à travers différentes voies d'exposition (ingestion, inhalation et absorption cutanée). La littérature toxicologique suggère que ces polluants chimiques pourraient affecter le système endocrinien et les fœtus et les nouveau-nés pourraient être particulièrement vulnérables. Certains composés sont soupçonnés de favoriser l'apparition de symptômes respiratoires et l'asthme chez les enfants, via leurs effets immunomodulateurs et pro-inflammatoires.

A ce jour un nombre limité d'études épidémiologiques ont porté sur les effets des expositions prénatales ou post-natales à ces composés sur la santé respiratoire des enfants, et bien que ces études rapportent souvent des associations statistiquement significatives, les composés identifiés varient souvent d'une étude à l'autre comme le souligne une récente revue de la littérature sur les composés perfluorés (35). Une étude sur une cohorte française (EDEN) a estimé l'association entre l'exposition prénatale à 9 phénols et 11 métabolites de phtalates et différents paramètres de santé respiratoire chez des garçons à 5 ans et suggère qu'une exposition augmentée à l'Ethyl-paraben, au bisphenol A, au 2,5-dichlorophenol, et à un métabolite du di-isodecyl phthalate (DIDP) altère la santé respiratoire des enfants (36). Une étude américaine récente conforte le rôle de l'exposition au Bisphénol A et au 2,5-dichlorophenol sur l'incidence de l'asthme, en particulier chez les garçons (37).

Les études antérieures qui ont porté sur l'association entre les expositions précoces aux phénols et phtalates et la santé respiratoire, ont caractérisé l'exposition à partir d'un nombre limité d'échantillons urinaires par sujet. Cette approche ne permet pas d'estimer correctement l'exposition moyenne sur une fenêtre de temps de plusieurs mois, compte tenu de la forte variabilité temporelle des concentrations urinaires de certains de ces composés, notamment le Bisphénol A (38). Ces erreurs induisent vraisemblablement une sous-estimation des associations estimées. La recherche sur le rôle de ces composés dans le développement de l'asthme doit se poursuivre en se basant sur

de nouveaux protocoles incluant plusieurs échantillons urinaires, afin de mieux caractériser l'exposition.

3.2 Exposition aux produits de nettoyage à domicile et asthme

Parmi les polluants de l'air intérieur de nature chimique, les produits de nettoyage sont suspectés pour leur rôle néfaste sur la santé respiratoire. En France, plus de 70% des femmes, quel que soit leur âge, font chaque semaine le ménage à domicile en utilisant de nombreux produits de nettoyage. Cette exposition pourrait représenter un important problème de santé publique chez les femmes, comme chez les enfants potentiellement exposés de façon passive à ces produits à l'intérieur des logements, notamment dans la petite enfance.

Dans une revue de littérature conduite en 2016, nous avons identifié, **chez les adultes**, six études épidémiologiques qui ont montré qu'une utilisation fréquente de produits de nettoyage sous forme de sprays à domicile était associée à l'apparition de l'asthme, son mauvais contrôle ou à une inflammation des voies respiratoires, et que l'utilisation d'eau de javel était associée à l'asthme non-allergique (39). D'après les résultats de l'European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), la part des asthmes de l'adulte attribuables à l'utilisation de sprays à domicile serait autour de 15%. Depuis notre revue, une nouvelle étude conduite en Allemagne a montré que l'usage fréquent de désinfectants à domicile était associé à l'incidence de l'asthme (OR=2,8 [1,1- 6,8]), et une association similaire (mais non significative) était observée pour un usage fréquent de sprays (2,8 [0,8-9,2]) (40).

Chez les enfants (0 à 12 ans), nous avons identifié sept études qui ont montré qu'une utilisation fréquente de produits chimiques à domicile par la mère durant la grossesse ou la petite enfance, était associée à l'apparition de sifflements, à des sifflements persistants dans la petite enfance ou à une inflammation des voies respiratoires (39). Chez l'enfant de moins de 6 ans, le diagnostic de l'asthme repose généralement sur la répétition des épisodes de sifflements et de toux. L'utilisation de sprays par la mère durant l'enfance ou durant le troisième trimestre de grossesse était associée à des sifflements dans la petite enfance dans deux études en France et en Espagne.

Les produits de nettoyage et les désinfectants sont des mélanges complexes de substances chimiques aux pouvoirs irritants (eau de javel, ammoniac) ou sensibilisants (parfums) qui peuvent induire un asthme par des mécanismes mal connus. Les parfums, notamment contenus dans les sprays, sont des allergènes suspectés dans l'étiologie de l'asthme (39). Par ailleurs, des associations ont été suggérées entre certains composés organiques volatils (COV) spécifiques (aromatiques et aldéhydes) et l'asthme (41). Cependant, les études ne distinguaient pas les sources d'émission (meubles, produits d'entretien, cosmétiques ...).

Malgré le nombre croissant d'études portant sur cette thématique, les substances chimiques en cause restent mal connues, ce qui rend difficile la mise en place de mesures de prévention. Les produits de nettoyage sous forme de sprays ont envahi les grandes surfaces et leur usage a largement augmenté ces dernières années. D'autre part, le risque associé à l'utilisation concomitante de différents produits de nettoyage pourrait être particulièrement élevé, mais n'a pas été évalué à ce jour.

