



**HAL**  
open science

# L'exposome : un concept innovant englobant les facteurs environnementaux du développement des maladies allergiques

I. Annesi-Maesano, B. Biagioni, G. D'amato, L. Cecchi

## ► To cite this version:

I. Annesi-Maesano, B. Biagioni, G. D'amato, L. Cecchi. L'exposome : un concept innovant englobant les facteurs environnementaux du développement des maladies allergiques. *Revue française d'allergologie*, 2020, 60, pp.454 - 460. 10.1016/j.reval.2020.06.004 . hal-03492767

**HAL Id: hal-03492767**

**<https://hal.science/hal-03492767>**

Submitted on 17 Oct 2022

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## **L'exposome : un concept innovant englobant les facteurs environnementaux du développement des maladies allergiques.**

Isabella Annesi-Maesano<sup>1</sup>, Benedetta Biagioni<sup>2</sup>, Gennaro D'Amato<sup>3</sup>, Lorenzo Cecchi<sup>4,5</sup>

1. Epidémiologie des Maladies Allergiques et Respiratoires, IPLESP, Sorbonne Université et INSERM, Paris, France
2. Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze, Italia
3. Département des Maladies Allergiques et Respiratoires, Hôpital Cardarelli, Naples, Italie
4. Centro di Bioclimatologia, Università degli Studi di Firenze, Florence, Italie
5. SOS Allergia e Immunologia Clinica, USL Toscana Centro, Prato, Italie.

**Correspondance à:** Prof Isabella Annesi-Maesano, Equipe Epidémiologie des Maladies Allergiques et Respiratoires, Sorbonne Université et INSERM, Paris, Faculté de Médecine Saint-Antoine, 27, rue Chaligny, 75012 Paris, France

isabella.annesi-maesano@inserm.fr

## **Résumé**

Les maladies allergiques sont le résultat d'interactions entre de multiples facteurs génétiques et environnementaux et seuls des changements environnementaux récents peuvent expliquer leur augmentation au cours des dernières décennies. Le concept d'exposome englobe l'ensemble des facteurs d'exposition à l'environnement extérieur, spécifiques et non spécifiques, auxquels un sujet donné est soumis dès la préconception et les conséquences de ces expositions au niveau des cellules et des organes (exposome interne) à l'origine des processus pathologiques. L'étude de l'exposome contribue de manière significative à la compréhension de l'établissement, du développement et de l'exacerbation de l'asthme et des maladies allergiques qui sont des maladies complexes. Un nombre croissant de preuves scientifiques confirme que les polluants atmosphériques interagissent avec les aéroallergènes, augmentant le risque de sensibilisation allergique et l'apparition et le développement d'une allergopathie chez les sujets sensibilisés. Les facteurs socio-économiques et le mode de vie sont également des aspects cruciaux dans le développement de l'exposition extérieure et dans l'identification des individus à risque. L'hypothèse de la perte de la biodiversité affirme que le contact avec la nature enrichit le microbiome humain et favorise le bon équilibre du système immunitaire, protégeant ainsi contre le développement de problèmes inflammatoires ; au contraire, la perte de biodiversité en termes de plantes, d'animaux et de microorganismes entraîne des phénomènes d'immuno-dérégulation et d'inflammation chronique avec une augmentation conséquente des maladies chroniques, y compris de l'asthme et des maladies allergiques.

## **Mot clefs**

Exposome, Environnement, Changement climatique, Pollution atmosphérique, Pollens, Allergènes, Microbiome, Biodiversité, Statut socio-économique, Mode de vie

[Exposome: an innovative concept encompassing environmental factors in the development of allergic diseases](#)

## **Abstract**

Allergic diseases are the result of interactions between multiple genetic and environmental factors and only recent environmental changes can explain their increase over the last few decades. The concept of the exposome encompasses all the factors of exposure to the external environment, both specific and non-specific, to which a given subject is subjected from preconception and the consequences of these exposures at the level of cells and organs (internal exposome) at the origin of pathological processes. The study of the exposome contributes significantly to the understanding of the establishment, development and exacerbation of asthma and allergic diseases which are complex diseases. A growing body of scientific evidence confirms that air pollutants interact with aeroallergens, increasing the risk of allergic sensitization and the onset and development of allergic disease in sensitized subjects. Socio-economic and lifestyle factors are also crucial aspects in the development of outdoor exposure and in the identification of individuals at risk. The biodiversity loss hypothesis states that contact with nature enriches the human microbiome and promotes the proper balance of the immune system, thus protecting against the development of inflammatory problems; on the contrary, the loss of biodiversity in terms of plants, animals and microorganisms leads to phenomena of immuno-deregulation and chronic inflammation with a consequent increase in chronic diseases, including asthma and allergic diseases.

