



Institut  
**eXposUM**  
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

# Allergies et environnement

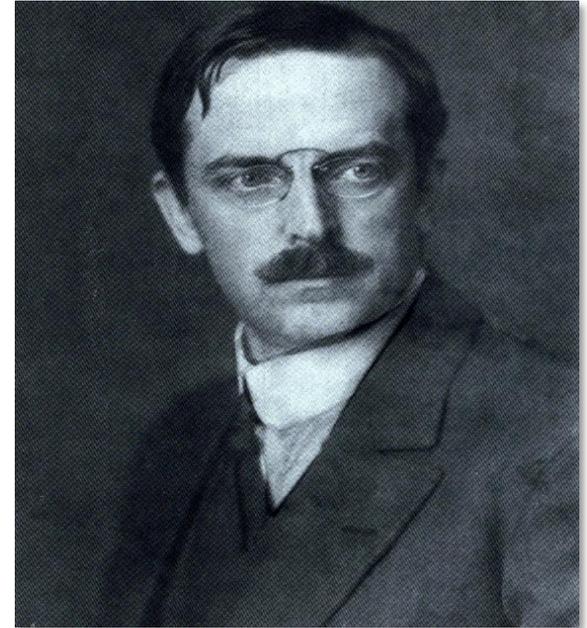
Prof. Pascal DEMOLY

IDESP, UMR 1318, Université de Montpellier – Inserm - *Inria*

*Service de Pneumologie, Allergologie et Oncologie Thoracique, CHU de Montpellier*

# La naissance du mot « allergie »

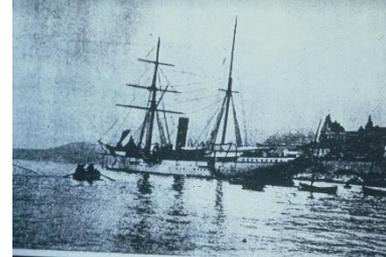
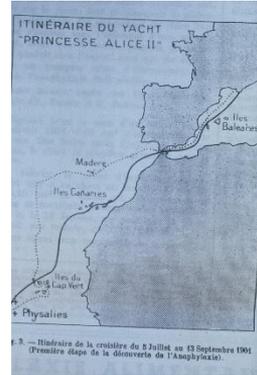
- En 1906, le Pr **Clemens Peter von Pirquet von Cesenatico**, pédiatre à l'Université de Graz
- Décrit asthme et urticaire après immunisation passive contre les maladies infectieuses infantiles par du sérum de cheval
- Une sensibilité acquise à un sérum étranger protège mais cause une réaction différente :
  - *Allos* - *allos* : autre et *Ergon* - *ergon* : réaction
  - Le mot « allergie » est né. Une maladie rare !
- Allergie désigne aujourd'hui un ensemble de maladies, cliniquement « hypersensibilités », mécaniquement immunologiques... On appelle « maladies atopiques, atopie » celles qui se transmettent génétiquement (IgE dépendantes)



# Le trio de l' « anaphylaxie »

- Le Pr **Charles Richet** (1850-1935), physiologiste et **Paul Portier** (1866-1962), zoologiste et biologiste marin
- Voyagent avec Albert 1<sup>er</sup>, prince de Monaco (1848-1922)
  - passionné de biologie marine, en expédition océanographique au Cap-Vert et aux Açores sur le yacht *Princesse Alice II*
- Ils observent les physalies et tentent d'immuniser des animaux contre leur hypotoxine
- Le chien Neptune qui a bien toléré les premières injections de venin est foudroyé après une 3<sup>ème</sup> injection distante de 21 jours
- Ils ont tué celui qu'ils voulaient protéger :

--> *Ana* : contraire *Phulaxos* : protection. Le mot « anaphylaxie » est né.