4 Exposition professionnelle et asthme

L'asthme professionnel est un phénotype spécifique important : 1 cas sur 6 des asthmes de l'adulte serait attribuable aux expositions professionnelles (42-44). Il s'agit actuellement de la première maladie respiratoire professionnelle dans les pays industrialisés. L'asthme au travail est une pathologie évitable et l'incidence de la maladie pourrait être diminuée par des mesures de prévention primaire.

Certaines expositions professionnelles sont reconnues depuis plus d'un demi-siècle comme facteur de risque de l'asthme (43, 44). Plusieurs centaines d'asthmogènes (agents à risque pour l'asthme) professionnels pouvant induire et/ou aggraver un asthme ont été recensés, même si 50 à 90% des cas d'asthme professionnel déclarés seraient induits par une exposition à un nombre très restreint d'agents, dont la farine, le latex, les isocyanates, les adéhydes et les sels de persulfates (42).

Plus récemment, l'exposition professionnelle aux produits de nettoyage a été considérée comme un facteur de risque pouvant induire ou aggraver un asthme (42, 45). Cependant, parmi une trentaine d'études épidémiologiques publiées sur cette thématique, très peu ont porté sur l'incidence (46). Un risque plus élevé d'asthme incident a été observé pour certains travailleurs (personnels de soins dont infirmiers, agents d'entretien ...) et pour les travailleurs exposés professionnellement aux asthmogènes connus ainsi qu'aux produits de nettoyage (46), dont le chlore et l'ammoniac. Les données françaises de surveillance du Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (rnv3p), suggèrent également une augmentation d'asthme professionnel liée à l'exposition aux composés d'ammoniums quaternaires (quats), notamment par le personnel de soins (47).

Les substances spécifiques contenues dans les produits de nettoyage impliquées dans l'asthme restent mal identifiées, notamment à cause de la difficulté d'évaluer précisément l'exposition dans les études épidémiologiques (42,43). La déclaration des sujets est la méthode la plus souvent utilisée mais elle peut être une source de biais d'estimation ou de mémoire. Pour améliorer l'estimation des

expositions, une méthode utilisant une application Smartphone et la lecture du code-barres des produits utilisés par le sujet, vient d'être mise en place. Cette méthode novatrice, simple et rapide d'utilisation par les participants, permet d'évaluer de façon précise les expositions à différentes substances (48).

5 Facteurs nutritionnels et asthme

5.1 Alimentation et asthme

La modification de l'alimentation avec notamment une diminution de la consommation des fruits et légumes et une augmentation de la consommation des plats préparés, est suspectée de jouer un rôle dans l'augmentation de la prévalence d'asthme (49). Plusieurs mécanismes ont été proposés dont ceux du stress oxydant et de l'inflammation, et plus récemment ceux de la vitamine D, de modifications épigénétiques, et d'une dysbiose du microbiote intestinal.

Ces 30 dernières années ont vu le développement de nombreuses recherches sur les relations entre l'alimentation et l'asthme. Néanmoins, les résultats de ces études n'ont toujours pas permis la mise en place de mesures de prévention efficaces, probablement en raison de la complexité de l'estimation à la fois de l'alimentation (nutriments, aliments, typologies alimentaires), des fenêtres d'exposition (alimentation de la mère pendant la grossesse, dans l'enfance, à la vie adulte), et de la caractérisation de l'asthme (prévalent, incident, ou évolution chez les patients avec de l'asthme). Le tableau 1 présente un résumé des principales associations entre l'alimentation et l'asthme en fonction de différentes fenêtres d'exposition ; l'alimentation est classée selon les principaux nutriments et aliments d'intérêts et les différentes typologies alimentaires.

De nombreuses études ont été conduites sur le rôle de **l'alimentation de la mère pendant la grossesse** en lien avec la santé respiratoire de l'enfant, et rapportent une diminution du risque de sifflements avec une alimentation riche en acides gras polyinsaturés (AGPI) oméga-3, et dans une moindre mesure, riche en vitamines E et C, et zinc. De nombreuses études ont rapporté une association négative entre la vitamine D et l'incidence des sifflements, alors que les 5 essais randomisés contrôlés (ERC) ont montré des résultats divergents, avec des effets souvent non significatifs. Par ailleurs, deux études récentes ont montré qu'une consommation élevée de sucres libres et de fructose était associée à une augmentation du risque d'asthme chez les enfants (50,51).

En ce qui concerne **l'alimentation pendant l'enfance**, la littérature épidémiologique converge pour indiquer qu'une consommation élevée de fruits et légumes, et de poissons diminue le risque de développer un asthme ou des sifflements chez les enfants ; dans une moindre mesure, des

1 alimentations de type méditerranéen et faibles en boissons sucrées semblent également associées à
2 un risque diminué.