**Keywords:** Exposome ; Environment ; Climate Change ; Air Pollution ; Pollens ; Allergens ; Microbiome ; Biodiversity ; Socio-economic status ; Lifestyle

### **Une pandémie sournoise**

Au cours des dernières décennies, la prévalence de l'asthme et des maladies allergiques a augmenté dans le monde entier, en particulier dans les pays ayant un mode de vie occidental, où le phénomène a pris les dimensions d'une "pandémie". Selon les études épidémiologiques les plus complètes, on estime qu'un pourcentage très variable (de 5 à 40%) de la population mondiale est touché par la rhinite allergique, avec une

prévalence élevée dans les pays de l'hémisphère nord (23-30% en Europe et 30% aux Etats-Unis). La phase III de l'étude ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) a montré que dans les dix années qui se sont écoulées entre la fin du XXe siècle et le début du nouveau millénaire, la prévalence de la rhinite allergique a augmenté de manière significative presque partout dans le monde et que la prévalence des symptômes asthmatiques a augmenté dans de nombreux pays du monde, en particulier dans les pays à faibles et moyens revenus, où l'asthme bronchique était plus sévère [1,2]. Selon les dernières données de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), près de 300 millions de personnes dans le monde souffrent actuellement d'asthme bronchique, plus de 300 millions de rhinites allergiques et on estime qu'environ la moitié de la population mondiale souffrira d'une forme d'allergie d'ici 2050 [3].

### **La nécessité d'introduire le concept d'exposome**

L'asthme et les maladies allergiques sont le résultat de l'action de facteurs environnementaux chez des sujets génétiquement prédisposés au développement de ce type de maladie. Le panorama des gènes associés à l'asthme, à la dermatite atopique, à la rhinite allergique et à l'allergie alimentaire est désormais vaste [4], mais la simple présence de facteurs génétiques de prédisposition ne peut pas expliquer la tendance à l'augmentation de la sensibilisation allergique, de l'asthme, et des maladies allergiques, qui est plutôt susceptible d'être due à l'influence de facteurs extérieurs et au changement radical subi par l'environnement au cours du siècle dernier. L'interaction entre l'environnement extérieur et les facteurs intrinsèques de l'hôte a été étudiée depuis un certain temps afin de comprendre comment l'environnement est capable de moduler le système immunitaire vers une voie Th2 (lymphocytes Helper de type 2), c'est-à-dire vers la réponse immunologique allergique. Nous savons que les facteurs environnementaux impliqués peuvent être à la fois extérieurs (en raison de l'exposition à l'environnement extérieur (ville, transports...) et intérieurs (en raison de l'exposition à la maison et/ou à l'environnement de travail). Les études menées jusqu'à présent ont montré que l'âge auquel l'exposition environnementale agit sur l'hôte et la durée de cette exposition sont d'une importance absolue pour favoriser l'atopie. Au total, la réponse individuelle aux différents facteurs d'exposition environnementale dépend à la fois du terrain génétique, des facteurs épigénétiques et d'autres facteurs individuels qui ne sont pas actuellement caractérisés, dont les comportements. Toutes ces variables contribuent à la détermination de l'asthme et des allergies, depuis l'établissement du processus pathogénique jusqu'à l'apparition des symptômes, leur gravité et l'évolution de la maladie dans le temps [5].

Le terme "Exposome" a été proposé pour identifier l'ensemble des facteurs environnementaux auxquels un organisme est exposé dès la préconception et tout au long de sa vie [6]. L'exposome peut être divisé en 3 grands domaines : le domaine "extérieur, spécifique", le domaine "extérieur, non spécifique", le domaine "interne" (Fig. 1). Le domaine extérieur spécifique comprend l'exposition individuelle à des facteurs environnementaux extérieurs bien déterminés, tels que des agents chimiques, biologiques, professionnels et liés au mode de vie, comme le régime alimentaire, la consommation de drogues et de produits de consommation. Le domaine extérieur non spécifique comprend des facteurs environnementaux plus généraux tels que le climat, la biodiversité et les facteurs socio-économiques. Ces deux domaines extérieurs sont évidemment étroitement liés entre eux et peuvent se chevaucher dans une large mesure. Le domaine interne, en revanche, est spécifique à chaque individu et comprend les processus biochimiques qui se déroulent dans l'organisme lui-même (métaboliques, inflammatoires, présence de xénobiotiques, microbiome intestinal, vieillissement...) résultant d'une exposition extérieure en fonction de l'âge, du sexe, de l'état de santé, de la morphologie et des facteurs génétiques, qui peuvent être évalués, par exemple, par la mesure de métabolites, de protéines, de médiateurs et par l'application des outils actuellement disponibles pour l'étude des branches dites "omiques" (génomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique, etc.) Ces domaines sont reliés entre eux par des mécanismes d'interaction complexes, puisque l'exposition extérieure semble pouvoir influencer l'exposition intérieure à la fois directement et par l'induction d'altérations épigénétiques (Fig. 1). Avec les composantes génétique et épigénétique, l'exposome entendu comme l'ensemble des expositions environnementales et de leurs interactions contribue au développement de toutes les maladies chroniques, dont l'asthme et les maladies allergiques ; il est donc clair qu'une compréhension approfondie de celui-ci pourrait conduire non seulement à de nouvelles découvertes physiopathologiques mais aussi et surtout à la définition de nouvelles stratégies de prévention [6].

