

Asthme et allergies chez l'enfant :
rôle des facteurs environnementaux
et programmes de prévention

INSTITUT NATIONAL
DE SANTÉ PUBLIQUE
DU QUÉBEC

Québec 

Revue des connaissances scientifiques

Asthme et allergies chez l'enfant : rôle des facteurs environnementaux et programmes de prévention

Direction de la santé environnementale
et de la toxicologie

Février 2013

AUTEURS

D^r Pierre Lajoie, M.D., spécialiste en santé publique et médecine préventive
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie
Institut national de santé publique du Québec

Jean-Marc Leclerc, M. Sc., conseiller scientifique en environnement intérieur
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie
Institut national de santé publique du Québec

Pierre Chevalier, Ph. D., microbiologiste
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie
Institut national de santé publique du Québec

COLLABORATEURS SCIENTIFIQUES

D^r Louis-Philippe Boulet, M.D., pneumologue
Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie du Québec
Hôpital Laval, Université Laval

P^r Frédéric de Blay, M.D., pneumologue
Pôle de Pathologie Thoracique – Unité de Pneumologie, d'allergologie et de Pathologie respiratoire de l'Environnement
Hôpitaux universitaires de Strasbourg
Fédération de médecine translationnelle de Strasbourg
Université de Strasbourg

D^r Francine M. Ducharme, M.D., pédiatre et épidémiologiste clinique
Centre hospitalier universitaire Ste-Justine
Université de Montréal

Vicky Huppé, M. Sc., microbiologiste
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie
Institut national de santé publique du Québec

MISE EN PAGES

Julie Colas, agente administrative
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie
Institut national de santé publique du Québec

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

DÉPÔT LÉGAL – 3^e TRIMESTRE 2013
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA
ISBN : 978-2-550-68346-9 (VERSION IMPRIMÉE)
ISBN : 978-2-550-68347-6 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2013)

AVANT-PROPOS

Dans le domaine de la santé environnementale, le Programme national de santé publique (PNSP) 2003-2012 du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS) contient un objectif visant la réduction des taux de morbidité et de mortalité liés aux maladies respiratoires associées à des facteurs de risque environnementaux (p. 57). Parmi les activités identifiées pour parvenir à cet objectif, l'une d'elles préconise le déploiement d'activités d'information et de sensibilisation auprès des partenaires du réseau de la santé et des services sociaux (directions de santé publique, centres de santé et de services sociaux, cliniques médicales, médecins spécialistes, etc.) ainsi que des autres secteurs (milieu scolaire, services de garde, etc.) quant aux moyens de réduire l'exposition aux facteurs de risque environnementaux.

Au fil des ans, les connaissances associées aux impacts d'une telle exposition sur les manifestations allergiques ont évolué, ce qui a entraîné la nécessité de revoir la littérature traitant du sujet et, le cas échéant, d'apporter certaines précisions quant aux mesures de prévention devant être favorisées. C'est dans ce contexte que l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) s'est vu confier le mandat de réaliser une mise à jour des connaissances scientifiques sur les mesures de prévention liées à l'environnement, applicables à l'asthme et autres maladies allergiques chez les jeunes enfants.

Par ailleurs, le PNSP fait référence à la réduction de l'exposition aux aéroallergènes de l'air intérieur afin de réduire l'incidence de la morbidité et de la mortalité liées aux maladies respiratoires. Lors de nos recherches préliminaires, nous avons constaté qu'outre les mesures visant l'évitement de l'exposition à un allergène donné, la littérature récente traite également la problématique sous l'angle des impacts de l'exposition aux microorganismes et à leurs composantes en bas âge sur le développement des maladies allergiques. Par conséquent, nous avons opté pour l'élaboration d'une revue des connaissances qui respecte l'approche retrouvée dans la littérature.

Nous avons également convenu d'adopter, dans ses grandes lignes, la définition d'« environnement » utilisée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (2011) qui englobe les facteurs physiques, chimiques et biologiques extérieurs à l'organisme humain ainsi que les comportements individuels reliés à ces facteurs (tabagisme, consommation d'alcool, alimentation, etc.). Selon cette définition, l'environnement est donc essentiellement associé aux facteurs modifiables. Aux fins du présent document, nous incluons ainsi, lors de l'examen des mesures préventives, certains comportements spécifiques tels que la consommation de tabac pendant la grossesse, l'allaitement maternel et l'utilisation de probiotiques dans l'alimentation.

RÉSUMÉ

Après avoir progressé de manière significative au cours des dernières décennies, la prévalence de l'asthme et des maladies allergiques demeure relativement élevée dans les pays industrialisés. Il y a donc lieu de s'intéresser aux causes, mais également à la façon d'en prévenir les manifestations, notamment pour fournir aux professionnels de la santé des informations appropriées et récentes quant aux mesures de prévention à transmettre à la population et à appliquer dans les divers milieux de vie.

Pour ce faire, nous avons réalisé une revue des connaissances sur le rôle des contaminants biologiques et de leurs composantes dans la prévention de l'asthme et de l'allergie. Compte tenu de l'intérêt marqué que suscite l'hypothèse hygiéniste auprès de la communauté scientifique, voire même de la population en général, nous avons recensé et pris connaissance des résultats des recherches récentes traitant de cette théorie. Il appert que l'hypothèse hygiénique offre des perspectives intéressantes, mais encore insuffisamment étayées pour servir de base à des recommandations. Compte tenu des incertitudes entourant la pertinence de mesures allant dans le sens de cette théorie, il s'avère essentiel de s'en tenir aux mesures de prévention qui font l'objet d'un consensus dans le milieu de la santé.

À partir du nombre total des naissances en 2009 au Québec, nous avons estimé qu'environ 70 % des nouveau-nés étaient à faible risque de développement d'allergies, 25 % à risque modéré et 5 % à risque élevé. En combinant ces données avec la probabilité que ces derniers aient de développer des manifestations allergiques en fonction de l'histoire familiale, nous avons estimé qu'environ 38 % des nouveaux cas d'asthme étaient susceptibles de survenir chez les enfants à risque faible, 45 % chez les enfants à risque modéré et 18 % chez ceux à risque élevé. Ces données indiquent donc qu'il est justifié de cibler non seulement les enfants à risque élevé d'allergies, mais également ceux à risque modéré et faible pour l'application des mesures de prévention.

Plusieurs recommandations concernent l'évitement de l'exposition ou le contrôle de facteurs environnementaux, tels que les aéroallergènes et la fumée de tabac. Des mesures ciblées qui tiennent compte des recommandations des groupes d'experts devraient être mises en vigueur dans le cadre de programmes de prévention multifactoriels. Ces programmes gagneraient à être développés en considérant le milieu de vie concerné (habitations, garderies, écoles, etc.) afin de les adapter au contexte qui lui est propre.

À la lumière des propos de la présente revue des connaissances, les auteurs font les constats suivants :

- le développement de l'allergie et de l'asthme est influencé par des facteurs individuels et environnementaux. Tandis que plusieurs facteurs environnementaux susceptibles de constituer des éléments déclencheurs d'allergie ont depuis longtemps été identifiés, d'autres pourraient être protecteurs, mais demeurent pour l'instant peu connus. Les études sur le sujet en sont à leur début et il subsiste encore beaucoup d'incertitudes à cet égard;

- dans les milieux scientifique et professionnel, des consensus ont été établis concernant les recommandations de certaines mesures de prévention primaire, secondaire et tertiaire en lien avec des facteurs environnementaux. Aucune recommandation en lien avec l'hypothèse hygiéniste n'a encore été formulée par les groupes d'experts;
- la mise en place de programmes de prévention primaire basés sur des facteurs environnementaux apparaît justifiée lorsqu'elle est réalisée selon une approche multifactorielle;
- ces programmes devraient viser les populations cibles (femmes enceintes, nourrissons, jeunes enfants), quel que soit leur niveau de risque de développement de l'allergie (élevé, modéré ou faible);
- dans le cadre de programmes de prévention secondaire, la pertinence et la faisabilité d'avoir recours au support de conseillers en environnement intérieur pour les clientèles défavorisées au Québec devraient être évaluées;
- les récents développements sur l'évolution des concepts associés à l'hypothèse hygiéniste en milieu fermier traditionnel sont prometteurs, en termes de prévention, d'un point de vue de santé publique. Il apparaît donc important de mettre en place une veille scientifique sur le sujet et d'évaluer la pertinence et la faisabilité de réaliser un projet de recherche en lien avec cette hypothèse dans le contexte de vie québécois.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX	VII
LISTE DES FIGURES	IX
GLOSSAIRE	XI
INTRODUCTION.....	1
1 LE SYSTÈME IMMUNITAIRE : NOTIONS DE BASE.....	3
1.1 Types d'immunités	3
1.1.1 Immunité innée (naturelle ou non spécifique)	3
1.1.2 Immunité acquise (adaptative ou spécifique)	3
1.2 Les cellules immunitaires et leurs molécules.....	4
1.2.1 Les lymphocytes B	4
1.2.2 Les lymphocytes T	4
1.3 Bases immunologiques des réactions allergiques	5
1.4 Le rôle des lymphocytes Th1 et Th2 dans le processus allergique.....	7
1.5 Ce qu'il faut retenir	7
2 L'ASTHME : UNE MALADIE À PRÉVALENCE ÉLEVÉE	9
2.1 Épidémiologie	9
2.2 Définition.....	10
2.3 Symptômes.....	11
2.4 Étiologie	13
2.5 Éléments déclencheurs.....	14
2.5.1 Facteurs inflammatoires	14
2.5.2 Facteurs irritants.....	14
2.6 Études internationales.....	15
2.7 Ce qu'il faut retenir	15
3 L'HYPOTHÈSE HYGIÉNISTE	17
3.1 Mise en contexte.....	17
3.2 Origines de la théorie hygiéniste	18
3.3 Évolution du concept.....	18
3.4 Éléments associés à l'hypothèse hygiéniste.....	20
3.4.1 Déclin de la taille de la famille et fréquentation de la garderie	22
3.4.2 Vie à la ferme	23
3.4.3 Exposition aux animaux de compagnie	25
3.4.4 Exposition aux endotoxines	26
3.4.5 Exposition aux infections (virus, bactéries, parasites).....	28
3.4.6 Vaccination et usages d'antibiotique.....	29
3.4.7 Microbiote intestinal.....	30
3.5 Fenêtre d'exposition	32
3.6 Ce qu'il faut retenir	32

4	LES PROGRAMMES DE PRÉVENTION EN LIEN AVEC L'ENVIRONNEMENT	35
4.1	Niveaux de prévention	35
4.2	Populations visées par les programmes de prévention	36
4.3	Efficacité des programmes de prévention	37
4.3.1	Programmes de prévention primaire	37
4.3.2	Programmes de prévention secondaire et tertiaire	39
4.4	Effet protecteur possible des micro-organismes et de leurs composantes	40
4.5	Mesures préventives recommandées ou suggérées	41
4.6	Ce qu'il faut retenir.....	46
5	DISCUSSION	47
	CONCLUSION.....	51
	RÉFÉRENCES	53
	ANNEXE 1 PROBIOTIQUES.....	65

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Description de cinq profils d'évolution des symptômes reliés à l'asthme selon le moment d'apparition et de disparition des symptômes	13
Tableau 2	Prédispositions familiales déterminant le risque de manifestation allergique chez l'enfant	14
Tableau 3	Événements marquant l'évolution de l'hypothèse hygiéniste de 1989 à 2002	20
Tableau 4	Principaux facteurs de protection du risque allergique suggérés par des études rétrospectives réalisées en milieu agricole chez des enfants, adolescents et jeunes adultes.....	24
Tableau 5	Estimation de la prévalence annuelle des nouveau-nés à risque de développer des manifestations allergiques selon les antécédents d'allergie chez les parents au Québec (2009)	37
Tableau 6	Études d'intervention pour la prévention de l'asthme chez les enfants à risque élevé évaluées par la Collaboration Cochrane	38
Tableau 7	Mesures de prévention environnementales recommandées par les groupes de consensus selon le niveau de preuve scientifique	43

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Illustration de l'inflammation chronique des bronches	11
Figure 2	Principaux facteurs impliqués dans le concept de l'hypothèse hygiéniste	22
Figure 3	Mesures de prévention environnementales recommandées par les groupes de consensus en lien avec le développement des manifestations allergiques chez l'enfant.....	45

GLOSSAIRE

Aéroallergène	Allergène suffisamment léger pour être disséminé dans l'air et inhalé. Le terme aéroallergène fait principalement référence aux allergènes d'origine biologique (ex. : pollen, protéines d'acariens, de chats, de chiens, de blattes), mais également aux allergènes d'origine chimique (ex. : formaldéhyde). Dans le présent ouvrage, seuls les aéroallergènes d'origine biologique sont considérés.
Allergène	Substance étrangère qui déclenche une réaction allergique chez une personne préalablement sensibilisée à cette substance. Il s'agit souvent de protéines habituellement inoffensives d'origines diverses (moisissures, animaux de compagnie, acariens, etc.).
Allergie	Réaction d'hypersensibilité initiée par une réaction immunitaire spécifique à une substance étrangère à l'organisme (l'allergène). Cette réaction s'accompagne d'inflammation au niveau des tissus, en particulier au niveau de la peau et des muqueuses. Le diagnostic d'allergie repose sur une évaluation des symptômes et signes cliniques (rougeur, œdème, démangeaison, larmolement, congestion nasale, éternuement, toux). Les maladies allergiques les plus fréquentes sont l'asthme, la rhinite, la conjonctivite et la dermatite. Dans le présent rapport, nous utilisons le terme « allergie » pour décrire la présence de ce phénomène d'hypersensibilité dans la population, à moins que le diagnostic repose explicitement sur un test cutané ou sérologique (mesure d'anticorps), dans lequel cas nous utilisons le terme « atopie ».
Anticorps (Ac)	Molécules de défense de l'organisme, dérivées des immunoglobulines présentes à la surface de cellules immunitaires spécifiques (les lymphocytes B), en réponse à la présence d'un agresseur (ex. : micro-organisme), d'un corps étranger (ex. : greffon), d'allergènes, mais aussi, dans certains cas, à l'égard de cellules saines de l'organisme (maladies auto-immunes).
Antigène (Ag)	Toute substance étrangère à l'organisme capable de déclencher une réponse immunitaire spécifique. Il s'agit le plus souvent de protéines qui sont reconnues de manière spécifique par les immunoglobulines en vue de former les anticorps.
Atopie ¹	Prédisposition personnelle et/ou familiale de certaines personnes à produire des anticorps IgE spécifiques en réponse à une exposition naturelle à des allergènes, généralement des protéines. Le terme « atopie » ne devrait être utilisé que si une sensibilisation IgE dépendante a été documentée par la présence d'anticorps IgE dans le sérum ou par la présence de

¹ Il est à noter que, bien qu'il s'agisse de deux notions différentes, certains auteurs utilisent indifféremment les termes « atopie » et « manifestations allergiques », ce qui peut porter à confusion.

	tests cutanés (<i>Prick tests</i>) positifs. L'asthme est une manifestation clinique de l'atopie au même titre que les rhinites et l'eczéma atopique.
Cytokine	Protéine fabriquée par des cellules du système immunitaire qui agit à distance sur d'autres cellules afin d'en modifier le comportement. Les cytokines comprennent plusieurs sous-populations comme les lymphokines, les interleukines et les interférons.
Dyspnée	Gêne ou difficulté respiratoire (essoufflement) ressentie par un malade, qu'elle soit constatée ou non par le médecin.
Endotoxine	L'endotoxine est un lipopolysaccharide localisé dans la membrane externe de certaines bactéries, dites à Gram négatif (telles les entérobactéries). Les endotoxines sont libérées dans l'environnement, notamment dans l'air ambiant, lors de la lyse des bactéries.
Fratrie	Ensemble de frères et sœurs d'une famille.
Histamine	Amine stockée dans certains globules blancs, comme les éosinophiles. Elle joue un rôle important dans l'allergie en provoquant la dilatation des vaisseaux et la contraction des muscles lisses, ce qui produit certains symptômes liés aux réactions d'hypersensibilité.
Hypersensibilité	Réaction excessive et inadaptée de la réponse immune, pouvant entraîner diverses réactions, de type allergique. On distingue essentiellement quatre types de manifestations d'hypersensibilité. Les réactions allergiques respiratoires appartiennent typiquement au type 1.
Hypothèse hygiéniste	Théorie selon laquelle une réduction de l'exposition en bas âge aux infections et aux composantes microbiennes entraînerait une diminution de la maturation du système immunitaire et conséquemment, une augmentation de la prévalence des maladies allergiques.
Immunité	Capacité de résistance aux infections.
Immunité adaptative (spécifique, acquise)	L'immunité adaptative est spécifique à l'agent infectieux qui l'a induite et se caractérise par une augmentation de la réponse immunitaire à chaque rencontre avec cet agent. Les caractéristiques majeures de la réponse immune adaptative sont la mémoire de l'agent infectieux et la spécificité envers cet agent.
Immunité naturelle (non spécifique, innée)	L'immunité naturelle est la première ligne de défense contre les agresseurs. Elle se compose notamment de barrières anatomiques et physiologiques qui ne sont ni spécifiques d'un agent infectieux particulier ni plus efficaces après de multiples rencontres avec le même agent.

Immunoglobuline (Ig)	Protéine ayant un rôle essentiel dans l'immunité spécifique. Elle est synthétisée par les lymphocytes B (type de globules blancs). Il existe cinq classes d'immunoglobulines : IgG, IgA, IgM, IgD, IgE. Les IgE sont plus particulièrement impliquées dans les réactions allergiques respiratoires comme l'asthme.
Leucocyte	Terme général pour désigner les globules blancs. Les lymphocytes B et T, les granulocytes et les monocytes sont tous des leucocytes.
Lymphocyte	Type de globule blanc regroupé en deux classes : les petits lymphocytes qui comprennent les lymphocytes B et T. Les lymphocytes B sont principalement responsables de la production des immunoglobulines (anticorps) alors que les lymphocytes T se divisent en deux sous-populations : lymphocytes T (cytotoxiques) et lymphocytes H, impliqués dans diverses réactions immunitaires, notamment les allergies. Il existe une classe de grands lymphocytes, soit les cellules cytotoxiques naturelles (cellules NK).
Mastocyte	Grande cellule immunitaire dérivée de la moelle osseuse. Elle contient de gros granules dans lesquels sont stockés divers médiateurs chimiques, dont l'histamine, qui contribuent aux processus inflammatoires. La liaison d'un antigène aux IgE (lesquels sont particulièrement impliqués dans les allergies) produits par les lymphocytes B déclenche une activation et une dégranulation des mastocytes, produisant ainsi une réaction d'hypersensibilité immédiate locale ou systémique.
Multicentrique	Qui se déroule simultanément dans plusieurs lieux différents.
Phénotype	Ensemble des caractères apparents d'un individu, qui correspondent à la fois à la partie exprimée du génotype et à des phénomènes déterminés par le milieu extérieur.
Physiopathologie	Étude des troubles qui surviennent dans le fonctionnement des organes au cours d'une maladie.
Pneumallergène	Allergène capable de déclencher, lorsqu'il est inhalé, des réactions allergiques au niveau de l'appareil respiratoire.
Pronostic	Prévision de l'évolution probable ou de l'issue d'une maladie. Le pronostic est basé sur la connaissance de l'évolution habituelle de la maladie, qui se combine avec la prise en compte de facteurs pouvant influencer cette évolution.
Rhinite allergique	Inflammation de la muqueuse nasale liée à une réaction IgE-dépendante.
Sensibilisation	En allergologie, premier contact avec un allergène induisant une réponse immunitaire qui stimule la production d'IgE (immunoglobulines produites par les lymphocytes B). Les réactions allergiques ne se développent que chez les individus déjà sensibilisés.
Sibilances	Bruits dus aux râles sibilants, entendus au moment de l'auscultation avec stéthoscope.

Sifflement (silement)	Le sifflement respiratoire (respiration sifflante) est un son aigu et continu de caractère musical qui provient de la poitrine au cours de l'expiration. Il s'agit d'un son audible sans stéthoscope. Le sifflement est un symptôme très fréquent chez les jeunes enfants. Correspond au terme anglais <i>wheezing</i> .
Subclinique	Dont les manifestations cliniques sont très atténuées.
Trophallergène	Antigène absorbé par voie digestive et capable de déclencher une réaction immunologique.

INTRODUCTION

Au cours des dernières décennies, plus particulièrement entre les années 1970 et 2000, la prévalence de l'asthme et des manifestations allergiques a connu une augmentation importante, principalement dans les pays industrialisés. Plusieurs explications possibles à cet accroissement ont été mises de l'avant au cours des années. Ainsi, l'augmentation observée a notamment été attribuée à une meilleure reconnaissance diagnostique, ou encore à une augmentation de l'exposition aux aéroallergènes de l'air intérieur (confinement causé par une plus grande étanchéité) et de l'air extérieur (allongement de la saison pollinique). Certaines de ces hypothèses sont cependant aujourd'hui remises en question. Par ailleurs, selon une théorie appelée « hypothèse hygiéniste », l'exposition en très bas âge aux infections ou aux composantes microbiennes, notamment avant l'âge d'un an, pourrait avoir un effet protecteur contre l'allergie et l'asthme en favorisant le développement immunitaire optimal de l'enfant.

En lien avec les hypothèses sous-jacentes à l'accroissement des manifestations allergiques, les professionnels de la santé reçoivent de l'information parfois divergente sur la physiopathologie de l'allergie (et de l'asthme) et doivent composer avec ces incertitudes dans la pratique de leurs fonctions, notamment lorsqu'ils ont à informer la population des mesures à adopter afin d'éviter l'apparition ou l'exacerbation de symptômes liés aux maladies allergiques. À l'échelle individuelle, il peut s'avérer difficile pour les médecins de transposer l'information reçue en conseils pratiques pour leurs patients, notamment aux parents qui désirent connaître la façon d'éviter le développement de ces maladies chez leurs enfants. À l'échelle populationnelle, les instances de santé publique ne disposent pas de données suffisantes pour mettre en place des politiques ou des programmes de prévention dans les milieux de garde ou les écoles primaires.

Le présent ouvrage se veut donc une mise à jour des connaissances scientifiques sur le rôle des facteurs environnementaux (notamment des contaminants d'origine biologique) dans l'apparition et la prévention de l'asthme et des allergies chez les enfants en bas âge afin d'en dégager, dans les limites des connaissances actuelles, les implications potentielles à l'égard des mesures de prévention à préconiser. Il est à noter que les aéroallergènes d'origine chimique qui sont reconnus avoir des effets allergènes, tel que le formaldéhyde, par exemple, n'ont pas été considérés dans le présent exercice.

La première partie du présent document traite des notions de base du système immunitaire, suivie d'une brève section sur l'asthme, principale manifestation allergique chez l'enfant; le document introduit ensuite le concept de l'hypothèse hygiéniste, puis se termine par une présentation des aspects de prévention des maladies allergiques et des principaux constats qui s'en dégagent.

Pour le recensement des articles pertinents, nous avons principalement interrogé les bases de données scientifiques Medline sous PubMed en utilisant et en appariant plusieurs mots clés (ex. : *asthma*, *prevention*, *allergy*, *rhinitis*, *theory*, *hygiene*, *hypothesis*, *sibling*, *farming*, *pets*, *endotoxin*, etc.), puis extrait, sauf exception, les articles publiés entre 2000 et 2012. Nous avons conservé plus d'une centaine d'articles, principalement des revues des

connaissances ou des études originales, lesquelles ont fait l'objet d'une lecture et d'une analyse critique. Des ouvrages de référence ont aussi été consultés lorsque requis.

1 LE SYSTÈME IMMUNITAIRE : NOTIONS DE BASE²

L'étude des maladies allergiques nécessite idéalement une certaine compréhension du fonctionnement du système immunitaire. Nous avons donc jugé opportun d'inclure dans le présent ouvrage une description sommaire des composantes et mécanismes associés à ce système afin de fournir au lecteur des notions de base utiles à la compréhension des propos qui y sont tenus.

Les organismes vivants ont développé divers mécanismes de protection contre les micro-organismes pathogènes, les cellules tumorales ou toute molécule étrangère susceptibles de les mettre en danger; ces mécanismes sont collectivement inclus dans le système immunitaire. Ce dernier se situe à divers endroits de l'organisme, en plus d'être sous le contrôle de différents organes. En fait, le système immunitaire est constitué d'un ensemble de cellules et de tissus spécialisés. C'est un réseau complexe dont le but est d'abord d'assurer une surveillance constante pour prévenir la présence d'envahisseurs externes (ex. : micro-organismes) ou internes (ex. : cellules cancéreuses).

1.1 TYPES D'IMMUNITÉS

L'action du système immunitaire repose sur une réponse innée (immunité naturelle, non spécifique) et/ou sur une réponse adaptative (immunité acquise ou spécifique). La réponse immunitaire adaptative n'existe que chez les animaux vertébrés, témoignant d'une complexité cellulaire et anatomique inexistante chez les invertébrés (insectes, vers, certains organismes marins, etc.).

1.1.1 Immunité innée (naturelle ou non spécifique)

La réponse innée est habituellement la première ligne de défense durant la période critique qui suit le début d'une infection ou la pénétration d'antigènes dans le corps. L'immunité non spécifique repose sur des mécanismes généraux de reconnaissance des micro-organismes pathogènes, mais ne procure pas de protection de longue durée (absence de mémoire immunitaire). Dans la plupart des cas, les micro-organismes envahisseurs ou les antigènes sont éliminés en quelques heures ou quelques jours.

1.1.2 Immunité acquise (adaptative ou spécifique)

L'immunité acquise met en jeu des mécanismes capables de reconnaître sélectivement certains micro-organismes pathogènes, des molécules ou des fragments microbiens ayant un caractère antigénique. Lorsqu'une première réponse immunitaire spécifique a été engendrée envers un ou des antigènes particuliers, il s'ensuit le développement d'une mémoire immunitaire. Cette mémoire découle de la persistance de certaines cellules spécialisées (les lymphocytes) qui ont une durée de vie de plusieurs décennies; la présence ultérieure de ces mêmes antigènes (une seconde infection par un même micro-organisme, par exemple) permet une stimulation très rapide de ces lymphocytes. Ceci explique en

² Note : La présente section a été introduite dans le document afin de permettre au lecteur qui le désire de se familiariser avec des notions de base en immunologie. Les auteurs tiennent à préciser que la prise de connaissance de ces notions n'est pas essentielle à la compréhension des propos subséquentement rapportés.

quelque sorte l'immunité permanente de l'organisme contre certaines maladies infectieuses infantiles.

1.2 LES CELLULES IMMUNITAIRES ET LEURS MOLÉCULES

Diverses lignées de cellules immunitaires se développent à partir d'une cellule souche donnant notamment naissance aux lymphocytes B et T. Ceux-ci ont une grande importance en immunologie et sont aussi impliqués dans l'apparition de maladies allergiques.

