
3

Facteurs de risque

Il est difficile de postuler que l'accroissement constaté de la prévalence de l'asthme durant les trois dernières décennies reflète une augmentation, en si peu de temps, du nombre de sujets génétiquement susceptibles. L'augmentation des marqueurs de l'hypersensibilité immédiate notée dans quelques études pourrait alors traduire une diminution, durant cette période, du seuil moyen de tolérance individuelle, pour des raisons encore mal connues. De même, rien ne prouve que les taux d'allergènes aient été multipliés. En revanche, la diversification des allergènes et l'augmentation de l'exposition allergénique participent sans doute à l'augmentation du nombre de cas d'asthme. Des cofacteurs environnementaux inhérents au mode de vie urbain (irritants tels que le tabac et la pollution photochimique, régime alimentaire...) pourraient être impliqués dans l'expression de la susceptibilité au niveau phénotypique. Enfin, il ne faut pas non plus mésestimer l'impact d'une amélioration du diagnostic des allergies dans l'augmentation de leur prévalence (pour revue, Annesi-Maesano, 1999).

Niveaux d'intervention des facteurs de risque

On peut distinguer trois niveaux d'intervention des facteurs de risque : dans l'installation d'un état atopique ; dans le développement de l'état inflammatoire chronique ; dans le déclenchement des crises.

Installation d'un état atopique

L'état atopique résulte d'un dysfonctionnement du système immunitaire qui peut être génétiquement contrôlé et s'exprime lors de l'acquisition de l'état allergique. Le type de réponse (cellulaire ou humorale) du système immunitaire à un stimulus antigénique est soumis à l'activité des cytokines synthétisées par les lymphocytes T. Chez un sujet donné, il peut y avoir synthèse

préférentielle de cytokines dites de type TH1¹ comme l'interleukine 2 (IL2), qui privilégient les réponses cellulaires (telles l'induction de cellules cytotoxiques), ou de cytokines dites de type TH2, comme l'IL4 et l'IL5 qui privilégient les réponses IgE.

Au cours de la vie foetale, le système immunitaire a une orientation TH2, la capacité de produire des réponses de type cellulaire ne s'acquérant qu'autour de la naissance (Prescott et coll., 1998, 1999), vraisemblablement sous l'influence de l'environnement antigénique du sujet (Bjorksten, 1997 ; Erb et coll., 1998). Cette distinction, peut-être arbitraire, entre réponses de types TH1 et TH2 a le mérite de faciliter la compréhension des maladies à forte composante allergique. Chez un sujet atopique, le système immunitaire n'évolue pas et maintient une orientation TH2 quels que soient les stimuli rencontrés. C'est le cas d'une partie (10 %) des enfants « sifflant » lors d'infections virales, et qui développent des symptômes évocateurs d'asthme en grandissant (Martinez, 1997a). La conséquence de cette orientation TH2 est un contrôle inadéquat de la réponse aux allergènes et donc une synthèse anormalement élevée d'immunoglobulines de classe E (Holt, 1997 ; Holt et coll., 1997). Ces IgE jouent un rôle central dans tous les phénomènes liés à l'allergie. Il reste encore beaucoup de points à éclaircir sur la régulation de leur production et de leur élimination (Corry et Kheradmand, 1999), mais leur mécanisme d'action est connu. Elles ont la particularité de porter sur leur fragment Fc un motif leur permettant de s'attacher à la surface de certaines cellules comme les mastocytes (Yssel et coll., 1998). Les mastocytes produisent de l'histamine qu'ils peuvent libérer massivement après activation induite par la rencontre des IgE fixées à leur surface avec leur antigène spécifique. Les IgE étant les immunoglobulines les mieux adaptées à la défense contre les parasites, il n'est pas impossible que la capacité accrue de fabriquer des IgE ait représenté un avantage sélectif à une certaine époque de l'évolution.

Il semble que l'état général et immunitaire de la mère au cours de la grossesse influence le statut futur du fœtus vis-à-vis de l'atopie (Martinez, 1997b). Cette influence maternelle intervenant à côté des facteurs héréditaires mérite grandement d'être étudiée. Ces recherches contribueront à élucider la pathogenèse des maladies allergiques et à mieux cerner les interactions encore mal connues entre systèmes immunitaires maternel et foetal (Cookson, 1999). À côté des lymphocytes T, d'autres cellules immunitaires sont impliquées dans l'établissement de l'état asthmatique, en particulier les éosinophiles. La détection de Der p1 (*Dermatophagoides* de groupe 1) dans le fluide amniotique et

1. Il est devenu usuel d'utiliser le terme réponse de type TH1 (TH pour « T Helper ») quand le système immunitaire s'engage préférentiellement vers les réponses à médiation cellulaire, et celui de type TH2 dans le cas où la réponse est préférentiellement à médiation humorale. Cette terminologie est adaptée au modèle murin où les populations cellulaires responsables des synthèses différentielles de médiateurs appropriés ont été identifiées et peuvent être isolées. Chez l'homme, la spécialisation des cytokines est bien documentée, mais pas l'existence de populations cellulaires TH1 et TH2.

dans le sang fœtal a permis d'apporter la preuve directe de l'existence d'une exposition allergénique transamniotique et transplacentaire (Holloway et coll., 2000).

La prédisposition à l'atopie est héréditaire, un enfant dont un des parents est allergique ayant 30 % à 50 % de risque de le devenir à son tour, ce pourcentage atteignant 70 % quand les deux parents sont allergiques (Wahn et coll., 1997). Mais il faut remarquer que ces sujets ne représentent que 30 % du total des enfants allergiques (Congrès mondial sur l'asthme, Barcelone 1998). Les sujets prédisposés présenteront vraisemblablement une sensibilisation, quelles que soient les précautions prises pour éviter les allergènes.