# Les multiples visages des allergies

## ALLERGIE À EXPRESSION CUTANÉE

- Angio-œdème
- Urticaire
- Eczéma

## ALLERGIE RESPIRATOIRE

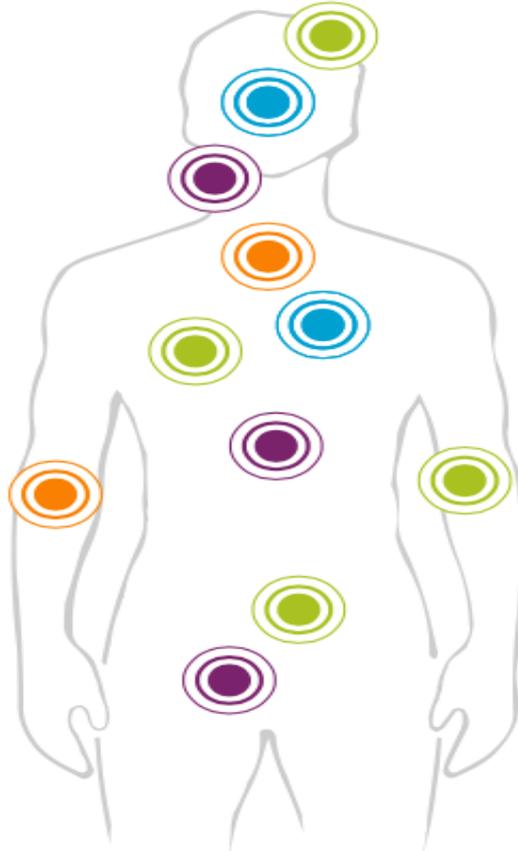
RHINO-CONJONCTIVITE	ASTHME
<ul style="list-style-type: none"><li>• Prurit nasal</li><li>• Rhinorrhée</li><li>• Obstruction nasale</li><li>• Prurit conjonctival</li><li>• Rougeur conjonctivale</li><li>• Larmolement</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Toux</li><li>• Dyspnée</li><li>• Oppression thoracique</li><li>• Sifflement expiratoire</li></ul>

## SYMPTÔMES GÉNÉRAUX

<ul style="list-style-type: none"><li>• Troubles du sommeil secondaire au prurit</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Céphalées</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fatigue</li></ul>
--	---	---

## SYMPTÔMES ASSOCIÉS

- Ronflements
- Réveils nocturnes
- Apnées du sommeil



## ANAPHYLAXIE

- Tachycardie
- Hypotension artérielle
- Malaise
- Perte de connaissance
- Angio-œdème laryngé au moins 2 atteintes d'organes différents :
  - > Symptômes respiratoires (asthme aiguë grave)
  - > Et/ou cutanés
  - > Et/ou digestifs

## SYMPTÔMES GÉNÉRAUX

<ul style="list-style-type: none"><li>• Angoisse</li><li>• Sensation de mort imminente</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cassure de la courbe pondérale chez l'enfant</li><li>• Perte de poids</li></ul>
--	---

## ALLERGIE À EXPRESSION DIGESTIVE

- Syndrome oral :
  - > Prurit bucco-pharyngé
  - > Œdème lèvres, muqueuse oro-pharyngée
- Nausées
- Vomissements
- Douleurs abdominales
- Météorisme
- Bruits abdominaux
- Diarrhée

*Exceptionnel :*

- Dysphagie
- Blocage alimentaire
- Entérococolite

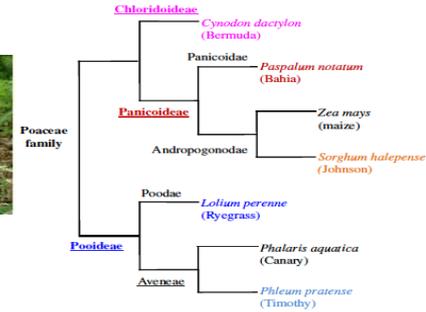
# Les allergènes, principaux responsables

- **Pollens** : graminées, cyprès... 10-20% de la population mondiale
- **Acariens** de la poussière de maison... 15-35% de la population mondiale
- **Aliments** : laits, arachide, œuf, fruits à coque, poissons...
- **Médicaments** : antibiotiques, AINS, anesthésiques...
- **Latex**
- **Venins d'hyménoptères**
- **Cosmétiques**
- **Allergènes professionnels...** naturels ou chimiques

# Les pollens

**Graminées** responsables de 10-30% des allergies IgE-dépendantes

*Pooideae* (*Dactylis*, *Festuca*, *Lolium*, *Poa*, *Avena*, *Phleum*, *Secale*, *Triticum*); *Panicoideae* (*Paspalum*, *Sorghum*) et *Chloridoideae* (*Cynodon*)



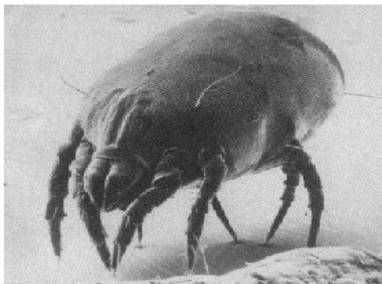
**Arbres** cyprès, olivier, bouleau, platane....