3
4 Chez les **adultes**, un nombre beaucoup plus limité d'études épidémiologiques a porté sur les
5 relations entre l'alimentation et l'incidence de l'asthme, et les résultats restent controversés
6 probablement en raison de la caractérisation de l'asthme. En effet, les études basées sur une
7 définition binaire (asthme incident oui/non) n'ont pas mis de liens en évidence, alors que les études
8 plus récentes, basées sur une définition continue de l'asthme, ont rapporté des effets protecteurs
9 d'une alimentation saine et délétères de la consommation de charcuterie sur l'évolution des
10 symptômes respiratoires (52,53).

11 5.2 Obésité et activité physique

12 En plus d'être associé à une modification de l'alimentation, le mode de vie occidental est également
13 associé à une diminution de l'activité physique et à une augmentation de l'obésité. L'obésité est un
14 facteur de risque reconnu de l'incidence de l'asthme. L'activité physique étant un facteur
15 déclenchant des crises d'asthme, il est difficile de conclure sur l'association entre l'activité physique
16 et l'asthme dans les études transversales car les asthmatiques peuvent éviter de faire du sport; les
17 études longitudinales sont rares et rapportent des résultats divergents. Au-delà de facteurs
18 génétiques, la composition corporelle est influencée par les choix alimentaires et par le niveau
19 d'activité physique. Il existe donc des interrelations complexes entre ces facteurs nutritionnels et
20 l'asthme, qu'il est essentiel de clarifier.

21 Au total, identifier l'impact des facteurs nutritionnels dans l'asthme est un défi pour la recherche.
22 Afin de répondre au mieux à ces questions essentielles, il est indispensable de développer des
23 travaux dans de larges cohortes, avec une caractérisation précise des facteurs nutritionnels et de
24 l'asthme.

25 Encadré 2

26 Conclusion

27 En conclusion, les recherches sur le rôle de l'environnement dans le développement de l'asthme sont
28 très actives au niveau international et les recherches récentes ont permis de confirmer et préciser le
29 rôle de certains facteurs (ex : moisissures, pollution de l'air, expositions professionnelles) et
30 d'avancer de nouvelles hypothèses dans l'étiologie de l'asthme (ex : nutrition, microbiome,
31 perturbateurs endocriniens). Ces recherches montrent des relations complexes entre la susceptibilité

génétique et les facteurs environnementaux qui interagissent (interactions gènes*gènes, environnement*environnement et gènes*environnement), et dont l'effet dépend de la fenêtre d'exposition. De plus, suivant leurs combinaisons, ces expositions vont participer au développement de certaines formes d'asthme, et la forte hétérogénéité phénotypique de l'asthme ajoute à la complexité des recherches. Chaque année, de nouvelles interactions sont identifiées (30). Néanmoins, ces résultats n'ont pas permis à ce jour de mettre en place des stratégies de prévention opérantes. En effet, si des études ont montré l'efficacité de mesures ciblant l'exposition à un facteur d'environnement particulier (allergène, polluant) vis-à-vis des exacerbations d'asthme, les quelques études de prévention primaire « multifacettes » vis-à-vis du développement de l'asthme restent trop limitées et incohérentes (30, 54). Une approche plus globale, prenant en compte l'environnement social, culturel et démographique est nécessaire (54). Dans ce cadre, l'activité physique, l'alimentation, mais aussi les expériences de stress auxquelles le sujet est exposé font également partie des « facteurs d'environnement modifiables » liés au développement de l'asthme.

L'approche utilisée jusqu'à présent dans la plupart des études épidémiologiques, qui consiste à étudier chacun des facteurs environnementaux (ou famille d'exposition) indépendamment les uns des autres ne permet pas de refléter la réalité, où chacun est exposé simultanément à de nombreux facteurs, avec possiblement des effets « cocktails » pouvant renforcer l'effet nocif de certaines substances. La compréhension globale du rôle de l'environnement auquel le sujet est exposé tout au long de la vie, et même avant sa conception (via des mécanismes épigénétiques), sur le développement des maladies chroniques comme l'asthme représente un défi pour la recherche, qui nécessite une approche holistique, telle que celle reposant sur « l'exposome » (correspondant à la totalité des expositions aux facteurs d'environnementaux d'un individu depuis sa conception) qui est au cœur de plusieurs projets internationaux. Préciser le rôle de l'environnement dans le développement de l'asthme permettra de réduire le poids des maladies respiratoires chroniques dans la population (14, 55). [Encadré 3]

References

1. Delmas MC, Guignon N, Leynaert B, Moisy M, Marguet C, Fuhrman C. [Increase in asthma prevalence among young children in France]. *Rev Mal Respir*. 2017 May;34(5):525-534. doi: 10.1016/j.rmr.2016.09.002. Epub 2016 Dec 2. French. PubMed PMID: 27919604.
2. Platts-Mills TA. The allergy epidemics: 1870-2010. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jul;136(1):3-13. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.048. Review. PubMed PMID: 26145982; PubMed Central PMCID: PMC4617537.