1.2.1 Les lymphocytes B

Les lymphocytes B (ou cellules B) sont les précurseurs des anticorps. Les cellules B matures activées à la suite d'une stimulation antigénique sont appelées plasmocytes; ces derniers possèdent des immunoglobulines à leur surface permettant de reconnaître les antigènes, ainsi que des micro-organismes pathogènes.

Le processus de formation d'un anticorps débute lorsqu'un antigène donné vient se fixer sur des immunoglobulines; celles-ci se détachent ensuite du lymphocyte B (devenu un plasmocyte) pour circuler librement dans le sang, la lymphe ou divers organes. Ce sont les immunoglobulines « activées » par un antigène et ensuite détachées du lymphocyte B qui sont qualifiées d'anticorps.

Il existe cinq classes (isotypes) d'immunoglobulines : IgA, IgD, IgE, IgG et IgM. Chacune de ces classes a un rôle ou une fonction plus ou moins spécifique. Ainsi, l'IgM est toujours le premier anticorps à être sécrété lors du déclenchement d'une réponse immunitaire alors que la fonction la plus importante des IgG est de faciliter l'ingestion et la destruction des micro-organismes envahisseurs. Mais on retiendra surtout l'implication des IgE, en lien avec le propos du présent document. Initialement, les anticorps de ce type doivent être produits en réponse à certaines infections particulières (par exemple, celles provoquées par des protozoaires parasites, tels que celui responsable de la malaria). Les IgE déclenchent de fortes réactions inflammatoires capables d'éliminer ces organismes pathogènes particulièrement résistants. Cependant, dans les pays industrialisés où les infections parasitaires sont rares, les IgE sont surtout impliqués dans les réactions allergiques à des substances inoffensives.

1.2.2 Les lymphocytes T

L'utilisation de la lettre T pour désigner ce type de lymphocyte vient du fait que les cellules souches qui sont à leur origine (appelées thymocytes) se développent principalement dans le thymus. Morphologiquement, les cellules B et T sont semblables et, à l'instar des cellules B, les lymphocytes T possèdent des récepteurs spécifiques aux antigènes. Ils ne produisent cependant pas d'anticorps.

La stimulation des lymphocytes T induit une maturation et une différenciation en deux populations bien définies : les lymphocytes cytotoxiques (Tc) et les cellules T auxiliaires (*T helper*) appelés (Th). Les cellules Tc ont pour principale fonction la destruction des cellules de l'organisme infectées par un agent pathogène intracellulaire (virus ou bactéries

ayant pénétré ces cellules). Quant aux lymphocytes Th, ils jouent un rôle spécifique dans le développement des réactions allergiques et sont particulièrement concernées par les propos de la présente revue.

Aux fins du présent document, il importe de préciser qu'il existe deux grandes classes de lymphocytes T : les Th1, activateurs de l'immunité dite cellulaire, et les Th2, activateurs de la production d'anticorps, favorisant notamment l'augmentation de la production des immunoglobulines de type IgE par les lymphocytes B. Cette division des tâches n'est cependant pas absolue puisque les cellules Th1 ont une certaine influence sur la production d'anticorps (Chaplin, 2006).

Chez les humains, les lymphocytes Th1 ont évolué afin de détruire les micro-organismes pathogènes (virus et bactéries) qui infectent les cellules. Étant donné qu'ils sont intracellulaires, ces micro-organismes s'avèrent hors d'atteinte des anticorps et autres composants du système immunitaire qui circulent dans le sang ou les liquides extracellulaires, telle la lymphe. Pour contrer cette situation, les cellules Th1 sécrètent plusieurs cytokines (protéines spécialisées) qui ont notamment la capacité d'induire la lyse des bactéries intracellulaires ou de forcer leur expulsion de manière à ce qu'elles soient détruites par des composantes extracellulaires du système immunitaire.

Quant aux lymphocytes Th2, leur principale fonction est de stimuler la production d'anticorps en vue de contrer l'action de micro-organismes extracellulaires. Sur le plan évolutif, cette action du système immunitaire s'est notamment développée de manière à lutter contre des organismes infectieux ne pénétrant généralement pas les cellules à cause de leur taille trop importante, comme des protozoaires ou des vers parasites (Effros et Nagaraj, 2007). Plusieurs cytokines produites par les Th1 sont anti-inflammatoires alors que celles induites par les Th2 sont pro-inflammatoires, ce qui a une influence directe sur le processus allergique. Ceci a permis de démontrer que les Th2 auraient un rôle crucial dans les réactions allergiques mettant en cause les IgE, tel l'asthme (Vandenbulcke *et al.*, 2006).

1.3 BASES IMMUNOLOGIQUES DES RÉACTIONS ALLERGIQUES

Les cellules immunitaires reconnaissent normalement les micro-organismes pathogènes ou leurs antigènes ainsi que certaines cellules dysfonctionnelles (comme les cellules cancéreuses). Le système immunitaire ne devrait cependant pas réagir contre les cellules normales, ni contre des molécules étrangères présentes dans l'environnement qui ne représentent pas de menace apparente (le pollen, par exemple). Chez la majorité des individus, le contact avec de telles molécules n'entraîne d'ailleurs aucune réaction.

Cependant, chez un certain pourcentage de la population, dite hypersensible (de 10 à 30 % dans les pays industrialisés), une réaction immunitaire non souhaitée de type adaptative se manifeste. Une première exposition est requise pour « sensibiliser » le système immunitaire, en induisant notamment la production de lymphocytes « mémoires ».

À la suite d'expositions répétées à de tels antigènes, plus spécifiquement appelés « allergènes », un processus inflammatoire et des lésions tissulaires se produisent, dont les conséquences peuvent être bénignes (irritation locale) ou très graves (choc anaphylactique

pouvant provoquer la mort). L'ensemble de ces réponses immunitaires non souhaitées constitue une réaction d'hypersensibilité (ou allergique).

Les substances pouvant provoquer des allergies sont nombreuses et les voies d'entrée dans l'organisme sont multiples :

- par *inhalation* de particules : pollens des végétaux, spores de moisissures ou excréments d'animaux microscopiques, pouvant provoquer des allergies respiratoires;
- par *injection* de substances dans le sang : venins d'insectes, de serpents ou médicaments pouvant entraîner des allergies graves se traduisant par un choc anaphylactique;
- par *ingestion* d'aliments : lait, arachides, crustacés, par exemple, ou suite à l'ingestion de certains médicaments, notamment des antibiotiques;
- par *contact cutané* : végétaux (ex. : herbe à puce) ou substances chimiques pouvant entraîner des allergies dermiques locales.

Les réactions allergiques sont regroupées en quatre types (I à IV), selon les mécanismes mis en cause; ces regroupements sont indépendants des allergènes, puisque certains peuvent engendrer plus d'un type d'hypersensibilité. Les trois premiers types sont causés par une production d'anticorps (via les lymphocytes B et leurs immunoglobulines) alors que le type IV est engendré par une réaction des lymphocytes T. Les réactions des types I à III se manifestent relativement rapidement (habituellement quelques minutes à quelques heures) alors que celles découlant d'une allergie de type IV ne se manifestent que quelques jours après l'exposition à l'allergène.

Parmi ces différents types de réactions allergiques, nous nous attarderons particulièrement à celles de type I, qui sont principalement mises en cause dans les allergies respiratoires comme l'asthme. Les réactions d'*hypersensibilité de type I* résultent de la fixation de l'allergène à une immunoglobuline (anticorps) de type IgE. Après un premier contact avec l'allergène, l'IgE se fixe à la surface de certaines cellules immunitaires, ce qui entraîne leur activation, libérant alors de l'histamine ainsi que des médiateurs inflammatoires responsables des diverses manifestations allergiques telles la constriction des bronches. Ce type de réaction est le plus souvent provoqué par l'inhalation d'allergènes comme le pollen ou des spores de moisissures.

La plupart des allergènes responsables des allergies respiratoires de type I sont de petites protéines en suspension dans l'air qui peuvent être qualifiées d'aéroallergènes. Elles proviennent de particules desséchées d'origine microbienne (fragments de paroi bactérienne, spores de moisissures, etc.), de végétaux (grains de pollen), d'animaux (squames cutanées, poils d'animaux, particules de salive de chat ou de chien) ou d'excréments d'acariens, présents dans la poussière de maison ainsi que dans les fibres naturelles et synthétiques (lits, canapés, tapis, animaux en peluche et rideaux en tissu).

Les réactions allergiques peuvent être liées à une prédisposition génétique (atopie), plus fréquente dans certaines régions ou chez certaines populations. Jusqu'à 30 % des individus des pays industrialisés sont susceptibles de réagir à des allergènes environnementaux (Grevers et Röcken, 2002). Les personnes atopiques possèdent une plus grande concentration d'anticorps de type IgE.

1.4 LE RÔLE DES LYMPHOCYTES Th1 ET Th2 DANS LE PROCESSUS ALLERGIQUE

L'hypothèse de l'existence d'un certain équilibre (homéostasie) entre les deux principales sous-populations de lymphocytes auxiliaires (Th1 et Th2) a été avancée (Effros et Nagaraj, 2007). Des données cliniques montrent que la jeune enfance (jusqu'à l'âge de deux ans) serait une période critique pour l'établissement d'un équilibre Th1/Th2. Lors de cette période, les lymphocytes Th2 prédomineraient, suivi d'un équilibre entre les deux sous-populations de lymphocytes Th. Chez les enfants atopiques ou allergiques, cet équilibre ne serait jamais atteint, les Th2 continuant d'être la sous-population dominante, sécrétant leurs cytokines; l'une d'elles, l'IL-10 ayant la capacité de diminuer l'activité des Th1 par rétroaction. Les phénomènes immunitaires impliqués étant cependant complexes, d'autres cellules auraient un impact sur l'équilibre des lymphocytes auxiliaires (Th), tels les lymphocytes régulateurs T_{reg} (Vandenbulcke *et al.*, 2006).

L'hypothèse hygiéniste à ses débuts : le paradigme de l'équilibre Th1/Th2

Le lien entre les lymphocytes T auxiliaires et l'hypothèse hygiéniste (voir chapitre 3) viendrait du fait qu'un environnement dans lequel la stimulation par divers micro-organismes est moindre durant les premières années de vie (milieu de vie plus aseptisé), entraînerait une diminution de la réponse des Th1 avec, en contrepartie, une stimulation accrue des Th2 (Vandenbulcke *et al.*, 2006). Bien que cette hypothèse ne soit pas reconnue dans tous les milieux scientifiques, le rôle des Th2 et des cytokines pro-inflammatoires qui leur sont associées dans l'apparition de l'asthme est démontré (Larche *et al.*, 2003). Il apparaît ainsi que les conditions initiales de la sensibilisation du système immunitaire en bas âge pourraient jouer un rôle déterminant quant à la nature de la réponse immunologique et au déclenchement de l'allergie. L'atopie serait donc associée à une stimulation des Th2, la présence accrue de ces lymphocytes et de leurs cytokines étant effectivement observée chez les personnes allergiques (Effros et Nagaraj, 2007). La stimulation immunitaire en bas âge semble donc s'avérer cruciale pour moduler l'équilibre immunitaire de l'enfant (Inoue *et al.*, 2007) ainsi que dans le processus de prévention de l'allergie (Matricardi, 2002). À cet égard, le chapitre 3 propose des explications quant à l'importance de la stimulation immunitaire, notamment à la section 3.5.7, qui traite du microbiote intestinal.

1.5 CE QU'IL FAUT RETENIR

- Le système immunitaire est constitué d'un ensemble complexe d'organes, de cellules et de molécules. Il se localise dans plusieurs organes spécialisés, mais des fonctions immunitaires sont aussi associées à d'autres tissus non spécifiques, telles les muqueuses, notamment celles du système digestif.
- On distingue deux types d'immunités : innée (naturelle ou non spécifique) et acquise (adaptative ou spécifique). L'immunité innée, qui est la première ligne de défense, est surtout constituée de barrières anatomiques et physiologiques. L'immunité acquise met en jeu des mécanismes capables de reconnaître sélectivement certains micro-organismes pathogènes ainsi que toute cellule ou molécule pouvant représenter un risque, ce qui se traduit par la production d'anticorps ou de cellules immunitaires spécifiques.

- Les cellules immunitaires sont constituées des lymphocytes B, qui produisent les anticorps ainsi que des lymphocytes T, qui détruisent les agents pathogènes tout en activant d'autres composantes du système immunitaire. Les cytokines sont des protéines de faible poids moléculaire qui s'apparentent à des « hormones » du système immunitaire, étant donné qu'elles interviennent dans la communication entre les cellules de ce système.
- Les réactions allergiques (aussi appelées « réactions d'hypersensibilité ») sont issues d'un dérèglement de la fonction immunitaire. Une exposition répétée à des « allergènes » normalement sans risque pour la santé engendre une réaction induite de certains mécanismes immunitaires. Sont alors libérées dans l'organisme des molécules qui provoquent notamment des réactions inflammatoires et les symptômes qui y sont associés.
- Les allergies respiratoires se situent dans le groupe des réactions d'hypersensibilité de type 1. Les allergènes qui en sont responsables sont habituellement de petites protéines présentes dans des structures en suspension dans l'air (spores de moisissures, grains de pollen, poils d'animaux, excréments d'acariens, etc.). La réaction allergique qui s'ensuit est habituellement attribuable aux anticorps produisant un groupe particulier d'immunoglobulines, les IgE, qui induisent les manifestations allergiques usuelles. Puisque ces IgE développent une mémoire immunitaire, chaque exposition subséquente à ces allergènes inoffensifs, même en concentration infime, déclenche des symptômes cliniques.
- Des lymphocytes T appelés auxiliaires (Th) sont impliqués dans l'apparition des allergies. À mesure que les connaissances scientifiques se cumulent, il apparaît qu'une cascade de réactions impliquant d'autres cellules et molécules du système immunitaire est également impliquée. En conséquence, l'hypothèse initiale d'un simple déséquilibre entre les Th1 et les Th2 comme déclencheur d'un état atopique se révèle maintenant plus complexe.

2 L'ASTHME : UNE MALADIE À PRÉVALENCE ÉLEVÉE

Cette section traite essentiellement de l'asthme, affection respiratoire chronique, dont une proportion significative est d'origine allergique. Ce choix est fondé sur l'intérêt marqué que revêt cette pathologie auprès des professionnels de la santé, notamment les cliniciens, ainsi qu'auprès de la communauté scientifique, sur sa prévalence élevée chez les enfants et les jeunes adultes ainsi que sur ses impacts sociaux non négligeables.

2.1 ÉPIDÉMIOLOGIE

Au cours des dernières décennies, plus précisément entre les années 1970 et 2000, la prévalence de l'asthme et des manifestations allergiques a connu une augmentation importante, particulièrement dans les pays industrialisés (Selgrade *et al.*, 2006; von Hertzen et Haahtela, 2004, Dalphin, 2004). Selon Bloomfield *et al.* (2006), il est généralement admis que l'accroissement rapide des maladies allergiques dans le monde industrialisé a débuté entre 1960 et 1970, avec une augmentation de la progression durant les années 1980 et 1990. La prévalence de l'asthme se serait ainsi accrue de 1 % par année depuis 1980.

L'incidence de l'asthme est plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte (soit 1,1 et 0,8 % par an respectivement), ce qui est attribué, selon Aubier *et al.* (2005), à un effet de type « cohorte ». En effet, chez les enfants, l'augmentation observée depuis les années 1970 semble se poursuivre dans la dernière décennie tandis que chez les adolescents, la prévalence semble se stabiliser dans les pays industrialisés depuis les années 1996-97. Enfin, chez l'adulte, les résultats des différentes études sont divergents. Globalement, l'accroissement de la prévalence des maladies allergiques pourrait s'être maintenant stabilisé dans les pays industrialisés (Annesi-Maesano, 2005; Bresciani *et al.*, 2005; Bloomfield *et al.*, 2006). Enfin, bien que certains auteurs fassent état d'évidences préliminaires montrant que les prévalences de l'asthme chez les enfants et les jeunes adultes auraient commencé à diminuer dans quelques pays occidentaux (Pearce et Douwes, 2006), une revue systématique récente d'études datant de 1990 à 2008 (Anandan *et al.*, 2010) démontre clairement qu'il n'existe pas d'évidences d'une telle diminution.

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS, 2006) estime que l'asthme affecte près de 300 millions d'individus dans le monde, ce qui aurait causé environ 255 000 décès en 2005. À cette échelle, l'asthme toucherait environ 5 % de la population, tous pays confondus (Auriol, 2006). Dans les pays industrialisés, l'asthme affecterait jusqu'à 10 % des adultes et jusqu'à 35 % des enfants, tandis que l'asthme sévère affecterait de 1 à 3 % de la population générale (Siroux *et al.*, 2007; Aubier *et al.*, 2005; de Blay, 2005a, b). Cette pathologie est ainsi devenue un fardeau commun chez les enfants et les jeunes adultes de l'Europe (Guarner *et al.*, 2006).

Lors de l'« Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes » réalisée en 2003, l'asthme se classait en 6^e position (à près de 9 %) parmi les problèmes de santé déclarés par la plus grande proportion de Québécois (INSPQ, 2006). Selon l'Association pulmonaire du Québec (2006)³, l'asthme serait la maladie respiratoire chronique la plus fréquente chez

³ <http://www.pq.poumon.ca/pdf/fr/mpulmonaires/asthme/asthme05.pdf>

les enfants ainsi que la première cause d'absentéisme scolaire. Notons que l'augmentation de la morbidité liée à l'asthme se traduit par un accroissement des hospitalisations, de l'utilisation des services médicaux et de la consommation de médicaments (Lajoie *et al.*, 2003).

L'Enquête québécoise sur la santé des jeunes du secondaire (EQSJS) de 2010-2011 a permis d'estimer la prévalence de l'asthme chez cette population (de la 1^{re} à la 5^e année du secondaire). L'enquête a été réalisée auprès de 63 196 enfants de 470 écoles secondaires⁴. Ainsi, en 2010-2011 au Québec, la prévalence de jeunes du secondaire ayant eu des crises d'asthme au cours de leur vie était de 18 %, ce qui est comparable à la prévalence estimée une dizaine d'années auparavant (1999) qui était d'environ 15 % chez les jeunes québécois de 9, 13 et 16 ans (Lévesque *et al.*, 2002). La prévalence des jeunes du secondaire ayant eu des crises d'asthme au cours de leur vie en 2010-2011 est significativement plus faible chez les 12 ans et moins (16 %) que chez les groupes plus âgés (18 à 19 %)⁵. La proportion de jeunes du secondaire ayant eu des sifflements dans la poitrine (sibilances) au cours des 12 derniers mois est d'environ 18 %. De plus, on estime que 4 % des jeunes du secondaire ont eu des symptômes d'asthme sévères⁶ au cours des 12 derniers mois⁷.

2.2 DÉFINITION

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes dans laquelle de nombreuses cellules immunitaires jouent un rôle, notamment les mastocytes, les éosinophiles et les lymphocytes T (Wahn *et al.*, 2007). Elle se traduit par une obstruction bronchique variable dans le temps.

L'inflammation chronique des bronches résulte en une contraction épisodique des muscles bronchiques, d'un épaississement de leurs parois, en plus de la formation d'un surplus de mucus dans les petites bronches (voir figure 1). Ces changements entraînent un rétrécissement temporaire de l'ouverture des bronches, ce qui résulte en une augmentation de la résistance et une réduction du débit d'air inspiré et expiré (OMS, 2006; Association pulmonaire du Québec, 2006).

⁴ Sont exclus les centres de formation professionnelle, les écoles des Terres-Cries-de-la-Baie-James et du Nunavik, les établissements hors réseau, les écoles de langue d'enseignement autochtone ainsi que les écoles comptant 30 % ou plus d'élèves handicapés ou en difficulté d'adaptation ou d'apprentissage (EHDA).

⁵ Les autres groupes d'âge sont 13-14 ans; 15-16 ans; 17 ans et +.

⁶ Un asthme sévère est défini comme un jeune ayant eu au moins un des symptômes suivant : plus de 12 crises de sifflement au cours des 12 derniers mois; sommeil gêné par des crises de sifflement une fois ou plus par semaine; discours limité à un maximum d'un ou deux mots entre deux respirations.

⁷ Sources de données : Infocentre de santé publique du Québec; les données ne sont disponibles que pour les intervenants de santé publique.

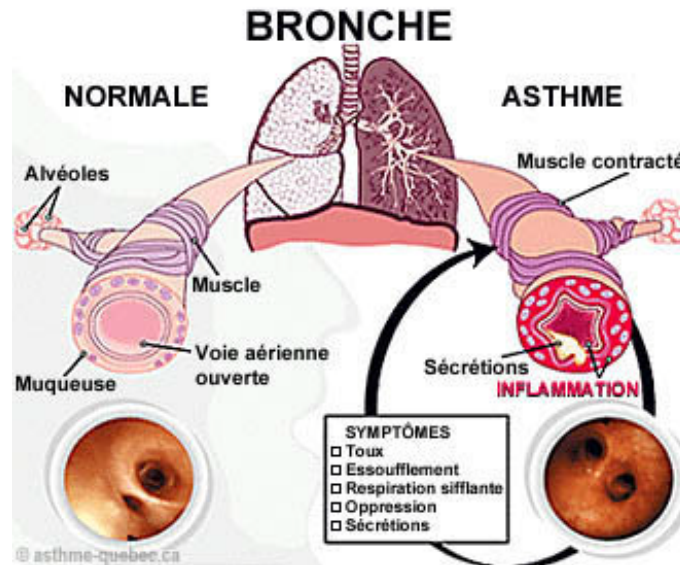


Figure 1 Illustration de l'inflammation chronique des bronches

Tiré de : <http://www.asthme-quebec.ca/asthme/index.html>.

2.3 SYMPTÔMES

Les symptômes les plus communs de l'asthme sont la respiration sifflante, la toux, l'essoufflement et l'oppression thoracique (Réseau canadien de la santé, 2005; Association pulmonaire du Québec, 2006; Association pulmonaire du Canada, 2006; AAAAI, 2002). La gravité et la fréquence des symptômes varient d'une personne à l'autre et dépendent notamment du degré de maîtrise de la maladie. Les symptômes sont peu fréquents lorsque l'asthme est bien maîtrisé.

Plusieurs études prospectives sur l'asthme ont montré qu'il existe différents phénotypes (von Mutius, 2007; Stein et Martinez, 2004). Compte tenu de l'hétérogénéité de l'asthme en tant que maladie, le regroupement par phénotypes peut se faire de différentes façons, notamment sur la base des différentes formes cliniques, des facteurs irritants ou inflammatoires et des comorbidités (Chanez *et al.*, 2010). Selon le Task Force de la European Respiratory Society sur les troubles de sifflement chez les enfants d'âge préscolaire, les phénotypes peuvent être classés selon deux approches : clinique et épidémiologique ou « prédictive » (Brand *et al.*, 2008). L'approche clinique vise à aider le clinicien dans la prise en charge des divers cas d'asthme. Selon cette approche, les caractéristiques temporelles des épisodes de sifflement permettent d'identifier deux phénotypes principaux :

- 1) le sifflement épisodique ou occasionnel (*episodic viral wheeze*), caractérisé par des épisodes ponctuels souvent associés aux infections d'origine virale et suivis par des périodes asymptomatiques;

- 2) le sifflement à déclencheurs multiples (*multiple-trigger wheeze*), caractérisé par des épisodes ponctuels déclenchés par la fumée de tabac, les allergènes, l'exercice, etc., suivis de symptômes résiduels entre les épisodes.

D'autres classifications suggèrent de considérer séparément les enfants dont l'asthme est uniquement induit par des allergènes ou encore par l'effort (Bacharier *et al.*, 2008). Ces deux derniers groupes représentent chacun environ 1 % de la population des enfants asthmatiques (Ducharme *et al.*, 2012).

L'approche épidémiologique est basée sur l'analyse des données rétrospectives des études de populations d'enfants asthmatiques. C'est une approche qui vise à prédire l'évolution à long terme, au-delà de l'âge de six ans, de l'enfant présentant de l'asthme en bas âge. En comparaison avec un outil tel que le *Asthma Predictive Index*, cette classification a une valeur prédictive limitée qui ne permet pas aux cliniciens de déterminer l'approche thérapeutique à privilégier (Castro-Rodriguez 2010). D'un point de vue épidémiologique, les résultats des récentes études de cohorte ont permis d'identifier cinq phénotypes différents (voir tableau 1).

Tableau 1 Description de cinq profils d'évolution des symptômes reliés à l'asthme selon le moment d'apparition et de disparition des symptômes

Phénotype (5 classes)	Prévalence (%)*	Caractéristiques
- Sifflement absent ou quasi absent (<i>Never/infrequent wheeze</i>)	70	Classe de référence (pas de symptômes d'asthme)
- Sifflement précoce transitoire (<i>Transient early wheeze</i>)	20	Apparaît avant l'âge de 1 an; disparaît habituellement à l'âge de 3 ans Déclenché par les infections des voies respiratoires supérieures (IVRS) Fonction pulmonaire diminuée en bas âge Corticoïdes par inhalation plus ou moins efficaces Absence d'atopie Bon pronostic
- Sifflement intermédiaire (<i>Intermediate-onset wheeze</i>)	2,5	Début à 18-24 mois Présence d'hyperréactivité bronchique et d'atopie
- Sifflement tardif (<i>Late-onset wheeze</i>)	2,5	Début à 42-48 mois Présence d'hyperréactivité bronchique et d'atopie
- Sifflement persistant (<i>Persistent wheeze</i>)	5	Début en bas âge Persiste à l'âge scolaire Présence d'hyperréactivité bronchique Diminution de la fonction respiratoire Atopie plus fréquente dans ce groupe, laquelle influence le degré de persistance

* Prévalence approximative; peut varier selon les différentes classifications.

Adapté de Savenije (2011).

2.4 ÉTIOLOGIE

L'asthme est une maladie complexe à étiologie multifactorielle (Aubier *et al.*, 2005), dans laquelle l'atopie en est le facteur de risque le plus fréquemment mis en évidence (Auriol, 2006; Ministère de l'emploi et de la solidarité et Ministère délégué à la santé, 2002-2005). Environ 95 % des cas d'asthme chez l'enfant et entre 70 et 80 % chez l'adulte seraient d'origine atopique. La cause exacte de l'asthme reste inconnue, mais pourrait découler d'une interaction complexe entre divers facteurs individuels ou génétiques (prédisposition ou antécédents familiaux) et environnementaux.

On sait que la prédisposition à l'atopie est héréditaire. Il est également établi que le risque pour l'enfant de développer une maladie allergique est d'autant plus grand que le nombre d'individus atteints dans la famille est élevé (Brändli et Braun-Fahrlander, 2002). Cependant, la façon de présenter les catégories de prédispositions familiales et les probabilités pour l'enfant d'être allergique varie selon les auteurs; de façon générale, il est toutefois possible de les résumer de la façon suivante (tableau 2) :

Tableau 2 Prédispositions familiales déterminant le risque de manifestation allergique chez l'enfant

CATÉGORIE	PROBABILITÉ (%) D'ÊTRE ALLERGIQUE PENDANT L'ENFANCE
Aucun des parents n'est allergique	De 5 à 15 %
Un des 2 parents est allergique	20 à 40 %
Les 2 parents sont allergiques	40 à 60 %
Les 2 parents présentent le même type d'allergie	Jusqu'à 80 %

2.5 ÉLÉMENTS DÉCLENCHEURS⁸

Les éléments déclencheurs de l'asthme sont fréquemment classés en deux grandes catégories : les facteurs inflammatoires et les facteurs irritants.