Développement de l'état inflammatoire chronique

Beaucoup de données manquent encore pour expliquer le développement d'un asthme chronique chez certains sujets allergiques. Une revue récente fait le point sur le rôle de l'allergie dans le développement de l'asthme (Holt et coll., 1999). L'exposition aux allergènes sensibilisants induit l'expression de l'atopie, suivie éventuellement par l'hyperréactivité bronchique et le remodelage (*remodelling*) de la membrane basale. Plus l'exposition est importante et précoce, plus tôt interviendront les premiers sifflements (Sporik et coll., 1990 ; Wahn et coll., 1997 ; ETAC *study group* Anonyme, 1998 ; Sherrill et coll., 1999). La nature des allergènes inducteurs est importante : par exemple, les poussières contenant des insectes sont souvent incriminées dans l'asthme (Rosenstreich et coll., 1997 ; Magnan et coll., 1998). Il a été proposé qu'une sensibilisation dans le très jeune âge prédisposait à l'asthme alors qu'une sensibilisation plus tardive prédisposait plutôt à la rhinite et aux manifestations atopiques (von Mutius et coll., 1998). Ainsi, une acquisition précoce de l'atopie est un facteur pronostique d'apparition de symptômes respiratoires de type hyperréactivité bronchique et asthme (Peat et coll., 1990). Il est possible que le type de manifestations pathologiques de l'état atopique soit conditionné par les circonstances de la première sensibilisation allergique, telle la survenue ou non d'une infection des bronches ou la présence de certains facteurs d'environnement (Burr et coll., 1997, 1999 ; ETAC *study group* Anonyme, 1998).

Déclenchement des crises

Un (ou plusieurs) cofacteur(s) jouent certainement un rôle primordial au cours de l'établissement des phénomènes susceptibles de se traduire par des crises d'asthme (Sears, 1997 ; ISAAC *steering committee* Anonyme, 1998). L'accroissement actuel du nombre d'enfants asthmatiques ne peut d'ailleurs s'expliquer sans cette intervention dans la petite enfance (Doull et Holgate, 1997).

Chez l'enfant présentant déjà une hyperréactivité bronchique, le déclenchement de la crise est provoqué par une atteinte virale des voies respiratoires

hautes ou par une exposition à des allergènes domestiques (acariens, animaux de compagnie, cafards, moisissures...) ou extérieurs (pollens, moisissures, agents chimiques sensibilisants, additifs, médicaments...). Une liaison mathématiquement significative entre le niveau des polluants et le nombre de crises aiguës d'asthme n'a pas encore été démontrée (Le Roux et coll., 1997 ; Linn et coll., 1997). Néanmoins, c'est sur ces épisodes que l'influence des cofacteurs environnementaux paraît la plus évidente et capable d'aggraver les manifestations cliniques (Molfino et coll., 1991 ; *Committee on environmental health* Anonyme, 1997 ; Segala et coll., 1998 ; Vedal et coll., 1998 ; Boezen et coll., 1999). La liste des polluants atmosphériques incriminés est longue, gaz de combustion, composés organiques volatils, la cause la plus fréquemment invoquée actuellement étant les particules fines telles celles émises par la motorisation Diesel (Takafuji et coll., 1987 ; *American thoracic society* Anonyme, 1996 ; Pekkanen et coll., 1997 ; Nel et coll., 1998). D'autres événements peuvent provoquer une attaque, en particulier un exercice physique d'intensité mal contrôlée (Randolph, 1997), une hyperventilation, des changements climatiques brusques (Carlsen et coll., 1998). Il n'est pas évident que les données météorologiques aient un impact important sur le déclenchement des crises, bien qu'une influence des orages ait été décrite (Anto et Sunyer, 1997 ; Venables et coll., 1997), probablement en raison de variations brutales des concentrations atmosphériques en allergènes.

Facteurs de risque héréditaires, notion de « terrain »

La notion de « famille d'asthmatiques » a été depuis longtemps évoquée. L'intervention de facteurs génétiques est clairement établie à partir de différents types d'études (figure 3.1).

Les études de prévalence familiale, comparant la prévalence de l'asthme chez les apparentés de sujets atteints (13 %) et chez les apparentés de sujets non atteints (4 %), permettent de montrer qu'il existe une concentration familiale de la maladie (Schwartz, 1952). Mais ceci pourrait s'expliquer par l'effet d'un environnement commun. Les études de paires de jumeaux révélant un taux de concordance plus élevé chez les jumeaux monozygotes (19 %) que chez les paires de jumeaux dizygotes (5 %) confirment l'effet de facteurs génétiques (Edfors-Lubs, 1971). Le taux de concordance peu élevé chez les monozygotes indique cependant un effet important de l'environnement (pour revues, Dizier et Lockhart, 1991 ; Demenais, 1999).

Pour l'hyperréactivité bronchique et l'atopie (phénotypes intermédiaires associés à l'asthme), la composante génétique est également confirmée par différentes études familiales. La corrélation intrapaire pour la réactivité bronchique et le taux d'IgE est plus élevée chez les jumeaux monozygotes (67 % et 82 % respectivement) que chez les dizygotes (34 % et 46 % respectivement) (Hopp et coll., 1984). Les études d'analyse de ségrégation familiale

