

Santé respiratoire, Asthme et Environnement

2 octobre 2023 – Mairie de Grenoble

Organisée par la délégation régionale Auvergne-Rhône-Alpes de l'**Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale** (Inserm), en partenariat avec la **ville de Grenoble**, cette première rencontre grand public consacrée à la santé respiratoire a réuni une cinquantaine de participants dans le salon d'honneur de l'hôtel de ville. Monsieur Pierre-André Juven, Adjoint au Maire délégué à la Santé, a pris la parole en introduction de la soirée, rappelant les enjeux de santé publique liés à l'environnement dans lequel nous évoluons, en particulier dans la région grenobloise. Puis Claudie Lemerrier, chercheuse Inserm et chargée de mission auprès des associations, a brièvement présenté l'Inserm et les actions menées à la délégation Inserm AuRA en direction des associations de patients et du grand public. Le public présent dans la salle était très diversifié, avec des personnes concernées par l'asthme pour elles-mêmes, leurs enfants, leurs familles, des professionnels de santé, des associations, une délégation de l'UFC Que choisir Grenoble, du grand public, des représentants d'institutions publiques dans le domaine de la santé ou de la petite enfance, des étudiants, des membres du département Universitaire des Patients Grenoble Alpes et des scientifiques.



Avant la présentation de la conférencière, une vidéo d'introduction expliquant ce qu'est une cohorte a été diffusée, elle peut être visionnée ici : [C'est quoi une cohorte ?](#) .

Santé Respiratoire et Environnement : Mieux comprendre les déterminants de l'Asthme

Dr Valérie Siroux, Chercheuse Inserm, co-directrice de l'équipe « Epidémiologie environnementale appliquée au développement et à la santé respiratoire » au sein de l'Institut pour l'Avancée des Biosciences (Inserm, Université Grenoble Alpes, CNRS). Contact : valerie.siroux@univ-grenoble-alpes.fr

Les aspects cliniques de l'asthme

Au niveau clinique, l'asthme correspond à une réponse exagérée des bronches à différents facteurs (froid, effort physique, allergènes, ...), se manifestant par une **réaction inflammatoire chronique des bronches** et une **constriction des muscles lisses bronchiques**. Il en résulte une diminution du diamètre des bronches rendant l'expiration difficile. L'asthme se manifeste à travers **des crises** durant lesquelles il existe une **gêne respiratoire et des sifflements**, accompagnée parfois de toux. Cette gêne respiratoire est réversible, spontanément en fin de crise ou sous l'effet d'un traitement. Néanmoins, **il n'existe pas de traitement curatif pour l'asthme à ce jour**.

On rencontre plusieurs formes d'asthmes, avec des facteurs de risque et des mécanismes biologiques impliqués différents. Si les manifestations de l'asthme se déclarent souvent dans l'enfance, **l'évolution de la maladie** dans le temps reste imprévisible : stabilité, aggravation ou période de répit suivie d'une réapparition. Il n'existe pas de guérison permanente pour l'asthme même si les périodes de « rémission » peuvent être longues. De ce fait, les traitements de l'asthme sont de trois types :

- Un traitement de fond anti-inflammatoires pour limiter l'apparition des crises et leur sévérité (corticoïdes inhalés, anti-leucotriène, etc...).

- Un traitement de crise à action rapide avec des bronchodilatateurs Béta2 adrénergiques qui permettent de lutter contre la contraction anormale des muscles de la paroi des bronches.
- Un traitement ciblé en cas d'asthme sévère avec des biothérapies qui visent une voie biologique très spécifique.

Les données épidémiologiques de l'asthme

La prévalence de l'asthme a fortement augmenté depuis les années 1950-1970 au point de devenir la maladie chronique la plus fréquente chez les enfants dans les pays développés. Il existe de très fortes disparités géographiques dans la prévalence de l'asthme. En France, 10 à 12% de la population a ou sera touchée par l'asthme. Les 5% de cas d'asthme sévère sont responsables d'environ 60 000 hospitalisations par an et 900 décès annuels, avec un coût économique et sociétal certain.