L'environnement agit sur l'individu à partir de la préconception et tout au long de la vie par le biais de l'action diversifiée de différents (Fig. 2) [7]. En fait, l'exposition environnementale à laquelle l'organisme est soumis au cours de son existence peut être divisée en 1) exposition environnementale dans les premières années de la vie, qui joue un rôle d'importance absolue, 2) facteurs qui s'additionnent tout au long de la vie, augmentant ainsi les expositions de manière linéaire et dépendante dans le temps, 3) exposition professionnelle dans la tranche de temps correspondante à l'âge actif, 4) niveau de base d'exposition environnementale chronique, 5) les facteurs d'exposition individuelle de courte durée et d'intensité variable dépendant du mode de vie individuel, tels que la prise ou la perte de poids, le régime alimentaire, l'exercice

physique, l'exposition à la pollution atmosphérique, le microbiome de l'hôte, les modifications de l'habitat. C'est l'ensemble de ces expositions qui sont prises en compte dans la construction de l'exposome d'un individu.

### **Exposome extérieur spécifique**

Dans le contexte de l'exposome extérieur, la présence d'allergènes et de polluants atmosphériques est un facteur de risque bien connu pour l'asthme et certaines allergies et il a également été démontré que certains de ces agents non seulement provoquent une aggravation des symptômes, mais peuvent également conduire à l'apparition de la maladie elle-même. Les polluants sont certainement parmi les facteurs les plus impliqués dans l'augmentation de la prévalence de la sensibilisation allergique et de l'asthme au cours des dernières décennies et leur production reconnaît des sources tant naturelles qu'artificielles. Parmi ceux-ci, les plus importants sont le dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>), l'ozone (O<sub>3</sub>), les composés organiques volatils (COV), qui comprennent les composés organiques associés aux particules (POM). Plusieurs études ont montré que l'exposition à PM<sub>2,5</sub> (particules fines d'un diamètre inférieur à 2,5 µm), PM<sub>10</sub> (particules d'un diamètre inférieur à 10 µm), NO<sub>2</sub> et O<sub>3</sub> entraînait une recrudescence des symptômes asthmatiques, un recours accru aux traitements médicaux et une aggravation de la dermatite atopique [8,9]. De nombreuses études ont également établi un lien entre l'exposition aux polluants et l'apparition de l'asthme bronchique, en particulier en ce qui concerne la pollution atmosphérique due au trafic routier, qui, selon les études les plus récentes, est liée à l'asthme, aux maladies allergiques et à la sensibilisation allergique [10,11]. Cela est dû à l'action du stress oxydatif sur la muqueuse des voies respiratoires et son inflammation subséquente, le remodelage et donc la sensibilité au processus de sensibilisation [12]. Les polluants représentent un facteur de risque aussi pour les maladies de la peau telles que la dermatite atopique, dont l'apparition, selon les données disponibles dans la littérature, peut être liée à l'exposition à de nombreux polluants tels que la fumée de cigarette, les composés organiques volatils, le formaldéhyde, le toluène, le dioxyde d'azote, les particules. Là encore, le mécanisme sous-jacent semble être dû au stress oxydatif qui, en induisant des dommages épithéliaux, affecterait l'intégrité de la barrière [13]. Récemment, le rôle possible des "nanomatériaux", c'est-à-dire des matériaux dont la taille est au moins inférieure à 100 nm, y compris les particules ultrafines, a également été débattu. Compte tenu de leurs caractéristiques chimiques et physiques, les nanomatériaux présentent un risque potentiel élevé d'induction de maladies. Toutefois, la littérature ne contient pas encore suffisamment de données pour tirer des conclusions claires à cet égard. Enfin, des composés chimiques industriels largement utilisés tels que les phtalates, couramment utilisés dans la plastification, ont montré un rôle favorable dans l'asthme et les

allergies [14,15,16]. En général, tous les polluants signalés ci-dessus ont montré ces effets même à de faibles concentrations, parfois même en dessous des niveaux standards de qualité de l'air et ont montré un rôle prépondérant chez les sujets déjà prédisposés à l'atopie [17].