2.5.1 Facteurs inflammatoires

Les *facteurs inflammatoires* peuvent contribuer à sensibiliser les voies respiratoires et rendre l'asthme plus difficile à maîtriser. Ces facteurs sont les allergènes (d'acariens, de chats, de chiens, de moisissures, de pollens, etc.) ou les infections des voies respiratoires (ex. : rhume, grippe, sinusite). Ainsi, par exemple, plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence une association entre l'exposition aux acariens et l'exacerbation des symptômes reliés à l'asthme chez les personnes sensibilisées (Lajoie *et al.*, 2003; 2006).

2.5.2 Facteurs irritants

Les *facteurs irritants* entraînent une contraction des muscles bronchiques (bronchoconstriction). Ces symptômes sont généralement immédiats, de courte durée et réversibles, mais peuvent être incommodants. Il s'agit, entre autres, de l'air froid, des changements brusques de température ou d'humidité ambiante, de la fumée de cigarette, des fortes odeurs, de la mauvaise qualité de l'air intérieur et extérieur, de l'exercice physique, etc⁹.

⁸ Information principalement tirée de : Réseau canadien de la santé (2005); Association pulmonaire du Québec.

⁹ À noter que l'OMS (2006) fait plutôt état de l'*inhalation de particules* à titre de principal facteur de risque, ce qui inclut les allergènes intérieurs et extérieurs ainsi que les irritants, puis classe l'air froid, l'hyperémotivité et l'exercice physique comme *autres facteurs de déclenchement*.

2.6 ÉTUDES INTERNATIONALES

Afin, notamment de diminuer les disparités internationales entre les critères de définition de l'asthme et les méthodes utilisées pour en évaluer la prévalence, des méthodes standardisées ont été mises au point puis appliquées dans deux études internationales multicentriques dans les années 1990-1995 (Lajoie *et al.*, 2003). Il s'agit de l'étude européenne sur la santé respiratoire (ECRHS), axée sur les facteurs environnementaux considérés importants dans le développement de la maladie, et de l'étude internationale de l'asthme et des allergies de l'enfance (ISAAC), initiée pour faciliter la recherche sur l'asthme, la rhinite allergique et l'eczéma. Notons également l'existence de l'étude sur les origines de l'asthme dans l'enfance (COAST), conçue pour étudier la contribution et les interactions entre l'âge, le mode de sécrétion de cytokines et les infections virales, en lien avec le développement subséquent de l'asthme dans l'enfance. Le lecteur désirant obtenir de l'information supplémentaire concernant ces études est invité à parcourir les sites Internet qui leur sont consacrés.

2.7 CE QU'IL FAUT RETENIR

- Au cours des dernières décennies, la prévalence de l'asthme et des manifestations allergiques a connu une augmentation importante. Bien qu'elle semble s'être maintenant stabilisée, cette prévalence se maintient à des niveaux élevés dans les pays industrialisés.
- Les données recueillies lors de l'enquête québécoise de 1999 ont fait ressortir qu'environ 15 % des jeunes québécois de 9, 13 et 16 ans souffraient ou avaient déjà souffert d'asthme. Les résultats préliminaires de l'enquête 2010-2011 sont similaires.
- L'asthme est une maladie complexe à étiologie multifactorielle, l'atopie étant le facteur de risque le plus fréquemment mis en évidence. La cause exacte de l'asthme reste inconnue, mais pourrait découler d'une interaction complexe entre divers facteurs individuels ou génétiques (predisposition ou antécédents familiaux) et environnementaux.
- L'*asthme allergique (ou atopique; ou extrinsèque)* est la forme d'asthme, voire la maladie chronique la plus commune chez les enfants.
- Il est établi que le risque pour l'enfant de développer une maladie allergique est d'autant plus grand que le nombre d'individus atteints dans la famille est élevé.
- Des méthodes standardisées ont été mises au point puis appliquées dans deux études internationales multicentriques afin de diminuer les disparités internationales entre les critères de définition de l'asthme et les méthodes utilisées pour en évaluer la prévalence.

3 L'HYPOTHÈSE HYGIÉNISTE

Cette section a pour but de faire état des observations récentes concernant les concepts associés à l'« hypothèse hygiéniste ». Les principales tendances qui se dégagent des facteurs les plus souvent étudiés y sont résumées¹⁰.

3.1 MISE EN CONTEXTE

La progression accélérée d'une maladie ou d'un groupe de maladies, sans explication apparente ou connue, a généralement pour effet de stimuler la recherche afin d'en identifier les causes, notamment dans le but d'élaborer des mesures préventives (Bloomfield *et al.*, 2006). Comme souligné au second chapitre, nous avons assisté en quelques décennies à une augmentation importante des manifestations allergiques, particulièrement dans les pays industrialisés. Il est connu que la prédisposition génétique est un facteur de risque fondamental régissant la susceptibilité à l'atopie; cependant, l'accroissement de l'allergie observée au cours des dernières décennies est survenu sur une période de temps trop courte pour être attribuable à une variation du patrimoine génétique, ce qui incite à considérer les changements environnementaux ou individuels (ex. : habitudes de vie) (Annesi-Maesano, 2005; Bloomfield *et al.*, 2006).

Plusieurs explications possibles à l'accroissement de la prévalence de l'asthme ont été mises de l'avant au cours de la dernière décennie (Platts-Mills *et al.*, 2005). Cette augmentation a d'abord été attribuée à une meilleure reconnaissance diagnostique (Vuitton et Dalphin, 2006). Il a aussi été avancé que l'augmentation du temps passé à l'intérieur, combinée à d'autres facteurs (type d'ameublement, température plus élevée, meilleure étanchéité), pouvait avoir augmenté l'exposition aux acariens et autres allergènes. Cette dernière hypothèse est aujourd'hui remise en question puisque l'augmentation de l'asthme a été observée dans des régions où les acariens sont pratiquement absents des domiciles. De même, il apparaît peu probable que l'exposition aux chats et aux blattes, hypothèse également avancée, ait sensiblement augmenté au cours de cette même période. En somme, l'exposition aux allergènes s'est peut-être accrue compte tenu de l'augmentation du temps passé à l'intérieur, mais elle ne peut expliquer à elle seule l'accroissement de l'asthme (Platts-Mills *et al.*, 2005).

D'autres théories ont été avancées pour expliquer cet accroissement (ex. : augmentation de l'exposition à la pollution atmosphérique), mais la plus largement discutée et controversée est sans contredit celle appelée « hypothèse hygiéniste » (Martinez, 2001). Selon cette théorie, apparue à la fin des années 1980, l'une des conséquences inattendues de la lutte aux maladies infectieuses et de la propension contemporaine à la propreté, est l'impact possible sur le développement du système immunitaire. Le changement de contexte d'exposition microbienne qui en a résulté, jumelé au déclin de plusieurs maladies infectieuses importantes, pourrait avoir contribué à modifier la maturation du système immunitaire ainsi qu'à retarder le développement optimal de la réponse immunitaire (Semic-Jusufagic *et al.*, 2006). L'hypothèse sous-jacente est qu'un environnement riche en

¹⁰ Il est à noter que nous n'aborderons pas ici la thématique des interactions gènes-environnement, étant donné les objectifs du présent document et la complexité du sujet.

antigènes et en composantes issues des microorganismes environnementaux pourrait être essentiel à la maturation de la réponse immunitaire normale, prévenant de ce fait les allergies (Chen et Blaser, 2008).

Plusieurs études épidémiologiques provenant de différents endroits dans le monde révèlent notamment l'énorme variation de l'occurrence des maladies atopiques entre les pays et régions, et ce, même entre régions adjacentes. Diverses mesures ou situations ont vu le jour dans les pays industrialisés depuis les cinquante dernières années contribuant à réduire considérablement l'exposition aux infections dans le jeune âge : programmes de santé publique efficaces, programmes d'hygiène ciblant l'eau potable et la nourriture, programmes de vaccination, utilisation élargie des antibiotiques tôt dans la vie et réduction de la taille de la famille (von Hertzen et Haahtela, 2004). Un tel contexte pourrait avoir interféré avec la maturation du système immunitaire, avec le développement de la mémoire immunitaire ainsi qu'avec la tolérance aux allergènes inhalés, particulièrement chez les individus génétiquement susceptibles aux maladies atopiques. En d'autres termes, les modifications importantes de l'ensemble des conditions d'hygiène dans lesquelles se développent les enfants dans les pays les plus riches, dont une diminution de l'exposition aux micro-organismes, pathogènes ou non, ont pu affaiblir ou faire disparaître des facteurs protecteurs vis-à-vis le développement de l'atopie (Aubier *et al.*, 2005).

3.2 ORIGINES DE LA THÉORIE HYGIÉNISTE

Selon Liu et Leung (2006), l'hypothèse hygiéniste aurait une origine lointaine. John Bostock, en 1828, et Charles Blackley, en 1873, étaient intrigués par le paradoxe entourant la faible occurrence de fièvre des foins chez les pauvres et les fermiers, groupes pourtant parmi les plus exposés aux agents responsables de cette affection.

Ce n'est toutefois qu'en 1989 que l'hypothèse hygiéniste fut formulée pour la première fois par un épidémiologiste anglais du London School of Hygiene and Tropical Medicine, le docteur David Strachan, à titre d'explication possible à l'augmentation de la prévalence de l'asthme dans les pays développés et industrialisés. Après avoir observé une forte association inverse entre la prévalence de la rhinite allergique et le nombre d'enfants de mêmes parents biologiques au sein de la population à l'étude, Strachan suggéra que les infections transmises tôt dans l'enfance par le contact avec les frères et les sœurs plus âgés, ou acquises en période prénatale par la mère à la suite du contact avec ses enfants, pouvaient prévenir les maladies allergiques (von Mutius, 2007; Eder et von Mutius, 2004).

3.3 ÉVOLUTION DU CONCEPT

Dans les années qui suivirent les travaux de Strachan, une attention grandissante fut accordée à l'hypothèse hygiéniste, donnant lieu à des débats et confrontations d'idées tant sur la scène scientifique que publique (von Mutius, 2007). Les premières théories suggéraient qu'une réduction de la diversité et de l'importance de la charge microbienne tôt dans la vie d'un enfant était l'unique cause impliquée dans la propension croissante à la sensibilisation allergique (Platts-Mills *et al.*, 2005). Avec l'évolution de la théorie, l'étendue des expositions considérées s'est élargie au-delà de celles résultant en une infection clinique et inclua dès lors les infections subcliniques, le microbiote intestinal (autrefois appelé flore

intestinale), voire même les expositions microbiennes sans effet biologique prévisible. C'est ainsi que la gamme de micro-organismes soupçonnés d'être impliqués dans le développement du système immunitaire s'est étendue pour inclure non seulement les espèces pathogènes, capables de causer des infections, mais aussi des espèces, souches ou types non pathogènes (bactéries commensales, par exemple) et des composantes non viables des micro-organismes, comme des fragments de paroi cellulaire (Bloomfield *et al.*, 2006; Schaub *et al.*, 2006). Cela indique donc que les effets observés ne sont pas reliés strictement au pouvoir pathogène des micro-organismes, tel que proposé initialement par l'hypothèse hygiéniste (Renz *et al.*, 2006). Il s'est ainsi graduellement avéré plausible qu'il n'était pas nécessaire que les microorganismes soient pathogènes ou vivants pour leur conférer une protection contre l'atopie (von Mutius, 2007; von Hertzen et Haahtela, 2004). Le tableau 3 offre un aperçu de l'évolution de l'hypothèse hygiéniste de 1989 à 2002.

Selon Bresciani *et al.* (2005), l'hypothèse hygiéniste pourrait même être démontrée de façon plus probante par les micro-organismes véhiculés dans les aliments (voir section 3.5.7) que par les agents microbiens aéroportés. Des études menées avec des lymphocytes NK - « natural killer cells » - ont récemment confirmé la validité de cette hypothèse sur le plan cellulaire, ayant notamment démontré l'importance du microbiote intestinal dans la modulation de l'immunité, pouvant prévenir certaines allergies et l'asthme (Olszak *et al.*, 2012).

Tableau 3 Éénements marquant l'évolution de l'hypothèse hygiéniste de 1989 à 2002

ANNÉE	CONSTATATION	ÉVOLUTION DU CONCEPT
1989	La taille de la famille et l'atopie sont inversement associées.	L'hypothèse hygiéniste à ses débuts Les infections communes de l'enfance sont d'une importance majeure. La théorie est centrée sur le paradigme de l'équilibre Th1/Th2.
1994	L'exposition à Mycobacterium peut conférer une protection contre l'atopie.	
1995	La stimulation microbienne globale, tout particulièrement par le biais du microbiote intestinal , est importante pour la maturation normale du système immunitaire.	
1996	L'exposition à la rougeole ...	
	... à l' hépatite A ...	
1997	... et à Mycobacterium tuberculosis peut conférer une protection contre les maladies atopiques.	
1999	Les bactéries commensales peuvent jouer un rôle dans le développement de l'atopie. Grandir sur la ferme peut conférer une protection contre l'atopie. L'exposition aux animaux de compagnie (chats et chiens) tôt dans la vie peut conférer une protection contre l'atopie.	
2000	L'exposition aux endotoxines dans la poussière de maison peut conférer une protection contre l'atopie. L'exposition aux helminthes peut entraîner une protection contre les maladies atopiques.	
2001	Les helminthes et certains lymphocytes peuvent être impliqués dans la protection contre les maladies atopiques.	Concept récent de l'hypothèse hygiéniste Les infections oro-fécales et par des helminthes, l'exposition aux endotoxines et aux animaux de compagnie, la vie à la ferme, et la composition du microbiote intestinal sont d'une importance majeure. La théorie est centrée sur les cellules T-régulatrices (<i>regulatory T cells</i>) et les récepteurs capables de reconnaître les substances microbiennes (<i>toll-like receptors</i>).
2002	Les cellules T-régulatrices peuvent prévenir l'inflammation des voies aériennes. Les récepteurs capables de reconnaître des substances microbiennes (<i>toll-like receptor</i>) peuvent être impliqués dans la protection contre les maladies atopiques.	

Adapté de von Hertzen et Haahtela (2004).

3.4 ÉLÉMENTS ASSOCIÉS À L'HYPOTHÈSE HYGIÉNISTE

Au fil des ans, un ensemble de facteurs associés au mode de vie des pays industrialisés occidentaux ont été graduellement associés à l'hypothèse hygiéniste. Des études ont mis en évidence le rôle déterminant de l'influence environnementale en comparant les prévalences d'allergies dans les ex-Allemagne de l'Est et de l'Ouest. Bien que ces 2 populations, séparées les unes des autres pendant environ 40 ans, possédaient un pool génétique similaire, des prévalences significativement moins élevées d'asthme, de sibilance et de

rhinite allergique ont été observées dans la population de l'ex-Allemagne de l'Est. Fait intéressant, les études menées après la réunification du pays en 1990 ont rapporté des prévalences accrues de maladies atopiques parmi les jeunes Allemands de l'Est nés après la réunification. Ces observations suggéraient que les facteurs associés à des plus hauts standards de vie (mode de vie occidental) étaient responsables de l'occurrence accrue de désordres allergiques (Garn et Renz, 2007).

La description des facteurs associés à l'hypothèse hygiéniste varie toutefois d'un auteur à l'autre, compte tenu notamment des regroupements possibles des nombreux indicateurs d'exposition (*proxy*) aux micro-organismes ou aux infections. Dans le présent document, nous avons opté pour la présentation de l'hypothèse selon les éléments suivants, compte tenu principalement de la façon dont la littérature traite le sujet (voir figure 2) :

- taille de la famille et fréquentation de garderie;
- vie à la ferme;
- animaux de compagnie;
- endotoxines;
- infections (virus, bactéries, parasites);
- vaccination et usage d'antibiotique;
- microbiote intestinal.

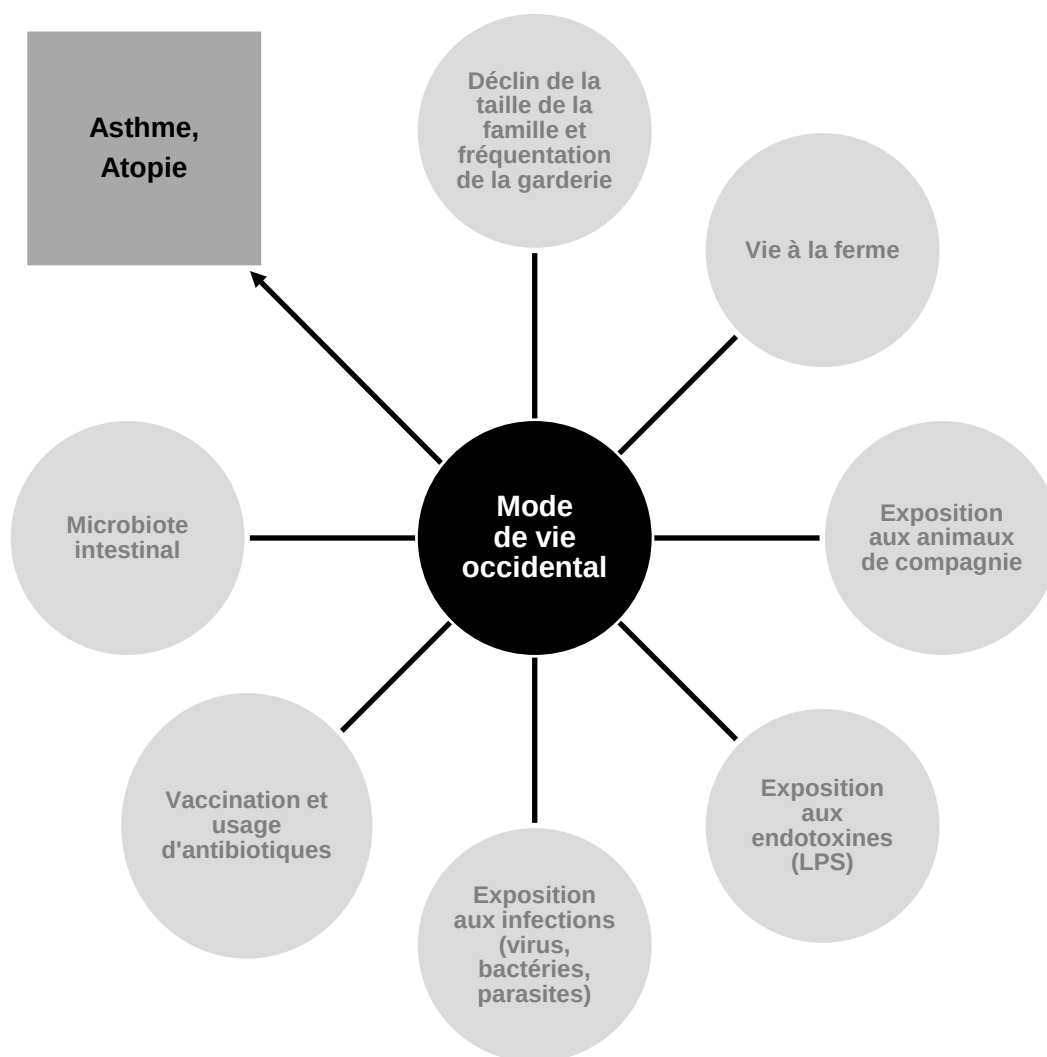


Figure 2 Principaux facteurs impliqués dans le concept de l'hypothèse hygiéniste

Adapté de von Hertzen et Haahtela (2004).

3.4.1 Déclin de la taille de la famille et fréquentation de la garderie

Dans les pays industrialisés, le nombre d'enfants par famille a nettement décliné au cours du 20^e siècle. Les fondements à la base de l'hypothèse hygiéniste proviennent de données suggérant un lien entre l'atopie, la taille de la famille et l'ordre à la naissance. De ce fait, on assume que la mesure de ces facteurs est un indicateur de l'infection, la réduction de la taille de la famille suggérant une diminution de la possibilité d'infections croisées (Bloomfield *et al.*, 2006, Semic-Jusufagic *et al.*, 2006).

Plusieurs études ont mis en évidence que les enfants ayant plusieurs frères et sœurs plus âgés avaient une prévalence réduite de maladies allergiques (Goldberg *et al.*, 2007). Bien que certaines d'entre elles aient démontré que les plus jeunes sujets des grandes fratries seraient mieux protégés du risque allergique (Turner *et al.*, 2005), il semble que les associations soient moins consistantes lorsque certains facteurs sont analysés isolément,

notamment l'ordre de naissance et le sexe (Bloomfield *et al.*, 2006). Ainsi, par exemple, dans une étude rétrospective d'envergure, Goldberg *et al.* (2007) ont fait ressortir que dans les familles de quatre enfants ou plus, la taille de la famille était inversement associée à la prévalence de l'asthme, mais qu'il n'y avait aucune association entre cette prévalence et l'ordre à la naissance. En d'autres termes, dans cette étude, les plus jeunes de la fratrie n'étaient pas mieux protégés des allergies que les aînés.

La fréquentation d'une garderie, qui représente une situation propice aux infections pendant la petite enfance, a aussi été inversement associée au développement de la sensibilisation atopique, à la fièvre des foins et à l'asthme (Eder et von Mutius, 2004). Des études ont fait ressortir que la fréquentation de la garderie était associée à l'augmentation des infections respiratoires tôt dans l'enfance, incluant des épisodes de sibilances avant l'âge de trois ans (Nystad *et al.*, 1999; Marbury *et al.*, 1997). Selon certains auteurs (Bufford et Gern, 2005), il existerait maintenant des évidences qu'entrer tôt en garderie réduirait le risque d'allergie et d'asthme plus tard dans l'enfance. Toutefois, les études suggèrent que des facteurs additionnels, possiblement d'ordre génétique, influenceraient la relation entre la fréquentation de la garderie et le risque de sibilance.

Selon Semic-Jusufagic *et al.* (2006), la relation observée entre la taille de la famille et le développement de certaines maladies atopiques (fièvre des foins, eczéma atopique, sensibilisation allergique) apparaît beaucoup moins évidente en ce qui concerne l'asthme. Ces résultats discordants semblent s'expliquer par les ambiguïtés entourant la définition même de la maladie, particulièrement pendant la petite enfance, ce qui peut facilement mener à des classifications erronées (von Hertzen et Haahtela, 2004). Ainsi, globalement, bien que des études épidémiologiques montrent que ces facteurs sont associés à la prévalence des maladies atopiques, elles n'expliquent toutefois pas clairement la façon dont cette relation s'établit (Bloomfield *et al.*, 2006) et demeure en ce sens un sujet de controverse (Golberg *et al.*, 2007). Selon Schaub *et al.* (2006), il demeure plausible que l'exposition accrue des enfants aux infections virales due à la fréquentation d'une garderie ou aux contacts avec d'autres enfants puisse influencer l'expression phénotypique de l'asthme.

3.4.2 Vie à la ferme

Les principales avancées de l'hypothèse hygiénique ont été obtenues à partir d'études épidémiologiques touchant l'environnement fermier traditionnel et sa relation avec le développement des maladies allergiques. Des études réalisées dans plusieurs pays d'Europe ainsi qu'en Amérique du Nord ont fait ressortir des prévalences de sensibilisation allergique, de fièvre des foins et d'asthme moins élevées chez les enfants qui grandissent à la ferme (von Mutius *et al.*, 2006; Semic-Jusufagic *et al.*, 2006; Schaub *et al.*, 2006; Bufford et Gern, 2005).

L'effet protecteur a été principalement observé dans les petites exploitations laitières, particulièrement les fermettes traditionnelles où les contacts entre les membres de la famille et les animaux sont généralement étroits et fréquents (von Mutius *et al.*, 2006). En Europe, il a été rapporté que la fréquentation régulière des étables de bovins serait un facteur significativement associé à la tolérance envers les allergènes environnementaux (Dalphin,

2004) (tableau 4). Des analyses auraient indiqué que de telles expositions doivent cependant survenir pendant la grossesse et la première année de vie de l'enfant pour fournir une protection significative (Dalphin *et al.*, 2004).

Tableau 4 Principaux facteurs de protection du risque allergique suggérés par des études rétrospectives réalisées en milieu agricole chez des enfants, adolescents et jeunes adultes

- Être né(e) dans une ferme, notamment :
 - Dans une ferme laitière (présence de bovins).
 - Dans une ferme traditionnelle (grande proximité des bâtiments de ferme et d'habitation).
 - En Europe centrale (Autriche, Sud-est de l'Allemagne, Suisse, Finlande, Suède, etc.).
- Avoir eu des contacts répétés avec l'environnement de la ferme laitière au cours de la première année de vie.
- Avoir une mère ayant eu des contacts réguliers avec l'environnement de la ferme laitière durant sa grossesse.
- Avoir eu une alimentation riche en produits laitiers au cours des premières années de vie.
- Avoir été exposé(e) à des concentrations élevées d'endotoxines et autres substances microbiennes.

Adapté de Dalphin *et al.* (2004).

La théorie avancée repose sur le fait que la vie à la ferme entraînerait une exposition accrue aux composantes microbiennes, notamment aux endotoxines (Renz *et al.*, 2006), dont la concentration est particulièrement élevée dans l'environnement des fermes laitières (incluant la poussière des matelas des enfants) et des étables (Aubier *et al.*, 2005; Dalphin, 2004). Dans ce contexte, les bovins sont considérés comme étant les principales sources d'endotoxines dans l'environnement fermier (Vuitton et Dalphin, 2006).

Selon ces derniers auteurs toutefois, les endotoxines ne sauraient expliquer à elles seules le rôle protecteur observé en milieu agricole. Parmi les autres composantes potentielles se retrouve l'acide N-acétyl-muramique (NAM), un composé spécifique de la paroi bactérienne aux effets immunomodulateurs bien connus, dont les concentrations dans la poussière de matelas des enfants vivant à la ferme sont élevées.