3. Rancière F, Bougas N, Viola M, Momas I. Early Exposure to Traffic-Related Air Pollution, Respiratory Symptoms at 4 Years of Age, and Potential Effect Modification by Parental Allergy, Stressful Family Events, and Sex: A Prospective Follow-up Study of the PARIS Birth Cohort. *Environ Health Perspect.* 2017 Apr;125(4):737-745. doi: 10.1289/EHP239. Epub 2016 May 24. PubMed PMID: 27219743; PubMed Central PMCID: PMC5381976.
4. O'Connor GT, Lynch SV, Bloomberg GR, Kattan M, Wood RA, Gergen PJ, et al. Early-life home environment and risk of asthma among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1468-75.
5. Owens L, Laing IA, Zhang G, Turner S, Le Souef PN. Prevalence of allergic sensitization, hay fever, eczema, and asthma in a longitudinal birth cohort. *Journal of Asthma and Allergy* 2018; 11 : 173-180.
6. Posa D, Perna S, Resch Y, Lupinek C, Panetta V, Hofmaier S, Rohrbach A, Hatzler L, Grabenhenrich L, Tsilochristou O, Chen KW, Bauer CP, Hoffman U, Forster J, Zepp F, Schuster A, Wahn U, Keil T, Lau S, Vrtala S, Valenta R, Matricardi PM. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Feb;139(2):541-549.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.014. Epub 2016 Oct 25. PubMed PMID: 27793411.
7. Antó JM, Sunyer J, Basagaña X, Garcia-Esteban R, Cerveri I, de Marco R, Heinrich J, Janson C, Jarvis D, Kogevinas M, Kuenzli N, Leynaert B, Svanes C, Wjst M, Gislason T, Burney P. Risk factors of new-onset asthma in adults: a population-based international cohort study. *Allergy.* 2010 Aug;65(8):1021-30. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02301.x. Epub 2010 Feb 4. PubMed PMID: 20132157.
8. Carr TF, Stern DA, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Non-atopic rhinitis at age 6 is associated with subsequent development of asthma. *Clin Exp Allergy.* 2018 Sep 16. doi: 10.1111/cea.13276. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30220097.
9. Calderón MA, Linneberg A, Kleine-Tebbe J, De Blay F, Hernandez Fernandez de Rojas D, Virchow JC, Demoly P. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Jul;136(1):38-48. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.012. Epub 2014 Nov 22. Review. PubMed PMID: 25457152.
10. Steinegger L, Regenass S, Bachmann LM, Probst E, and Steiner UC. Atopy and related clinical symptoms among Swiss medical students from 2007 to 2015. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018; 14:4.
11. Lødrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen KH, Mowinckel P, Wijga AH, Brunekreef B, Torrent M, Roberts G, Arshad SH, Kull I, Krämer U, von Berg A, Eller E, Høst A, Kuehni C, Spycher B, Sunyer J, Chen CM, Reich A, Asaranoj A, Puig C, Herbarth O, Mahachie John JM, Van Steen K, Willich SN, Wahn U, Lau S, Keil T; GALEN WP 1.5 'Birth Cohorts' working group. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. *PLoS One.* 2012;7(8):e43214. doi: 10.1371/journal.pone.0043214. Epub 2012 Aug 29. PubMed PMID: 22952649; PubMed Central PMCID: PMC3430634.
12. Ihuoma H, Belgrave DC, Murray CS, Foden P, Simpson A, Custovic A. Cat ownership, cat allergen exposure, and trajectories of sensitization and asthma throughout childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Feb;141(2):820-822.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.030. Epub 2017 Oct 28. PubMed PMID: 29111216; PubMed Central PMCID: PMC5792051.
13. García-Mozo H. Poaceae pollen as the leading aeroallergen worldwide: A review. *Allergy.* 2017 Dec;72(12):1849-1858. doi: 10.1111/all.13210. Epub 2017 Jun 20. Review. PubMed PMID: 28543717.