Le rôle de l'exposition aux aéroallergènes dans la détermination des exacerbations et du développement de l'asthme et des allergies est largement reconnu depuis longtemps, cependant, les mécanismes d'interaction entre l'exposition aux sources d'allergènes, la sensibilisation allergique et l'apparition de l'allergie sont beaucoup plus complexes qu'on ne le pensait auparavant. En fait, dans ces processus, non seulement la présence d'allergènes dans l'environnement mais aussi de nombreux autres facteurs entrent en jeu, comme le moment du contact, sa durée, le degré de sensibilisation allergique de l'individu, etc. [18]. En ce qui concerne les allergènes polliniques, le lien entre l'exposition et les exacerbations de la rhinite et de l'asthme allergique est documenté, mais leur rôle dans la détermination de l'apparition de la maladie est controversé et toujours débattu. D'après les études menées jusqu'à présent, il semble que différents modèles de sensibilisation déterminent différents effets sur le risque de développer des maladies atopiques. Cependant, l'hétérogénéité des études en termes d'allergènes testés rend très difficile une synthèse correcte des données. L'exposition aux aéroallergènes semble être particulièrement efficace pour déterminer la sensibilisation lorsqu'elle se produit tôt et à des concentrations élevées, comme le démontre une récente étude japonaise. Dans cette étude, les auteurs ont montré que la pollinose due au cèdre du Japon (*Cryptomeria japonica*) a augmenté de façon spectaculaire (3-4 fois au cours des 30 dernières années) après la politique de reboisement de cette plante arborescente à Tokyo depuis 1970. La gravité des symptômes et la valeur des IgE spécifiques des antigènes du pollen de cèdre du Japon étaient significativement plus élevées dans le groupe des personnes nées après 1973 que chez les individus plus âgés, avec un risque plus élevé pour ceux nés en mars, montrant ainsi une relation claire avec l'exposition au pollen pendant la période périnatale et les tout premiers mois de la vie [19].

En ce qui concerne les allergènes de l'intérieur des locaux (acariens, moisissures, etc.), il faut considérer qu'au cours des dernières décennies, le niveau d'humidité dans les environnements intérieurs a augmenté en raison de la multiplication des inondations dans diverses régions du monde et de l'utilisation croissante du chauffage et de l'électricité. Cela signifie que la contamination des environnements intérieurs par des espèces fongiques est très fréquente. Grâce à leur petite taille (1-20  $\mu\text{m}$  de diamètre), les spores de moisissure peuvent facilement atteindre les petites voies de l'arbre bronchique. En fait, l'exposition à des environnements humides et à des spores fongiques a déjà été liée à une fréquence accrue d'asthme et de maladies allergiques dans plusieurs études [20]. Les résultats de l'étude BAMSE sur les cohortes d'enfants

suédois suivis de la naissance à l'adolescence ont montré que l'exposition à l'humidité et aux moisissures pendant l'enfance est associée à un risque accru de développer de l'asthme et des allergies à l'âge de 16 ans [21]. Des résultats similaires ont été obtenus en Australie où l'exposition à des spores de différentes espèces de champignons (*Alternaria*, *Leptosphaeria*, *Coprinus*, *Drechslera*, etc.) est associée à de graves rechutes d'asthme chez les enfants et les adolescents, indépendamment de la sensibilisation à ces antigènes fongiques [22]. Parmi les allergènes d'intérieur, les allergènes des acariens jouent certainement un rôle clé dans la promotion des maladies allergiques et en particulier de l'asthme bronchique. En effet, il a été démontré qu'une sensibilisation précoce (avant l'âge de 5 ans) à *Der p1*, *Der f1* et *Der p2*, certains des principaux allergènes de *Dermatophagoides Pteronissinus* (DP) et *Dermatophagoides Farinea* (DF), constitue un facteur de risque pour le développement de l'asthme à l'âge scolaire et que chez les enfants asthmatiques allergiques aux acariens, la présence d'une sensibilisation à de multiples allergènes DP est plus fréquente par rapport à ce qui peut être détecté chez les enfants allergiques aux acariens non asthmatiques [23,24].

### **Exposome extérieur non spécifique**

Parmi les facteurs qui font partie de l'exposition extérieure non spécifique, le climat joue certainement un rôle clé dans l'influence de l'asthme et des maladies allergiques, car il peut agir sur les facteurs de risque de ces pathologies à la fois directement et indirectement. Grâce à l'analyse des données de la National Health Interview Survey recueillies aux États-Unis entre 1997 et 2013, croisées avec les données de l'Organisation météorologique mondiale concernant les vagues dites de chaleur (définies comme une période d'au moins 5 jours avec une température maximale supérieure à 25 °C, dont au moins 3 jours avec une température supérieure à 30 °C), il a été possible pour la première fois de corrélérer de manière incontestable la présence de vagues de chaleur - surtout printanières - avec l'apparition de symptômes de rhinoconjonctivite allergique [25]. De plus, le changement climatique a déterminé à la fois une production accrue d'aéroallergènes et de polluants, une augmentation de leur concentration atmosphérique et – enfin - de leur répartition géographique [26,27]. La température est un facteur clé dans la détermination de la distribution de la flore et de sa diversification, elle a donc une influence très importante sur la distribution géographique des allergènes polliniques et leur concentration atmosphérique. Parmi d'autres, des études utilisant des données obtenues à l'aide de pièges à pollen (dispositifs d'échantillonnage du pollen et des spores en suspension dans l'air) ont montré une augmentation de la concentration de pollen d'ambrosie dans certaines zones européennes sans gradient précis et avec des variations locales non négligeables.