**Herbacées** ambroisie, armoise, pariétaire, salsola, plantain



# Les acariens, moisissures et animaux



**Acariens** responsables de >50% des allergies IgE-dépendantes dans le monde

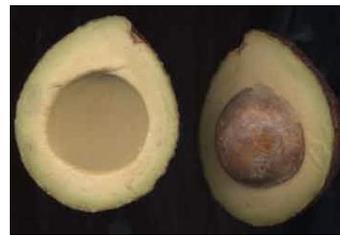


**Moisissures** *Alternaria, Aspergillus, Penicillium, Cladosporium...* 5-30% des allergiques IgE-dépendants y sont sensibilisés, rarement isolément



**Animaux (chat, chien...)** 10-50% des allergiques IgE-dépendants y sont sensibilisés

# Aliments, cosmétiques, venins, médic.



# Prévalence des allergies respiratoires



1. Valovirta E *et al.* EFA Book on respiratory allergies 2012

2. Brozek JL *et al.* *Allergy* 2010

3. WHO Asthma fact sheet no. 307: 2011

4. GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2015

5. Bauchau V *et al.* *Eur Respir J* 2004

# Epidémie des maladies allergiques

## ❖ Dans le monde :

**En 2050,**

la moitié de la population mondiale sera affectée  
par au moins une pathologie allergique  
(il y a 50 ans en France, c'était 2 à 3 % de la population)



- 4 milliards d'individus concernés en 2050
- Besoin mondial de santé publique +++
- 4<sup>ème</sup> rang des maladies chroniques selon l'OMS, concernant en premier chef, les maladies respiratoires +++

## ❖ En France :



**1 personne sur 3**

atteinte de rhinite allergique<sup>2</sup> est susceptible  
de développer un asthme<sup>3</sup> dans les 10 ans