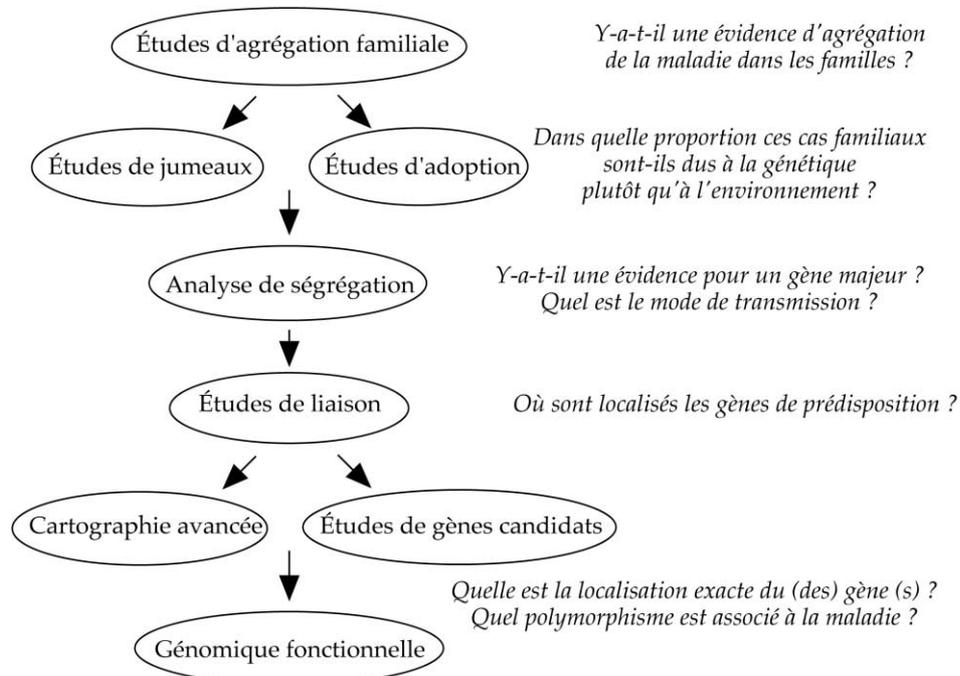


Figure 3.1 : Objectifs des différentes études génétiques (d'après Wiesch et coll., 1999)

qui permettent de préciser le déterminisme génétique, c'est-à-dire l'effet d'un gène majeur ou l'effet minime de plusieurs gènes, sont encore discordantes pour les trois phénotypes (pour revue, Dizier et Lockhart, 1991). Il est raisonnable de penser qu'il existe des facteurs génétiques spécifiques de chacun des phénotypes, asthme, hyperréactivité bronchique et atopie, ainsi que des facteurs communs.

Chez 95 % des asthmatiques jeunes, l'hyperréactivité bronchique fait suite au développement d'un état atopique et ce n'est qu'à l'âge adulte que d'autres causes peuvent être incriminées. Atopie et hyperréactivité bronchique représentent des caractéristiques subcliniques fonctionnelles et biologiques objectivement mesurables. Ainsi, ces deux phénotypes peuvent et doivent être pris en considération avec le phénotype asthme afin d'élucider les déterminants propres à chaque composant ou partagés (Demenais, 1999).

Un ou plusieurs facteurs génétiquement contrôlés interviennent également lorsqu'une hyperréactivité bronchique est associée à une sensibilisation atopique (Lichtenstein et Svartengren, 1997 ; Laitinen et coll., 1998). Le tissu des bronches de certains sujets pourrait présenter une tendance particulière au remodelage entraînant au cours des phénomènes inflammatoires une production accrue de collagène au niveau de la membrane basale de leur épithélium

respiratoire (Bousquet et coll., 1992 ; Holtzman et coll., 1998). Les phénomènes observés suggèrent un défaut dans la balance synthèse/dégradation de certains composants de la matrice interstitielle en particulier du collagène (Roche et coll., 1989 ; Brewster et coll., 1990 ; Hoshino et coll., 1998a et b ; Mautino et coll., 1999), mais la pertinence clinique de ces données est mal connue.

La caractérisation des gènes contrôlant les phénotypes asthme, atopie et hyperréactivité bronchique s'est tout d'abord orientée vers des gènes candidats pouvant être impliqués dans les mécanismes immunologiques, allergiques et inflammatoires. Actuellement, les recherches font appel au criblage systématique du génome pour détecter de nouveaux gènes : au moins cinq criblages ont d'ores et déjà été effectués, sur des populations australienne, anglaise, américaine, allemande et française (pour revue, Anonyme, 2001). Par exemple, l'étude française EGEA (*Epidemiological study of genetics and environment in asthma*) sur la caractérisation des facteurs génétiques et environnementaux et l'interaction de ces déterminants dans l'asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie contribue aux avancées dans ce domaine. Une recherche au hasard sur le génome a ainsi été menée dans un sous-ensemble de 107 familles de l'étude EGEA ayant au moins deux germains asthmatiques (Dizier et coll., 2000). Les analyses de liaison avec l'asthme et les phénotypes intermédiaires (IgE totales, atopie, hyperréactivité bronchique, taux d'éosinophiles), par une approche en deux étapes (détection des liaisons dans un premier sous-ensemble de l'échantillon et réplique dans un deuxième sous-ensemble), ont conduit à détecter trois régions sur les chromosomes 11p13 pour les IgE, 12q24 pour le taux d'éosinophiles et 17q12-q21 pour l'asthme et l'atopie (positivité à au moins un test cutané). Parmi les régions qui avaient été détectées par les criblages précédents, sept régions ont été retrouvées dans l'échantillon total des 107 familles de l'étude EGEA : les trois régions mises en évidence par l'analyse en deux étapes et quatre autres régions : 1p31 pour l'asthme, 11p13 pour les IgE, 13q31 pour le taux d'éosinophiles et 19q13 pour l'hyperréactivité bronchique. Des répliques des résultats de ces criblages sont nécessaires avant de pouvoir conclure et poursuivre l'identification des gènes par clonage positionnel. Dans l'état actuel de nos connaissances, il n'est ainsi pas possible de définir un ou plusieurs profils génétiques de susceptibilité à l'atopie, à l'hyperréactivité bronchique et à l'asthme. Il reste toutefois raisonnable de dire qu'il existe des sujets génétiquement susceptibles qui exprimeront ou non cette susceptibilité en fonction des autres facteurs qu'ils rencontreront.