Les causes de l'asthme

Les **causes de l'asthme sont multifactorielles**, avec un volet « environnemental » et un volet « génétique ». La très forte croissance des cas d'asthme sur les dernières décennies ne peut être due à des causes génétiques, elle est plutôt **imputable à des facteurs environnementaux** en lien avec de gros bouleversements de notre environnement et de notre mode de vie sur cette période. Pour cerner les facteurs de risque et causes de l'asthme, une approche épidémiologique (analyse d'une population donnée et de son environnement) a été mise en place. **L'environnement au sens large** fait référence aux facteurs physiques (climat, ...), sociaux et comportementaux (nutrition, stress, sport, ...), biologiques (bactéries, virus, ...) et chimiques (médicaments, perturbateurs endocriniens, allergènes, ..., des millions de produits sont répertoriés).

Etude observationnelle pour l'asthme sur des cohortes de volontaires

Dans le cas des études observationnelles, les chercheurs recueillent des informations sur la santé et les facteurs environnementaux d'une population donnée (on parle de cohorte quand les informations sont recueillies de façon répétée dans le temps), mais sans intervention pour modifier les expositions.

Pour les études présentées ci-dessous, deux cohortes ont été construites:

- **La cohorte EGEA** (Etude Epidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme), constituée de 400 enfants et adultes asthmatiques recrutés en consultation hospitalière dans différentes villes de France, dont Grenoble, de leurs apparentés au premier degré (fils, filles, parents, environ 1250 personnes) et d'environ 400 personnes recrutées en population générale à titre de comparaison. Le but de cette cohorte initiée en 1991 consiste 1) à identifier les facteurs génétiques de l'asthme, 2) à déterminer les facteurs environnementaux de l'asthme et 3) à clarifier l'hétérogénéité clinique de l'asthme (les différentes formes et manifestations de la maladie).

Les participants de cette cohorte ont été sollicités pour participer à de nouvelles phases de l'étude et sont actuellement invités pour un nouveau suivi, 30 ans après leur inclusion dans la cohorte, pour caractériser l'évolution de la santé respiratoire et permettre de répondre à de nouvelles questions de recherche.

Pour tous renseignements complémentaires sur la cohorte EGEA : <https://cohorte-egea.fr/>

- **La cohorte SEPAGES**, une cohorte parents-enfants.

Le recrutement des volontaires, des femmes en début de grossesse, a été réalisé dans les cabinets d'échographie de la région grenobloise. Les femmes enceintes ont été suivies tout au long de leur grossesse, les pères des enfants sont intégrés à la cohorte, puis leurs enfants actuellement âgés de 8 ans sont suivis depuis leur naissance. Au total, environ 480 familles de la région grenobloise participent à la cohorte SEPAGES. Les objectifs de la cohorte Sepages consistent à caractériser l'exposition des enfants à différents facteurs environnementaux durant la grossesse et les premières années de vie des enfants, à comprendre en quoi l'exposition aux polluants peut modifier certains mécanismes biologiques et enfin à étudier les effets des polluants sur la santé respiratoire de l'enfant, sa croissance et son neuro-développement.

Pour en savoir plus sur SEPAGES en vidéo ici : [La cohorte Sepages](#) et sur le site de la cohorte <https://cohorte-sepages.fr>

Résultats des cohortes épidémiologiques françaises EGEA et SEPAGES

Exposition au tabac

Etonnamment, au début des années 2000, peu d'études avaient caractérisé le rôle du tabac dans l'asthme. Les résultats observés dans la cohorte EGEA montrent que **le tabagisme actif est un facteur de risque avéré pour le développement de l'asthme**.

Mais de façon surprenante, avoir de l'asthme dans l'enfance ne dissuade pas les sujets de commencer à fumer alors que cela peut déclencher de nouveau leur asthme.