Des chercheurs européens ont comparé, à partir de 2 études transversales d'envergure, la prévalence de l'asthme et de l'atopie ainsi que la diversité de l'exposition à des micro-organismes d'enfants vivant à temps plein dans des fermes familiales à celles d'enfants d'un groupe témoin (Ege *et al.*, 2011). Les 2 études transversales sont désignées sous les acronymes PARSIFAL (*Prevention of Allergy Risk Factors for Sensitization in children Related to Farming and Anthroposophic Lifestyle*) et GABRIELA (*Multidisciplinary Study to Identify the Genetic and Environmental Causes of Asthma in the European Community Advanced Study*). La première incluait 6 843 enfants provenant de zones rurales et suburbaines de Bavière (sud de l'Allemagne) entre 2000 et 2002 et la seconde, 9 668 enfants de zones rurales d'Autriche, d'Allemagne et de Suisse, en 2006-2007. Dans l'étude PARSIFAL, les auteurs ont analysé la présence de bactéries dans la poussière des

matelas au moyen de l'ADN bactérien (provenant de micro-organismes vivants ou non) tandis que dans l'étude GABRIELA, ce sont les bactéries et les moisissures viables retrouvées dans la poussière de la chambre qui ont été analysées, cette fois par culture, microscopie et coloration Gram. Dans les 2 études, les enfants vivant dans les fermes étaient exposés à une plus grande variété de micro-organismes et avaient des prévalences d'asthme et d'atopie plus faibles que les enfants des groupes témoins. La diversité de l'exposition aux microorganismes s'est ainsi avérée inversement liée au risque d'asthme. De plus, la présence de certaines expositions plus circonscrites était aussi inversement liée au risque d'asthme, dont l'exposition au genre fongique *Eurotium* ainsi qu'à un ensemble de bactéries, notamment *Listeria monocytogenes* et des corynébactéries. Ces résultats soutiennent notamment l'hypothèse que l'exposition à une grande diversité microbienne explique en bonne partie la relation inverse entre l'asthme et la croissance à la ferme, allant ainsi dans le sens de l'hypothèse hygiéniste.

S'il est vrai que les données épidémiologiques font ressortir que les enfants vivant dans des fermes traditionnelles ont moins d'allergies et malgré les récents résultats de l'étude citée précédemment (Ege *et al.*, 2011), les facteurs responsables de cet effet protecteur font encore l'objet de discussions et d'études.

3.4.3 Exposition aux animaux de compagnie

La sensibilisation aux allergènes communs de l'environnement intérieur résidentiel est un facteur de risque démontré des manifestations allergiques chez l'enfant comme chez l'adulte (Vuitton et Dalphin, 2006). Il est par ailleurs suggéré depuis longtemps que la meilleure approche pour empêcher la sensibilisation allergique aux animaux domestiques est d'en éviter la compagnie. Or, cette approche a été remise en question suite à des recherches ayant démontré que le contact tôt dans la vie avec des animaux domestiques pourrait protéger contre le développement des maladies allergiques (Bufford et Gern, 2007; 2005). Encore aujourd'hui, la relation avec l'exposition aux animaux de compagnie et les maladies allergiques continue d'alimenter le débat (Wegienka *et al.*, 2011).

Le débat sur le lien entre l'exposition aux animaux domestiques et la prévalence réduite de maladies allergiques chez les enfants a été réellement lancé à la suite de la publication, en 1999, de l'étude d'Hesselmar *et al.*, qui montra que les enfants exposés au cours de leur première année de vie avaient une fréquence moins élevée de rhinite allergique à 7-9 ans, d'asthme à 12-13 ans, et de tests cutanés de dépistage allergique positifs à 12-13 ans (Hesselmar *et al.*, 1999).

Un peu plus tard, Dalphin (2004) réalisa une revue de neuf études prospectives publiées de 2000 à 2004 et traitant de l'influence d'une exposition précoce à un animal domestique sur le risque allergique. Les données colligées lors de cette revue lui ont permis d'observer, entre autres, au cours de ces cinq années, qu'elles soutenaient l'hypothèse d'un effet protecteur de l'exposition aux antigènes d'origine animale sur les maladies allergiques. Selon Garn et Renz (2007), les effets observés pourraient être expliqués par l'induction d'une tolérance spécifique, ou encore par une exposition au microbiote intestinal des animaux de compagnie, dont les excréments contiennent de fortes concentrations d'endotoxines. Dalphin (2004) ajoute toutefois que, pour rester objectif, il est nécessaire de souligner le biais

susceptible de découler de la mesure de l'état allergique dans trois des neuf études prospectives analysées, pour lesquelles l'effet « protecteur » est évalué sur la base des sibilances. Il est en effet reconnu que les sibilances qui se manifestent tôt dans l'enfance sont peu fiables pour prédire la survenue d'une maladie asthmatique ultérieure. L'auteur rappelle également le biais de sélection, souvent rapporté, que représentent les familles aux antécédents allergiques ayant tendance à modifier l'environnement de leurs nouveau-nés.

Ownby *et al.* (2002) ont démontré que la présence de deux chiens ou chats (ou plus) dans la maison, durant la première année de vie, était associée à un risque décroissant d'allergie à l'âge de 6 ou 7 ans. Le fait que cette association ne soit pas observée avec un seul animal suggère que l'exposition aux animaux de compagnie peut altérer le développement immun de manière dose-dépendante. Selon les auteurs, la relation entre l'exposition au chat et la sensibilisation allergique pourrait ressembler à une courbe en forme de cloche, sur laquelle les individus qui sont très faiblement exposés, ou encore très fortement exposés aux allergènes de chat ont une prévalence moins élevée de sensibilisation. De plus, l'exposition à de fortes concentrations d'allergènes de chats semble être spécifique à l'induction d'une tolérance à ces animaux, tandis que l'exposition aux chiens et aux animaux de ferme semble entraîner une réduction des allergies en général.

Ces résultats suggèrent que l'exposition aux chats pourrait conférer un mécanisme unique de protection comparée à d'autres animaux (Bufford et Gern, 2005). Selon Casset *et al.* (2005); il demeure difficile, à l'heure actuelle, d'avoir une opinion précise quant à l'effet protecteur de l'exposition à de hautes doses d'allergènes compte tenu des résultats contradictoires des études.

Ownby et Johnson (2003) ont procédé à une revue de littérature sur l'influence de l'exposition aux chiens et aux chats au cours de la première année de vie sur le développement de la sensibilité allergique. Selon eux, même si plusieurs études font ressortir une réduction du risque de maladie allergique ou de sensibilisation chez les enfants concernés, les divergences entre les études et la multiplicité des sources potentielles de biais incitent à la plus grande prudence quant à la véritable relation existant entre l'exposition aux animaux de compagnie et les résultats observés.

Il semble donc exister des éléments de preuve supportant le concept d'un effet protecteur des animaux de compagnie, mais le sujet reste controversé puisque les résultats n'ont pas été reproduits dans toutes les études. Les bénéfices d'une exposition précoce aux animaux de compagnie semblent être la conséquence de multiples facteurs, incluant une interaction complexe entre le type, la période et la durée de l'exposition ainsi que des variables génétiques et héréditaires (Bufford et Gern, 2007).

3.4.4 Exposition aux endotoxines

Comme mentionnée à la section 3.4.2, l'exposition aux endotoxines (ou lipopolysaccharides – LPS) dans les premières années de vie constitue un facteur qui pourrait engendrer un effet protecteur contre l'apparition de maladies allergiques. Selon divers auteurs, les endotoxines, principaux constituants de la paroi cellulaire des bactéries à Gram négatif, auraient en effet une capacité immunomodulatrice similaire à plusieurs micro-organismes pathogènes (von

Hertzen et Haahtela, 2004). Les endotoxines, mesurées dans la poussière, ont été retrouvées en plus grande concentration dans les maisons de grandes familles, dans les garderies ainsi que dans les maisons de fermiers et celles de propriétaires d'animaux domestiques (Eder et von Mutius, 2004). Plusieurs études ayant tenté d'identifier la différence fondamentale entre l'environnement de la ferme et l'environnement urbain se sont concentrées sur l'exposition aux endotoxines. Le mécanisme impliqué, qu'il soit lié à l'exposition aux aérosols provenant, par exemple, du fumier animal ou à l'augmentation de l'exposition aux bactéries Gram négatives, n'est toutefois pas clair (Bloomfield *et al.*, 2006).

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'exposition aux endotoxines de la poussière de maison était inversement associée à la sensibilisation atopique contre les aéroallergènes communs, la rhinite allergique et l'asthme atopique. Une telle relation n'a toutefois pas été observée pour la forme non allergique de l'asthme (voir section 2.6.2). Cette absence d'association soulève la possibilité d'un effet protecteur contre l'allergie en général, et non pas spécifiquement contre l'asthme. Il semble également que l'effet des endotoxines est plus fortement associé à la sévérité de la sensibilisation qu'à la prévention de cette dernière. Les mécanismes moléculaires sous-jacents à la relation observée ne sont pas encore clairs et demeurent donc à être élucidés (Eder et von Mutius, 2004).

Il peut sembler paradoxal de considérer les endotoxines comme des substances pouvant potentiellement protéger du développement de l'asthme et de l'allergie, compte tenu de leurs effets délétères connus (ex. : pathologies pulmonaires) depuis de nombreuses années chez les ouvriers industriels exposés de façon chronique à des concentrations élevées, notamment chez les ouvriers du coton. Mis à part les effets nocifs chez cette dernière population, ce n'est que récemment que l'effet des endotoxines a été considéré comme potentiellement protecteur, dans la mesure où l'exposition se produit dans des conditions de vie normales, très tôt dans la vie, soit avant le développement des allergies (Eder et von Mutius, 2004). Sur la base d'évidences principalement indirectes, Douwes *et al.* (2004) ont fait l'hypothèse que l'exposition à des concentrations relativement élevées d'endotoxines (ou à d'autres facteurs environnementaux associés aux endotoxines) pouvait inhiber le développement de maladies allergiques à tout âge de la vie.

Les résultats d'une récente méta analyse regroupant 19 études ont fait ressortir que l'exposition aux endotoxines est un facteur de risque de sibilance chez les jeunes enfants et les nouveau-nés, protégeant toutefois de l'asthme les enfants d'âge scolaire (Mendy *et al.*, 2011). Après avoir présenté les biais potentiels associés aux disparités méthodologiques, les auteurs concluent que leurs résultats vont dans le sens de l'hypothèse hygiéniste puisqu'ils suggèrent qu'une exposition aux endotoxines tôt dans la vie induit des symptômes aux voies respiratoires supérieures tout en entraînant subséquemment une modulation de la réponse immunitaire protégeant de l'asthme.

Bien que les recherches suggèrent que les endotoxines puissent altérer le développement immunitaire, elles ne sont pas les seules substances spécifiques au style de vie à la ferme, et pourraient s'avérer être un indicateur de l'exposition accrue à d'autres composantes microbiennes. En effet, l'ADN microbien et le peptidoglycane, une molécule structurale de la paroi cellulaire bactérienne, par exemple, ont aussi été associés à la réduction de l'atopie (Bufford et Gern, 2005).

3.4.5 Exposition aux infections (virus, bactéries, parasites)

Plusieurs études épidémiologiques ont fait ressortir un lien négatif statistiquement significatif entre la survenue d'infections pendant l'enfance et l'apparition d'un terrain atopique, conférant de ce fait un intérêt pour ce facteur à titre d'explication de l'augmentation des maladies allergiques.

Tel que décrit à la section 2.3, il existe pour l'asthme des phénotypes distincts de sibilance (*distinct wheezing phenotypes*). Dans les études épidémiologiques, ces différents phénotypes ont été associés à divers facteurs de risque. C'est pourquoi il est important de tenter d'étudier soigneusement la relation entre les expositions virales et les divers phénotypes de sibilances. Dans le cas de la sibilance transitoire précoce de la petite enfance, les infections virales du tractus respiratoire supérieur représentent les déclencheurs les plus fréquents et les plus puissants de cette maladie (von Mutius, 2007).

Il faut noter que plusieurs études épidémiologiques n'ont évalué que grossièrement l'exposition aux virus respiratoires, c'est-à-dire en ne tenant pas compte, par exemple, du type de virus concerné, de sa virulence, de la sévérité de l'infection et de la charge virale. Les études de sérologie, la culture de virus ou encore la méthode de la « réaction en chaîne par polymérase » (PCR) ont fait de plus en plus clairement ressortir que, dans la majorité des cas, deux virus respiratoires jouaient un rôle dans les maladies liées à la sibilance, soit le Rhinovirus et le virus syncytial respiratoire (RSV) (von Mutius, 2007; Schaub *et al.*, 2006).

Selon Bloomfield *et al.* (2006), l'évidence la plus probante d'une relation inverse entre l'exposition à un micro-organisme pathogène spécifique et l'atopie est celle du virus de l'hépatite A (HAV), infection associée à de mauvaises conditions d'hygiène. Schaub *et al.* (2006) précisent toutefois qu'un certain nombre d'études ont montré l'effet protecteur d'une sérologie positive à l'hépatite A contre l'allergie, alors que d'autres n'ont pu confirmer de tels résultats.

Relativement peu d'études ont tenté d'investiguer l'association possible entre l'occurrence des infections bactériennes et le développement de l'asthme et des allergies. Plusieurs d'entre elles, s'intéressant au rôle que peuvent jouer les infections du tractus gastro-intestinal sur le développement des maladies allergiques, ont montré que les infections à *Helicobacter pylori* (bactérie pouvant engendrer des ulcères d'estomac) ainsi qu'au protozoaire parasite *Toxoplasma gondii* pouvaient être inversement associées à la prévalence d'atopie, de rhinite allergique et d'asthme (von Mutius, 2007). Selon Schaub *et al.* (2006), les résultats suggèrent clairement que la protection observée n'est pas que le résultat d'une exposition à un seul micro-organisme, mais fort probablement à plusieurs d'entre eux.

Par ailleurs, bien que des travaux aient réfuté l'association entre l'immunisation au Bacille Calmette-Guérin ou BCG (vaccination contre la tuberculose) et le développement de maladies allergiques dans les populations industrialisées, l'intérêt pour la bactérie *Mycobacterium* se poursuit compte tenu des caractéristiques potentiellement immunomodulatrices de ce micro-organisme (Schaub *et al.*, 2006).

Jusqu'à tout récemment, les études ayant recherché une association entre les infections parasitaires et les maladies allergiques ont été principalement réalisées dans les régions tropicales et les pays en développement, où certaines infections sont endémiques. Il existe une évidence modérée qui suggère que, dans ces régions, les infections parasitaires sont inversement associées au développement de l'allergie (Schaub *et al.*, 2006). Il a été mis en évidence que les infections parasitaires, notamment par des vers, favorisent le développement des lymphocytes Th2 (voir section 1.4), lesquels en contrepartie stimulent les lymphocytes Th1 qui sont présumés avoir un rôle dans la prévention de l'atopie.

Dans une étude d'envergure réalisée auprès d'adultes vivant en milieu rural, les auteurs ont notamment montré que le contact régulier avec les animaux d'étable durant la petite enfance et la consommation de lait cru étaient des facteurs prédictifs de la séropositivité à *Toxoplasma gondii* chez les jeunes adultes (Radon *et al.*, 2004). L'association entre l'infection à *T. gondii* et l'atopie s'est toutefois avérée faible dans cette étude. Selon certains auteurs, il demeure peu vraisemblable que l'effet protecteur des infections parasitaires contre l'asthme et les allergies ait pu jouer un rôle important dans les sociétés industrialisées (von Mutius, 2007; Schaub *et al.*, 2006).

3.4.6 Vaccination et usages d'antibiotique

Dans le concept de l'hypothèse hygiéniste, la *vaccination* peut influencer sur la maladie atopique par le fait qu'elle consiste à inoculer une préparation antigénique, généralement un micro-organisme atténué ou inactivé, dans le but d'induire une réaction immunitaire positive (Bloomfield *et al.*, 2006). En fait, la vaccination peut être abordée sous deux angles dans le cadre de la présente hypothèse, soit comme étant responsable du déclenchement secondaire de manifestations allergiques, par les modifications immunologiques qu'elle induit, soit comme étant responsable de la diminution, voire de l'éradication, d'infections systémiques virales et bactériennes, qui sont elles-mêmes un facteur potentiel de protection contre l'allergie (Vuitton et Dalphin, 2006).

La vaccination contre la tuberculose (Bacille Calmette-Guérin ou BCG) a été le type d'immunisation le plus étudié au regard de son impact sur la prévalence de l'asthme et de l'atopie. Sanchez-Solis et Garcia-Marcos (2006) ont réalisé une revue de la littérature sur la relation entre l'immunisation habituelle des enfants et la prévalence de l'asthme et autres maladies allergiques. En ce qui concerne la vaccination réalisée à l'aide de la BCG, leur revue fait ressortir que les enfants vaccinés ne démontrent pas d'accroissement du risque d'asthme ou de maladies allergiques; s'il existe un effet, celui-ci serait plutôt préventif. Bien que de récents résultats aient démontré une faible augmentation du risque de développer de l'asthme et autres allergies chez les enfants vaccinés contre la coqueluche, des études plus vastes et mieux contrôlées n'ont pas démontré de telles associations. Ainsi, globalement, aucune des études réalisées n'a trouvé une augmentation du risque de maladies atopiques chez les enfants vaccinés au BCG (Sanchez-Solis et Garcia-Marcos, 2006).

Selon plusieurs auteurs, il n'existe pas d'évidence que l'usage actuel de vaccins ait un effet, néfaste ou bénéfique, sur le risque d'atopie ou de maladies allergiques (Bloomfield *et al.*, 2006; Bufford et Gern, 2005). En contrepartie, il existe des évidences claires que les vaccinations reçues durant l'enfance ont drastiquement réduit, et même dans certains cas

éradiqué, plusieurs maladies infectieuses associées à une morbidité et une mortalité importantes.

Dans leur méta analyse publiée en 2006, regroupant huit études (quatre prospectives et quatre rétrospectives), Marra *et al.* ont conclu que l'usage d'antibiotiques dans la première année de vie était associé au développement subséquent de l'asthme. Cependant, les auteurs font bien ressortir les nombreuses limites des études épidémiologiques disponibles. Par ailleurs, l'existence d'un lien entre la prise d'antibiotiques et l'apparition de l'asthme (ou de toute autre maladie atopique) demeure difficile à établir compte tenu de la difficulté de distinguer l'impact associé aux antibiotiques eux-mêmes de celui associé à l'infection concernée (facteur confondant) (Bloomfield *et al.*, 2006).

3.4.7 Microbiote intestinal¹¹

Dans la foulée de l'hypothèse, l'une des plus importantes sources de stimulation immunitaire par des micro-organismes non pathogènes est liée à la présence de bactéries dans l'intestin. Dans ce contexte, plusieurs recherches effectuées depuis le milieu des années 1990 ont montré que le microbiote intestinal (autrefois appelé « microflore ou flore intestinale ») avait effectivement un rôle prépondérant sur l'immunité.

Composition

Le microbiote intestinal comprend quelque 10^{15} micro-organismes (presque exclusivement des bactéries), soit environ 10 à 100 fois plus que le nombre de cellules d'un corps humain (Björkstén *et al.*, 2001), appartenant à plus de 1 000 souches différentes (Toh *et al.*, 2012) dont la majorité est localisée dans le côlon (10^9 à 10^{11} bactéries par gramme de contenu intestinal) (Collignon et Butel, 2004). À maturité, le microbiote intestinal vit en symbiose avec son hôte, normalement sans occasionner d'infections ou de pathologies (Gibson et Roberfroid, 1995; Inoue *et al.*, 2007).

Ce microbiote assure généralement de multiples fonctions bénéfiques, dont la fermentation des résidus alimentaires non digestibles, le développement de conditions locales néfastes aux bactéries pathogènes et la stimulation du système immunitaire (Collignon et Butel, 2004). *In utero*, le tractus digestif du fœtus est stérile; à la naissance, il est rapidement colonisé par une communauté microbienne provenant de la mère (microflore vaginale et fécale) (Furrie, 2005; Gibson et Roberfroid, 1995). Quelque temps après la naissance, le microbiote se diversifie, notamment selon le type d'allaitement, pour tendre vers l'équilibre final habituellement atteint vers l'âge de deux ans (Afssa, 2003; Collignon et Butel, 2004).

Les bactéries intestinales constituent l'une des premières sources de stimulation immunitaire du nouveau-né (Furrie, 2005; Watanabe *et al.*, 2003); il est maintenant reconnu que l'une des plus importantes fonctions de ce microbiote est de favoriser le développement du système immunitaire (Toh *et al.*, 2012). La muqueuse intestinale est en effet en contact constant avec des micro-organismes et divers antigènes associés aux aliments. Les cellules immunitaires associées à la muqueuse doivent distinguer les antigènes inoffensifs des

¹¹ Les micro-organismes de l'intestin étaient auparavant désignés sous le vocable de « microflore intestinale ». L'expression microbiote intestinal est maintenant jugée plus adéquate.

agents pathogènes. Cette distinction conduit à la « tolérance orale » ou intestinale, qui se caractérise par une absence de réponse immunitaire induite envers les aliments. Le système immunitaire intestinal, en contact continu avec une masse antigénique considérable (issue de protéines alimentaires et microbiennes), ne développe donc pas de réponse immunitaire systématique en leur présence (Moreau, 2004).

La stimulation immunitaire engendrée par les bactéries présentes dans l'intestin conforte en quelque sorte l'hypothèse hygiéniste (Kalliomäki *et al.*, 2001a). Une étude rétrospective cas-témoin a montré que l'exposition à des micro-organismes causant des infections gastro-intestinales était associée à une fréquence plus faible de l'atopie ou de manifestations allergiques comme l'asthme ou la rhinite allergique (Matricardi *et al.*, 2000). Williams *et al.* (2006) ont par ailleurs montré que, chez la souris, la « contamination » expérimentale de l'intestin par une bactérie non pathogène induit une réponse immunitaire leur permettant de résister à une infection pulmonaire causée par un autre micro-organisme, en l'occurrence une levure, et ce, même en l'absence de colonisation des poumons par ladite bactérie intestinale.

Durant la grossesse, l'interface fœto-maternelle est dominée par des cytokines de type Th2, permettant notamment au fœtus d'avoir un système immunitaire en harmonie avec la réponse immunitaire de la mère, habituellement dominée par les Th2 et empêchant de ce fait le rejet du fœtus (Kalliomäki et Isolauri, 2003; Moreau, 2004; Rautava *et al.*, 2005); l'enfant naît donc avec un profil de type Th2 et une apparente immaturité de la réponse de type Th1 (Böttcher *et al.*, 2000; Furrie, 2005; Prescott, 2003), cette dernière étant appelée à se développer durant les deux premières années de vie afin de tendre vers un équilibre Th1/Th2 (Moreau, 2004; Rautava *et al.*, 2004). L'un des rôles du microbiote intestinal serait de rétablir l'équilibre en faveur de la réponse Th1 (Inoue *et al.*, 2007; Kalliomäki et Isolauri, 2003); il serait en fait impliqué dans la maturation et le développement des lymphocytes et la plus importante source de stimulation immunitaire favorisant une réponse de type Th1 (Böttcher *et al.*, 2000).

Lien avec l'allergie

Dans la foulée de l'hypothèse hygiéniste, Wold (1998) a suggéré qu'un microbiote intestinal déséquilibré pouvait être responsable de la susceptibilité aux allergies. Plusieurs recherches rapportent en effet que la composition microbienne de l'intestin des enfants allergiques diffère de celui des enfants en bonne santé (Björkstén *et al.*, 2001; Böttcher *et al.*, 2000; Furrie, 2005; Kalliomäki et Isolauri, 2003; Toh *et al.*, 2012). Björkstén *et al.* (1999) ainsi que Collignon et Butel (2004) ont par ailleurs démontré que les enfants suédois qui vivent dans un environnement plus « aseptisé » avaient un intestin contenant plus de bactéries à potentiel pathogène. Selon Toh *et al.*, 2012, une moindre exposition aux micro-organismes dans les premières années de vie serait l'un des mécanismes responsable de l'augmentation de la prévalence des maladies allergiques au cours des dernières décennies.

Le rôle du microbiote intestinal dans le développement immunitaire (par exemple, l'équilibre Th1/Th2) s'inscrit donc dans la logique de l'hypothèse hygiéniste qui veut que la réponse Th1 soit favorisée par une stimulation microbienne (Feleszko *et al.*, 2006). Une revue de 17 études épidémiologiques cas-témoins ou de cohorte, réalisée par Penders *et al.* (2007), a

montré que 14 d'entre elles mettaient en évidence un lien entre la composition du microbiote intestinal et l'atopie, sans toutefois pouvoir identifier un ou des groupes de micro-organismes spécifiquement mis en cause. Selon Toh *et al.*, 2012, il existe suffisamment d'évidences scientifiques pour affirmer que les micro-organismes de l'intestin modulent l'équilibre Th1/Th2. Règle générale, cependant, les bactéries intestinales reconnues comme n'ayant pas un effet bénéfique sur la physiologie de l'hôte sont habituellement associées à une augmentation du risque allergique (Penders *et al.*, 2007).

3.5 FENÊTRE D'EXPOSITION

Selon de nombreux auteurs, la « fenêtre » ou période de vie durant laquelle les stimuli environnementaux sont requis pour la maturation de système immunitaire serait très étroite et restreinte à une période très précoce de la vie, particulièrement chez les individus génétiquement prédisposés à l'asthme; cette courte période d'exposition aurait donc un impact beaucoup plus important que les expositions postérieures à la première année de vie (von Mutius, 2007; Schaub *et al.*, 2006; von Hertzen et Haahtela, 2004).

Wong *et al.* (2007) ont fait ressortir, dans une étude effectuée sur plus de 3 000 enfants, que ceux nés sur le continent chinois, ayant subséquemment migré à l'âge médian de 2,7 ans à Hong Kong (mode de vie occidental), avaient un risque réduit de sibilance, de rhinoconjonctivite et d'eczéma, lorsque comparés aux enfants nés et élevés dans cette ville. Les auteurs font remarquer que les sujets à l'étude ne pouvaient qu'être tous génétiquement semblables. Selon eux, une telle différence dans la prévalence des maladies atopiques accentue l'importance du rôle de l'exposition environnementale lors de la petite enfance dans le développement subséquent de ces maladies.

Plus récemment, des auteurs ont avancé que les expositions aux stimuli environnementaux pourraient être importantes la vie durant et qu'une telle exposition continue aux facteurs protecteurs à long terme pourrait s'avérer nécessaire au maintien d'une protection optimale (Douwes et Pearce, 2008).

Le lien entre l'exposition aux facteurs environnementaux durant l'enfance et l'apparition d'une sensibilisation allergique demeure encore mal compris. Les études fournissent souvent des résultats contradictoires, car le développement d'une telle sensibilisation dépend de plusieurs facteurs, dont les caractéristiques des composantes microbiennes en cause, de leur concentration, de la période et de la durée d'exposition, du moment où le diagnostic de l'allergie est effectué ainsi que de la susceptibilité de l'enfant (Elston, 2006; Dalphin, 2004).

3.6 CE QU'IL FAUT RETENIR

- Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer l'accroissement de la prévalence de l'asthme et des maladies allergiques dans les pays industrialisés, mais l'une des plus discutée et débattue est sans aucun doute l'« hypothèse hygiéniste ».
- L'hypothèse hygiéniste a été formulée pour la première fois en 1989; selon cette théorie, une diminution de l'exposition en bas âge aux infections et composantes microbiennes entraînerait une diminution de la maturation du système immunitaire et, conséquemment, une augmentation de la prévalence des maladies allergiques.