La prévalence de l'asthme est souvent rapportée comme étant plus élevée chez les garçons que chez les filles (*sex ratio* 1,5-2,0/1), mais cette tendance semble s'inverser après l'adolescence. Par ailleurs, les filles sont plus représentées que les garçons dans la catégorie des asthmes sévères (Moreau et coll., 2000).

20 Un certain nombre d'événements ou de paramètres anté- ou périnataux semblent constituer des facteurs de risque précoces de manifestations allergiques.

Les paramètres anthropométriques (périmètre crânien, poids, taille) du nourrisson, dépendant de la nutrition maternelle, ont été associés à la présence de marqueurs d'hypersensibilité immédiate comme les IgE (Oryszczyn et coll., 1999 ; Annesi-Maesano et coll., 2001). D'autres facteurs comme l'anesthésie, la présentation à la naissance, la prématurité ou le tabagisme maternel présentent une relation seulement avec les manifestations cliniques d'allergie (Annesi-Maesano et coll., 2001 ; Stazi et coll., 2002). Hughes et coll. (1999) rapportent quant à eux une association entre infections respiratoires durant la gestation et développement d'un asthme infantile. Les observations écologiques montrent que l'augmentation des allergies accompagne l'amélioration du déroulement des grossesses et de la survie des prématurés (Annesi-Maesano et coll., 2001). En revanche, aucune corrélation n'a été trouvée entre des affections comme la maladie des membranes hyalines et l'asthme (Sheller et coll., 1988 ; de Kleine et coll., 1990).

Impact de la qualité de l'air

Il n'est pas encore possible d'évaluer le rôle de la qualité de l'air au niveau de l'établissement de l'état inflammatoire (pour revue, Annesi-Maesano, 1999). Il sera intéressant de mieux comprendre les rôles respectifs des facteurs génétiques et des différents cofacteurs environnementaux grâce aux résultats de travaux en cours (Annesi-Maesano et coll., 1997 ; Kauffmann et coll., 1997 ; Weiss, 1999). La question de la qualité de l'air comprend d'abord le niveau individuel avec le tabagisme passif et le niveau de dioxyde d'azote (NO₂) dans l'habitation (Cook et Strachan, 1997 ; Nafstad et coll., 1997), même au stade fœtal (Hu et coll., 1997 ; Sears, 1997 ; Gergen et coll., 1998).

Mais ce facteur de risque « qualité de l'air » concerne essentiellement le niveau collectif, avec la pollution atmosphérique. Dans l'imagination populaire, l'asthme est le résultat de la pollution de l'air, et il est vrai que la pollution de l'air peut exacerber un asthme existant et contribuer à augmenter les hospitalisations. Pourtant, malgré une diminution de la pollution atmosphérique acidoparticulaire (d'origine industrielle) dans la plupart des pays occidentaux, on a pu dans le même temps observer un accroissement de la prévalence de l'asthme. Il faut cependant noter que ces dernières années ont vu une augmentation de la pollution photochimique, dont est responsable le trafic routier. Des études réalisées en Allemagne de l'Est ont montré que, avant la réunification, 15 % des enfants étaient atopiques, contre 45 % après la réunification (Nicolai et von Mutius, 1997 ; von Mutius 1998 ; von Mutius et coll., 1998). Ainsi, après l'occidentalisation des sociétés de l'Est, la fréquence de l'atopie chez les enfants a augmenté, alors même que la pollution industrielle chutait. Une étude récente menée en France a d'ailleurs confirmé l'absence de relation significative entre le degré de pollution de l'air et la prévalence des maladies allergiques (Charpin et coll., 1999).

Face à ce paradoxe, il est raisonnable de s'en tenir, pour l'heure, à la formule de « mode de vie occidental » (Platts-Mills et Woodfolk, 1997 ; von Mutius, 1998). Ce terme impliquant entre autres un confinement accru dans des espaces plus chauffés et une modification des habitudes alimentaires. Par ailleurs, la majeure partie de la pollution est d'origine automobile dans les sociétés occidentales, en particulier avec les particules émises par les moteurs Diesel qui semblent être un facteur de risque pour les affections allergiques (pour revue, Charpin et Vervloet, 1997). Il a également été postulé que les variations intervenues dans la prévalence de l'asthme seraient liées à un facteur non identifié que ce mode de vie aurait fait disparaître (Cookson et Moffatt, 1997 ; Braun-Fahrlander et coll., 1999).

Les facteurs mis en cause dans le développement de la rhinite sont les mêmes que pour l'asthme. Dans ce cas également, aucun lien de cause à effet n'a pu être mis en évidence au niveau de l'établissement de la maladie chronique. En revanche, les symptômes sont exacerbés par tous les éléments affectant la qualité de l'air (Keles et coll., 1999).

Impact des bronchiolites

Chez le petit enfant de moins de 2 ans, le terme bronchiolite évoque la bronchopneumopathie aiguë dyspnéisante, infection d'origine virale, caractérisée par une obstruction bronchiolaire prédominante accompagnée de sifflements (de Blic, 1996). Bien que certaines bactéries aient été également incriminées et que l'étiologie reste parfois indéterminée, l'agent pathogène responsable de la bronchiolite du petit enfant est très généralement un virus. Chez les enfants de moins de 2 ans, les virus les plus souvent identifiés en association avec une infection donnant lieu à des sifflements sont le virus respiratoire syncytial (VRS) dans 50 % à 60 % des cas et le rhinovirus dans 30 % des cas. Après 2 ans, les rhinovirus prennent plus d'importance que le VRS (Schroeckenstein et Busse, 1988) et jusqu'à 60 % de la responsabilité des cas asthmatiformes (Johnston, 1997).