Elles ont également montré une tendance à l'augmentation du nombre de pollens pour plusieurs arbres tels que le bouleau, le chêne, l'olivier et les graminées pour lesquels une période de floraison plus précoce et donc une durée de dissémination du pollen plus longue ont également été détectées. [28,29,30,31,32]. Actuellement, les données les plus cohérentes sur les effets de l'augmentation de la température et du dioxyde de carbone sur la distribution, la production et la diffusion du pollen proviennent du projet HIALINE (European Union-funded Health Impacts of Airborne Allergen Information Network, qui a montré que les concentrations quotidiennes de pollen et le contenu allergénique quotidien, la "puissance pollinique", des herbes (*Phl p 5*), des oliviers (*Oi 1*) et des bouleaux (*Bet v 1*) ne concordait pas [33, 34]. Une tendance à la hausse de la croissance a été observée non seulement pour le monde végétal mais aussi pour les espèces fongiques (*Alternaria alternata*, *Aspergillus niger*, *Botrytis cinerea*, *Cladosporium cladosporioides*, *Cladosporium oxysporum* et *Epicoccum purpurascens*); toutefois, cette observation n'a pas été accompagnée d'une production accrue de spores fongiques, au contraire, une production réduite de spores a été observée en relation avec les températures élevées [35]. Les résultats des études qui ont étudié l'influence de la température et des polluants sur les allergènes menées entre 2014 et 2018, ont été rassemblés et résumés dans l'étude de Cecchi, D'Amato et Annesi-Maesano [6].

Les espaces verts pourraient aussi jouer un rôle important dans le développement de l'asthme et des allergies. Cependant, les recherches récentes axées sur l'interaction entre la couverture terrestre et le développement de maladies allergiques et respiratoires ont donné des résultats contradictoires et les mécanismes sous-jacents ne sont pas entièrement compris. En particulier, elles ont montré que les espaces verts, qui ont un impact globalement positif sur la santé générale, peuvent contribuer de manière significative aux effets néfastes sur la santé respiratoire. Ainsi, des études récentes ont évalué les associations entre la couverture des terres résidentielles environnantes (espaces verts, gris, agricoles et bleus), y compris le type de couverture forestière (feuillus, conifères et mixtes), et les maladies allergiques et respiratoires infantiles. Parmi celles-ci, une étude européenne récente portant sur 8063 enfants, âgés de 3 à 14 ans, recrutés dans neuf études européennes participant au projet européen HEALS ([www.heals-eu.eu](http://www.heals-eu.eu)) fournit des preuves supplémentaires que l'exposition aux espaces verts peut être associée à une augmentation des maladies respiratoires évocatrices d'asthme chez les enfants en raison du type de végétation. Dans cette étude, le fait de résider à proximité de forêts de conifères était associé à une respiration sifflante, à l'asthme et à la rhinite allergique. Ceci pourrait être dû aux pollens, aux moisissures ou aux composés organiques volatiles biogéniques (comme l'alpha-pinène) associés à ce type de

végétation. Des études supplémentaires évaluant à la fois le type d'espace vert et son utilisation en relation avec les conditions respiratoires devraient être menées afin de clarifier les mécanismes sous-jacents les impacts négatifs associés [36].

### **Connexions entre les exposomes extérieur et intérieur**

Comme indiqué précédemment, l'exposome extérieur a un impact sur l'exposome intérieur, ce qui participe au développement de l'asthme et des maladies allergiques. L'impact des exposomes sur l'événement de santé en étude est évalué à l'aide d'un approche de type EnvWAS (Environment-Wide Association Study), à savoir un modèle capable de traiter toutes les informations disponibles et de le mettre en relation avec l'événement de santé.

Parmi les hypothèses qui ont été proposées pour expliquer l'augmentation de l'asthme et des allergies [37, 38, 39], c'est celle de la perte de la biodiversité qui est la plus fondée. Celle-ci tient compte des connexions étroites entre les exposomes extérieurs et intérieurs de façon convaincante. La biodiversité, ou diversité biologique, englobe la diversité des gènes, des espèces et des écosystèmes et leurs interactions. Les données les plus récentes indiquent que la biodiversité subit de plein fouet les ravages du réchauffement climatique, ce qui pourrait aussi expliquer l'augmentation de l'asthme et des allergies. D'après l'hypothèse de la perte de la biodiversité proposée par des auteurs finlandais, la réduction de la biodiversité représenterait la cause unificatrice de l'augmentation des maladies dites non transmissibles (MNT) de type inflammatoire et plus en particulier de l'asthme et des maladies allergiques (Fig.3 ) [40,41] ; la biodiversité étant à l'origine de la dérégulation du système immunitaire et de processus inflammatoires chroniques caractéristiques des certaines maladies.