- Cette théorie a évolué au fil des ans, de sorte que depuis le début des années 2000, elle est davantage centrée sur l'action de certaines cellules immunitaires, appelées « lymphocytes T-régulateurs » et « récepteurs capables de reconnaître les substances microbiennes ».
- Plusieurs facteurs associés au mode de vie des pays développés (occidental) ont été associés à l'hypothèse hygiéniste.
- Selon plusieurs auteurs, la « fenêtre » ou la période de vie durant laquelle les stimuli environnementaux sont requis pour la maturation du système immunitaire pourrait être très étroite et restreinte à la première année de vie.

4 LES PROGRAMMES DE PRÉVENTION EN LIEN AVEC L'ENVIRONNEMENT

Tel que nous l'avons constaté dans les chapitres précédents, la littérature scientifique portant sur le développement de l'allergie et de l'asthme est abondante. Plusieurs auteurs avancent différentes hypothèses étiologiques tandis que certains suggèrent des mesures spécifiques de prévention pour les personnes à risque ainsi que pour le public en général. Le débat persiste autour de plusieurs de ces mesures. Dans une perspective de santé publique, après avoir identifié les étapes du développement de l'allergie et de l'asthme pendant lesquelles peuvent s'exercer trois niveaux de prévention (primaire, secondaire et tertiaire), nous évaluerons de façon globale l'efficacité des programmes de prévention. Par la suite, nous présenterons un résumé des mesures qui font actuellement consensus ainsi que celles suggérées par certains experts.

4.1 NIVEAUX DE PRÉVENTION

L'histoire naturelle du développement des manifestations cliniques de l'atopie (dermatite atopique ou eczéma, rhinite, asthme) est reliée à la maturation du système immunitaire pendant l'enfance (Wahn *et al.*, 2007). Des facteurs génétiques, de même qu'environnementaux et comportementaux, influencent l'histoire naturelle de l'atopie. La prévention vise à empêcher l'apparition de ces manifestations en intervenant précocement par des mesures efficaces dans le but d'agir sur les facteurs de risque modifiables reconnus.

La prévention des maladies allergiques peut s'appliquer aux niveaux primaire, secondaire ou tertiaire (Bidat, 2003) :

- La *prévention primaire* vise à éviter le développement du terrain atopique chez le nourrisson et le jeune enfant, c'est-à-dire à éviter qu'ils deviennent sensibilisés aux allergènes. L'existence du terrain atopique peut être mesurée objectivement au moyen d'un test cutané (*prick test*) et/ou d'un test sanguin (concentrations d'IgE totales et spécifiques).
- La *prévention secondaire* vise à éviter le développement de manifestations cliniques (symptômes et signes physiques) d'allergie telles que celles associées à l'eczéma, l'asthme et la rhinite allergique chez l'enfant qui présente un terrain atopique documenté par des tests cutanés ou sanguins positifs.
- Enfin, la *prévention tertiaire* vise à éviter le développement de complications ou de séquelles reliées à l'asthme, la rhinite ou l'eczéma chez l'enfant reconnu allergique. De telles complications comprennent les crises d'asthme sévères et persistantes, les infections respiratoires, le pneumothorax et les complications somatiques à long terme (déformation de la cage thoracique). Les visites à l'urgence et les hospitalisations sont des indicateurs de complications liées aux allergies respiratoires.

4.2 POPULATIONS VISÉES PAR LES PROGRAMMES DE PRÉVENTION

Les programmes de prévention visent différentes populations cibles en fonction du risque de développement d'allergie et d'asthme qui les concerne. Il est reconnu depuis longtemps que chez l'enfant, le risque de développer des manifestations allergiques varie selon l'histoire familiale d'allergie chez les parents biologiques (asthme et/ou eczéma et/ou rhinite) (Zeiger 1988; Sporik *et al.*, 1990). Comme précisé au chapitre 2, le risque est de 40 % à 80 % lorsque les deux parents biologiques sont allergiques, de 20 % à 40 % lorsqu'un seul des deux est allergique et de 5 % à 15 % si aucun ne l'est. D'un point de vue de santé publique, il importe de déterminer les pourcentages de nouveau-nés dans la population concernée par ces différents niveaux de risque. Une étude de cohorte récente réalisée par Statistique Canada chez 8 499 enfants sélectionnés dans le cadre de l'Enquête longitudinale nationale sur les enfants et les jeunes (ELNEJ) a montré une prévalence de 27,4 % d'allergie chez l'un ou l'autre des parents biologiques au Canada (Midodzi *et al.*, 2010). Une étude récente réalisée chez les enfants de l'île de Montréal a montré une prévalence d'allergie chez un des deux parents de 36,2 % (Jacques *et al.*, 2011). Pour l'ensemble du Québec, une étude réalisée dans un échantillon représentatif d'enfants d'âge scolaire a montré que la prévalence d'une histoire familiale de rhinite allergique chez au moins un des parents était de 25 % à 31 % selon l'âge (Lévesque *et al.*, 2004). Il existe toutefois peu d'études de prévalence de l'allergie chez les deux parents biologiques. En France, Clarisse-Lecorbouiller (2004) a trouvé une prévalence d'histoire d'allergie chez les deux parents d'environ 9 % dans une cohorte de nouveau-nés parisiens.

Ainsi, sur la base de ces différentes études, il est permis d'estimer, de façon conservatrice, qu'au Québec, environ 25 % des nouveau-nés ont au moins un parent allergique tandis qu'environ 5 % ont deux parents biologiques allergiques. Dans la plupart des enquêtes épidémiologiques, le diagnostic d'antécédents allergiques chez les parents est basé sur l'occurrence passée de manifestations telles que l'asthme, la rhinite ou l'eczéma. Il est toutefois probable qu'un certain pourcentage des manifestations rapportées par les parents ne soit pas relié à une réelle atopie. Soulignons que selon la World Allergy Organization, le terme « atopie »¹² ne devrait être utilisé que lorsque l'hypersensibilité a été documentée par le *prick test* ou les anticorps sériques (Johansson et Haahtela, 2004).

À partir de ces proportions et du nombre de naissances survenues au Québec établi en 2009 à 87 500¹³, nous avons estimé la prévalence et le nombre attendus de nouveau-nés à risque de développer de l'allergie (en fonction de l'histoire d'allergie chez les parents) (tableau 5).

¹² Voir définition plus complète dans le glossaire.

¹³ http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/demographie/naisn_deces/naissance/401.htm.

Tableau 5 Estimation de la prévalence annuelle des nouveau-nés à risque de développer des manifestations allergiques selon les antécédents d'allergie chez les parents au Québec (2009)

Parent(s) allergique(s)	Nouveau-nés		Risque estimé	Enfants allergiques	
(n)	(n)	(%)	(%)	(n)	(%)
0	61 250	70	faible : 5-15	3 050 - 9 200	33-43
1	21 875	25	modéré : 20-40	4 375 - 8 750	48-41
2	4 375	5	élevé : 40-80	1 750 - 3 500	19-16
Total	87 500			9 175 - 21 450	

L'exercice effectué montre que 33 % à 43 % des nouveaux cas de manifestations allergiques sont susceptibles de survenir chez des enfants à risque faible, 41 % à 48 % chez les enfants à risque modéré et 16 % à 19 % chez les enfants à risque élevé.

Sous un angle populationnel, ces estimations font ressortir que la majorité des nouveaux cas d'allergie surviennent chez les enfants dont au moins un des 2 parents est lui-même allergique. Rappelons que chez les enfants de parents allergiques, le risque de manifester des épisodes de silement (*wheezing*) relié à l'asthme est plus de 2 fois plus élevé à l'âge préscolaire (OR : 2,41; IC : 1,55-3,73)¹⁴ et primaire (OR : 2,17; IC : 1,16-4,04) que chez les enfants de parents non allergiques tandis que le risque de silement persistant jusqu'à l'âge de 10 ans est plus de 6 fois plus élevé (OR : 6,65; IC : 4,01-11,03) (Midodzi *et al.*, 2008). Soulignons qu'un peu plus du tiers des nouveaux cas surviennent chez des enfants de parents non allergiques, ce qui représente une fraction non négligeable. Ceci fait ressortir l'importance de ne pas négliger cette clientèle dans le cadre de programmes éventuels de prévention des manifestations allergiques.

4.3 EFFICACITÉ DES PROGRAMMES DE PRÉVENTION

4.3.1 Programmes de prévention primaire

La « Collaboration Cochrane »¹⁵ a réalisé une évaluation de l'efficacité des programmes de réduction de l'exposition aux trophallergènes et aux pneumallergènes dans la prévention de l'asthme chez les enfants à risque élevé (Maas *et al.*, 2009). Les interventions comprenaient des activités d'éducation des parents sur l'alimentation, l'hygiène et l'usage du tabac, ainsi que des activités de support pour l'utilisation de mesures de contrôle environnemental, telles que l'usage de housses anti-acariens, d'acaricides, la réduction des allergènes d'animaux de compagnie, etc. Dans ces études, le risque élevé était défini comme la présence d'allergie ou d'asthme chez au moins un membre de la famille rapprochée, c'est-à-dire un parent biologique, un frère ou une sœur. Cette définition englobe donc la population à risque modéré (20 à 40 %) définie dans le tableau précédent. La clientèle visée dans les études

¹⁴ OD : Odds ratio; IC : Intervalle de confiance.

¹⁵ La Collaboration Cochrane (Cochrane Collaboration) est surtout connue pour ses revues systématiques qui font autorité, bien qu'elle ait aussi pour mandat de recenser les données probantes issues d'essais cliniques et autres études d'interventions (voir : <http://fr.cochrane.org/fr/collaboration-cochrane>).

évaluées par Maas *et al.* (2009) concernerait approximativement 30 % de la population d'enfants du Québec. Neuf études d'intervention randomisées (*randomised controlled trial* ou RCT) ont été évaluées : six études unifactorielles portant sur la réduction de l'exposition à un seul allergène respiratoire (ex. : acariens) ou à un seul allergène alimentaire (ex. : lait de vache), et trois études multifactorielles portant sur la réduction de l'exposition à ces deux catégories d'allergènes de façon simultanée (voir tableau 6).

Tableau 6 Études d'intervention pour la prévention de l'asthme chez les enfants à risque élevé évaluées par la Collaboration Cochrane

Études unifactorielles
• <i>Cape Area Panel Study</i> (CAPS) en Afrique du Sud (Peat <i>et al.</i>, 2004; Marks <i>et al.</i>, 2006) : interventions sur les acariens. • Étude de Mallet et Henocq (1992) en France : interventions sur les allergènes du lait de vache. • <i>Manchester Asthma Allergy Study Group</i> (MAAS) en Angleterre (Woodcock <i>et al.</i>, 2004) : interventions sur les acariens. • <i>Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy</i> (PIAMA) aux Pays-Bas (Koopman <i>et al.</i>, 2002; Corver <i>et al.</i>, 2006) : interventions sur les acariens. • <i>Study of prevention of allergy in children in Europe</i> (SPACE) en Autriche, Allemagne, Grèce, Grande-Bretagne et Lituanie (Horak <i>et al.</i>, 2004) : interventions sur les acariens. • Études de Zeiger <i>et al.</i> (1989; 1992; 1995) aux États-Unis : interventions sur les allergènes alimentaires.
Études multifactorielles
• <i>Étude canadienne de prévention primaire de l'asthme chez l'enfant</i> (Becker <i>et al.</i>, 2004; Chan-Yeung <i>et al.</i> 2005) : interventions sur les acariens, les animaux de compagnie, les allergènes alimentaires et la fumée secondaire de tabac. • Étude de l'île de Wight en Grande-Bretagne (Hide <i>et al.</i>, 1994; 1996; Arshad <i>et al.</i>, 2003) : interventions sur les acariens, les animaux de compagnie et les allergènes alimentaires. • <i>Prevention of Asthma in Children</i> (PREVASC) aux Pays-Bas (Schönberger <i>et al.</i>, 2005) : interventions sur les acariens, les animaux de compagnie, les allergènes alimentaires et la fumée secondaire de tabac.

Tiré de Maas *et al.* (2009).

Les études d'intervention « unifactorielles » ne montrent aucune réduction significative de l'asthme lorsque comparées au traitement médical habituel, pour aucune des mesures d'asthme utilisées que ce soit pour le diagnostic médical ou les symptômes associés. Par contre, en comparaison avec le traitement médical habituel, les résultats des études d'intervention « multifactorielles » mettent en évidence une diminution significative de l'asthme diagnostiqué par un médecin chez les enfants de moins de cinq ans (OR : 0,72; IC : 0,54-0,96); les résultats montrent aussi une diminution significative de l'asthme, tel que défini sur la base de la présence de symptômes respiratoires (silement et/ou toux nocturne et/ou dyspnée) avec anomalies des tests respiratoires reliés à l'asthme après l'âge de cinq ans (OR : 0,52; IC : 0,32-0,85).

4.3.2 Programmes de prévention secondaire et tertiaire

En France, au milieu des années 1990, des programmes de prévention ont été mis sur pied pour prévenir les exacerbations et les complications chez les enfants asthmatiques, notamment par un meilleur contrôle de l'exposition aux acariens (de Blay et Ott, 2005; de Blay *et al.*, 2003). Ces programmes étaient basés sur la visite à domicile d'un « conseiller médical en environnement intérieur » chargé de procéder à l'évaluation de l'environnement intérieur ainsi qu'à la sensibilisation des parents. Notons que le Ministère de l'emploi et de la solidarité ainsi que le Ministère de la santé (2002-2005), en France, ont priorisé le développement et l'utilisation des conseillers dans les réseaux d'enseignement sur l'asthme.

Aux États-Unis, les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) font actuellement la promotion du programme *Asthma Control: Home-Based Multi-Trigger, Multicomponent Environmental Interventions* (Interventions multifactorielles et multidisciplinaires sur l'environnement à domicile pour la prévention de l'asthme), basé sur la visite du domicile effectuée par un conseiller qualifié en environnement intérieur¹⁶. Ce programme fait suite aux recommandations du Task Force on Community Preventive Services basées sur les conclusions d'une revue systématique de la littérature sur l'efficacité des interventions de prévention de l'asthme (Crocker *et al.*, 2011). Les auteurs ont évalué 23 études, dont 20 chez des enfants et adolescents asthmatiques, notamment l'étude *Inner-City Asthma Study* réalisée chez 937 enfants asthmatiques de 7 grandes villes des États-Unis (Morgan *et al.*, 2004). La plupart étaient des études randomisées avec groupe contrôle. Toutes incluaient au moins une visite à domicile par un intervenant qualifié en évaluation environnementale, qui était dans la majorité des cas un travailleur communautaire ou une infirmière.

Plusieurs facteurs de risque de l'asthme ont été évalués : acariens, fumée de tabac, particules, humidité, moisissures, blattes. L'intervention comprenait au moins une approche complémentaire (travaux correctifs, éducation, sensibilisation, support social, coordination des soins) en plus de l'évaluation de l'environnement. La plupart des études ont été réalisées aux États-Unis en milieu urbain auprès de populations défavorisées souvent d'origine multiethnique. Soulignons que la prévalence de la sensibilisation à certaines moisissures (ex. : *Alternaria*), aux blattes et aux acariens est particulièrement élevée dans les populations défavorisées de certains centres-villes (Cohn, 2011). Les résultats des études réalisées chez les enfants et les adolescents ont montré une diminution significative du nombre de jours avec symptômes d'asthme, du nombre de jours d'absentéisme à l'école et du nombre de consultations à l'urgence pour asthme. Les recommandations du Task Force on Community Preventive Services renforcent les conclusions d'autres groupes ou organisations sur l'asthme (National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel –NAEPP, *Asthma Health Outcomes Project –AHOP-EPA*, *Global Initiative for Asthma - GINA* et *National Center for Healthy Housing*) qui préconisent eux aussi des interventions multifactorielles et multidisciplinaires sur l'asthme à domicile, à titre de mesures de prévention secondaire et tertiaire.

¹⁶ Voir : <http://www.thecommunityguide.org/asthma/multicomponent.html>.

4.4 EFFET PROTECTEUR POSSIBLE DES MICRO-ORGANISMES ET DE LEURS COMPOSANTES

Tel que nous l'avons mentionné précédemment, l'hypothèse hygiéniste soulève la possibilité que l'exposition précoce à certains microorganismes ou composantes microbiennes (ex. : endotoxines) ait un effet protecteur contre le développement de l'allergie et de l'asthme. Cependant, comme nous l'avons évoqué, les études à l'origine de l'hypothèse hygiéniste sont des études d'observation. Rappelons ici que deux études transversales récentes de grande envergure, PARSIFAL et GABRIELA, ont fait ressortir que les enfants vivant à la ferme dans un environnement traditionnel avaient un risque moins élevé de développer de l'asthme et des allergies (Ege *et al.*, 2011). La diversité des micro-organismes et leur spécificité (ex. : *Listeria*) accentueraient l'effet protecteur.

Pour ce qui est des pneumallergènes de chat et de chien, certaines études ont montré que l'exposition avant l'âge d'un an avait un effet protecteur sur la sensibilisation durant l'enfance, bien que les bénéfices d'une telle exposition sembleraient être la conséquence d'une interaction complexe entre le type, la période, la durée et l'intensité de l'exposition ainsi que des variables génétiques et héréditaires¹⁷ (voir section 3.5.3). De plus, il n'existe pas d'essai randomisé quant à l'efficacité de l'exposition précoce aux pneumallergènes, les résultats des différentes études étant contradictoires. L'exposition aux allergènes pourrait être un indicateur de l'exposition aux endotoxines; toutefois, il y a peu d'études disponibles sur le sujet. Aucun groupe d'experts ne fait actuellement la promotion d'une exposition aux pneumallergènes en bas âge. Par contre, en prévention primaire, il est actuellement recommandé que les enfants en bas âge, dont les deux parents sont atopiques ou dont la mère est asthmatique, ne soient pas exposés aux animaux de compagnie (Becker *et al.*, 2005a).

Parmi les facteurs pouvant modifier la réponse immunitaire, l'un de ceux ayant fait l'objet de recherches récentes est la modification du microbiote intestinal (voir la section 3.5.7). En effet, il a été démontré qu'une telle modification peut moduler le système immunitaire et avoir des répercussions sur les réactions allergiques. Dans ce contexte, un certain nombre d'essais cliniques ont été réalisés afin de valider les effets de l'ingestion de probiotiques sur la prévention de différents types d'allergies ou sur la diminution de leurs impacts (voir annexe 1). Une revue des 21 études de supplémentation de probiotiques chez les enfants (à double-insu avec groupes témoins), publiées de 2007 à 2009, a toutefois mis en évidence que cette mesure n'a aucun effet démontré sur l'asthme, que ce soit pour la réduction des symptômes, la qualité de vie ou la réduction de la médication usuelle (Pan *et al.*, 2010). Cependant, les auteurs ont pu mettre en évidence un certain effet à l'égard des manifestations eczémateuses. Récemment, une méta analyse de 18 études d'essais randomisés contrôlés, publiés de 2003 à 2011, a mis en évidence une diminution significative de l'incidence de la dermatite atopique (RR = 0,79; IC 95 % : 0,71-0,88) chez les nourrissons suite à l'administration de probiotiques durant la grossesse et les 6 premiers mois de vie (Pelucchi *et al.*, 2012).

¹⁷ Une maladie génétique correspond à une modification d'un ou de plusieurs gènes à un certain moment du développement embryonnaire alors qu'une maladie héréditaire provient d'un ou des deux parents. Toutes les maladies héréditaires sont génétiques, mais les maladies génétiques ne sont pas toutes héréditaires.

Bien que ces nouvelles connaissances scientifiques supportent un rôle protecteur modéré des probiotiques dans la prévention primaire de la dermatite atopique, les auteurs et les groupes de consensus ne recommandent pas encore l'utilisation des probiotiques dans la prévention de l'asthme et de l'allergie. Selon Pelucchi *et al.* (2012) et Toh *et al.* (2012), des recherches supplémentaires sont nécessaires. Compte tenu de l'importance des probiotiques dans la recherche sur la prévention des allergies, des informations complémentaires plus détaillées sont présentées à l'annexe 1.

Le cas des moisissures

Selon plusieurs experts, il y a des preuves suffisantes de l'existence d'une association entre l'exposition aux moisissures et l'exacerbation de l'asthme, la toux, les silements et les symptômes des voies respiratoires supérieures (Mendell *et al.*, 2011; Seltzer et Fedoruk, 2007; Institute of Medicine, 2004). L'excès de risque est bien démontré pour l'exposition aux moisissures visibles et aux spores, mais demeure incertain pour l'exposition aux composantes fongiques (1,3- β -D-glucans, polysaccharides extracellulaires) (Tischer *et al.*, 2011).

En qui concerne l'efficacité des mesures de remédiation dans la prévention des problèmes respiratoires, une revue récente de 8 études d'intervention (6 538 participants) effectuée par la Collaboration Cochrane a démontré, avec un niveau de preuve modéré, que les travaux de correction (remédiation) des problèmes de contamination par les moisissures dans les habitations réduisaient de façon significative la fréquence des symptômes et des infections respiratoires chez les adultes et la fréquence des visites à l'urgence pour asthme chez les enfants (Sauni *et al.*, 2011). Toutefois, selon cette revue, en ce qui concerne la santé respiratoire, la preuve de l'efficacité des mesures de remédiation dans les édifices à bureau et les écoles est faible.

Les groupes de consensus ne font actuellement pas de recommandation spécifique concernant les mesures de prévention reliées aux moisissures. Cependant, le Comité de santé environnementale de l'American Academy of Pediatrics (2006) recommande aux pédiatres de porter une attention particulière pour identifier, à l'aide des parents, les situations à risque d'humidité excessive dans les habitations et effectuer des travaux correctifs s'il y a lieu.

En ce qui concerne l'hypothèse hygiéniste, même si certaines études suggèrent que l'exposition précoce à certaines moisissures spécifiques et aux composantes fongiques peut protéger contre le développement de l'atopie, les experts considèrent que les preuves actuelles d'une association sont insuffisantes.

4.5 MESURES PRÉVENTIVES RECOMMANDÉES OU SUGGÉRÉES

Plusieurs experts ont révisé la littérature scientifique, incluant les études récentes traitant de l'hypothèse hygiéniste. Quelques-uns d'entre eux ont formulé des recommandations spécifiques concernant la prévention de l'allergie et de l'asthme chez l'enfant (Arshad 2005; Baker *et al.*, 2005a;b;c; Chan Yeung et Becker, 2006; de Blay *et al.*, 2007a;b; Maas *et al.*, 2009). Quelques groupes d'experts et de professionnels ont formulé des recommandations lors de conférences de consensus organisées avec leurs membres, comme le Groupe de

consensus canadien sur l'asthme - (GCCA) (Becker *et al.*, 2005a;b;c), la World Allergy Organization (WAO) (Johansson et Haahtela, 2004) et la Société de pneumologie de langue française (SPLF) (Tillie-Leblond, 2007). Les critères de classification utilisés par les trois groupes sont dans l'ensemble assez semblables. Pour chacune de ces recommandations, le GCCA indique le degré de preuve (I, II, III, IV); le WAO et le SPLF indiquent quant à eux le degré de force de la recommandation (A, B, C, D) basé sur le degré de preuve. De plus, un groupe d'experts en pédiatrie de la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) a fait des recommandations spécifiques concernant l'allaitement et la diète (Host *et al.*, 2008).

Les recommandations, qui traitent de ces mesures pratiques sont destinées aux organismes publics, aux professionnels de la santé, aux groupes communautaires ainsi qu'aux personnes allergiques ou asthmatiques. Les recommandations des groupes de consensus sont présentées au tableau 7.

Tableau 7 Mesures de prévention environnementales recommandées par les groupes de consensus selon le niveau de preuve scientifique

Prévention primaire	Organisme ^A : degré de preuve
<i>Animaux de compagnie</i> - Pas d'éviction systématique. - Si les deux parents sont atopiques et/ou la mère est asthmatique : éviction des animaux recommandée. <i>Allaitement et diète</i> - Population générale : Allaitement exclusif de 4 à 6 mois (diminution possible à court terme du <i>wheezing</i> et de la dermatite atopique; autres bénéfices). - Enfants à haut risque d'allergie : si allaitement exclusif non disponible, lait hypoallergénique durant 4 mois accompagné d'abstention de nourriture solide et de lait de vache <i>Acariens</i> - Réduction des acariens dans l'habitation par le contrôle de l'humidité; - Réduction de l'exposition aux acariens chez les enfants à risque élevé <i>Tabac</i> - Élimination du tabagisme chez la mère pendant la grossesse - Élimination du tabagisme passif chez le nourrisson et l'enfant	GCCA : III; SPLF : B; WAO : B GCCA : II; SPLF : C GCCA : IIII; WAO : B EAACI WAO : C WAO : B WAO : B WAO : B
Prévention secondaire	Organisme ^A : degré de preuve
<i>Acariens (et blattes)</i> - Si l'enfant est déjà sensibilisé aux acariens et aux blattes : contrôle approprié de l'environnement intérieur. <i>Tabac</i> - Élimination du tabagisme passif chez le nourrisson et l'enfant. <i>Animaux de compagnie</i> - Si l'enfant est déjà sensibilisé, élimination de l'exposition à l'animal concerné.	GCCA : V; SPLF et WAO : B GCCA : IV WAO : B
Prévention tertiaire	Organisme ^A : degré de preuve
<i>Animaux de compagnie</i> - Identification de l'allergène en cause - Éviction de l'animal <i>Acariens et pollens</i> - Identification de l'allergène <i>en cause</i> - Contrôle environnemental des allergènes identifiés - Immunothérapie spécifique avec des allergènes (acariens et pollens) pour lesquels une efficacité et une sécurité ont été démontrées - Immunothérapie seulement chez les asthmatiques contrôlés avec une fonction respiratoire proche de la normale	GCCA : I GCCA : II; SPLF : C; WAO : A GCCA : I GCCA : II; SPLF et WAO : B SPLF : B SPLF : A

^A **GCCA** (Groupe de consensus canadien sur l'asthme) : niveau de preuve (I, II, III, IV, V), le niveau I étant le plus élevé.

SPLF (Société de pneumologie de langue française) : force de la recommandation (A, B, C, D) basée sur le niveau de preuve, la cote A étant la plus élevée.

WAO (World Allergy Organization) : force de la recommandation (A, B, C, D) basé sur le niveau de preuve, la cote A étant la plus élevée.

EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology).

Notons qu'une récente revue systématique de la littérature, incluant une méta analyse de 79 études, indique que l'exposition pré ou post natale à la fumée de tabac est associée à une augmentation de 70 % du risque de silement respiratoire (*wheezing*) et de 85 % du risque de symptômes d'asthme chez les enfants de moins de 2 ans (Burke *et al.*, 2012). En général, les groupes de consensus recommandent l'élimination du tabagisme durant la grossesse et l'exposition pré et post-natale à la fumée de tabac environnementale. Toutefois, la preuve de l'efficacité de ces mesures de prévention demeure relativement faible (Brozec *et al.* 2010). Des études d'intervention supplémentaires sont nécessaires.