**4 millions**  
de personnes sont asthmatiques<sup>4</sup>



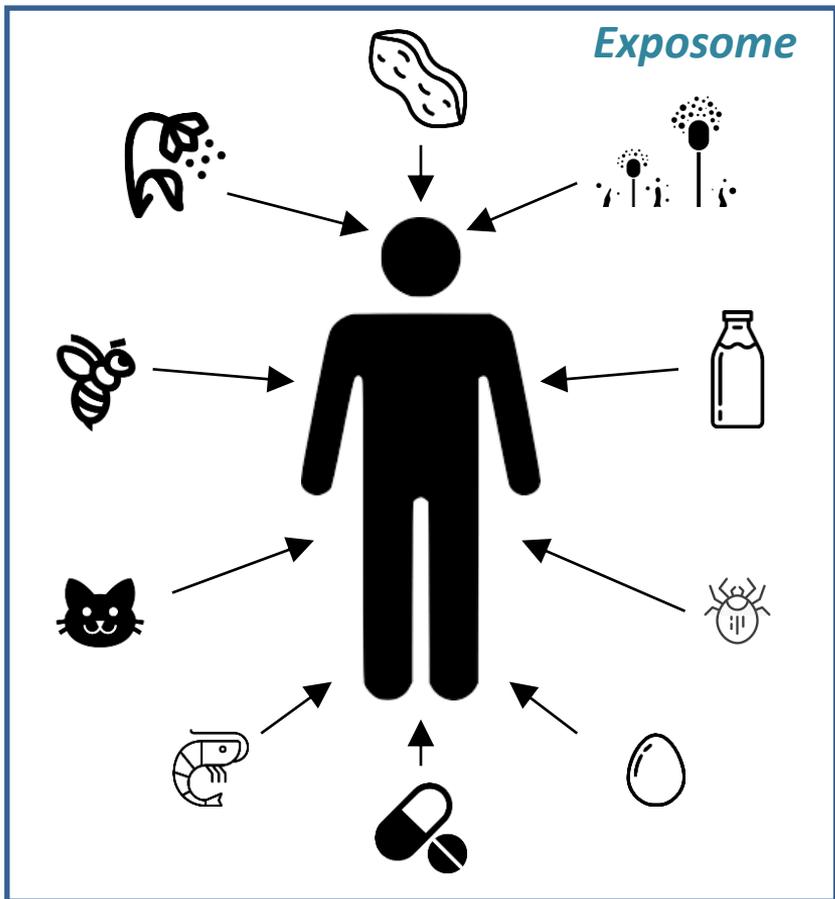
## Le Monde

COMPRENDRE EN 3 MINUTES • SANTÉ-ENVIRONNEMENT

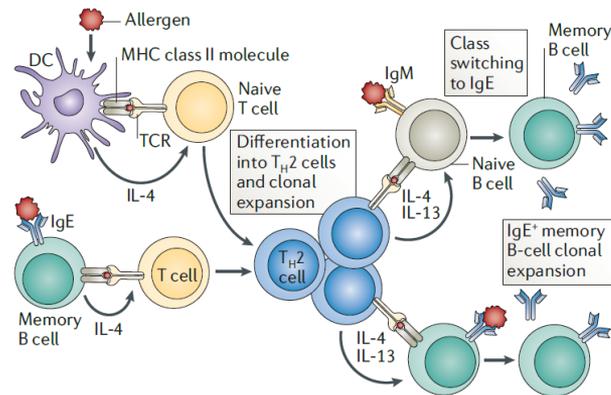
Pourquoi sommes-nous de plus en plus allergiques aux pollens ? Comprendre en trois minutes

● VIDÉO | Presque toute la France a atteint le seuil maximal de risque d'allergie aux pollens le

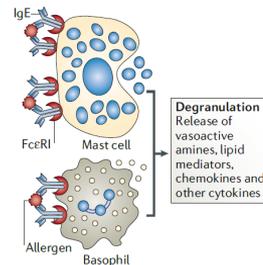
# Maladies du système immunitaire



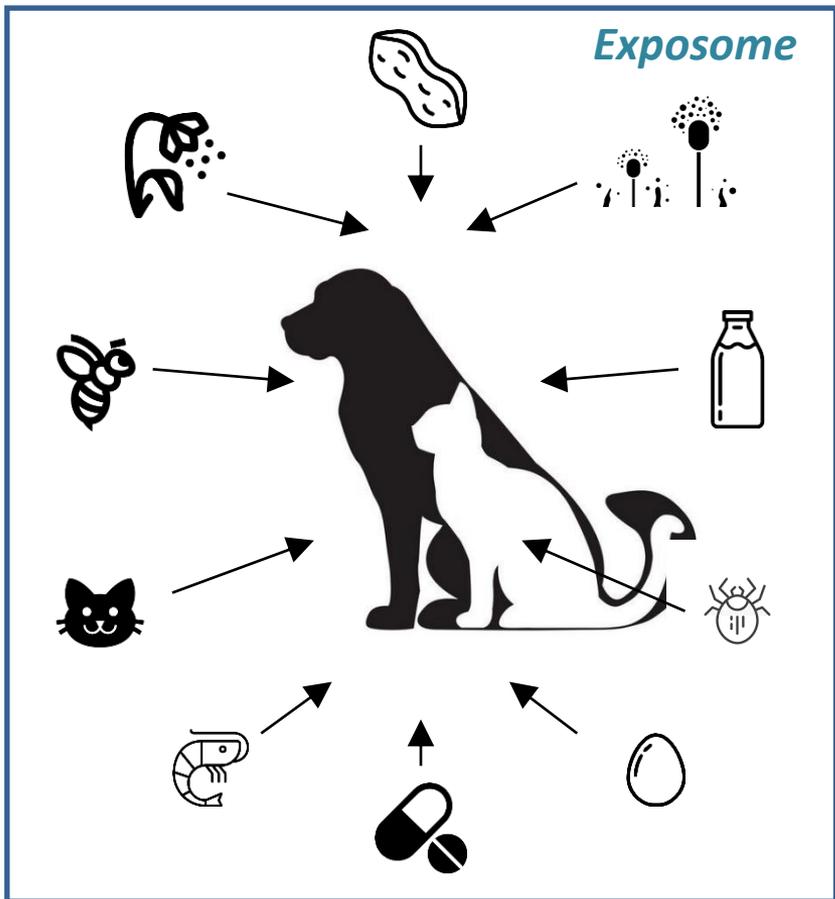
**Sensibilisation** Expositions → Inflammation / rupture de la barrière épithéliale → production d'IgE