Les facteurs de risque susceptibles de favoriser le développement d'une bronchiolite sévère sont la prématurité, un statut socio-économique défavorable, des maladies cardiaques congénitales ou pulmonaires chroniques, un état d'immunodéficience, un âge inférieur à deux mois et la rencontre d'une souche particulièrement virulente (Jeng et Lemen, 1997). Certains facteurs de l'environnement influencent probablement la sévérité des affections virales, comme par exemple la qualité de l'air (Brandenburg et coll., 1997). L'exposition à la fumée de tabac est un facteur aggravant de toutes les affections pulmonaires, y compris les bronchiolites. Il est estimé que, sur les 90 000 hospitalisations et les 4 500 morts dues annuellement à la bronchiolite aux États-Unis, respectivement 22 000 et 1 100 sont les conséquences du tabagisme passif (Aligne et Stoddard, 1997).

Des relations entre bronchiolite virale et asthme ont été suspectées : les enfants souffrant de bronchospasmes à chaque nouvelle attaque de VRS présentent des concentrations d'IgE et d'éosinophiles élevées, se rapprochant du profil spécifique des enfants asthmatiques (Welliver et coll., 1981) ; le VRS induit ou révèle un déséquilibre lymphocytaire T favorisant la synthèse d'IgE ; les lésions épithéliales causées par le virus pourraient également induire ou révéler une hyperréactivité bronchique non spécifique en mettant à nu les récepteurs à l'irritation. Toutefois, Stein et coll. (1999), dans leur cohorte de naissance, ne relèvent pas d'association entre la survenue d'infections respiratoires à VRS dans la petite enfance et l'installation d'un statut atopique, contrôlé à l'âge de 13 ans. Dans l'étude de Martinez et coll. (1995), les enfants ayant eu des infections respiratoires sifflantes peuvent être séparés en deux catégories. L'une, majoritaire, regroupe des enfants qui ne présentent plus de sifflements à l'âge de 6 ans : ils présentaient en revanche une fonction pulmonaire diminuée à la naissance, qui pourrait rendre compte de leur susceptibilité aux sifflements lors d'infections respiratoires. L'autre catégorie regroupe des enfants dont les sifflements persistent à l'âge de 6 ans : ces enfants ont vraisemblablement une prédisposition génétique à l'atopie, comme le suggèrent les antécédents d'asthme relevés chez la mère ainsi que des concentrations élevées d'IgE.

D'après les données actuelles, les infections virales par le VRS dans les premiers mois de vie n'induiraient donc pas l'installation d'un état atopique (Everard, 1999) ; les bronchiolites virales et l'asthme pourraient alors être deux causes indépendantes de sifflements durant la petite enfance.

BIBLIOGRAPHIE

ADCOCK PM, STOUT GG, HAUCK MA, MARSHALL GS. Effect of rapid viral diagnosis on the management of children hospitalized with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : 842-846

ALIGNÉ CA, STODDARD JJ. Tobacco and children. An economic evaluation of the medical effects of parental smoking. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997, **151** : 648-653

ANNESI-MAESANO I, ORYSZCZYN MP, NEUKIRCH F, KAUFFMANN F. Relationship of upper airway disease to tobacco smoking and allergic markers : a cohort study of men followed up for 5 years. *Int Arch Allergy Immunol* 1997, **114** : 193-201

ANNESI-MAESANO I. Épidémiologie de l'asthme de l'enfant. *MT Pédiatrie* 1999, **2** : 162-168

ANNESI-MAESANO I, MOREAU D, STRACHAN D. *In utero* and perinatal complications preceding asthma. *Allergy* 2001, **56** : 491-497

ANONYME. American thoracic society. Committee of the environmental and occupational health assembly. Health effects of outdoor air pollution. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, **153** : 3-50

ANONYME. Committee on environmental health. Environmental tobacco smoke : a hazard to children. American academy of pediatrics committee on environmental health. *Pediatrics* 1997, **99** : 639-642

ANONYME. ETAC study group. Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomised, placebo-controlled trial : first results of ETAC. Early treatment of the atopic child. *Pediatr Allergy Immunol* 1998, **9** : 116-24

ANONYME. ISAAC steering committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema. *Lancet* 1998, **351** : 1225-1232

ANONYME. Susceptibilités génétiques et expositions professionnelles. Expertise collective de l'Inserm, 2001, 143p

ANTO JM, SUNYER J. Thunderstorms : a risk factor for asthma attacks. *Thorax* 1997, **52** : 669-670

ANTONOW JA, HANSEN K, MCKINSTRY CA, BYINGTON CL. Sepsis evaluations in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 1998, **17** : 231-236

BJORKSTEN B. Environmental risk factors for atopy. *Clin Rev Allerg Immunol* 1997, **15** : 125-143

BOEZEN HM, VAN DER ZEE SC, POSTMA DS, VONK JM, GERRITSEN J et coll. Effects of ambient air pollution on upper and lower respiratory symptoms and peak expiratory flow in children. *Lancet* 1999, **353** : 874-878

BOUSQUET J, CHANEZ P, LACOSTE JY, WHITE R, VIC P et coll. Asthma : a disease remodeling the airways. *Allergy* 1992, **47** : 3-11

BRANDENBURG AH, JEANNET PY, STEENSEL-MOLL HA, OTT A, ROTHBARTH PH et coll. Local variability in respiratory syncytial virus disease severity. *Arch Dis Child* 1997, **77** : 410-414