Afin de mieux visualiser la portée de ces recommandations, nous les avons reproduites sous forme de graphique (voir figure 3). De gauche à droite, le schéma montre les mesures de prévention primaire, secondaire et tertiaire, applicables aux différentes phases de l'évolution des manifestations allergiques respiratoires chez l'enfant, telles que recommandées par les groupes de consensus. La population visée est plutôt large; en effet, les programmes de prévention s'adressent à des groupes spécifiques, soit les femmes enceintes (fœtus), les nourrissons et les enfants, et ce, quel que soit leur niveau de susceptibilité individuelle.

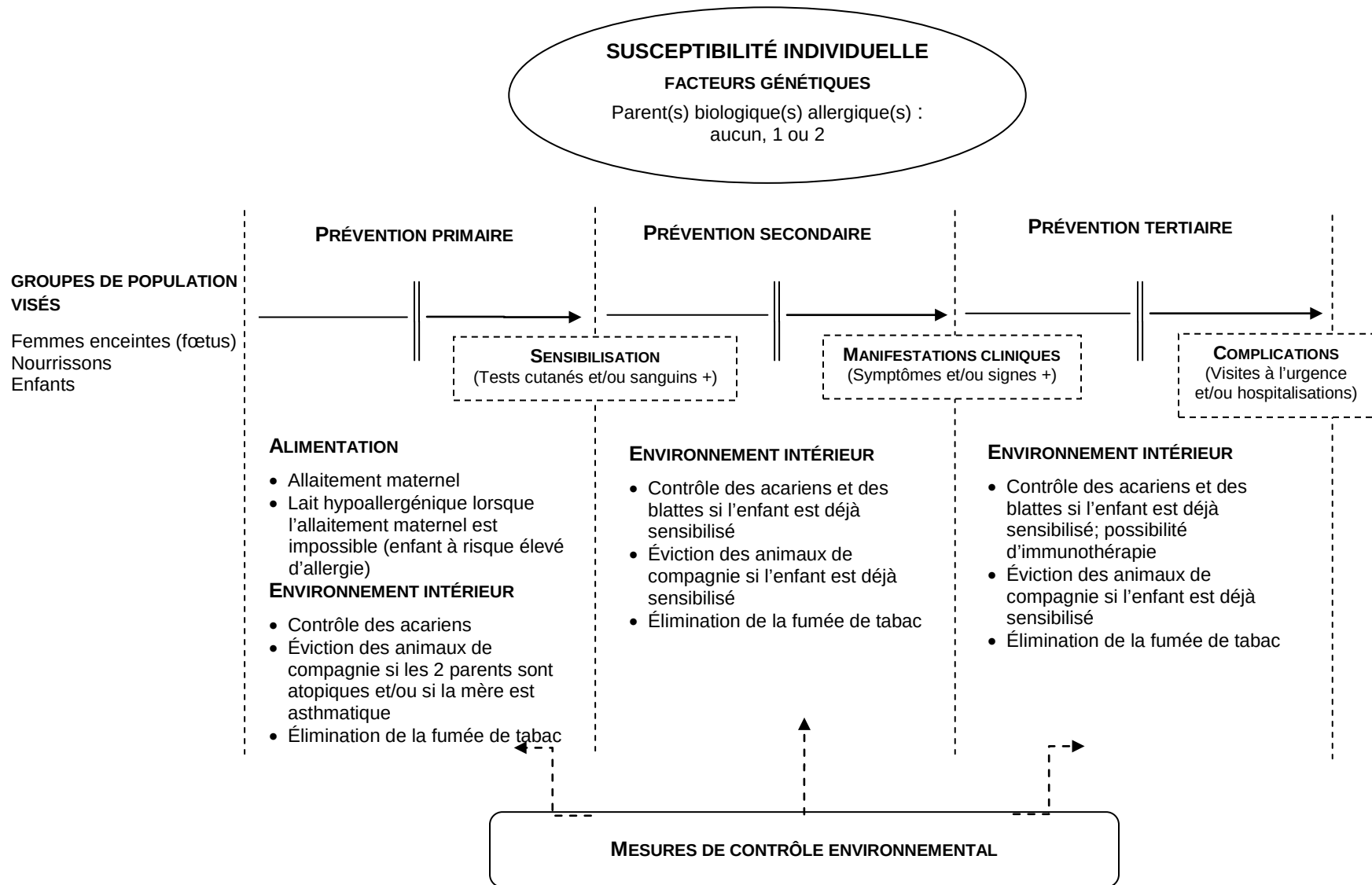


Figure 3 Mesures de prévention environnementales recommandées par les groupes de consensus en lien avec le développement des manifestations allergiques chez l'enfant

4.6 CE QU'IL FAUT RETENIR

- Les programmes de prévention s'adressant aux nouveau-nés et aux enfants, incluant la femme enceinte, visent trois populations cibles : à risque faible (aucun parent allergique), à risque modéré (1 parent allergique) et à risque élevé (2 parents allergiques).
- Nous avons estimé qu'environ 70 % des nouveau-nés québécois sont à risque faible, 25 % à risque modéré et 5 % à risque élevé.
- La majorité des cas d'allergie sont susceptibles de survenir chez des enfants à risque modéré ou élevé, bien que plus du tiers d'entre eux sont susceptibles de se manifester chez des enfants à risque faible.
- Les programmes de prévention unifactoriels, qui comprennent des interventions limitées à la réduction de l'exposition aux allergènes d'acariens ou aux allergènes alimentaires appliquées isolément, se sont avérés inefficaces.
- En ce qui concerne la prévention primaire, les programmes d'intervention multifactoriels, visant à la fois les allergènes respiratoires et alimentaires, comparativement aux traitements médicaux habituels, diminuent de façon significative la fréquence de l'asthme diagnostiqué par un médecin chez les enfants à risques modéré et élevé de moins de cinq ans. Ils diminuent également de façon significative la fréquence de l'asthme, qui se définit par la présence de symptômes respiratoires et d'anomalies des tests respiratoires chez les enfants de plus de cinq ans.
- En ce qui a trait à la prévention secondaire et tertiaire, les interventions multifactorielles faisant appel à des approches multiples, incluant une visite à domicile par un conseiller qualifié en environnement intérieur, apparaissent efficaces pour diminuer la morbidité reliée à l'asthme. L'utilisation de tels conseillers dans le cadre des programmes de prévention de l'asthme est préconisée par les organismes de santé publique aux États-Unis et en France. Les populations défavorisées en milieu urbain sont les principales clientèles visées.
- L'hypothèse selon laquelle la prise de probiotiques durant la grossesse et les six premiers mois de vie pourrait influencer sur la prévention primaire de la dermatite atopique et des maladies allergiques en général est supportée par certaines études réalisées entre 2001 et 2011. Toutefois, le caractère modéré de l'effet protecteur mis en évidence ainsi que la présence d'études contradictoires amènent les experts à n'émettre aucune recommandation à l'heure actuelle concernant l'utilisation des probiotiques en prévention.
- Des groupes de consensus (GCCA, SPLF, WAO, EAACI) ont recommandé des mesures de prévention primaire, secondaire et tertiaire pour prévenir le développement de l'allergie et de l'asthme chez l'enfant. Ces mesures concernent les animaux de compagnie, l'allaitement et la diète, les acariens et l'usage de tabac.
- À l'heure actuelle, les groupes de consensus ne font aucune recommandation spécifique en lien avec l'hypothèse hygiéniste.

5 DISCUSSION

La présente revue des connaissances met d'abord en évidence que la prévalence de l'asthme et des manifestations allergiques dans les pays industrialisés a augmenté de façon significative au cours des dernières décennies, plus particulièrement entre les années 1970 et 2000. Selon certains auteurs, l'accroissement observé pourrait s'être stabilisé dans les pays industrialisés et aurait même commencé à décroître, bien que ce constat ait été remis en question à la suite d'une revue systématique réalisée par Anandan *et al.* (2010). Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer l'accroissement de la prévalence de l'asthme au cours des dernières décennies. Jusqu'à ce jour, aucune hypothèse considérée isolément ne semble expliquer à elle seule cette augmentation, de sorte que cela semble être davantage un phénomène multifactoriel. Ce constat s'explique probablement par le fait que la cause exacte de l'asthme reste inconnue bien que l'on convienne qu'elle puisse découler d'une interaction complexe entre divers facteurs individuels ou génétiques (prédisposition ou antécédents familiaux) et environnementaux. Quoi qu'il en soit, les données disponibles mettent en évidence que l'asthme est une maladie très fréquente dont la prévalence est en proportion élevée dans les pays industrialisés.

Nous avons par ailleurs réorienté la portée de notre revue de littérature en cours de rédaction. En effet, nous nous étions fixés au préalable comme objectif d'orienter nos recherches en lien avec l'exposition aux aéroallergènes, tel qu'énoncé dans le Programme national de santé publique. Cependant, à la lecture de la documentation recensée, nous avons graduellement constaté qu'à l'exception des mesures d'éviction des animaux de compagnie ou de contrôle des acariens, qui visent spécifiquement l'évitement de l'exposition aux aéroallergènes (très souvent des protéines d'origine animale ou végétale), la littérature traitant de l'augmentation récente de l'asthme et des maladies allergiques aborde également, voire principalement, la question sous l'angle de l'impact potentiel de l'exposition aux micro-organismes ainsi qu'à leurs composantes lors de la prime enfance.

Nous avons ainsi opté pour élargir notre revue des connaissances à un ensemble de contaminants biologiques (micro-organismes, endotoxines, fragments microbiens, aéroallergènes, etc.) afin de mieux recenser l'information pertinente. Puisque l'hypothèse hygiéniste suppose l'existence d'un rôle important des composantes microbiennes dans le développement des maladies allergiques et qu'elle suscite un intérêt marqué dans la population et la communauté scientifique, nous avons porté une attention particulière aux résultats des revues récentes traitant de cette théorie.

Plusieurs facteurs ont été graduellement associés à l'hypothèse hygiéniste (taille de la famille, fréquentation de garderies, vie à la ferme, animaux de compagnie, endotoxines, infections, vaccination, usages d'antibiotiques, microbiote intestinal, mode de vie industriel), la plupart d'entre eux étant en quelque sorte des indicateurs de l'exposition aux micro-organismes, infectieux ou non, ou encore à leurs composantes ou métabolites. Les principales avancées de l'hypothèse hygiéniste ont sans contredit été obtenues lors d'études épidémiologiques sur l'environnement fermier traditionnel et sa relation avec le développement des maladies allergiques. L'effet protecteur a été principalement observé dans les petites exploitations laitières, particulièrement les fermettes traditionnelles, où les contacts entre les membres de la famille et les animaux sont généralement étroits et

fréquents. La théorie avancée repose sur le fait que la vie à la ferme entraînerait une exposition élevée aux composantes microbiennes, notamment aux endotoxines, dont la concentration est particulièrement élevée dans l'environnement des fermes laitières et des étables (Renz *et al.*, 2006; Aubier *et al.*, 2005; Dalphin, 2004). Ces observations laissent entrevoir la possibilité d'identifier des substances ou des facteurs protecteurs qui pourraient fournir d'autres orientations aux stratégies préventives et, à terme, diminuer la prévalence des maladies allergiques observées dans les pays industrialisés. Ege *et al.* (2011), à partir des études PARSIFAL et GABRIELA, ont d'ailleurs mis en évidence l'importance de la diversité de l'exposition aux microorganismes allant jusqu'à circonscrire l'exposition à un genre fongique spécifique ainsi qu'à un ensemble d'espèces bactériennes. D'autres études, notamment les études prospectives entreprises depuis quelques années dans le cadre du Programme de recherche européen PASTURE, sont prometteuses pour apporter des réponses à certaines interrogations.

Pendant que plusieurs auteurs semblent se rallier à l'hypothèse hygiéniste, d'autres y voient des faiblesses. En effet, les éléments en faveur de cette théorie ont surtout été fondés, jusqu'à récemment, sur des études d'observation de nature rétrospective (transversales et de cohortes). Or, il est reconnu que les études transversales ne permettent pas d'établir de relation causale avec une grande validité et que les études de cohorte peuvent elles aussi être entachées de problèmes de validité puisque l'exposition n'est pas déterminée au hasard et qu'elle peut être influencée par le comportement des personnes étudiées. Citons, par exemple, le cas de parents dont l'enfant est asthmatique, qui auraient tendance à ne pas l'inscrire en garderie, de peur de l'exposer aux infections, ou de parents d'enfants symptomatiques qui choisissent de ne pas avoir de chat ou de chien à la maison (van Schayck et Knottnerus, 2004). Par ailleurs, plusieurs auteurs précisent que la prévalence de l'asthme est élevée chez les enfants des centres-villes des États-Unis qui vivent dans des milieux défavorisés, environnements pourtant généralement fort poussiéreux et peu aseptisés (Garn et Renz, 2007; Renz *et al.*, 2006; Elston, 2006; Platts-Mills *et al.*, 2005).

Les groupes de consensus ne font actuellement aucune recommandation en lien direct avec l'hypothèse hygiéniste. On peut en déduire que malgré la quantité d'études en faveur de cette théorie, la preuve n'est toujours pas suffisante, notamment dû au fait que les facteurs en cause n'ont pas encore été clairement identifiés. Des indices portent toutefois à croire que de nouvelles informations pourraient être disponibles dans un avenir rapproché et que des recommandations plus ciblées pourraient être formulées.

En combinant les proportions de nouveau-nés en fonction du risque d'allergie avec la probabilité qu'ils aient de développer des manifestations allergiques selon l'histoire d'allergie, nous avons estimé qu'environ 38 % des nouveaux cas d'asthme risque de survenir chez les enfants à risque faible, 45 % chez les enfants à risque modéré et 18 % chez ceux à risque élevé. Ces données indiquent qu'il est justifié que les mesures de prévention visent non seulement les enfants à risque élevé d'allergie, mais également ceux à risque modéré et faible. En effet, bien que le risque de développer de l'allergie et de l'asthme soit plus élevé chez les enfants dont les parents ont une histoire d'allergie, cette dernière a une faible valeur prédictive positive variant de 11 % à 37 % selon les études (Burke *et al.*, 2003; Bergmann et Woodcock, 1998). L'histoire d'allergie a donc une utilité limitée pour identifier les enfants qui développeront de l'asthme.

Nous avons cherché à déterminer les mesures de prévention reconnues qui pourraient permettre d'atteindre l'objectif du Programme national de santé publique, qui est de promouvoir une intervention concertée auprès des organisations concernées. Compte tenu du débat encore bien actuel concernant la pertinence de mesures de prévention en lien avec l'hypothèse hygiéniste, nous nous sommes tournés vers les mesures faisant consensus dans le milieu de la santé. Celles-ci ont été intégrées dans un cadre théorique qui comprend les différentes phases du développement de l'allergie et de l'asthme (sensibilisation, manifestations cliniques, complications) de même que les niveaux de prévention (primaire, secondaire et tertiaire). Cet exercice a permis, à notre avis, de mieux visualiser la portée des mesures de prévention environnementales recommandées par les groupes d'experts.

Parallèlement à la présentation de ces mesures, nous avons décrit la stratégie d'intervention qui fait appel à la contribution d'un conseiller en environnement intérieur (ex. : hygiéniste, inspecteur). Cette stratégie est privilégiée par le Ministère de la santé et de la solidarité sociale en France ainsi que par les Centers for disease control and prevention aux États-Unis afin de rejoindre les clientèles défavorisées, notamment celles des centres-villes des grandes agglomérations. À cet effet, il est de notre avis qu'il serait opportun d'évaluer la pertinence et la faisabilité d'implanter une telle approche pour les clientèles similaires au Québec.

Selon la Collaboration Cochrane, les programmes d'intervention multifactoriels, comparativement au traitement médical habituel, diminuent de façon significative la fréquence de l'asthme diagnostiqué par un médecin chez les enfants à risque modéré ou élevé de moins de cinq ans. Ils diminuent aussi de façon significative la fréquence d'asthme chez les enfants de plus de cinq ans. Les programmes unifactoriels semblent quant à eux inefficaces (Maas *et al.*, 2009). C'est pourquoi il apparaît souhaitable de promouvoir l'implantation de programmes multifactoriels dans les divers milieux regroupant des enfants, tout en prenant en considération les spécificités organisationnelles qui les caractérisent. Pensons, par exemple, aux différences sur le plan administratif entre les milieux de garde et les établissements scolaires primaires.

Les recommandations formulées par les groupes de consensus portent sur des mesures pratiques destinées principalement aux organismes publics, aux professionnels de la santé, ainsi que directement aux personnes allergiques ou asthmatiques. Les programmes de prévention peuvent être appliqués tant à la femme enceinte (fœtus) qu'aux nourrissons et aux enfants. Les mesures pour prévenir le développement de l'allergie et de l'asthme chez l'enfant, qu'elles soient primaires, secondaires ou tertiaires, concernent les animaux de compagnie, l'allaitement, la diète, les acariens et la fumée de tabac. En ce qui concerne les facteurs de risque environnementaux, le contrôle des acariens est recommandé aux trois niveaux de prévention tandis que l'éviction des animaux de compagnie est recommandée en cas de risque élevé en prévention primaire et tertiaire. Par ailleurs, nous avons noté que les groupes de consensus n'ont pas émis de recommandations spécifiques pour des mesures de prévention en lien avec les moisissures, bien que leurs effets allergènes soient bien documentés dans la littérature. Notons aussi que la fumée de tabac environnementale (fumée secondaire) est proscrite par les groupes d'experts, malgré le fait que les études concernant l'efficacité de cette recommandation, en termes de mesure préventive, ne soient pas concluantes.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que les groupes de consensus ne recommandent pas, en prévention primaire, l'éviction systématique des animaux de compagnie pour la population générale à faible risque; l'absence d'une telle mesure pourrait être interprétée comme une certaine ouverture sur l'hypothèse hygiéniste. De plus, en ce qui concerne la prévention secondaire, seule la World Allergy Organization recommande la réduction de l'exposition aux allergènes d'animaux chez les enfants déjà sensibilisés. Il faut rappeler qu'il n'existe pas d'essai randomisé quant aux effets d'une exposition précoce aux animaux de compagnie et que les résultats des différentes études sur le sujet sont contradictoires.

En somme, en ce qui concerne les animaux de compagnie, il importe de distinguer l'objectif de prévenir les symptômes liés à l'exacerbation de l'asthme et des allergies, de celui de prévenir le développement de ces mêmes maladies. Si les données sont plutôt claires pour le premier objectif, elles le sont beaucoup moins pour le second. En effet, le premier objectif fait référence à l'évitement de l'exposition de l'enfant déjà sensibilisé aux allergènes (mesure de prévention secondaire reconnue efficace); dans le second cas toutefois, il n'a pas été démontré que la mise en contact au cours de la première et deuxième années de vie avec les animaux de compagnie (qui sous-tend une exposition aux endotoxines présentes dans les excréments) prévenait le développement de l'asthme et de l'allergie.

L'hypothèse selon laquelle la prise de probiotiques pourrait influencer sur l'atopie et les allergies reste à confirmer. L'absence de tendance claire à cet égard fait en sorte que la prise de probiotiques à titre préventif ou curatif ne fait pas l'objet de recommandations formelles par des groupes de spécialistes ou de consensus. Cependant, sur une base individuelle, certains experts suggèrent l'utilisation de probiotiques chez la femme enceinte atopique et chez le nourrisson pour diminuer le risque de dermatite. Une évolution des connaissances est à prévoir dans ce domaine compte tenu de l'intérêt qu'il revêt pour les professionnels de la santé et la population en général. Quoi qu'il en soit, des études supplémentaires sont nécessaires afin de se prononcer sur l'efficacité réelle d'une telle recommandation.

CONCLUSION

Dans une perspective de santé publique, il est de mise d'appliquer les recommandations des groupes de consensus concernant la prévention primaire, secondaire et tertiaire de l'allergie et de l'asthme chez l'enfant. Bien qu'il soit pertinent que les programmes de prévention ciblent les enfants à risque élevé de développer des allergies, il est souhaitable qu'ils incluent également les enfants à risques modéré et faible. Plusieurs recommandations font référence au contrôle de facteurs environnementaux, tels que la fumée de tabac, les allergènes d'acariens, de blattes, de chat et de chien. Des mesures ciblées qui tiennent compte de ces recommandations devraient être mises en vigueur dans le cadre de programmes de prévention multifactoriels. Ces programmes pourraient par ailleurs être développés en considérant le type de milieu de vie dans lequel évoluent les enfants (habitations, garderies, écoles, etc.). Une telle approche permettrait d'adapter les programmes le plus adéquatement possible au contexte associé à ces milieux, de façon à les rendre plus facilement applicables par les propriétaires, les gestionnaires et les occupants des bâtiments concernés.

Puisque le développement de l'asthme et de l'allergie semble découler d'une interaction complexe entre divers facteurs individuels et environnementaux, l'accroissement de sa prévalence dans les pays industrialisés semble être associé à un phénomène multifactoriel. Les observations effectuées lors de certaines études épidémiologiques, notamment celles réalisées dans un environnement fermier traditionnel, laissent entrevoir l'opportunité d'identifier éventuellement des substances ou des facteurs protecteurs pouvant fournir une orientation aux stratégies de prévention et, à terme, de diminuer la prévalence des maladies allergiques. Par ailleurs, outre les facteurs protecteurs potentiellement associés à l'environnement fermier, on ne peut écarter la possibilité que soit éventuellement considérée la prise de probiotiques dans la cadre des programmes de prévention. Cependant, à l'heure actuelle, à notre connaissance, aucun auteur ne formule de recommandation explicite en lien avec les facteurs associés à l'hypothèse hygiéniste.

Principaux constats

À la lumière des propos de la présente revue des connaissances, les auteurs font les constats suivants :

- le développement de l'allergie et de l'asthme est influencé par des facteurs individuels et environnementaux. Tandis que plusieurs facteurs environnementaux susceptibles de constituer des éléments déclencheurs d'allergie ont depuis longtemps été identifiés, d'autres pourraient être protecteurs, mais demeurent pour l'instant peu connus. Les études sur le sujet en sont à leur début et il subsiste encore beaucoup d'incertitudes à cet égard;
- dans les milieux scientifique et professionnel, des consensus ont été établis concernant les recommandations de certaines mesures de prévention primaire, secondaire et tertiaire en lien avec des facteurs environnementaux. Aucune recommandation en lien avec l'hypothèse hygiéniste n'a encore été formulée par les groupes d'experts;

- la mise en place de programmes de prévention primaire basés sur des facteurs environnementaux apparaît justifiée lorsqu'elle est réalisée selon une approche multifactorielle;
- ces programmes devraient viser les populations cibles (femmes enceintes, nourrissons, jeunes enfants), quel que soit leur niveau de risque de développement de l'allergie (élevé, modéré ou faible);
- dans le cadre de programmes de prévention secondaire, la pertinence et la faisabilité d'avoir recours au support de conseillers en environnement intérieur pour les clientèles défavorisées au Québec devraient être évaluées;
- les récents développements sur l'évolution des concepts associés à l'hypothèse hygiéniste en milieu fermier traditionnel sont prometteurs en termes de prévention, d'un point de vue de santé publique. Il apparaît donc important de mettre en place une veille scientifique sur le sujet et d'évaluer la pertinence et la faisabilité de réaliser un projet de recherche en lien avec cette hypothèse dans le contexte de vie québécois.

RÉFÉRENCES

- Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET), 2006. *Asthme, allergies et maladies respiratoires*. Disponible en ligne : http://www.afsset.fr/upload/bibliotheque/301829192144697173518532259520/09_asthme_allergies.pdf, 6 p. Consulté le 8 janvier 2011.
- Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA), 2003. *Rapport du groupe de travail « Alimentation infantile et modification de la flore intestinale »*. 40 p. Disponible en ligne : <http://www.isapp.net/docs/AFSSA-infantfoodsandmodificationofinfantflora.pdf>. Consulté le 20 septembre 2010.
- American Academy of Allergy Asthma & Immunology (AAAAI), 2002. Pediatric allergies and asthma: Research, awareness turn tide on disease. Disponible en ligne : http://www.aaaai.org/patients/allergic_conditions/pediatric_asthma/ped_allergies_asthma_discover.stm. Consulté le 8 décembre 2010.
- American Academy of Pediatrics, 2006. Policy Statement-Spectrum of non-infectious health effects from molds. Committee on Environmental Health. *Pediatrics*, 118(6): 2582-6.
- Anandan C, Nurmatov U, van Schayck OCP, Sheikh A, 2010. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy*, 65: 152-67.
- Annesi-Maesano I, 2005. Épidémiologie de l'asthme : Asthme. *La Revue du praticien*, 55(12) : 1295-8.
- Arshad SH, 2005. Primary prevention of asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 116(1): 3-14.
- Arshad SH, Bateman B, Matthews SM, 2003. Primary prevention of asthma and atopy during childhood by allergen avoidance in infancy: a randomised controlled study. *Thorax*, 58: 489-93.
- Association pulmonaire du Canada, 2011. Disponible en ligne : http://www.poumon.ca/diseases-maladies/asthma-asthme/signs-signes/index_f.php. Dernière mise à jour : 19 décembre 2011.
- Association pulmonaire du Québec, 2012. Asthme. Disponible en ligne : <http://www.pq.poumon.ca/diseases-maladies/asthma-asthme/asthma-asthme.php?print=1>. Dernière mise à jour le 19 avril 2012.
- Aubier M, Neukirch F, Annesi-Maesano I, 2005. Épidémiologie de l'asthme et des allergies. La fréquence des allergies augmente partout dans le monde, l'asthme a atteint sa prévalence maximale en Europe : quelles explications? *Bull. Acad. Natle Méd*, 189(7) : 1419-34.
- Auriol P., 2006. Maladies allergiques. Asthme. Article disponible en ligne : <http://www.weballergies.com/maladies/spip.php?article4>. Consulté le 4 mars 2011.

- Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M *et al.*, 2008. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*, 63 (1): 5-34.
- Becker AB, Lemièrè C, Bérubé D, Boulet LP, Ducharme FM, FitzGerald M, Kovesi T, 2005a. Prevention strategies for asthma – primary prevention. *CMAJ*, 173(6): S20-4.
- Becker AB, Lemièrè C, Bérubé D, Boulet LP, Ducharme FM, FitzGerald M, Kovesi T, 2005b. Prevention strategies for asthma – secondary prevention. *CMAJ*, 173(6): S25-7.
- Becker AB, Lemièrè C, Bérubé D, Boulet LP, Ducharme FM, FitzGerald M, Kovesi T, 2005c. Summary of recommendations from the Canadian Asthma Consensus Guidelines, 2003. *CMAJ*, 173 (6): S3-S11.
- Bergmann R, Woodcock A, 1998. Whole population or high-risk Group? *Eur Respir J*, 12, supp 27: 9s-12s.
- Bidat E, 2003. La prévention des maladies allergiques. Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Service de pédiatrie. Tiré de AllergieNet : <http://www.allergienet.com/prevention-maladies-allergiques.html>. Consulté le 6 avril 2010.
- Björkstén B, Sepp A, Julge K, Voor T, Mikelsaar M, 2001. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol*, 108: 516-20.
- Björkstén B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M, 1999. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clinical and Experimental Allergy*, 29: 342-46.
- Bloomfield SF, Stanwell-Smith R, Crevel RWR, Pickup J, 2006. Too clean, or not too clean: the Hygiene Hypothesis and home hygiene. *Clin Exp Allergy*, 36(4): 402–25.
- Böttcher MF, Nordin EK, Sandin A, Midtvedt T, Björkstén B, 2000. Microflora-associated characteristics in faeces from allergic and non allergic infants. *Clin Exp Allergy*, 30: 1590-6.
- Brand *et al.*, 2008. ERS Task Force. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: and evidence-based approach. *Eur Respir J*, 32: 1096-110.
- Brändli O, Braun-Fahrlander C, 2002. Asthme bronchique : l'importance de la famille et de l'environnement. *Forum Med Suisse*, 18 : 424-9.
- Bresciani M, Parisi C, Manghi G, Bonini S, 2005. The hygiene hypothesis: does it function worldwide? *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 5: 147-51.
- Brozec J, Bousquet B, Baena-Cagnani C, Bonini S, Canonica G, Casale T, Van Wijk RG, Ohta K, Zuberbier T, Schunemann H 2010. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines 2010 revision. *J Allergy Clinical Immunology*, 126: 466-76.
- Bufford JD, Gern JE, 2007. Early exposure to pets: good or bad? *Current Allergy Asthma Reports*, 7: 375-82.

- Bufford JD, Gern, JE, 2005. The hygiene hypothesis revisited. *Immunol Allergy Clin N Am*, 25: 247-62.
- Burke H, Leonardi-Bee J, Piune-Abata H, Chen Y, Cook D, Britton J, McKeever T, 2012. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, 129: 735-44.
- Burke W, Fesinmeyer M, Reed K, Hampson L, Carlsten C, 2003. Family history as a predictor of asthma risk. *Am J Prev Med*, 24: 160-9.
- Casset A, Donnay A, de Blay F, 2005. Le rôle de l'environnement dans l'asthme : hypothèses et contradiction. *La Revue du Praticien*, 1299-304.
- Castro-Rodriguez JA, 2010. The Asthma Predictive Index: A very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol*, 126: 212-6.
- Chanez P, Alagha K, Bourdin A, 2010. Phénotypes de l'asthme. *La revue du praticien*, Vol. 60 : 307-13.
- Chan-Yeung M, Becker A, 2006. Primary prevention of childhood asthma and allergic disorders. *Curr Opin Allergy Immunol*, 6: 145-51.
- Chan-Yeung M, Ferguson A, Watson W, Dimich-Ward H, Rousseau R, Lilley M, Dybuncio A, Becker A, 2005. The Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study: outcomes at 7 years of age. *J Allergy Clin Immunol*, 116(1): 49-55.
- Chaplin DD, 2006. Overview of the human immune response. *J Allergy Clin Immunol*, 117(2): S430-5.
- Chen Y, Blaser MJ, 2008. Helicobacter pylori colonization is inversely associated with childhood asthma. *J Infect Dis*, 198: 553-60.
- Clarisse-Lecorbeiller B, 2007. Relations entre cadre et mode de vie, santé respiratoire et symptômes allergiques : mise en place d'une cohorte de nouveau-nés franciliens et bilan au terme d'un an de suivi. Thèse de doctorat. Université Paris Descartes, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, École doctorale no. 420.
- Cohn RD, 2011. Cockroach allergens: Exposure risk and health effects. *Encyclopedia of environmental health*, pp 732-9. Elsevier.
- Collignon A, Butel MJ, 2004. Établissement et composition de la flore microbienne intestinale. In: Rambaud, J.-C., Buts, J.-P., Corthier, G. et Flourié, B. (éditeurs), *Flore microbienne intestinale; physiologie et pathologies digestives*, John Libbey, pp. : 19-35.
- Corver K, Kerkhof M, Brusse JE, Brunekreef B, van Strien RT, Vos AP, Smit HA, Gerritsen J, Neijens HJ, de Jongste JC, 2006. House dust mite allergen reduction and allergy at 4 yr: follow up of the PIAMA-study. *Pediatr Allergy Immunol*, 17(5): 329-36.

- Crocker D, Kinyota S, Dumitru G, Ligon B, Herman E, Ferdinands J, Hopkins D, Lawrence B, Sipe T, 2011. Effectiveness of home-based, multi-trigger, multicomponent interventions with an environmental focus for reducing asthma morbidity. Community guide systematic review. *American Review of Preventive Medicine*, 41(2S1): S5-S32.
- Dalphin JC, 2004. Le chat, le chien, la vache ... et l'allergie. *Rev Mal respir*, 21 : 891-5. Editorial.
- Dalphin JC, Venier AG, Dalphin ML, 2004. Environnement agricole et allergies. *Revue médicale Suisse*. No. 2475. <http://revue.medhyg.ch/article.php3?sid=23741>. Consulté le 16 octobre 2010.
- De Blay F, Fourgault G, Hedelin G, Vervloet D, Michel F-B, Godard P, Charpin D, Pauli G, and the Scientific Committee of the MIEC study, 2003. Medical Indoor Environment Counselor (MIEC): role in compliance with advice on mite allergen avoidance and on mite exposure. *Allergy*, 58: 27-33.
- Becker A, Watson W, Fergusson A, Dimich-Ward H, Chan-Yeung M, 2004. The Canadian asthma primary prevention study: outcome at 2 years of age. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 113 (4): 650-6.
- De Blay F, 2005a. L'asthme, une maladie de l'environnement? *La Revue du Praticien*, 55 : 1293-4.
- De Blay F, 2005b. Atopy and asthma prevention. New paradigms? *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 28: 1-4.
- De Blay F, Ott M, 2005. Intérêt des conseillers médicaux en environnement intérieur dans la prise en charge des maladies respiratoires liées à l'air intérieur. *Revue des maladies respiratoires*, 22 : 4S25-6.
- De Blay F, Casset A, Ott M, 2007a. Éviction des allergènes : où en sommes-nous ? *Rev Mal respir*, 24 : 238-40.
- De Blay F, Donnay C, Casset A, Ott M, 2007b. Évictions allergiques. Ch 45 dans Scheinmann P, de Blic J Ed. *Allergologie pédiatrique*, p. 336-46. Médecine-Sciences Flammarion.
- Douwes J, Le Gros G, Gibson P, Pearce N, 2004. Can bacterial endotoxin exposure reverse atopy and atopic disease? *J Allergy Clin Immunol*, 114(5): 1051-4.
- Douwes J, Pearce N, 2008. Commentary: The end of the hygiene hypothesis? *Int J Epidemiol*, 37: 570-2.
- Ducharme FM, Morin J, Davis M, Gingras J, Noya FJ, 2012. High physician adherence to phenotype-specific asthma guidelines, but large variability in phenotype assessment in children. *Curr Med Res Opin*, 28 (9): 1-10.
- Eder W, von Mutius E, 2004. Hygiene hypothesis and endotoxin: what is the evidence? *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, 4(2): 113-7.
- Effros RM, Nagaraj H, 2007. Asthma: new developments concerning immune mechanisms, diagnosis and treatment. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 13: 37-43.

- Ege MJ, Mayer M, Mormand AC, Genuneit J, Cookson W, Phil D, Braun-Fahrlander C, Heederik D, Piarroux R, von Mutius E, 2011. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *New England Journal of Medicine*, 364(8): 701-9.
- Elston DK, 2006. The hygiene hypothesis and atopy: bring back the parasites? Commentary. *J Am Acad dermatol*, 54: 172-9.
- Feleszko W, Joworska J, Hamelmann E, 2006. Toll-like receptors – novel targets in allergic airway disease (probiotics, friends and relatives). *European Journal of Pharmacology*, 533: 308-18.
- Furrie E, 2005. Probiotics and allergy. *Proceedings of the Nutrition Society*, 64: 465-9.
- Garn H, Renz H, 2007. Epidemiological and immunological evidence for the hygiene hypothesis. *Immunobiology*, 212: 441-52. Review.
- Garner R, Kohen D, 2008. Changements dans la prévalence de l'asthme chez les enfants au Canada. Rapports sur la santé, vol 19, no 2, Statistique Canada, no 82-003 au catalogue.
- Gibson GR, Roberfroid M, 1995. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *The Journal of Nutrition*, 125: 1401-12.
- Goldberg S, Israeli E, Schwartz S, Shochat T, Izbicki G, Toker-Maimon O, Klement E, Picard E, 2007. Asthma prevalence, family size and birth order. *Chest*. 131(6):1747-52.
- Grevers G, Röcken M, 2002. Atlas de poche d'allergologie. Flammarion, 224 p.
- Guarner F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P, Gill HS, McGuirk P, van Eden W, Versalovic J, Weinstock JV, Rook GA, 2006. Mechanisms of disease: the hygiene hypothesis revisited. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 3(5): 275-84.
- Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, Eriksson B, Bjorksten B, 1999. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy*, 29(5): 611-7.
- Hide DW, Matthews S, Matthews L, Stevens M, Ridout S, Twiselton R *et al.*, 1994. Effect of allergen avoidance in infancy on allergic manifestations at age two years. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 93(5): 842-6.
- Hide DW, Matthews S, Tariq S, Arshad SH, 1996. Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy*, 51(2): 89-93.
- Horak F Jr, Matthews G, Lhorst G, Arshad SH, Frischer T, Kuehr J, Schwieger A, Forster J, Space study group, 2004. Effect of mite-impermeable mattress encasings and an educational package on the development of allergies in a multinational randomized, controlled birth-cohort study – 24 months results of the Study of prevention of Allergy in Children in Europe, *Clin Exp Allergy*, 34(8): 1220-5.
- Host A, Halken S, Muraro A, Dreborg S, Niggemann B, *et al.* 2008. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children-Review up-date. *Pediatric allergy and immunology*, 19: 1-4.

- Hurst JR, 2004. The "hygiene hypothesis" revisited. *Thorax*, 59: 698.
- Inoue R, Nishio A, Fukushima Y, Ushida K, 2007. Oral treatment with probiotic *Lactobacillus johnsonii* NCC533 (La1) for a specific part of the weaning period prevents the development of atopic dermatitis induced after maturation in model mice, NC/Nga. *Br J Dermatol*, 156: 499-509.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), 2006. *Portrait de santé du Québec et de ses régions 2006. Deuxième rapport national sur l'état de santé de la population du Québec. Les analyses*. 132 p.
- Institute of medicine (IOM) of the National Academies, 2004. Damp Indoor spaces and health. Consensus report. www.iom.edu/reports/2004/damp-indoor-spaces-and-health.aspx.
- Jacques L, Plante C, Goudreau S, Deger L, Fournier M, Smargiassi A, Perron S, Thivierge RL, 2011. Étude sur la santé respiratoire des enfants montréalais de 6 mois à 12 ans. Agence de la santé et des services sociaux de Montréal. 39 p. + annexes.
- Johansson SGO, Haahtela T, 2004. World Allergy Organization Guidelines for Prevention of Allergy and Allergic Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*, 135: 83-92.
- Kalliomäki M, Isolauri E, 2003. Role of intestinal flora in the development of allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 3: 15-20.
- Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E, 2001a. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol*, 107: 129-34.
- Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E, 2001b. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 357(9262): 1076-9.
- Karadag B, Ege M, Bradley JE, Braun-Fahrlander C, Riedler J, Nowak D, von Mutius E, 2006. The role of parasitic infections in atopic diseases in rural schoolchildren. *Allergy*, 61(8): 996-1001.
- Koopman LP, van Strien RT, Kerkhof M, Wijga A, Smit HA, de Jongste JC, Gerritsen J, Aalberse RC, Brunekreef B, Neijens HJ, 2002. Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) Study. Placebo-controlled trial of house dust mite-impermeable mattress covers: effect on symptoms in early childhood. *Am J respir Crit Care Med*, 166(3): 307-13.
- Lajoie P, Dagenais G, Ernst P, Neukirch F, 2003. Systèmes respiratoire et cardio-vasculaire. Chapitre 28. dans *Environnement et santé publique. Fondements et pratiques*. Editions Tec et Doc. 1023 p.
- Lajoie P, Leclerc JM, Schnebelen M, 2006. *La ventilation des bâtiments d'habitation : impacts sur la santé respiratoire des occupants*. Institut national de santé publique du Québec. 106 p. + annexes.

- Larche M., Robinson DS, Kay B, 2003. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 111: 450-63.
- Lemanske RF, Busse WW, 2006. Asthma: Factors underlying inception, exacerbation, and disease progression. *J Allergy Clin Immunol*, 117(2): S456-61.
- Lévesque B, Ernst P, Grenier AM, Kosatsky T, Lajoie P, Rhainds M, Delvin E, 2002. *Asthme et rhinite allergique : prévalence et déterminants*. Chapitre 17. Dans Enquête sociale et de santé auprès des enfants et des adolescents 1999. Institut de la statistique du Québec. Collection la santé et le bien-être.
- Lévesque B, Rhainds M, Ernst P, Grenier AM, Kosatsky T, Audet N, Lajoie P, 2004. Asthma and allergic rhinitis in Quebec children. *Can Resp J*, 11: 343-8.
- Liu AH, Leung DYM, 2006. Renaissance of the hygiene hypothesis. *Environmental and occupational respiratory disorders*, 117(5): 1063-6.
- Maas T, Kaper J, Sheikh A, Knottnerus JA, Wesseling G, Dompeling E, Muris JWM, van Schayck CP, 2009. Mono and multifaceted inhalant and/or food allergen reduction interventions for preventing asthma in children at high risk of developing asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 3. Art No. : CD006480. DOI : 10.1002/14651858.CD006480.pub2.
- Mallet E, Henocq A, 1992. Long-term prevention of allergic diseases by using protein hydrolysate formula in at-risk infants, *Journal of Pediatrics*, 121(5): s95-100.
- Marbury MC, Maldonado G, Waller L., 1997. Lower respiratory illness, recurrent wheezing, and day care attendance. *Am J respir Crit Care Med*, 155: 156-61.
- Marks GB, Mhrshahi S, Kemp AS, Tovey ER, Webb K, Almqvist C, Ampon RD, Crisafulli D, Belousova EG, Mellis CM, Peat JK, Leeder SR, 2006. Prevention of asthma during the first 5 years of life: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 118(1): 53-61.
- Marra F, Lynd L, Coombes M, Richardson K, Legal M, FitzGerald JM, Marra CA, 2006. Does Antibiotic Exposure During Infancy Lead to Development of Asthma? A Systematic Review and Metaanalysis. *Chest*, 129: 610-8.
- Martinez FD, 2001. The coming-of-age of the hygiene hypothesis. *Respiratory research*, 2(3): 129-32.
- Matricardi, PM, 2002. Probiotics against allergy: data, doubts, and perspectives. *Allergy*, 57: 185-7.
- Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M. Ferrigno L, Rapicetta M, Bonini S, 2000. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ*, 320: 412-7.
- Mendell M, Mirer AG, Cheung K, Tong M, Douwes J, 2011. Respiratory and allergic health effects of dampness, mold, and dampness-related agents: A review of epidemiologic evidence. *Envir Health Perspectives*, 119:748-56.

- Mendy A, Gasana J, Vieira ER, Forno E, Patel J, Kadam P, Ramirez G, 2011. Endotoxin exposure and childhood wheeze and asthma: a meta-analysis of observational studies. *J Asthma*. 48(7):685-93.
- Midodzi WK, Rowe BH, Majaesic CM, Saunders LC, Senthilselvan A, 2010. Early life factors associated with incidence of physician-diagnosed asthma in preschool children: results from the Canadian early childhood development cohort study. *Journal of Asthma*, 47: 7-13.
- Ministère de l'emploi et de la solidarité et Ministère délégué à la santé, 2002-2005. *Programme d'actions de prévention et de prise en charge de l'asthme*. 39 p. Disponible en ligne : <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/asthme.pdf>. Consulté le 8 novembre 2011.
- Moreau, MC, 2004. *Influence de la microflore intestinale sur l'immunité de l'hôte : conditions physiologiques*. In : Rambaud, J.-C., Buts, J.-P., Corthier, G. et Flourié, B. (éditeurs), Flore microbienne intestinale; physiologie et pathologies digestives, John Libbey, pp. : 151-69.
- Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, *et al.*, 2004. Results of a homebased environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med*, 351:1068-80.
- Nystad W, Skrondal A, Magnus, P, 1999. Day care attendance, recurrent respiratory tract infections and asthma. *Int J. Epidemiology*, 28: 882-7.
- Olszak T, An D, Zeissig S, Vera MP, Richter J, Franke A, Glickman JN, Siebert R, Baron RM, Kasper DL, Blumberg RS, 2012. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science*, 336(6080):489-93.
- Organisation mondiale de la Santé (OMS), 2006. Asthme. Aide-mémoire No. 307. Disponible en ligne : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/fr/index.html>. Consulté le 20 novembre 2011.
- Organisation mondiale de la Santé (OMS), 2011. An overview of the evidence on environmental and occupational determinants of cancer. International Conference on environmental and occupational determinants of cancer: Interventions for primary prevention, Asturias, Spain. 7 p.
- Osborn DA, Sinn JK, John, 2011. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity (Review). Cochrane Neonatal Group. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 14.
- Ownby DR, Johnson CC, 2003. Does exposure to dogs and cats in the first year of life influence the development of allergic sensitization? *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, 3(6): 517-22.
- Ownby DR, Johnson CC, Petersen EL, 2002. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA*, 288(8): 963-72.
- Pan SJ, Kuo CH, Lam KP, Chu YT, Wang WL, Hung CH, 2010. Probiotics and allergy in children--an update review. *Pediatr Allergy Immunol*, 21: e659-66.

- Parkin J, Cohen B, 2001. An overview of the immune system. *The Lancet*, 357: 1777-89.
- Peat JK, Mithrshahi S, Kemp AS, Marks GB, Tovey ER, Webb K, *et al.* for the Childhood Asthma Prevention Study Team, 2004. Three-year outcomes of dietary fatty acid modification and house dust mite reduction in the Childhood Asthma Prevention Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 114(4): 807-13.
- Pearce N, Douwes J, 2006. The global epidemiology of asthma in children. *Int J Tuberc Lung Dis*, 10 (2): 125-32.
- Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, Galeone C, Moja L, Bach J-F, La Vecchia C, 2012. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis. A meta-analysis, *Epidemiology*, 23: 402-14.
- Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, Thijs C, 2007. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy*. 62(11): 1223-36.
- Platts-Mills TAE, Erwin E, Heymann P, Woodfolk J, 2005. Is the hygiene hypothesis still a viable explanation for the increased prevalence of asthma? *Allergy*, 60(Suppl.79): 25-31.
- Prescott SL, 2003. Early origins of allergic disease: a review of processes and influences during early immune development. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 3: 125-32.
- Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E., 2005. New therapeutic strategy for combating the increasing burden of allergic disease: Probiotics-A Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group report. *J Allergy Clin Immunol*, 116(1): 31-7.
- Rautava S, Ruuskanen O, Ouwehand A, Salminen S, Isolauri E, 2004. The hygiene hypothesis of atopic disease-an extended version. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 38: 378-88.
- Radon K, Windstetter D, Eckart J, Dressel H, Leitritz L, Reichert J, Schmid M, Praml G, Schosser M, Von Mutius E, Nowak D, 2004. Farming exposure in childhood, exposure to markers of infections and the development of atopy in rural subjects. *Clinical and experimental allergy*, 34(8): 1178-83.
- Renz H, Blumer N, Virna S, Sel S, Garn H, 2006. The immunological basis of the hygiene hypothesis. *Chem Immunol Allergy*, 91: 30-48.
- Réseau canadien de la santé, 2005. *Vous pouvez soulager l'asthme de votre enfant*. Agence de la santé publique du Canada. Disponible en ligne : <http://www.canadian-health-network.ca/servlet/ContentServer?cid=1108908990240&pagename=CHN-RCS%2FCHNResource%2FCHNResourcePageTemplate&c=CHNResource>. Consulté le 13 octobre 2011.
- Sanchez-Solis M, Garcia-Marcos L, 2006. Do vaccines modify the prevalence of asthma and allergies? *Expert Rev Vaccines*, 5(5): 631-40.
- Santé Canada. 2006. Asthme. *Votre santé et vous*. En collaboration avec l'Agence de santé publique du Canada. 2 p.

- Sauni R, Jauhiainen M, Kreiss K, Sigsgaard T, Verbeek JH, 2011. Remediating buildings damaged by dampness and mould for preventing respiratory tract symptoms, infections and asthma (Review). *Cochrane Database, Syst Rev.*; 9: CD6077897. Epub 2011 Sept.
- Savenije OE, Granell R, Caudri D, Koppelman GH, Smit HA, Wijga A, de Jongste JC, Brunekreef B, Sterne JA, Postma DS, Henderson J, Kerkhof M, 2011. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol*, 127(6): 1505-12.
- Schaub B, Lauener R, von Mutius E, 2006. The many faces of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol*, 117(5): 969-77.
- Schönberger HJAM, Dompelling E, Knottnerus JA, Maas T, Muris JWM, van Weel C, van Schayck, 2005. The PREVASC study: the clinical effect of a multifaceted educational intervention to prevent childhood asthma. *Eur Respir J*, 25(4): 660-70.
- Selgrade MK, Lemanske RF, Gilmour MI, Neas LM, Ward MDW, Heeneberger PK, Weissman DN, Hoppin JA, Dietert RR, Sly PD, Geller AM, Enright PL, Backus GS, Bromberg PA, Germolec DR, Yeatts KB, 2006. Induction of asthma and the environment: What we know and need to know. *Environmental Health Perspectives*, 114(4): 615-9.
- Seltzer J, Fedoruk M, 2007. Health effects of mold in children. *Pediatric Clinics North America*, 54:309-33.
- Semic-Jusufagic A, Simpson A, Custovic A, 2006. Environmental exposures, genetic predisposition and allergic diseases: one size never fits all. *Allergy*, 61: 397-9. Editorial.
- Siroux V, Oryszczyn MP, Varraso R, Le Moual N, Bousquet J, Charpin D, Gormand F, Kennedy S, Maccario J, Pison C, Rage E, Scheinmann P, Vervloet D, Pin I, Kauffmann F, 2007. Facteurs environnementaux de l'asthme sévère et de l'allergie : résultats de l'étude EGEA. *Rev Mal Respir*, 24 : 599-608.
- Sporik R, Holgate JE, Platts-Mills T, Cogswell J, 1990. Exposure to house dust mite allergen (Der p1) and the development of asthma in childhood: A prospective study, *New England Journal of Medicine*, 323: 502-7.
- Stein RT, Martinez FD, 2004. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatric Respiratory Reviews*, 5: 155-61.
- Strachan DP, 2000. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax*, 55 (suppl): S2-10.
- Tillie-Leblond I, 2007. Recommandations de la SPLF sur Asthme et Allergie. Conférence d'experts. *Rev Mal Respir*; 24: 221-32.
- Tischer C, Chen C-M, Heinrich J, 2011. Association between domestic mould and mould components, and asthma and allergy in children: a systematic review. *European Respiratory Journal*; 38: 812-24.

- Toh ZQ, Anzela A, Tang ML, Licciardi PV, 2012. Probiotic therapy as a novel approach for allergic disease. *Frontiers in Pharmacology*, 3: article 171, 14p. Doi : 10.3389/fphar.2012.00171.
- Turner SW, Palmer LJ, Gibson NA, Rye PJ, Goldblatt J, Landau LI, Le Souëf PN, 2005. The effect of age on the relationship between birth order and immunoglobulin E sensitization. *Clin Exp Allergy*, 35(5): 630-4.
- Vandenbulcke L, Bachert C, Cauwenberge PV, Claeys S, 2006. The innate immune system and its role in allergic disorders. *International Archives of Allergy and Immunology*, 139: 159-65.
- Van Schayck CP, Knottnerus JA, 2004. No clinical evidence base to support the hygiene hypothesis. *Prim Care Respir J*, 13(2) : 76-9, discussion 80-2.
- Von Hertzen LC, Haahtela T, 2004. Asthma and atopy – the price of affluence? *Allergy*, 59: 124-37. Review article.
- Von Mutius E, 2007. Allergies, infections and the hygiene hypothesis – The epidemiological evidence. *Immunobiology*, 212: 433-9.
- Von Mutius E, Schmid S, the PASTURE Study Group, 2006. The PASTURE project: EU support for the improvement of knowledge about risk factors and preventive factors for atopy in Europe. *Allergy*, 61: 407-13.
- Vuitton DA, Daphin JC, 2006. Hygiène et allergie : les micro-organismes des fermes sont-ils protecteurs? *Journal de Mycologie Médicale*, 16: 220-38.
- Wahn U, Nickel R, Lau S, Grüber C, Illi S, 2007. La marche atopique. Ch 2 dans Scheinmann P, de Blic J Ed. *Allergologie pédiatrique*, p.16-26. Médecine-Sciences Flammarion.
- Watanabe S, Narisawa Y, Arase S, Okamatsu H, Ikenaga T, Tajiri Y, Kumemura M, 2003. Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *J Allergy Clin Immunol*, 111: 587-91.
- Wegienka G, Johnson CC, Havstad S, Ownby DR, Nicholas C, Zoratti EM, 2011. Lifetime dog and cat exposure and dog – and cat – specific sensitization at age 18 years. *Clinical & Experimental Allergy*, 41: 979-86.
- Woodcock A, Lowe LA, Murray CS, Simpson BM, Pipis SD, 2004. Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. *American Journal of Critical Care Medicine*, 170(4): 433-9.
- Williams AE, Edwards L, Hussell T, 2006. Colonic bacterial infection abrogates eosinophilic pulmonary disease. *Journal of infectious diseases*, 193: 223-30.
- Wold, AE, 1998. The hygiene hypothesis revised: is the rising frequency of allergies due to changes in the intestinal flora? *Allergy*, 53: 20-5.

- Wong GWK, Leung TF, Ma Y, Liu EKH, Yung E, Lai CKW, 2007. Symptoms of asthma and atopic disorders in preschool children: prevalence and risk factors. *Clinical and Experimental Allergy*, 37: 174-9.
- Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomised study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 95(6): 1179-90.
- Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, Halsey JF, Hamburger RN, Sampson HA, 1992. Genetic and environmental factors affecting the development of atopy through age 4 in children of atopic parents: a prospective randomised study of food allergen avoidance. *Pediatric Allergy and Immunology*, 3: 110-27.
- Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, Forsythe AB, O'Connor RD, Hamburger RN *et al.*, 1989. Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: a randomised study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 84(16): 72-89.
- Zeiger RS, 1988. Development and prevention of allergic disease in childhood. In: *Allergy Principal and Practice*, Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr., Yunginger JW, eds. St.Louis, Mo.: Mosby CV Compabny, pp. 930-68.