- 14.Cecchi L, D'Amato G, Annesi-Maesano I. External exposome and allergic respiratory and skin diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Mar;141(3):846-857. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.016. Review. PubMed PMID: 29519451.
- 15.Caillaud D, Leynaert B, Keirsbulck M, Nadif R; mould ANSES working group. Indoor mould exposure, asthma and rhinitis: findings from systematic reviews and recent longitudinal studies. *Eur Respir Rev*. 2018 May 15;27(148). pii: 170137. doi: 10.1183/16000617.0137-2017. Print 2018 Jun 30. Review. PubMed PMID: 29769295.
- 16.Reboux G, Rocchi S, Laboissière A, Ammari H, Bochaton M, Gardin G, Rame JM, Millon L. Survey of 1012 moldy dwellings by culture fungal analysis: Threshold proposal for asthmatic patient management. *Indoor Air*. 2018 Oct 27. doi: 10.1111/ina.12516. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30368912.
- 17.Liu AH. Revisiting the hygiene hypothesis for allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Oct;136(4):860-5. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.012. PubMed PMID: 26449798.
- 18.Burbank AJ, Sood AK, Kesic MJ, Peden DB, Hernandez ML. Environmental determinants of allergy and asthma in early life. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140: 1-12.
- 19.Martinez FD, Guerra S. Early Origins of Asthma. Role of Microbial Dysbiosis and Metabolic Dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Mar 1;197(5):573-579. doi: 10.1164/rccm.201706-1091PP. PubMed PMID: 29048927; PubMed Central PMCID: PMC6005239.
- 20.Depner M, Ege MJ, Cox MJ, Dwyer S, Walker AW, Birzele LT, Genuneit J, Horak E, Braun-Fahrlander C, Danielewicz H, Maier RM, Moffatt MF, Cookson WO, Heederik D, von Mutius E, Legatzki A. Bacterial microbiota of the upper respiratory tract and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Mar;139(3):826-834.e13. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.050. Epub 2016 Jul 27. PubMed PMID: 27576124.
- 21.Rosas-Salazar C, Shilts MH, Tovchigrechko A, Schobel S, Chappell JD, Larkin EK, Gebretsadik T, Halpin RA, Nelson KE, Moore ML, Anderson LJ, Peebles RS Jr, Das SR, Hartert TV. Nasopharyngeal *Lactobacillus* is associated with a reduced risk of childhood wheezing illnesses following acute respiratory syncytial virus infection in infancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Nov;142(5):1447-1456.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.049. Epub 2018 Jan 10. PubMed PMID: 29330010; PubMed Central PMCID: PMC6039278.
- 22.Zheng XY, Ding H, Jiang LN, Chen SW, Zheng JP, Qiu M, et al. Association between Air Pollutants and Asthma Emergency Room Visits and Hospital Admissions in Time Series Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10:e0138146.
- 23.Hehua Z, Qing C, Shanyan G, Qijun W, Yuhong Z. The impact of prenatal exposure to air pollution on childhood wheezing and asthma: A systematic review. *Environ Res* 2017;159:519-530.
- 24.Khreis H, Kelly C, Tate J, Parslow R, Lucas K, Nieuwenhuijsen M. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2017;100:1-31.
- 25.Jacquemin B, Siroux V, Sanchez M, Carsin AE, Schikowski T, Adam M, et al. Ambient air pollution and adult asthma incidence in six european cohorts (ESCAPE). *Environ Health Perspect* 2015;123:613-621.
- 26.Fisher JA, Puett RC, Hart JE, Camargo CA, Jr., Varraso R, Yanosky JD, et al. Particulate matter exposures and adult-onset asthma and COPD in the Nurses' Health Study. *Eur Respir J* 2016;48:921-924.
- 27.Lavigne E, Belair MA, Rodriguez Duque D, Do MT, Stieb DM, Hystad P, et al. Effect modification of perinatal exposure to air pollution and childhood asthma incidence. *Eur Respir J* 2018.

- 28.Sood A, Assad NA, Barnes PJ, Churg A, Gordon SB, Harrod KS, Irshad H, Kurmi OP, Martin WJ 2nd, Meek P, Mortimer K, Noonan CW, Perez-Padilla R, Smith KR, Tesfaigzi Y, Ward T, Balmes J. ERS/ATS workshop report on respiratory health effects of household air pollution. *Eur Respir J*. 2018 Jan 4;51(1). pii: 1700698. doi: 10.1183/13993003.00698-2017. Print 2018 Jan. PubMed PMID: 29301918.
- 29.Paulin LM, Williams D'L, Peng R, Diette GB, McCormack MC, Breyse P, Hansel NN. 24-h Nitrogen dioxide concentration is associated with cooking behaviors and an increase in rescue medication use in children with asthma. *Environ Res*. 2017 Nov;159:118-123. doi: 10.1016/j.envres.2017.07.052. Epub 2017 Aug 7. PubMed PMID: 28797886; PubMed Central PMCID: PMC5623630.
- 30.Grayson MH, Feldman S, Prince BT, Patel PJ, Matsui EC, Apter AJ. Advances in asthma in 2017: Mechanisms, biologics, and genetics. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Nov;142(5):1423-1436. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.033. Epub 2018 Sep 11. PubMed PMID: 30213625.
- 31.Moazed F, Calfee CS. Clearing the air. Smoking and incident asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jan 15;191(2):123-4. doi: 10.1164/rccm.201411-2098ED. PubMed PMID: 25590151; PubMed Central PMCID: PMC4347441.
- 32.Kaur G, Pinkston R, Mclemore B, Dorsey WC, Batra S. Immunological and toxicological risk assessment of e-cigarettes. *Eur Respir Rev*. 2018 Feb 28;27(147). pii: 170119. doi: 10.1183/16000617.0119-2017. Print 2018 Mar 31. Review. PubMed PMID: 29491036.
- 33.Sood AK, Kesic MJ, Hernandez ML. Electronic cigarettes: One size does not fit all. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jun;141(6):1973-1982. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.029. Epub 2018 Mar 6. PubMed PMID: 29522848; PubMed Central PMCID: PMC5994180.
- 34.Bayly JE, Bernat D, Porter L, Choi K. Secondhand Exposure to Aerosols From Electronic Nicotine Delivery Systems and Asthma Exacerbations Among Youth With Asthma. *Chest*. 2018 Oct 22. pii: S0012-3692(18)32584-4. doi: 10.1016/j.chest.2018.10.005. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30359612.
- 35.Rappazzo KM, Coffman E, Hines EP. Exposure to Perfluorinated Alkyl Substances and Health Outcomes in Children: A Systematic Review of the Epidemiologic Literature. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14.
- 36.Vernet C, Pin I, Giorgis-Allemand L, Philippat C, Benmerad M, Quentin J, et al. In Utero Exposure to Select Phenols and Phthalates and Respiratory Health in Five-Year-Old Boys: A Prospective Study. *Environ Health Perspect* 2017;125:097006.
- 37.Buckley JP, Quiros-Alcala L, Teitelbaum SL, Calafat AM, Wolff MS, Engel SM. Associations of prenatal environmental phenol and phthalate biomarkers with respiratory and allergic diseases among children aged 6 and 7years. *Environ Int* 2018;115:79-88.
- 38.Vernet C, Philippat C, Calafat AM, Ye X, Lyon-Caen S, Siroux V, et al. Within-day, between-day and between-week variability of urinary concentrations of phenol biomarkers in pregnant women. *Environ Health Perspect* 2018;126:037005.
- 39.Le Moual N, Dumas O. Asthme et produits ménagers. *La lettre du pneumologue*. 2016;XIX (6) 280-286, 307.
- 40.Weinmann T, Gerlich J, Heinrich S, et al. Association of household cleaning agents and disinfectants with asthma in young German adults. *Occup. Environ. Med*. 2017;74(9):684-690.
- 41.Tagiyeva N, Sheikh A. Domestic exposure to volatile organic compounds in relation to asthma and allergy in children and adults. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2014;10(12):1611-1639.