Selon cette théorie, le contact avec la nature enrichit le microbiome humain en favorisant le bon fonctionnement du système immunitaire et en permettant une tolérance immunologique. La biodiversité du microbiote extérieur (présent dans le sol, l'eau, les plantes et les animaux) ainsi que la variété et la qualité du microbiote "intérieur" (présent au niveau de la peau, des voies respiratoires et des intestins) sont étroitement liées entre elles, puisque le microbiote intérieur qui habite notre organisme est continuellement colonisé par le microbiote extérieur. L'appauvrissement de la biodiversité en termes de flore, de faune, de microorganismes environnementaux déterminerait donc un appauvrissement progressif de la variété microbienne avec laquelle l'organisme humain entre en contact, entraînant un stimulus microbien insuffisant pour favoriser la bonne activation des voies de régulation immunitaire. L'état d'immunodéficience qui en résulterait serait caractérisé

par une réduction constante des niveaux basaux de facteurs anti-inflammatoires et par la création d'un milieu inflammatoire, dans lequel la croissance et la survie des bactéries microbiennes muco-cutanées résistantes aux seuls médiateurs de l'inflammation seraient facilitées, ce qui déclencherait un cercle vicieux.

Dans le domaine de l'allergologie, l'hypothèse de la perte de la biodiversité est étayée par des données substantielles provenant d'études de population. Un premier exemple dérive de l'observation que le microbiote cutané des sujets sains se caractérise par une grande diversité microbienne par rapport à celui des sujets souffrant d'eczéma, chez qui une invasion opportuniste de *Staphylococcus aureus* est généralement détectée pendant la phase aiguë de la maladie [42]. Une occasion extraordinaire d'étudier l'influence de l'environnement dans le développement de l'allergie et de l'asthme nous a été offerte par les populations finlandaise et carélienne, qui partagent un fond génétique commun mais ont développé des caractéristiques socio-économiques très différentes après la Seconde Guerre mondiale. En fait, alors que la Finlande était confrontée à l'urbanisation, la population russe de la République de Carélie a conservé un mode de vie essentiellement agricole. Des cohortes d'adultes nés dans les années 1940 et évalués par des tests cutanés par piqûre ont montré des niveaux de sensibilisation allergique tout aussi faibles dans les deux populations; cependant, il a été démontré par la suite qu'il y avait une augmentation linéaire des taux de sensibilisation dans le groupe plus jeune des Finlandais, tandis que les niveaux de sensibilisation allergique dans la population russe de Carélie sont restés pratiquement inchangés au fil du temps [43,44,45,46]. En outre, l'analyse des taux de sensibilisation allergique des enfants d'âge scolaire dans les deux populations en 2003 et à nouveau en 2010-2012 a montré à ces deux occasions que dans la population pédiatrique russe, l'allergie au pollen et à l'arachide est pratiquement inexistante, contrairement à ce qui a été constaté dans la population finlandaise [46]. Auparavant, plusieurs études avaient montré que l'exposition au milieu rural (dans les exploitations agricoles, notamment) est un facteur de protection pour le développement de l'atopie, notamment parmi les Huttérites et les Amish [48]. Cet effet est très probablement déterminé par les caractéristiques du microbiote environnemental propre au milieu rural, bien que les interactions entre les microorganismes environnementaux, le microbiome humain et le système immunitaire ne soient pas encore connues.

## **Conclusions**

Les données scientifiques actuelles indiquent que l'environnement contribue à la promotion des maladies allergiques, soulignant ainsi l'importance du concept d'exposome et son rôle dans l'étiopathogénèse de l'asthme et des maladies allergiques. L'étude des mécanismes complexes d'interaction entre l'environnement et l'homme tout au long de sa vie devrait aider à fournir de nouvelles stratégies de prévention, principalement dans les domaines socio-économiques et du mode de vie, car celles-ci peuvent être modifiées plus facilement et plus rapidement (Tab. 1). Cette démarche doit être réalisée dans le cadre de la santé planétaire dans laquelle la biodiversité est cruciale. Il est à espérer que dans un avenir proche, d'autres investigations permettront de clarifier ces observations. L'effet protecteur du contact avec la nature est désormais évident, mais il reste à voir si les interventions contrôlées visant à modifier les modes de vie (favoriser le retour aux espaces verts, une alimentation saine, une utilisation consciente des médicaments, etc. En Finlande, ils donnent déjà le bon exemple depuis une dizaine d'années et il est à espérer que d'autres pays européens, dont la France, relèveront également cet important défi.

## Références

- 1) Björkstén B, et al. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies. *Pediatr Allergy Immunol Childhood* 2008 Mar;19(2):110-24.
- 2) Asher MI, et al. 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 2006. *Lancet* 2006 Aug 26;368(9537):733-43.
- 3) Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF; World Allergy Organization. White book on allergy 2011-2012 executive summary. World Health Organization, Geneva, 2012.
- 4) Gupta J et al. Resolving the etiology of atopic disorders by using genetic analysis of racial ancestry. *Allergy Clin Immunol*. 2016 Sep; 138(3): 676–699.
- 5) Murrison LB et al. Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development. *J Clin Invest* 2019 Apr 1;129(4):1504-1515.
- 6) Cecchi, D'Amato, Annesi Maesano, External exposome and allergic respiratory and skin diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Mar;141(3):846-857
- 7) Agache I et al, Emerging concepts and challenges in implementing the exposome paradigm in allergic diseases and asthma: a Practall document. *Allergy*. 2019 Mar;74(3):449-463
- 8) Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet* 2014;383: 1581-92.
- 9) Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:993-9