ANNEXE 1
PROBIOTIQUES

PROBIOTIQUES

MISE EN CONTEXTE

Au cours des années 2000, plusieurs publications scientifiques ont fait ressortir un lien possible entre les bactéries probiotiques et certaines maladies allergiques, notamment l'asthme. Compte tenu de l'intérêt suscité par l'utilisation de ces bactéries depuis quelques décennies (consommées sous forme de suppléments ou de produits fermentés, tels les yaourts), il est apparu pertinent de présenter plus en détail leur rôle potentiel. La présente annexe constitue une revue de littérature sur le sujet.

Le concept de probiotique a été avancé pour la première fois durant les années 1950 (Furrie, 2005). Récemment, un comité d'experts de l'OMS et de la FAO en a donné la définition suivante (FAO-WHO, 2006) : les probiotiques sont des « micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte » (AFSSA, 2003; Marteau, 2004). Les probiotiques sont surtout composés de bactéries et peuvent être inclus dans de nombreux aliments (produits laitiers fermentés ou non, fromages, pain, jus de fruits, céréales, etc.). Ils sont aussi vendus en capsules (sous forme lyophilisée) ou concentrés dans des préparations liquides et semi-liquides à boire.

Les micro-organismes les plus souvent utilisés à titre de probiotiques sont des bactéries issues du microbiote intestinal humain ayant des effets bénéfiques reconnus (Brassart et Marteau, 2002; Furrie, 2005; Ogden et Bielory, 2005; Rautava *et al.*, 2005).

Il n'existe pas de mode d'action unique des probiotiques. Il est cependant connu qu'ils tendent à réduire les populations de bactéries pathogènes, notamment en adhérant à l'épithélium intestinal. Ils favorisent la réduction des diarrhées associées à la prise d'antibiotiques (Sullivan et Nord, 2005) ou consécutive à certaines infections, comme l'entérite à rotavirus chez les enfants (Rautava *et al.*, 2005; Rosenfeldt *et al.*, 2002). Des données scientifiques rapportent aussi que des probiotiques pourraient avoir un effet protecteur contre le développement du cancer colorectal (Cherbury *et al.*, 2004; FAO-WHO, 2006). Leur implication dans l'immunorégulation, à titre d'agent anti-inflammatoire, s'avère par ailleurs un nouveau champ de recherche en développement (Roy *et al.*, 2005).

Le terme prébiotique désigne des composés alimentaires non digestibles qui stimulent l'activité de certains groupes bactériens susceptibles d'améliorer la santé de l'hôte, incluant les probiotiques. Ce sont habituellement des glucides complexes, appelées polysaccharides, dont plusieurs ont une origine naturelle, étant présents dans divers végétaux, alors que d'autres sont obtenus industriellement (Frank, 2002). Certains effets indésirables peuvent être associés à l'ingestion de prébiotiques : flatulences, douleurs abdominales et, éventuellement, diarrhée (Marteau, 2004).

L'expression symbiotique désigne une préparation contenant à la fois des probiotiques et des prébiotiques afin de favoriser un effet synergique (AFSSA, 2003). Leur ingestion est susceptible de favoriser la multiplication des probiotiques (Marteau, 2004).

Utilisation des probiotiques dans la prévention et le traitement de l'asthme et de l'allergie

Les mécanismes antiallergiques des probiotiques ne sont pas totalement élucidés, mais ils agiraient surtout au niveau de la muqueuse intestinale en bloquant notamment l'entrée dans le sang d'allergènes ou d'antigènes ainsi qu'en ayant une action anti-inflammatoire en stimulant certaines cellules immunitaires localisées dans la muqueuse (Toh *et al.*, 2012). La stimulation de ces cellules peut par ailleurs avoir des effets systémiques; elles peuvent donc se propager dans le corps et agir à distance (Ouwehand, 2007). Historiquement, les lactobacilles¹ ont constitué le groupe bactérien privilégié dans l'ensemble des études expérimentales ou cliniques sur la prévention ou le traitement des allergies (Furrie, 2005; Roy *et al.*, 2005).

Études ayant démontré des résultats positifs

a) Essais expérimentaux en laboratoire

Blümer *et al.* (2007) ont inclus, dans la nourriture de souris en gestation, une souche de *Lactobacillus*. Les souriceaux nés de ces femelles avaient une plus faible concentration de facteurs immunitaires associés à des réactions allergiques (certaines cytokines, par exemple) ainsi qu'une meilleure fonction pulmonaire (comme une réduction de l'inflammation bronchique), comparativement aux souriceaux issus de femelles du groupe témoin; les auteurs ont conclu que la colonisation intestinale par ce lactobacille peut avoir des effets positifs sur les réactions allergiques respiratoires. Similairement, Forsythe *et al.* (2007) rapportent une diminution de la réponse inflammatoire associée aux manifestations asthmatiques chez des souris ayant reçu des préparations de *Lactobacillus*. Une diminution significative de la dermatite atopique a par ailleurs été observée chez des souris ayant reçu une souche particulière de *Lactobacillus* ayant la capacité de s'attacher préférentiellement aux cellules épithéliales intestinales (Inoue *et al.*, 2007).

b) Études cliniques

Majamaa et Isolauri (1997) ont réalisé la première étude clinique (à double insu) pour vérifier l'effet des probiotiques chez des enfants allergiques. Du lait (ou du lactosérum) supplémenté avec une souche de *Lactobacillus* a été fourni à 13 enfants ayant un diagnostic d'eczéma atopique et qui étaient aussi allergiques au lait de vache ainsi qu'à 14 témoins. Une réduction des symptômes eczémateux ainsi qu'une diminution des marqueurs de l'inflammation intestinale ont été observées après un mois de traitement. Les auteurs ont cependant omis d'effectuer une énumération du lactobacille dans les selles, empêchant ainsi de démontrer avec certitude que la souche bactérienne avait colonisé l'intestin et qu'elle pouvait être associée à la régression des symptômes (Matricardi, 2002).

L'effet de la consommation de lait supplémenté avec une souche particulière de *Lactobacillus* (*L. rhamnosus* GG ouo LGG) sur les problèmes respiratoires a été évalué chez 571 enfants d'âge préscolaire en Finlande. Une diminution de l'absentéisme à la garderie, pour cause de maladie, a été observée. Une réduction de l'ordre de 17 % (cependant non significative) des infections respiratoires avec complications ainsi qu'une réduction de 19 %

¹ Le terme lactobacille désigne les bactéries du genre *Lactobacillus*, un groupe de bactéries capables de fermenter divers aliments, dont le lait; ces bactéries sont couramment utilisées dans la fabrication du yogourt.

du nombre d'enfants devant recevoir conséquemment des antibiotiques ont été observés dans le groupe recevant la souche bactérienne, comparativement au groupe contrôle (Hatakka *et al.*, 2001).

Kalliomäki *et al.* (2001b) ont utilisé *L. rhamnosus* GG chez un groupe de femmes enceintes ayant un partenaire ou des parents allergiques ou atopiques (dermatite, asthme, rhinite allergique, etc.). Une diminution des manifestations d'eczéma atopique de l'ordre de 50 % a été notée chez les enfants nés de mères appartenant au groupe avec probiotiques (132 enfants suivis jusqu'à l'âge de 2 ans). Le suivi médical s'est par la suite poursuivi jusqu'à l'âge de 4 ans et a confirmé les observations faites 2 ans plus tôt (odd ratio de 0,57 pour la dermatite atopique chez le groupe traité) (Kalliomäki *et al.*, 2003). Pan *et al.* (2010) ont cependant fait remarquer que cette étude était critiquable due à plusieurs biais de sélection des enfants et compte tenu que ces résultats avec la souche LGG n'ont pas été reproduits par la suite.

Kukkonen *et al.* (2007) ont utilisé 4 souches de probiotiques (notamment *L. rhamnosus* GG et *Bifidobacterium breve*) et des prébiotiques chez 1 233 femmes enceintes hautement susceptibles de donner naissance à des enfants atopiques. Le suivi médical, à l'âge de 2 ans, n'a pas permis de mettre en évidence une réduction de l'incidence cumulative des maladies allergiques en général (allergies alimentaires, asthme, rhinite allergique, etc.), mais une réduction significative de l'eczéma a été notée (odd ratio de 0,74). Rosenfeld *et al.* (2003) rapportent une diminution modérée des manifestations eczémateuses chez 56 % des enfants de moins de 13 ans supplémentés avec 2 souches de lactobacilles : les effets ont été plus prononcés chez les enfants les plus allergiques et une supplémentation à long terme est considérée comme ayant plus de probabilité de succès. Weston *et al.* (2005) ont observé une réduction de la dermatite atopique sévère chez des enfants de 6 à 18 mois ayant reçu une souche de *L. fermentum* pendant 8 semaines (26 traités et 27 témoins). L'état de la dermatite a été évalué à la 16^e semaine (8 semaines après l'arrêt de la supplémentation) et une amélioration a été notée chez 92 % des enfants traités comparativement à 63 % des enfants témoins. Une étude récente (Dotterud *et al.*, 2010), réalisée avec des femmes ayant reçu des probiotiques durant la grossesse (étude randomisée à double insu), a montré une forme de prévention de la dermatite atopique chez les enfants à l'âge de 2 ans, notamment ceux issus de parents non atopiques. Les auteurs concluent en mentionnant un usage possible des probiotiques dans une perspective de santé publique, notamment chez des populations avec une incidence élevée de dermatite atopique.

Études négatives

Wheeler *et al.* (1997) ne rapportent aucune amélioration clinique chez 15 adultes asthmatiques ayant ingéré pendant un mois du yogourt contenant des lactobacilles (3 souches typiques de la fabrication du yogourt). Helin *et al.* (2002) ne rapportent aucune diminution des symptômes d'allergie au pollen de bouleau chez des adolescents et de jeunes adultes (18 dans le groupe « probiotique » et 18 témoins) ayant consommé pendant 5 mois une souche de lactobacille lyophilisée. Bien que la durée du traitement précédant la dispersion du pollen ait été courte (2,5 mois), les auteurs arguent que l'emploi des probiotiques serait sans effet chez des personnes hypersensibles depuis longtemps.

Brouwer *et al.* (2006) n'ont pas mis en évidence d'effets positifs suite à la prise de probiotiques pendant 3 mois chez des nourrissons de moins de 5 mois (17 avec une souche de *Lactobacillus*, 16 avec une autre souche de cette bactérie et 17 témoins) souffrant de dermatite atopique. De manière similaire, Taylor *et al.* (2007) ne rapportent aucun effet suite à la prise de lactobacilles donnés à des enfants de moins d'un an (110 traités et 108 témoins), ayant reçu le micro-organisme durant les 6 premiers mois de vie et dont la mère était allergique (asthme, rhinite ou eczéma); ils ont plutôt noté une accentuation de l'hypersensibilisation dans le groupe avec probiotiques. À l'âge de 6 mois, le nombre de lactobacilles ayant colonisé l'intestin était plus important chez les enfants traités (36 %, comparativement à 21 % chez les témoins), sans que cela n'ait toutefois prévenu les manifestations allergiques.

Moreira *et al.* (2007) ont choisi des marathoniens non professionnels (âge moyen de 40 ans) pour recevoir du *L. rhamnosus* GG durant les 3 mois d'entraînement précédant un marathon (70 dans le groupe probiotique et 69 marathoniens témoins); des marathoniens ont été choisis parce les sujets atopiques ont un risque 42 fois plus élevé de devenir asthmatiques, comparativement aux coureurs non atopiques (Helenius *et al.*, 1998). Aucun effet n'a été noté chez le groupe traité, que ce soit avec les marqueurs immunologiques de l'allergie (comme les IgE et les éosinophiles) ou pour les symptômes cliniques.

Une série d'études récentes remettent en question l'usage des probiotiques pour réduire le risque de maladies atopiques ou de réactions allergiques. En Australie, Taylor *et al.* (2007) ont vérifié les effets d'un probiotique pendant 6 mois (*Lactobacillus acidophilus*) chez des nouveau-nés dont la mère était allergique. Cette étude randomisée, à double insu et contrôlée avec placebo, n'a pas permis de mettre en évidence un effet positif sur le risque de dermatite atopique chez les enfants. Kopp *et al.* (2008) rapportent des résultats similaires. Dans le cadre d'une étude à double insu, avec placebo, 105 femmes enceintes ayant un membre de leur famille atteint d'une maladie atopique ont reçu une souche de probiotique bien connue (*Lactobacillus* GG - LGG) ou un placebo, et ce, durant une période de 4 à 6 semaines précédant l'accouchement. Par la suite, les nouveau-nés du groupe expérimental ont reçu le même probiotique durant 6 mois. Les résultats ont mis en évidence des problèmes de dermatite atopique chez un pourcentage identique d'enfants de chacun des groupes (28 % et 27,3 %). Une plus grande proportion d'enfants du groupe expérimental ont par ailleurs développé des épisodes récurrents de bronchites (26 % vs 9,1 %). Les auteurs concluent conséquemment en une absence d'évidence suite à la prise du probiotique LGG et ne recommandent pas son usage général pour la prévention primaire des problèmes d'allergie ou d'atopie.

Kramer *et al.* (2009) ont suivi, pendant 3 ans, 14 000 enfants de Biélorussie pour diagnostiquer des maladies allergiques. Parmi les conditions considérées comme étant des facteurs de risque augmentant significativement l'apparition de la rhinite allergique et de sibilance, ainsi que de rougeurs associées à des dermatites atopiques, la consommation de probiotiques a été identifiée, plus particulièrement dans le contexte de diarrhées consécutives à la prise d'antibiotiques. L'étude ne permettait cependant pas de situer temporellement la prise de probiotiques avec l'apparition des problèmes allergiques. Les auteurs se sont dits étonnés face à cette observation, notant que l'usage des bactéries probiotiques est courant dans cette région. Osborn *et al.* (2007) ont réalisé une méta analyse

de 12 études contrôlées, randomisées ou quasi randomisées, comparant l'usage de probiotiques et d'un placebo pour la prévention de maladies allergiques. Ils concluent qu'il y a insuffisance d'évidences pour recommander l'usage de probiotiques à l'alimentation de nouveau-nés ou de jeunes enfants pour la prévention de maladies allergiques respiratoires, cutanées ou intestinales. La méta analyse met en évidence un certain effet positif des probiotiques, notamment chez des enfants ayant de l'eczéma, mais la qualité des travaux et l'inconsistance des résultats d'une étude à l'autre restreignent la généralisation d'un traitement prophylactique ou curatif par des probiotiques. Pan *et al.* (2010) ont fait une revue de toutes les études de supplémentation de probiotiques chez les enfants (études à double insu avec groupe témoin), publiées de 2007 à 2009. La conclusion de cette analyse est qu'aucune d'entre elles n'a démontré un effet quelconque sur l'asthme, que ce soit sur la réduction des symptômes, la qualité de vie ou la réduction de la médication usuelle. Ils ont cependant pu mettre en évidence un certain effet sur les manifestations eczémateuses infantiles. Les travaux de Kalliomaki *et al.* (2003; 2001a;b), qui avaient suscité tant d'enthousiasme, ont par la suite été sérieusement remis en question (Kopp et Salfeld; 2009; Pan *et al.*, 2010).

Limites et sécurité liées à l'emploi des probiotiques

Dans certaines conditions, chez des enfants déjà allergiques ou atopiques, certains auteurs estiment que l'emploi de probiotiques pourrait exacerber les manifestations pathologiques (Feleszko *et al.*, 2006; Kopp *et al.*, 2007; Taylor *et al.*, 2007). L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA, 2003) estime que l'introduction de probiotiques ou de prébiotiques dès la naissance chez des nourrissons à risque allergique élevé nécessiterait la mise en place d'un suivi spécifique.

Il faut par ailleurs noter que les effets bénéfiques recherchés peuvent être très spécifiques à une souche bactérienne en particulier et non reproductibles avec d'autres (Pineiro et Stanton, 2007; Rautava *et al.*, 2005). Cette spécificité, parfois restreinte à des souches sélectionnées en laboratoire, pourrait expliquer l'absence d'effets rapportée par plusieurs études (AFSSA, 2003). De plus, l'effet bénéfique d'un probiotique sur une allergie donnée, comme la dermatite atopique, ne sera pas nécessairement observé à l'égard d'une autre, comme l'asthme allergique (Furrie, 2005).

Le groupe de travail sur les probiotiques de la FAO et de l'Organisation mondiale de la santé considère que l'emploi des probiotiques, notamment les lactobacilles et les bifidobactéries, peut se faire sans risque chez les humains en général (FAO-WHO, 2006). Selon Sarkar (2007), l'utilisation de probiotiques chez des enfants allergiques (ou non) a été réalisée dans plusieurs conditions et se révèle habituellement sécuritaire, observation cependant contredite par certaines études citées dans cette section.

Quelques rares cas de bactériémies ont été observés chez des personnes immunodéprimées qui ont cependant le plus souvent été « infectées » par des probiotiques pénétrant l'organisme autrement que par ingestion (par exemple : présence d'un cathéter intraveineux par lequel se sont introduits les bactéries probiotiques) (Michail *et al.*, 2006). Marteau (2004) rapporte aussi quelques rares cas d'infections (abcès du foie, endocardites ou septicémies) consécutives à la prise de probiotiques chez des personnes ayant des

conditions pathologiques graves. De manière générale, les personnes immunodéprimées (ex. : sidatiques, utilisation de certains médicaments consécutifs à une transplantation d'organe ou d'un cancer) ou avec de sérieux problèmes de santé pourraient être considérées à risque, bien que les données cliniques et expérimentales ne soient pas concluantes à cet égard (AFSSA, 2003).

Tel que souligné dans la discussion du présent document, le bilan de l'usage des probiotiques comme agents de régulation de certaines maladies allergiques ou de l'atopie ne serait pas aussi clair que le laissent démontrer certaines recherches au début des années 2000. Malgré le rôle bénéfique potentiel de ces agents microbiens pour prévenir ou atténuer certaines allergies, leur efficacité réelle devra faire l'objet d'une démonstration plus étayée (Toh *et al.*, 2012).

RÉFÉRENCES

- Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) (2003). *Rapport du groupe de travail « Alimentation infantile et modification de la flore intestinale »*. 40 p. Accessible au : <http://www.afssa.fr/ftp/basedoc/Floreintestinale.pdf>. Consulté le 20 septembre 2007.
- Blümer, N., Sel, S., Virna, S., Patrascan, C.C., Zimmermann, S., Hertz, U., Renz, H., Garn, H. (2007). Perinatal maternal application of *Lactobacillus rhamnosus* GG suppresses allergic airway inflammation in mouse offspring. *Clin Exp Allergy*, 37: 348-57.
- Brassart, D., Marteau, P.. (2002). *Probiotiques : bases rationnelles, effets démontrés et perspectives*. In: Roberfroid, M.B. (coordonnateur), *Aliments fonctionnels*. Éditions Tec & Doc, pp. : 87-104.
- Brouwer, M.L., Wolt-Plompen, S.A.A., Dubois, A.E.J., van der heide S., Jansen, D.F., Hoijer, M.A., Kauffman, H.F., Duiverman, E.J. (2006). No effect of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy*, 36: 899-906.
- Cherbury, C., Blottière, H., Duée, P.H. (2004). Flore intestinale et épithélium colique. In : Rambaud, J.-C., Buts, J.-P., Corthier, G. et Flourié, B. (éditeurs), *Flore microbienne intestinale; physiologie et pathologies digestives*, John Libbey, pp. : 107-30.
- Dotterud, C.K., Storrø, O., Johnsen, R., Oien, T. (2010). Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *British Journal of Dermatology*, 163: 616-23.
- Feleszko, W., Joworska, J., Hamelmann, E. (2006). Toll-like receptors – novel targets in allergic airway disease (probiotics, friends and relatives). *European Journal of Pharmacology*, 533: 308-18.
- FAO-WHO (2006). *Probiotics in food; health and nutritional properties and guidelines for evaluation*. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Monographie n° 85, 56 p.
- Forsythe, P., Inman, M.D., Bienstock, J. (2007). Oral treatment with live *Lactobacillus reuteri* inhibits the allergic airway response in mice. *Am J Respir Crit Care Med*, 175: 561-9.
- Frank, A. (2002). *Prébiotiques*. In: Roberfroid, M.B. (coordonnateur), *Aliments fonctionnels*. Éditions Tec & Doc, p. : 105-23.
- Furrie, E. (2005). Probiotics and allergy. *Proceedings of the Nutrition Society*, 64: 465-9.
- Hatakka, K., Savilahti, E., Pänkä, A., Meurman, J.H., Poussa, T., Näse, L., Saxelin, M., Korpela, R. (2001). Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *British Medical Journal*, 322(7298): 1327.
- Helenius, I.J., Tikkanen, H.O., Sarne, S., Haahtela, T. (1998). Asthma and increased bronchial responsiveness in elite athletes: atopy and sport event as risk factors. Respiratory pathophysiologic responses. *J. Allergy Clin Immunol*, 101(5): 646-52.

- Helin, T., Haahtela, S., Haahtela, T. (2002). No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, *Lactobacillus rhamnosus* (ATCC 53103), on birch-pollen allergy: a placebo-controlled double-blind study. *Allergy*, 57: 243-6.
- Inoue, R., Nishio, A., Fukushima, Y., Ushida, K. (2007). Oral treatment with probiotic *Lactobacillus johnsonii* NCC533 (La1) for a specific part of the weaning period prevents the development of atopic dermatitis induced after maturation in model mice, NC/Nga. *Br J Dermatol*, 156: 499-509.
- Kalliomäki, M., Kirjavainen, P., Eerola, E., Kero, P., Salminen, S., Isolauri, E. (2001a). Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol*, 107: 129-34.
- Kalliomäki, M., Salminen, S., Arvilommi, H., Kero, P., Koskinen, P., Isolauri, E. (2001b). Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 357(9262): 1076-9.
- Kalliomäki, M., Salminen, S., Poussa, T., Arvilommi, H., Isolauri, E. (2003). Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 361: 1869-71.
- Kopp, M.V., Hennemuth, I., Heinzmann, A., Urbanek, R. (2008). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus GG* supplementation. *Pediatrics*, 121(4): e850-6.
- Kopp, M.V., Salfeld, P. (2009). Probiotics and prevention of allergic disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 12: 298-303.
- Kramer, M.S., Matush, L., Bogdanovich, N., Dahhou, M., Platt, R.W., Mazer, B. (2009). The low prevalence of allergic disease in Eastern Europe: are risk factors consistent with the hygiene hypothesis? *Clin Exp Allergy*, 39(5): 708-16.
- Kukkonen, K., Savilahti, E., Haahtela, T., Juntunen-Backman, K., Korpela, R., Poussa, T., Tuure, T., Kuitunen, M. (2007). Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 119(1): 192-8.
- Majamaa, H., Isolauri, E. (1997). Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 99: 179-85.
- Marteau, P. (2004). *Facteurs de contrôle de la flore. Définitions et mode d'action des probiotiques et prébiotiques*. In: Rambaud, J.-C., Buts, J.-P., Corthier, G. et Flourié, B. (éditeurs), Flore microbienne intestinale; physiologie et pathologies digestives, John Libbey, p. 37-49.
- Matricardi, P.M. (2002). Probiotics against allergy: data, doubts, and perspectives. *Allergy*, 57: 185-7.
- Michail, S., Sylvester, F., Fuchs, G., Issenman, R. (2006). Clinical efficacy of probiotics: review of the evidence with focus on children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 43: 550-7.

- Moreira, A., Kekkonen, R., Korpela, R., Delgado, L., Haahtela, T. (2007). Allergy in marathon runners and effect of *Lactobacillus* GG supplementation on allergic inflammatory markers. *Respir Med*, 101: 1123-31.
- Ogden, N.S., Bielory, L. (2005). Probiotics: a complementary approach in the treatment and prevention of pediatric atopic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 5(2):179-84.
- Osborn, D.A., Sinn, J.K., John (2011). Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity (Review). Cochrane Neonatal Group. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 14.
- Osborn, D.A., Sinn, J.K. (2007). Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Systematic Review*; issue 4, 33 p., art. n° CD006475.
- Ouwehand AC. (2007). Antiallergic effects of probiotics. *The Journal of Nutrition*, 137: 749S-797S.
- Pan, S.J., Kuo, C.H., Lam, K.P., Chu, Y.T., Wang, W.L., Hung, C.H. (2010). Probiotics and allergy in children-an update review. *Pediatr Allergy Immunol*, 21: e659-666.
- Pineiro, M., Stanton, C. (2007). Probiotic bacteria; legislative framework – requirements to evidence basis. *The Journal of Nutrition*, 137: 850S-853S.
- Rautava, S., Kalliomaki, M., Isolauri, E. (2005). New therapeutic strategy for combating the increasing burden of allergic disease: Probiotics-A Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group report. *J Allergy Clin Immunol*, 116(1): 31-7.
- Rosenfeldt, V., Benfeldt, E., Nielsen, S.D., Michaelsen, K.F., Jeppesen, D.L., Valerius, N.H., Paerregaard, A. (2003). Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 111: 389-95.
- Rosenfeldt, V., Michaelsen, K.F., Jakobsen, M., Larsen, CN., Møller, P.L., Pedersen, P., Tvede, M., Weyrehter, H., Valerius, NH., Paerregaard, A. (2002). Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in young children hospitalized with acute diarrhea. *Pediatr Infect Dis J*, 21: 411-6.
- Roy, D., Amiot, J., Lamoureux, M., Delcenserie, V., Grenier, A, Martel, D. (2005). *Development of advanced expertise along with effective and rigorous methods to access probiotic safety, quality and efficacy*. Institut des nutraceutiques et des aliments fonctionnels, Université Laval, 217 p.
- Sarkar, S., 2007. Probiotic therapy for gastro-intestinal allergenic infants. *British Food Journal*, 109: 481-492.
- Sullivan A, Nord CE. (2005). Probiotics and gastrointestinal diseases. *J Intern Med*, 257: 78-92.

- Taylor, A.L., Dunstan, J.A., Prescott, S.L. (2007). Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 119: 184-91.
- Toh, Z.Q., Anzela, A., Tang, M.L., Licciardi, P.V. (2012). Probiotic therapy as a novel approach for allergic disease. *Frontiers in Pharmacology*, 3: article 171, 14 p. Doi : 10.3389/fphar.2012.00171.
- Weston, S., Halbert, A., Richmond, P., Prescott, S.L. (2005). Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child*, 90: 892-7.
- Wheeler, G.T., Shema, S.J., Bogle, M.L., Shirrell, M.A., Burks, A.W., Pittler, A., Helm, R.M. (1997). Immune and clinical impact of *Lactobacillus acidophilus* and asthma. *Ann Allerg Asth Im*, 79: 229-233.
- Woodcock, A., Lowe, L.A., Murray, C.S., Simpson, B.M., Pipis, S.D. (2004). Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. *American Journal of Critical Care Medicine* : 170(4): 433-9.



EXPERTISE
CONSEIL



INFORMATION



FORMATION

www.inspq.qc.ca



RECHERCHE
ÉVALUATION
ET INNOVATION



COLLABORATION
INTERNATIONALE



LABORATOIRES
ET DÉPISTAGE

Institut national
de santé publique

Québec