Expositions professionnelles

Certains métiers présentent des sources d'exposition professionnelle, tels que les produits chimiques par les personnels de ménage et les peintres ou des produits dits asthmogènes, tels que la farine pour le boulanger.

Les résultats obtenus dans la cohortes EGEA indiquent que **les expositions professionnelles augmentent le risque d'asthme**. De façon intéressante et contrairement aux observations sur le tabac, avoir développé de l'asthme dans l'enfance est un facteur qui influence l'orientation professionnelle vers des métiers moins exposés aux risques professionnels.

Lien entre asthme et nutrition /alimentation

La prévalence de l'asthme ayant beaucoup augmenté dans les pays industrialisés sur une période qui coïncide avec les changements de mode de vie, les scientifiques ont émis l'hypothèse du rôle de l'alimentation sur le risque d'asthme. Ils se sont notamment intéressés au rôle d'une alimentation riche en charcuterie dans la mesure où la charcuterie contient des nitrites comme agent conservateur, lesquels peuvent générer un stress nitrosatif à l'origine d'une inflammation.

Les résultats indiquent que **la consommation excessive de charcuterie aggrave les symptômes d'asthme dans le temps**. Dans 14% des cas, cette aggravation était due à un indice de masse corporel élevé (surpoids ou obésité). Par ailleurs, ils ont montré qu'une alimentation plus saine, riche en fruits, légumes qui sont une source d'antioxydants et en céréales complètes était associée à une amélioration des symptômes d'asthme chez les non-fumeurs. Aucune amélioration n'était observée chez les fumeurs.

Exposition aux produits de nettoyage

Les produits de nettoyage sous forme de sprays sont particulièrement étudiés car ils sont largement utilisés et permettent la diffusion dans l'air des produits chimiques et leur inhalation ultérieure. Les études montrent que **l'utilisation de 2 produits de nettoyage en spray par semaine aggravait les symptômes d'asthme** et était associée à une moins bonne santé respiratoire. La diminution de l'utilisation de spray ou d'irritants permettait d'améliorer les symptômes d'asthme avec le temps. Les mêmes résultats ont été obtenus sur les femmes enceintes de la cohorte Sepages concernant l'utilisation des sprays. De plus, grâce à un recueil de données plus détaillé en utilisant une application sur téléphone, l'analyse des bases de données de la composition chimique des produits utilisés pour le ménage a permis de classer ces derniers selon un **indice de nocivité vis-à-vis de la santé**. Les chercheurs ont observé que les femmes qui utilisaient des produits avec un indice élevé présentaient plus de symptômes respiratoires. A l'image du NutriScore qui donne une indication de la qualité des aliments, un **Ménag'Score** pourrait être mis en place, avec des produits classés de A (sans réserve d'utilisation) à D – E (déconseillé ou fortement déconseillé en lien avec la santé).

Pollution de l'air

Si les effets à courts termes des polluants de l'air extérieur sur la santé respiratoire des asthmatiques (déclenchement de crises, hospitalisation) sont assez bien documentés, en revanche, les effets à long terme (exposition répétée ou continue) sur le développement de l'asthme chez l'adulte sont rares. La

cohorte EGEA a participé à un programme européen dont les résultats indiquent qu'**une exposition plus élevée au NO₂ (dioxyde d'azote, gaz issu de la combustion (moteur diesel, centrale thermique, chauffage, ...)) était associée à un risque plus élevé de développer de l'asthme chez l'adulte**. La même tendance était retrouvée avec la pollution aux particules fines, les PM_{2,5} (poussières inférieures à 2,5 micromètres de diamètre, soit 25 fois plus petit qu'un cheveu humain).

Une des principales voies de **toxicité induite par les particules** de l'air ambiant est liée à leur capacité à provoquer **un stress oxydatif, au niveau des poumons mais aussi dans tout l'organisme**, suite au déclenchement d'une cascade d'inflammation.