- 10) Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, Erbas B, Perret J, Abramson MJ, et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy* 2015;70:245-56.
- 11) Thurston GD, Balmes JR, Garcia E, et al. Outdoor Air Pollution and New-Onset Airway Disease. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(4):387-398.
- 12) Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet* 2014;383: 1581-92
- 13) Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:993-9.
- 14) Li MC, Chen CH, Guo YL. Phthalate esters and childhood asthma: a systematic review and congener-specific meta-analysis. *Environ Pollut* 2017;229:655-60.
- 15) 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.
- 16) Soomro MH, Baiz N, Philippat C, Vernet C, Siroux V, Maesano CN, et al. Prenatal exposure to phthalates and the development of eczema phenotypes in male children: results from the EDEN mother-child Cohort study. *Environ Health Perspect* 2018;126:027002.
- 17) Annesi-Maesano I. The air of Europe: where are we going? *Eur Respir Rev* 2017 Dec 6;26(146)
- 18) Jackson DJ, Gern JE, Lemanske RF Jr. Lessons learned from birth cohort studies conducted in diverse environments. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:379-86.
- 19) Urushima M et al, Japanese cedar pollinosis in Tokyo residents born after massive national afforestation policy. *Allergy* 2018 Dec;73(12):2395-2397
- 20) Williams PB, Barnes CS, Portnoy JM. Environmental Allergens Workgroup. Innate and adaptive immune response to fungal products and allergens. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:386-95
- 21) Thacher JD, Gruzieva O, Pershagen G, Melen E, Lorentzen JC, Kull I, et al. Mold and dampness exposure and allergic outcomes from birth to adolescence: data from the BAMSE cohort. *Allergy* 2017;72:967-74
- 22) Tham R, Vicendese D, Dharmage SC, Hyndman RJ, Newbiggin E, Lewis E, et al. Associations between outdoor fungal spores and childhood and adolescent asthma hospitalizations. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1140-7.
- 23) Posa D, Perna S, Resch Y, Lupinek C, Panetta V, Hofmaier S, et al. 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; 139:541-9.e8.
- 24) Custovic A, Sonntag HJ, Buchan IE, Belgrave D, Simpson A, Prospero MC. Evolution pathways of IgE responses to grass and mite allergens throughout childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1645-52.
- 25) Upperman CR, Parker JD, Akinbami LJ, Jiang C, He X, Murtugudde R, et al. Exposure to extreme heat events is associated with increased hay fever prevalence among nationally representative sample of US adults: 1997-2013. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:435-41.
- 26) Ayres JG, Forsberg B, Annesi-Maesano I, Dey R, Ebi KL, Helms PJ, et al. Climate change and respiratory disease: European Respiratory Society position statement. *Eur Respir J* 2009;34:295-302.

- 27) Stinson KA, Albertine JM, Hancock LMS, Seidler TG, Rogers CA. Northern ragweed ecotypes flower earlier and longer in response to elevated CO<sub>2</sub>: what are you sneezing at? *Oecologia* 2016;182:587-94.
- 28) Zhang Y, Bielory L, Georgopoulos PG. Climate change effect on *Betula* (birch) and *Quercus* (oak) pollen seasons in the United States. *Int J Biometeorol* 2014; 58:909-19.
- 29) Grewling L, Jackowiak B, Smith M. Variations in *Quercus* sp. pollen seasons (1996-2011) in Poznan, Poland, in relation to meteorological parameters. *Aerobiologia (Bologna)* 2014;30:149-59.
- 30) Garcia-Mozo H, Oteros J, Galan C. Phenological changes in olive (*Olea europaea* L.) reproductive cycle in southern Spain due to climate change. *Ann Agric Environ Med* 2015;22:421-8
- 31) Kolarova E, Nekovar J, Adamik P. Long-term temporal changes in central European tree phenology (1946-2010) confirm the recent extension of growing seasons. *Int J Biometeorol* 2014;58:1739-48
- 32) Garcia-Mozo H. Poaceae pollen as the leading aeroallergen worldwide: a review. *Allergy* 2017;72:1849-58.
- 33) Buters J, Prank M, Sofiev M, Pusch G, Albertini R, Annesi-Maesano I, et al. Variation of the group 5 grass pollen allergen content of airborne pollen in relation to geographic location and time in season. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:87-95
- 34) Cecchi L. From pollen count to pollen potency: the molecular era of aerobiology. *Eur Respir J* 2013;42:898-900
- 35) Damialis A, Mohammad AB, Halley JM, Gange AC. Fungi in a changing world: growth rates will be elevated, but spore production may decrease in future climates. *Int J Biometeorol* 2015;59:1157-67
- 36) Parmes E, Pesce G, Sabel CE, et al. Influence of residential land cover on childhood allergic and respiratory symptoms and diseases: Evidence from 9 European cohorts. *Environ Res.* 2020;183:108953.
- 37) Strachan, DP. Hayfever, hygiene, and household size. *BMJ.* 1989 Nov 18;299(6710):1259-60
- 38) Rook GA. Hygiene hypothesis and autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012 Feb;42(1):5-15
- 39) Matricardi PM. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: controversial aspects of the 'hygiene hypothesis'. *Clin Exp Immunol.* 2010 Apr;160(1):98-105
- 40) von Hertzen L, Hanski I, Haahtela T. Natural immunity. Biodiversity loss and inflammatory diseases are two global megatrends that might be related. *EMBO Rep.* 2011 Oct 28;12(11):1089-93
- 41) Haahtela T. A biodiversity Hypothesis *Allergy.* 2019 Aug;74(8):1445-1456
- 42) Salava A, Lauerma A. Role of skin microbiome in atopic dermatitis. *Clin Transl Allergy.* 2014;4:33.
- 43) Vartiainen E, Petäys T, Haahtela T, Jousilahti P, Pekkanen J. Allergic diseases, skin prick tests and immunoglobulin E levels in North Karelia, Finland and in Karelia Republic, Russia. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:643-648.
- 44) Haahtela T, Laatikainen T, Alenius H, et al. Hunt for the origin of allergy - comparing the Finnish and Russian Karelia. *Clin Exp Allergy.* 2015;45:891-901.
- 45) Laatikainen T, von Hertzen L, Koskinen J-P, et al. Allergy gap between Finnish and Russian Karelia on increase. *Allergy.* 2011;66:886-892.