BRAUN-FAHRLANDER C, GASSNER M, GRIZE L, NEU U, SENNHAUSER FH et coll. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. Swiss study on childhood allergy and respiratory symptoms with respect to air pollution. *Clin Exp Allergy* 1999, **29** : 28-34

BREWSTER CE, HOWARTH PH, DJUKANOVIC R, WILSON J, HOLGATE ST, ROCHE WR. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990, **3** : 507-511

BURR ML, MERRETT TG, DUNSTAN FD, MAGUIRE MJ. The development of allergy in high-risk children. *Clin Exp Allergy* 1997, **27** : 1247-1253

BURR ML, ANDERSON HR, AUSTIN JB, HARKINS LS, KAUR B et coll. Respiratory symptoms and home environment in children, a national survey. *Thorax* 1999, **54** : 27-32

BUSSE WW, GERN JE, DICK EC. The role of respiratory viruses in asthma. *Ciba Found Symp* 1997, **206** : 208-213

CARLSEN KH, ENGH G, MORK M, SCHRODER E. Cold air inhalation and exercise-induced bronchoconstriction in relationship to metacholine bronchial responsiveness : different patterns in asthmatic children and children with other chronic lung diseases. *Respir Med* 1998, **92** : 308-315

- CHARPIN D, VERVLOET D. New aero-allergens. Interaction between allergens and the environment. *Bull Acad Natl Med* 1997, **181** : 1551-1561
- CHARPIN D, PASCAL L, BIRNBAUM J, ARMENGAUD A, SAMBUC R et coll. Gaseous air pollution and atopy. *Clin Exp Allergy* 1999, **29** : 1474-1480
- COOK DG, STRACHAN DP. Health effects of passive smoking. 3. Parental smoking and prevalence of respiratory symptoms and asthma in school age children. *Thorax* 1997, **52** : 1081-1094
- COOKSON WO. The alliance of genes and environnement in asthma and allergy. *Nature* 1999, **402** : B5-11
- COOKSON WO, MOFFATT MF. Asthma : an epidemic in the absence of infection ? *Science* 1997, **275** : 41-42
- CORRY DB, KHERADMAND F. Induction and regulation of the IgE response. *Nature* 1999, **402** : B18-23
- DE BLIC J. Bronchoalveolitis in infants. Diagnosis, treatment. *Rev Prat* 1996, **46** : 2493-2496
- DE KLEINE MJ, ROOS CM, VOORN WJ, JANSEN HM, KOPPE JG. Lung function 8-18 years after intermittent positive pressure ventilation for hyaline membrane disease. *Thorax* 1990, **45** : 941-946
- DEMENAIS F. Génétique de l'asthme. *MT Pédiatrie* 1999, **2** : 169-173
- DIZIER MH, LOCKART A. Génétique de l'asthme. *Médecine Sciences* 1991, **7** : 1041-1047
- DIZIER MH, BESSE-SCHMITTLER C, GUILLOUD-BATAILLE M, ANNESI-MAESANO I, BOUS-SAHA M et coll. Genome screen for asthma and related phenotypes in the french EGEA study. *Am J Crit Care Med* 2000, **162** : 1812-1818
- DOULL IJ, HOLGATE ST. Asthma : early predisposing factors. *Br Med Bull* 1997, **53** : 71-80
- EDFORS-LUBS ML. Allergy in 7000 twin pairs. *Acta Allergol* 1971, **26** : 249-285
- ERB KJ, HOLLOWAY JW, SOBECK A, MOLL H, LE GROS G. Infection of mice with *Mycobacterium bovis*-*Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) suppresses allergen-induced airway eosinophilia. *J Exp Med* 1998, **187** : 561-569
- EVERARD ML. What link between early respiratory viral infections and atopic asthma ? *Lancet* 1999, **354** : 527-528
- FISHER RG, GRUBER WC, EDWARDS KM, REED GW, TOLLEFSON SJ et coll. Twenty years of outpatient respiratory syncytial virus infection : a framework for vaccine efficacy trials. *Pediatrics* 1997, **99** : E7
- GERGEN PJ, FOWLER JA, MAURER KR, DAVIS WW, OVERPECK MD. The burden of environmental tobacco smoke exposure on the respiratory health of children 2 months through 5 years of age in the United States : 3rd National health and nutrition examination survey, 1988 to 1994. *Pediatrics* 1998, **101** : E8
- GRIMFELD A. The wheezing child and pediatric respiratory infections. *Allerg Immunol* 1997, **29** : 73-74

HOLLOWAY J, WARNER JO, VANCE GHS, DIAPER ND, WARNER JAJONES CA. Detection of house-dust-mite allergen in amniotic fluid and umbilical-cord blood. *Lancet* 2000, **356** : 1900-1902

HOLT PG. Development of sensitization *versus* tolerance to inhalant allergens during early life. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997, **16** : 6-7

HOLT PG, YABUHARA A, PRESCOTT S, VENAILLE T, MACAUBAS C, HOLT BJ et coll. Allergen recognition in the origin of asthma. *Ciba Found Symp* 1997, **206** : 35-49

HOLT PG, MACAUBAS C, STUMBLES PA, SLY PD. The role of allergy in the development of asthma. *Nature* 1999, **402** : B12-7

HOLTZMAN MJ, LOOK DC, SAMPATH D, CASTRO M, KOGA T, WALTER MJ. Control of epithelial immune-response genes and implications for airway immunity and inflammation. *Proceedings of the Association of American Physicians* 1998, **110** : 1-11

HOPP RJ, BEWTRA AK, WATT GD, NAIR NM, TOWNLEY RG. Genetic analysis of allergic disease in twins. *J Allergy Clin Immunol* 1984, **73** : 265-270