Dans la cohorte Sepages, via l'utilisation de capteurs personnels portés par les volontaires, les chercheurs ont évalué l'exposition personnelle des femmes enceintes (puis des enfants) aux particules fines PM_{2,5}, et aussi le pouvoir oxydant de ces particules, c'est-à-dire leur capacité à générer un stress oxydatif (variable selon la composition des particules et leur source). Des résultats récents indiquent que l'exposition prénatale aux potentiels oxydants des particules, plus que la concentration elle-même des particules, a tendance à diminuer le volume pulmonaire chez l'enfant à 3 ans.

Perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens sont des polluants chimiques capables de modifier le fonctionnement du système hormonal et d'induire une toxicité sur la personne exposée ou sur sa descendance. Ils agissent soit par effet mimétique, en prenant la place d'une hormone naturelle et en déclenchant une réponse indésirable, soit par effet antagoniste (il bloque au contraire la réponse hormonale), ou soit encore en perturbant une voie hormonale à différents niveaux possibles.

Les **sources et voies d'exposition sont multiples**, au travers de la nourriture ou de l'eau (ingestion), par contact cutané (cosmétiques, jouets, ...) ou encore par inhalation (sprays, poussières, produits d'entretien, ...). Les résultats du projet Helix basé sur 6 cohortes européennes dont 1 française et qui visaient à caractériser l'exposome dès le début de la vie (ensemble des expositions maternelles pour le fœtus + jeune enfant), indiquent que **97% des urines de femmes enceintes contiennent des métabolites de phtalates et de phénol**, reflet d'une exposition à ces perturbateurs endocriniens.

Au sein de la cohorte Sepages, un protocole original a été mis en place (basé sur le recueil répété des urines) pour améliorer la mesure des expositions à ces composés qui restent peu de temps dans l'organisme après l'exposition. Les résultats des associations entre les expositions maternelles aux phénols et aux phtalates et la santé respiratoire des enfants, indiquaient une tendance pour une fonction ventilatoire diminuée à 2 mois en lien avec l'exposition aux phtalates, mais pas d'association avec la santé respiratoire à 3 ans. Ces résultats nécessitent d'être confirmés par d'autres études.

Réchauffement climatique et asthme.

Les données de la littérature épidémiologique indiquent que le **changement climatique affecte directement l'asthme** en intensifiant les événements climatiques extrêmes, tels que les vagues de chaleur, les incendies de forêt, et les orages, et indirectement par son impact sur les principaux facteurs de risque de l'asthme, tels que les aéroallergènes (augmentation de la concentration en pollens, prolongation des saisons polliniques, prolifération accrue des moisissures), la pollution atmosphérique et peut être également les infections aux virus respiratoires.

Exposome et santé respiratoire

Des travaux de recherche récents visent à prendre de façon plus globale l'environnement dans son ensemble, c'est-à-dire l'exposome, pour mieux caractériser et hiérarchiser le rôle de l'environnement sur la santé. Cette approche est en adéquation avec l'exposition dans la vie réelle car nous sommes continuellement exposés à un large spectre de facteurs environnementaux. Cette approche « exposome » est en adéquation avec le caractère multifactoriel de l'asthme et de la plupart des maladies chroniques qui résultent de multiples facteurs environnementaux et génétiques qui interagissent entre eux.

Résumé des résultats des cohortes épidémiologiques internationales

Facteurs de risques environnementaux supposés pour l'asthme

Comme déjà vu ci-dessus, le tabagisme actif et passif est un facteur de risque majeur vis-à-vis des fonctions respiratoires et de l'asthme. La pollution de l'air, l'exposition aux différents allergènes (pollens, moisissures, acariens, animaux domestiques, ...) et les infections par les virus respiratoires augmentent également les risques d'asthme. Ces études internationales mettent aussi en évidence que la qualité de l'alimentation, notamment avec la consommation de charcuterie contenant des nitrites et le mode d'accouchement (différences dans le microbiote chez des enfants nés par voie basse ou par césarienne) s'ajoutent aux facteurs de risque pour l'asthme. Enfin les expositions professionnelles (boulangier, peintre, ...) et l'exposition aux polluants chimiques de diverses origines (produits ménagers, perturbateurs endocriniens, pesticides) complètent cette liste non-exhaustive des facteurs de risque pour l'asthme.