- 42.Dao A, Bernstein DI. Occupational exposure and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120:468–75
- 43.Le Moual N, Jacquemin B, Varraso R, Dumas O, Kauffmann F, Nadif R. Environment and asthma in adults. *Presse Med.* 2013;42:e317-e333.
- 44.Le Moual N, Siroux V. Asthme et environnement professionnel. *La lettre du pneumologue.* 2014;XVII(6):216-220.
- 45.Folletti I, Siracusa A, Paolucci G. Update on asthma and cleaning agents. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2017;17(2):90-95.
- 46.Lillienberg L, Andersson E, Janson C, Dahlman-Höglund A, Forsberg B, Holm M, Gislason T, Jögi R, Omenaas E, Schlünssen V, Sigsgaard T, Svanes C, Torén K. Occupational exposure and new-onset asthma in a population-based study in Northern Europe (RHINE). *Ann Occup Hyg.* 2013 May;57(4):482-92.
- 47.Paris C, Ngatchou-Wandji J, Luc A, McNamee R, Bensefa-Colas L, Larabi L, et al. Work-related asthma in France: Recent trends for the period 2001-2009. *Occup Environ Med.* 2012;69(6):391–7
- 48.Quinot C, Amsellem-Dubourget S, Temam S, Sévin E, Barreto C, Tackin A, Félicité J, Lyon-Caen S, Siroux V, Girard R, Descatha A, Le Moual N, Dumas O. Development of a barcode-based exposure assessment method to evaluate occupational exposure to disinfectants and cleaning products - a pilot study. *Occup Environ Med.* 2018; 75:668-674
- 49.Devereux G. The increase in the prevalence of asthma and allergy: food for thought. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(11):869-874.
- 50.Bédard A, Northstone K, Henderson AJ, Shaheen SO. Maternal intake of sugar during pregnancy and childhood respiratory and atopic outcomes. *Eur Respir J.* 2017;50(1):1700073.
- 51.Wright LS, Rifas-Shiman SL, Oken E, Litonjua AA, Gold DR. Prenatal and Early Life Fructose, Fructose-Containing Beverages, and Midchildhood Asthma. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(2):217-224.
- 52.Li Z et al. Cured meat intake is associated with worsening asthma symptoms. *Thorax.* 2017;72(3):206-212.
- 53.Li Z et al. Longitudinal study of diet quality and change in asthma symptoms in adults, according to smoking status. *Br J Nutr.* 2017;117(04):562-571.
- 54.Gold DR, Adamkiewicz G, Arshad SH, Celedón JC, Chapman MD, Chew GL, Cook DN, Custovic A, Gehring U, Gern JE, Johnson CC, Kennedy S, Koutrakis P, Leaderer B, Mitchell H, Litonjua AA, Mueller GA, O'Connor GT, Ownby D, Phipatanakul W, Persky V, Perzanowski MS, Ramsey CD, Salo PM, Schwaninger JM, Sordillo JE, Spira A, Suglia SF, Togias A, Zeldin DC, Matsui EC. NIAID, NIEHS, NHLBI, and MCAN Workshop Report: The indoor environment and childhood asthma-implications for home environmental intervention in asthma prevention and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Oct;140(4):933-949.
- 55.Siroux V, Agier L, Slama R. The exposome concept: a challenge and a potential driver for environmental health research. *Eur Respir Rev.* 2016 Jun;25(140):124-9. doi: 10.1183/16000617.0034-2016. Review. PubMed PMID: 27246588.

Encadrés

Encadré 1

Les cohortes épidémiologiques internationales spécifiquement dédiées à la santé respiratoire :

- **ECRHS** European Community Respiratory Health Survey ; chez l'adulte (<http://www.ecrhs.org/>)

- **ISAAC**, International Study of Asthma and Allergies in Childhood; chez l'enfant

(<http://isaac.auckland.ac.nz/>)

Réalisées à partir d'échantillons de la population générale dans différents pays (dont la France), en utilisant un protocole strictement identique dans tous les centres de l'étude, ces cohortes ont permis d'obtenir des estimations de prévalence comparables, et de disposer d'un nombre important de participants pour étudier les facteurs de risque du développement de l'asthme.