HOSHINO M, NAKAMURA Y, SIM J, SHIMOJO J, ISOGAI S. Bronchial subepithelial fibrosis and expression of matrix metalloproteinase-9 in asthmatic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1998a, **102** : 783-788

HOSHINO M, NAKAMURA Y, SIM JJ. Expression of growth factors and remodelling of the airway wall in bronchial asthma. *Thorax* 1998b, **53** : 21-27

HU FB, PERSKY V, FLAY BR, ZELLI A, COOKSEY J, RICHARDSON J. Prevalence of asthma and wheezing in public schoolchildren : association with maternal smoking during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997, **79** : 80-84

HUGHES CH, JONES RC, WRIGHT DE, DOBBS FF. A retrospective study of the relationship between childhood asthma and respiratory tract infection during gestation. *Clin Exp Allergy* 1999, **29** : 1378-1381

JENG MJ, LEMEN RJ. Respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am Fam Physician* 1997, **55** : 1139-1146

JOHNSTON SL. Influence of viral and bacterial respiratory infections on exacerbations and symptom severity in childhood asthma. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997, **16** : 88-89

KAUFFMANN F, DIZIER MH, PIN I, PATY E, GORMAND F et coll. Epidemiological study of the genetics and environment of asthma, bronchial hyperresponsiveness, and atopy : phenotype issues. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, **156** : S123-S129

KELES N, ILICALI C, DEGER K. The effects of different levels of air pollution on atopy and symptoms of allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 1999, **13** : 185-190

LAITINEN T, RASANEN M, KAPRIO J, KOSKENVUO M, LAITINEN LA. Importance of genetic factors in adolescent asthma : a population-based twin-family study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **157** : 1073-1078

LE ROUX P, BOILEAU C, LOISEL I, ROGER AM, BOULLOCHE J et coll. Asthme de l'enfant et pollution atmosphérique : étude épidémiologique dans l'agglomération du Havre. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 1997, **37** : 176-182

LICHTENSTEIN P, SVARTENGREN M. Genes, environments, and sex : factors of importance in atopic diseases in 7-9-year-old Swedish twins. *Allergy* 1997, **52** : 1079-1086

- LINN WS, GONG H JR, SHAMOO DA, ANDERSON KR, AVOL EL. Chamber exposures of children to mixed ozone, sulfur dioxide, and sulfuric acid. *Arch Environ Health* 1997, **52** : 179-187
- MAGNAN A, FOURRE-JULLIAN C, JULLIAN H, BADIÉ M, LANTEAUME A et coll. Rhinitis alone or rhinitis plus asthma : what makes the difference ? *Eur Respir J* 1998, **12** : 1073-1078
- MARTINEZ FD, WRIGHT AL, TAUSSIG LM, HOLBERG CJ, HALONEN M, MORGAN WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group health medical associates. *N Engl J Med* 1995, **332** : 133-138
- MARTINEZ FD. Definition of pediatric asthma and associated risk factors. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997a, **15** : 9-12
- MARTINEZ FD. Maternal risk factors in asthma. *Ciba Found Symp* 1997b, **206** : 233-239
- MARTINEZ FD. Present and future treatment of asthma in infants and young children. *J Allergy Clin Immunol* 1999, **104** : 169-174
- MARTINEZ FD, HOLT PG. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet* 1999, **354** : S112-S115
- MARTINEZ FD, WRIGHT AL, TAUSSIG LM, HOLBERG CJ, HALONEN M, MORGAN WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995, **332** : 502-507
- MAUTINO G, HENRIQUET C, GOUGAT C, LE CAM A, DAYER JM et coll. Increased expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and loss of correlation with matrix metalloproteinase-9 by macrophages in asthma. *Lab Invest* 1999, **79** : 39-47
- MOLFINO NA, WRIGHT SC, KATZ I, TARLO S, SILVERMAN F et coll. Effect of low concentrations of ozone on inhaled allergen responses in asthmatic subjects. *Lancet* 1991, **338** : 199-203
- MOREAU D, LEDOUX S, CHOQUET M, ANNESI-MAESANO I. Prevalence and severity of asthma in adolescents in France. Cross-sectional and retrospective analyses of a large population-based sample. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000, **4** : 639-648
- NAFSTAD P, KONGERUD J, BOTTEN G, HAGEN JA, JAAKKOLA JJ. The role of passive smoking in the development of bronchial obstruction during the first 2 years of life. *Epidemiology* 1997, **8** : 293-297
- NEL AE, DIAZ-SANCHEZ D, NG D, HIURA T, SAXON A. Enhancement of allergic inflammation by the interaction between diesel exhaust particles and the immune system. *J Allergy Clin Immunol* 1998, **102** : 539-554
- NICOLAI T, VON MUTIUS E. Pollution and the development of allergy : the East and West Germany story. *Arch Toxicol Suppl* 1997, **19** : 201-206
- NOBLE V, MURRAY M, WEBB MS, ALEXANDER J, SWARBRICK AS, MILNER AD. Respiratory status and allergy nine to 10 years after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1997, **76** : 315-319
- ORYSZCZYN MP, ANNESI-MAESANO I, CAMPAGNA D, SAHUQUILLO J, HUEL G, KAUFFMANN F. Head circumference at birth and maternal factors related to cord blood total IgE. *Clin Exp Allergy* 1999, **29** : 334-341