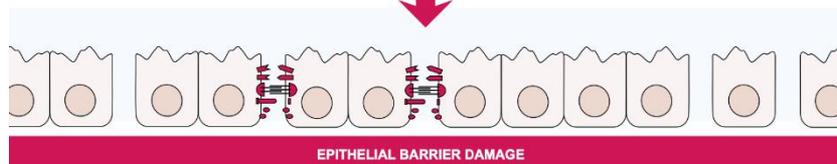
**Réaction** Nouvelle exposition → médiateurs (histamine...) → symptômes



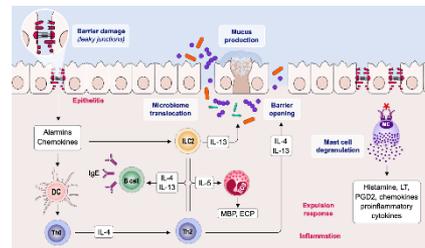
# Vrai pour nos animaux domestiques



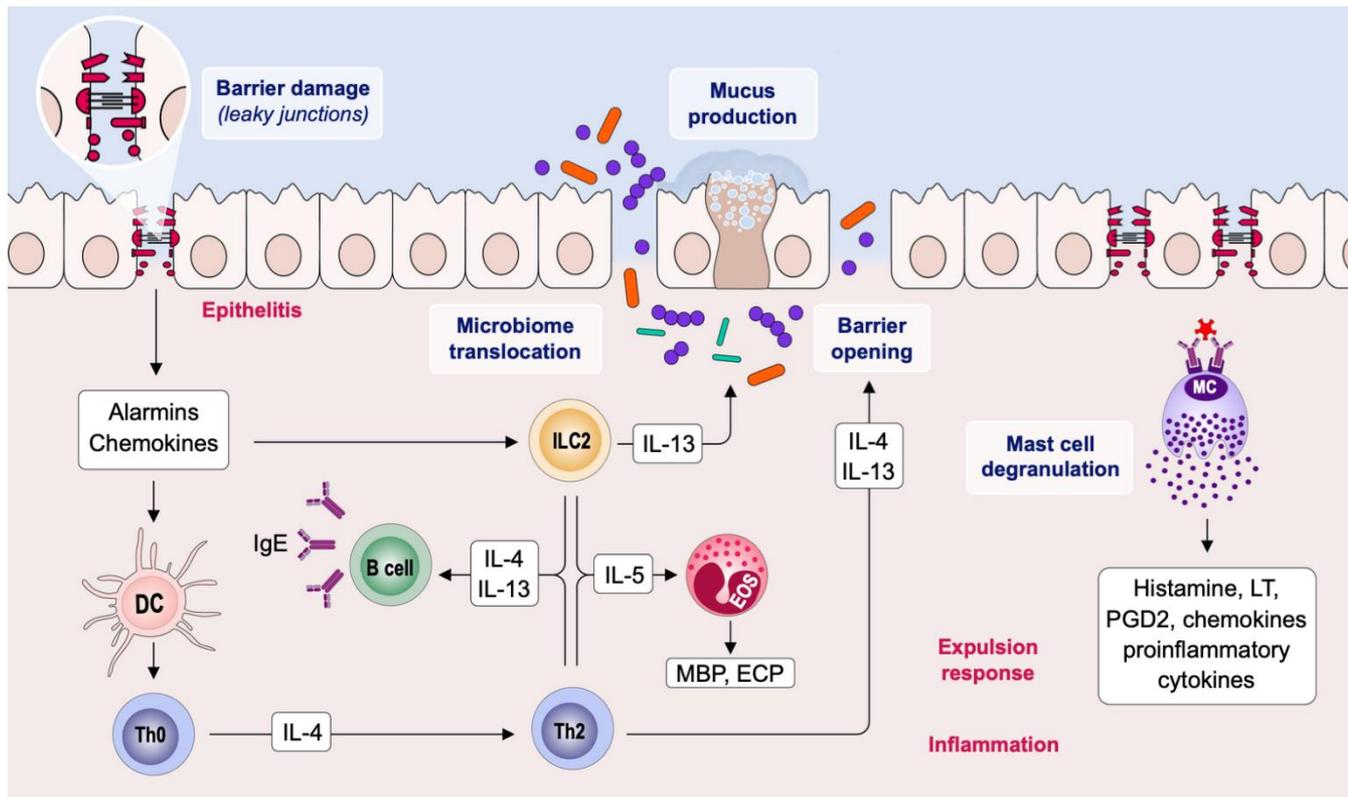
**Sensibilisation - Réaction** Expositions →  
Inflammation, épithélite → allergies