- La cohorte française **EGEA** (étude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme, l'hyperactivité bronchique et l'atopie) combine une étude cas-témoins et une étude familiale de cas avec trois enquêtes sur 20 ans. Cette cohorte utilise un questionnaire similaire à ECRHS pour l'adulte, ce qui permet de regrouper les données pour répondre à des questions de recherche spécifiques, une large biotèque et un important programme génomique.

(<https://egeanet.vjf.inserm.fr/index.php/fr/>)

Encadré 2

Des modules respiratoires ont été développés et intégrés aux protocoles des grandes cohortes « généralistes » en population générale en France: **EDEN** (Déterminants pré et post natals précoces du développement psychomoteur et de la santé de l'Enfant), qui comprend le suivi d'enfants dont les mères ont été suivies dès la fin du premier trimestre de grossesse (<http://eden.vjf.inserm.fr/index.php/fr/>), la cohorte de naissance **ELFE** (Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance ; <https://www.elfe-france.fr/>) et la cohorte **CONSTANCES** chez l'adulte âgé de 18 à 69 ans à l'inclusion (<http://www.constances.fr/>); et au protocole de l'étude **E3N** (Etude Epidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale ; <https://www.e4n.fr/>) et de la e-cohorte **Nutrinet-Santé** (<https://www.etude-nutrinet-sante.fr/>).

L'analyse des données de ces grandes cohortes permet d'étudier le rôle d'un grand nombre de facteurs d'environnement dans le développement de l'asthme. Plusieurs autres cohortes portant sur un plus petit nombre de participants ont été réalisées en France. Ces dernières, visant plus spécifiquement une population à risque ou un facteur de risque spécifique permettent de préciser

des hypothèses pour des indicateurs d'exposition plus précis ou des phénotypes respiratoires particuliers.

Encadré 3

En Europe, plusieurs projets portent sur l'exposome, avec un focus particulier sur la santé respiratoire, dont l'asthme et l'allergie :

- **HEALS** (Health and Environment-wide Associations based on Large population Surveys); www.heals-eu.eu, dont l'investigateur principal est un chercheur français.
- **HELIX** (The Human Early-Life Exposome) (<http://www.projecthelix.eu/fr>), qui implique des cohortes de naissance de plusieurs pays dont la cohorte française EDEN.
- **EXPOsOMICS** (Enhanced exposure assessment and omic profiling for high priority environmental exposures in Europe) (<https://cordis.europa.eu/project/rcn/105526/reporting/en>)

Tableau 1 Résumé des principales associations entre l’alimentation (nutriments, aliments, typologies alimentaires) et l’asthme (prévalent, incident, évolution), en fonction des différentes fenêtres d’exposition (pendant la grossesse, l’enfance, ou dans la vie adulte).

Mécanismes		Principaux aliments sources	Alimentation de la mère pendant la grossesse		Alimentation dans l’enfance				Alimentation dans la vie adulte			
			Sifflement/ Asthme incidents (longitudinale) ^a	Asthme / sifflement incident (ERC) ^b	Asthme prévalent (transversale) ^c	Sifflement/ Asthme incidents (longitudinale) ^a	Santé respiratoire chez les asthmatiques (transversale) ^d	Evolution santé respiratoire chez les asthmatiques (ERC) ^e	Asthme prévalent (transversale) ^c	Asthme incident (longitudinale) ^a	Santé respiratoire chez les asthmatiques (transversale) ^d	Evolution santé respiratoire chez les asthmatiques (ERC) ^e
Nutriments												
Vitamine E	Antioxydant liposoluble	Huiles végétales et de graines pressées à froid	++ 5 à 10 études	? 	+/- 5 à 10 études	+/- 3 études	? 	x 1 étude	++ 5 à 10 études	++ 2 études	++ <5 études	x <5 études
Vitamine C	Antioxydant hydrosoluble	Fruits, légumes	++ 5 à 10 études	++ 1 étude	? 	? 	x 1 étude	? 	++ 5 à 10 études	x 1 étude	x <5 études	x 5 à 10 études
Vitamine A	Joue un rôle majeur dans la réponse immunitaire	Rétinol : huiles de foies de poisson, foies d’animaux. Caroténoïdes (provitamine A) : fruits et légumes oranges.	+/- 5 à 10 études	++ 1 étude	+/- 5 à 10 études	x 1 étude	? 	x 1 étude	++ 5 à 10 études	x 1 étude	? 	?
Vitamine D	Diminue l’inflammation des voies aériennes. Diminue les infections respiratoires.	Aliments enrichis en vitamine D (lait), poissons gras (saumon, thon)	++ > 10 études	+/- 5 études	? 	++ 1 étude	++ 5 à 10 études	++ > 10 études	+/- 2 études	? 	++ 5 à 10 études	++ 5 à 10 études

[illegible]