- 46) Ruokolainen L, Paalanen L, Karkman A, et al. Significant disparities in allergy prevalence and microbiota between the young people in Finnish and Russian Karelia. *Clin Exp Allergy*. 2017;47:665-674.
- 47) Haahtela T, von Hertzen L, Mäkelä M, Hannuksela M, Hannuksela M, Allergy Programme Working Group. Finnish Allergy Programme 2008–2018 time to act and change the course. *Allergy*. 2008;63:634-645.
- 48) Von Mutius E. Biodiversity: The new kid on the block? *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Apr;141(4):1215-1216

Tableau 1 : La leçon de l'approche exposomique : Conseils pratiques sur la prévention primaire, secondaire et tertiaire du programme finlandais sur les allergies, tirés de *Haahtela T, Valovirta E, Bousquet J, Mäkelä M and the Allergy Programme Steering Group The Finnish Allergy Program works. Eur Respir J. 2017;49(6):1700470.*

<b>PREVENTION PRIMAIRE</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Encourager l'allaitement maternel avec l'introduction d'aliments solides à partir de 4-6 mois</li><li>- Ne pas éviter l'exposition aux allergènes environnementaux (aliments, animaux) sauf en cas de stricte nécessité.</li><li>- Renforcer le système immunitaire en augmentant le contact avec la nature (par exemple, en faisant régulièrement de l'exercice, en adoptant un régime alimentaire sain comme celui des pays méditerranéens ou baltes).</li><li>- Éviter l'utilisation d'antibiotiques sauf en cas de besoin réel (la plupart des micro-organismes sont utiles et favorisent le bon développement de l'immunité).</li><li>- Les probiotiques dans les aliments fermentés ou d'autres préparations pourraient équilibrer la fonction immunitaire</li><li>- Éviter de fumer (l'exposition indirecte au tabac due au tabagisme des parents augmente le risque de développement de l'asthme chez les enfants)</li></ul>
<b>PREVENTION SECONDAIRE ET TERTIAIRE</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- L'exercice régulier a un effet anti-inflammatoire</li><li>- Une alimentation saine a des propriétés anti-inflammatoires (suivre un régime méditerranéen ou balte peut améliorer le contrôle de l'asthme).</li><li>- Les probiotiques présents dans les aliments fermentés ou d'autres préparations peuvent avoir un effet anti-inflammatoire</li><li>- Les maladies inflammatoires de la peau et des voies respiratoires doivent être traitées rapidement et efficacement ; la thérapie d'entretien doit être utilisée et réglementée de manière à obtenir un contrôle à long terme.</li><li>- Interrompre de manière proactive les symptômes d'exacerbation en donnant des instructions au patient pour l'adaptation correcte de la thérapie (NdA : dans le cadre du programme finlandais sur les allergies sont disponibles des guides en format électronique et papier conçus pour le patient pour l'autogestion correcte de la thérapie de 10 affections allergiques).</li><li>- Une immunothérapie spécifique est recommandée en présence de symptômes sévères sous forme d'allergènes tels que l'allergie alimentaire, les comprimés sublinguaux ou les</li></ul>

gouttes d'allergie au pollen, les injections sous-cutanées pour de nombreux allergènes (antigènes polliniques, dérivés d'épithéliums animaux, acariens, venin d'hyménoptères).  
- Il faut absolument éviter de fumer (l'efficacité des thérapies contre l'asthme et les maladies allergiques est réduite chez les fumeurs).

# Exposome impliqué dans l'asthme et les allergies