- OYMAR K, ELSAYED S, BJERKNES R. Serum eosinophil cationic protein and interleukin-5 in children with bronchial asthma and acute bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol* 1996, **7** : 180-186
- PEAT JK, SALOME CM, WOOLCOCK AJ. Longitudinal changes in atopy during a 4-year period : relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 1990, **85** : 65-74
- PEKKANEN J, TIMONEN KL, RUUSKANEN J, REPONEN A, MIRME A. Effects of ultrafine and fine particles in urban air on peak expiratory flow among children with asthmatic symptoms. *Environ Res* 1997, **74** : 24-33
- PLATTS-MILLS TA, WOODFOLK JA. Rise in asthma cases. *Science* 1997, **278** : 1001
- PRESCOTT SL, MACAUBAS C, SMALLACOMBE T, HOLT BJ, SLY PD et coll. Reciprocal age-related patterns of allergen-specific T-cell immunity in normal vs atopic infants. *Clin Exp Allergy* 1998, **28** : 39-44
- PRESCOTT SL, MACAUBAS C, SMALLACOMBE T, HOLT BJ, SLY PD, HOLT PG. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999, **353** : 196-200
- RANDOLPH C. Exercise-induced asthma : update on pathophysiology, clinical diagnosis, and treatment. *Curr Probl Pediatr* 1997, **27** : 53-77
- REIJONEN TM, KORPPI M, KLEEMOLA M, SAVOLAINEN K, KUIKKA L et coll. Nasopharyngeal eosinophil cationic protein in bronchiolitis : relation to viral findings and subsequent wheezing. *Pediatr Pulmonol* 1997, **24** : 35-41
- RENZI PM, TURGEON JP, YANG JP, DEBLIK SP, MARCOTTE JE et coll. Cellular immunity is activated and a TH-2 response is associated with early wheezing in infants after bronchiolitis. *J Pediatr* 1997, **130** : 584-593
- ROCHE WR, BEASLEY R, WILLIAMS JH, HOLGATE ST. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1989, **1** : 520-524
- ROHWEDDER A, KEMINER O, FORSTER J, SCHNEIDER K, SCHNEIDER E, WERCHAU H. Detection of respiratory syncytial virus RNA in blood of neonates by polymerase chain reaction. *J Med Virol* 1998, **54** : 320-327
- ROSENSTREICH DL, EGGLESTON P, KATTAN M, BAKER D, SLAVIN RG et coll. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997, **336** : 1356-1363
- SCHROECKENSTEIN JC, BUSSE WW. Viral « bronchitis » in childhood : relationship to asthma and obstructive lung disease *Sem Respir Infect* 1988, **3** : 40-48
- SCHWARTZ M. Heredity in bronchial asthma. *Acta Allergol* 1952, **5** : 212-218
- SEARS MR. Epidemiology of childhood asthma. *Lancet* 1997, **350** : 1015-1020
- SEGALA C, FAUROUX B, JUST J, PASCUAL L, GRIMFELD A, NEUKIRCH F. Short-term effect of winter air pollution on respiratory health of asthmatic children in Paris. *Eur Respir J* 1998, **11** : 677-685
- SHELLER JR, LUCHT WD, GOEL AK, SNELL JD, STAHLMAN MT. Pulmonary function in long-term survivors of hyaline membrane disease. *Chest* 1988, **93** : 734-738

- SHERRILL D, STEIN R, KURZIUS-SPENCER M, MARTINEZ F. On early sensitization to allergens and development of respiratory symptoms. *Clin Exp Allergy* 1999, **29** : 905-911
- SMYTH RL, FLETCHER JN, THOMAS HM, HART CA. Immunological responses to respiratory syncytial virus infection in infancy. *Arch Dis Child* 1997, **76** : 210-214
- SPORIK R, HOLGATE ST, PLATTS-MILLS TA, COGSWELL JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p1) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990, **323** : 502-507
- STAZI MA, SAMPOGNA F, MONTAGANO G, GRANDOLFO ME, COUILLOT MF, ANNESI-MAESANO I. Early life factors related to clinical manifestations of atopic disease but not to skin-prick test positivity in young children. *Ped Allergy Immunol* 2002, **13** : 1-9
- TAKAFUJI S, SUZUKI S, KOIZUMI K, TADOKORO K, MIYAMOTO T et coll. Diesel-exhaust particulates inoculated by the intranasal route have an adjuvant activity for IgE production in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1987, **79** : 639-645
- STEIN RT, SHERRILL D, MORGAN WJ, HOLBERG CJ, HALONEN M et coll. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999, **354** : 541-545
- VEDAL S, PETKAU J, WHITE R, BLAIR J. Acute effects of ambient inhalable particles in asthmatic and nonasthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **157** : 1034-1043
- VENABLES KM, ALLITT U, COLLIER CG, EMBERLIN J, GREIG JB et coll. Thunderstorm-related asthma. The epidemic of 24/25 June 1994. *Clin Exp Allergy* 1997, **27** : 725-736
- VON MUTIUS E. The rising trends in asthma and allergic disease. *Clin Exp Allergy* 1998, **5** : 45-49
- VON MUTIUS E, WEILAND SK, FRITZSCH C, DUHME H, KEIL U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998, **351** : 862-866
- WAHN U, BERGMANN R, KULIG M, FORSTER J, BAUER CP. The natural course of sensitisation and atopic disease in infancy and childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 1997, **8** : 16-20
- WEISS ST. Gene by environment interaction and asthma. *Clin Exp Allergy* 1999, **29** : 96-99
- WELLIVER RC, WONG DT, SUN M, MIDDLETON E JR, VAUGHAN RS, OGRA PL. The development of respiratory syncytial virus-specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection. *N Engl J Med* 1981, **305** : 841-846
- WIESCH DG, MEYERS DA, BLEECKER ER. Genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999, **104** : 895-901
- YSSEL H, ABBAL C, PENE J, BOUSQUET J. The role of IgE in asthma. *J Clin Exp Allergy* 1998, **28** : 104-109