Aliments												
Fruits et légumes	Antioxydant		+/- 5 à 10 études	? 	++ > 10 études	++ 5 à 10 études	? 	+/- < 5 études	++ > 10 études	+/- < 5 études	? 	+/- 3 études
Poissons	Diminue l'inflammation des voies aériennes		x > 10 études	x 1 étude	+/- > 10 études	++ 5 à 10 études	? 	? 	? 	+/- 5 à 10 études	? 	?
Charcuteries	Stress nitrosant. Nitrites augmente l'inflammation		? 	? 	? 	? 	? 	? 	? 	+/- < 5 études	++ 1 étude	?
Boissons sucrées	Fructose augmente l'inflammation		-- < 5 études	? 	-- < 5 études	-- 3 études	? 	? 	-- < 5 études	-- 1 étude	-- 1 étude	?

Typologies alimentaires									
A priori									
Score méditerranéen ^f		+/- ? < 5 études	++ ++ > 10 études	++ 1 étude	+ /- 2 études	?	++ ? 1 étude	++ 2 études	+/- 2 études
Alternate Healthy Eating Index ^g		- ? 1 étude	? ?	? ?	? ?	?	++ +/- 1 étude	++ 2 études	? 1 étude
Dietary Inflammatory Index ^h		? ?	+ ? 1 étude	? ?	? ?	?	++ ? 2 études	? ?	? ?
A posteriori									
Typologie « Prudente » ⁱ		x ? < 5 études	++ ? < 5 études	? ?	? ?	?	x x 5 à 10 études	x 5 à 10 études	+/- ? < 5 études
Typologie « Occidentale » ⁱ		+/- ? < 5 études	-- ? < 5 études	? ?	? ?	?	+ /- +/- 5 à 10 études	+/- 5 à 10 études	+/- ? < 5 études

Notes pour Tableau 1

++ : effet protecteur, association probable ; +/- : résultat controversé ; x : pas d'association ; -- : effet délétère, association probable ; ? : pas d'étude.

^a Etudes longitudinales portant sur l'association entre l'alimentation et la survenue d'un asthme (chez les adultes) ou de sifflements (chez les enfants).

^b Essais randomisés contrôlés (ERC) portant sur le rôle de l'alimentation de la mère pendant la grossesse sur la survenue d'un asthme ou de sifflements chez les enfants.

^c Etudes transversales portant sur l'association entre l'alimentation et l'asthme (prévalent).

^d Etudes transversales portant sur l'association entre l'alimentation et la santé respiratoire (contrôle, symptômes, etc...) chez les participants avec de l'asthme.

^e Essais randomisés contrôlés portant sur le rôle de l'alimentation sur l'évolution de la santé respiratoire chez les participants avec de l'asthme.

^f **Score méditerranéen** : l'alimentation méditerranéenne est caractérisée par une consommation élevée d'aliments d'origine végétale (céréales complètes, fruits, légumes, légumineuses, noix, et olives), des consommations modérées à élevées de poisson et de fruits de mer, une consommation modérée d'œufs, de volaille et de produits laitiers, une consommation faible à modérée de vin (pendant les repas), et une faible consommation de viande rouge et de produits transformés. L'huile d'olive constitue la principale source de matières grasses ajoutées. Le premier score d'adéquation à l'alimentation méditerranéenne, le Mediterranean Diet Score (MDS) a été développé en 1995 par Trichopoulou et al. (Diet and overall survival in elderly people. BMJ 1995;311(7018):1457-60).

^g **Alternate Healthy Eating Index (AHEI-2010)** : le score AHEI-2010 est caractérisé par des consommations élevées de fruits, légumes, produits céréaliers complets, noix et légumineuses, acides gras polyinsaturés (AGPI), acides gras oméga-3 EPA (acide éicosapentaénoïque) et DHA (acide docosahexaénoïque), une consommation modérée d'alcool, et des consommations faibles voire nulles de boissons sucrées et jus de fruits, viandes rouges et transformées, acides gras *trans* et sodium (Chiuve SE, et al. Alternative dietary indices both strongly predict risk of chronic disease. J Nutr 2012; 142(6):1009-18).

^h **Dietary Inflammatory Index** : permet de mesurer le potentiel inflammatoire du régime alimentaire. La version la plus utilisée dans la littérature est celle développée par Shivappa et al. et qui inclut 45 paramètres liés à des biomarqueurs inflammatoires (Shivappa N, et al. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. Public Health Nutr 2014;17(8):1689-96).

ⁱ **Typologies « Prudente » et « Occidentale »** : les typologies alimentaires sont construites dans la population d'étude à l'aide d'analyses en composantes principales. Cette méthode a permis de mettre en évidence (en général) deux typologies alimentaires : une dite « Prudente » et caractérisée par une consommation élevée de fruits,

légumes, poissons, volailles, céréales complètes et produits laitiers sans matière grasse, et une dite « Occidentale », caractérisée par une consommation élevée de céréales raffinées, charcuterie, viandes rouges, desserts et confiserie, frites et produits laitiers riches en matières grasses (Varraso R, et al. Prospective study of dietary patterns and chronic obstructive pulmonary disease among US women. Am J Clin Nutr 2007;86(2):488-95).