**Rupture de la barrière épithéliale**



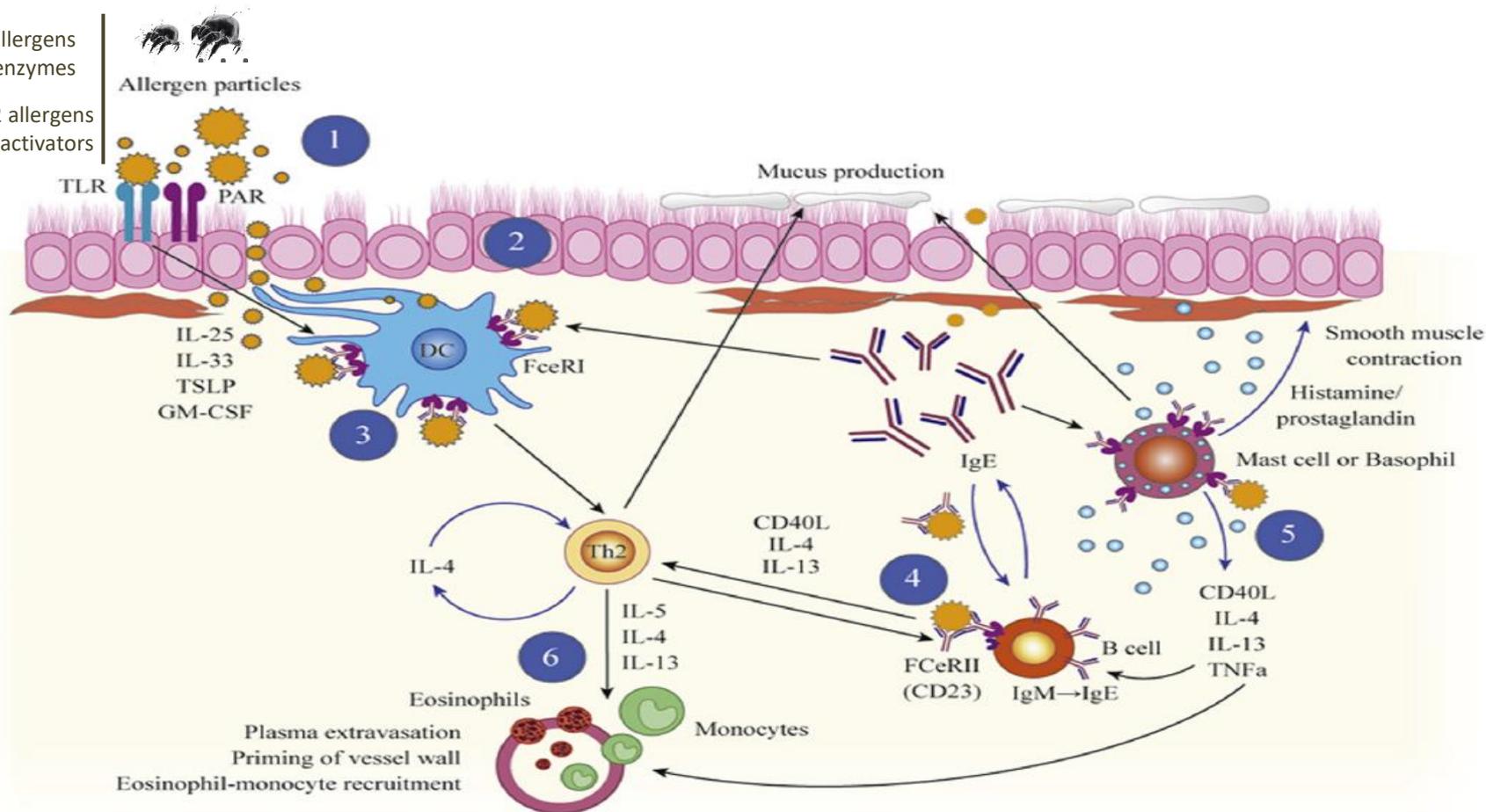
# Allergies, une maladie des épithéliums