Facteurs protecteurs pour l'asthme

Le fait de vivre dans un environnement fermier et à proximité d'espaces verts constituent un facteur de protection vis-à-vis de l'asthme. La qualité de l'alimentation, notamment l'allaitement maternel, puis une nourriture saine, riche en fruits et légumes apporte une protection pour l'asthme. De plus, la pratique d'une activité sportive s'avère être un élément protecteur supplémentaire pour l'asthme. Enfin, la position au sein d'une fratrie aurait un rôle. Ainsi les aînés sont plus à risque d'asthme car ils n'ont pas bénéficié au tout début de leur vie de certaines expositions (virus) induites par la présence d'autres enfants dans la fratrie et qui permettent la maturation du système immunitaire.

Facteurs personnels jouant sur les risques d'asthme

Au-delà des facteurs environnementaux, des facteurs intrinsèques personnels sont en à prendre en compte vis-à-vis des risques d'asthme. On peut citer la prématurité des nouveaux-nés ou un petit poids à la naissance, les antécédents familiaux ou personnels de maladies allergiques, l'indice de masse corporel (un IMC élevé est un facteur de risque) et le statut hormonal.

Hypothèse sur les mécanismes de l'asthme dans les liens environnement-santé

De nombreuses hypothèses sont à l'étude.

- Impact sur le système immunitaire : Les données de la littérature étayent l'hypothèse hygiéniste selon laquelle l'absence de stimulation du système immunitaire dans la petite enfance empêche sa maturation normale, favorisant un profil immunitaire pro-allergique, et l'hypothèse de la biodiversité, selon laquelle la diminution du temps passé au contact de l'environnement naturel pourrait avoir un effet négatif sur le microbiote (l'ensemble des micro-organismes que nous hébergeons) et sur les capacités de modulation immunitaire de ce dernier.
- La barrière épithéliale pulmonaire pourrait être altérée, favorisant ainsi la pénétration des virus, des polluants et des allergènes dans les cellules pulmonaires
- Le stress oxydatif, qui génère une réponse inflammatoire.
- L'inflammation : l'asthme est une maladie inflammatoire.
- Mécanismes épigénétiques : Les mécanismes épigénétiques (molécules portées par notre ADN) participent à l'expression de nos gènes. Les expositions environnementales ont la capacité de modifier les marques épigénétiques, et ainsi de modifier l'expression de nos gènes et donc d'influencer les risques d'asthme. Ces pistes de recherche sont en cours d'étude.

Retombées attendues de ces études épidémiologiques sur cohorte

Le but de ces études consiste à **orienter les recommandations internationales pour améliorer la prise en charge des patients asthmatiques**. Il s'agit d'une prise en charge globale, non seulement thérapeutique, mais aussi avec des conseils pour éviter autant que possible les facteurs de risque, tels

que le tabagisme actif /passif, les expositions professionnelles et pour encourager les facteurs protecteurs, tels qu'une alimentation saine et l'activité physique.

Enfin ces études ont **un but de prévention primaire, en orientant les politiques de santé publique de façon à réduire les expositions à risque** et par ce biais limiter le développement de l'asthme.

- Dossier Asthme de l'Inserm : <https://www.inserm.fr/dossier/asthme/>

- Pour en savoir plus sur l'Inserm : <https://www.inserm.fr/>

Un grand merci à la ville de Grenoble pour avoir accueilli cette manifestation à l'hôtel de ville, au public qui a participé et posé nombre de questions à la suite de la présentation et à notre conférencière pour la présentation claire et didactique de ce sujet passionnant et tellement d'actualité.

Rédaction : Claudie Lemerrier, Chargée de Mission auprès des associations, chercheuse Inserm
Délégation régionale Inserm AuRA

Relecture et corrections : Valérie Siroux