# Mécanismes de l'allergie aux acariens

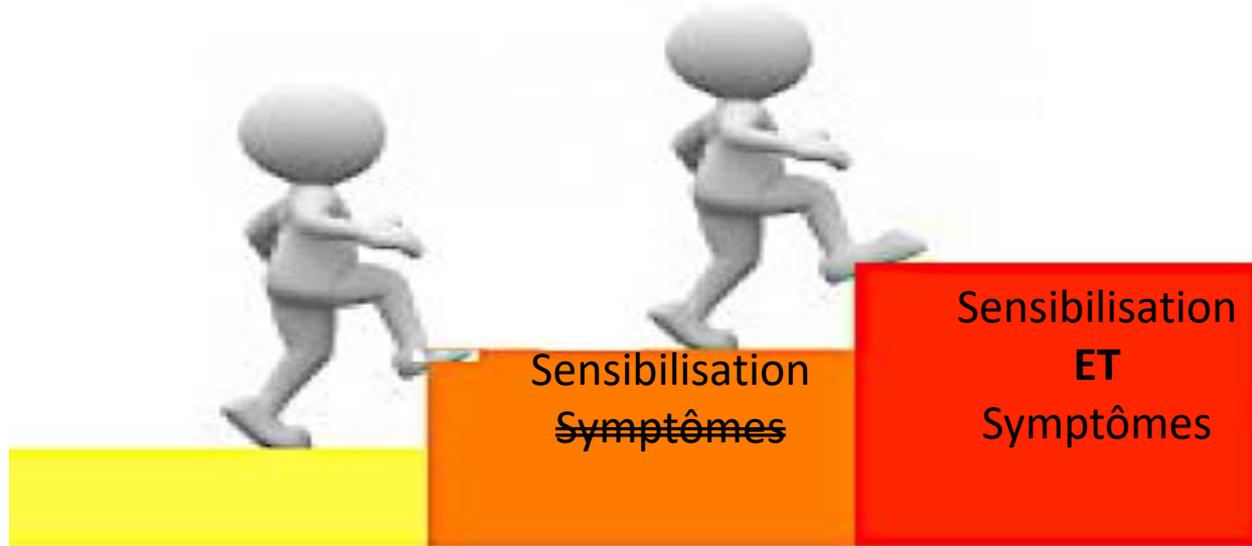
Group 1 allergens  
(Der p 1) --> enzymes

Group 2 allergens  
(Der p 2) --> activators



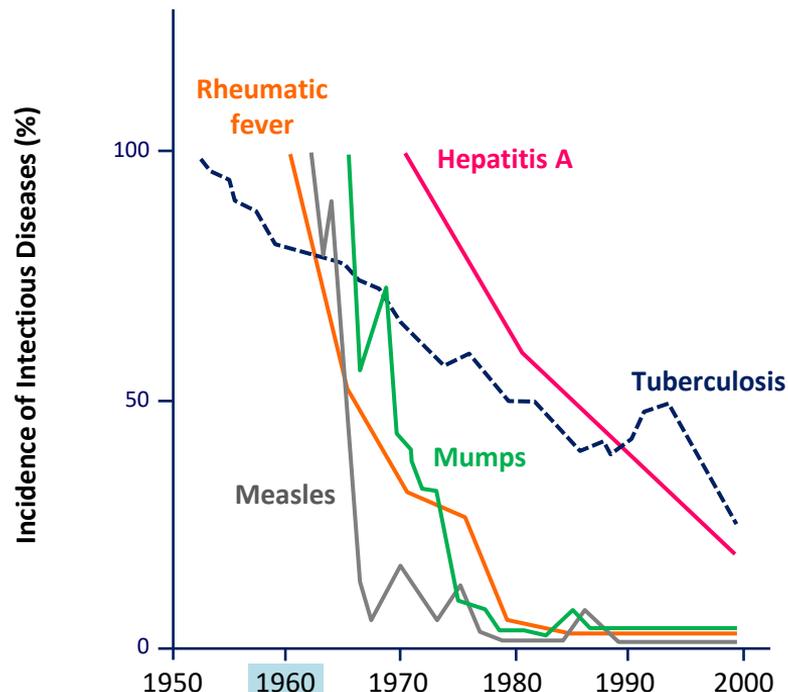
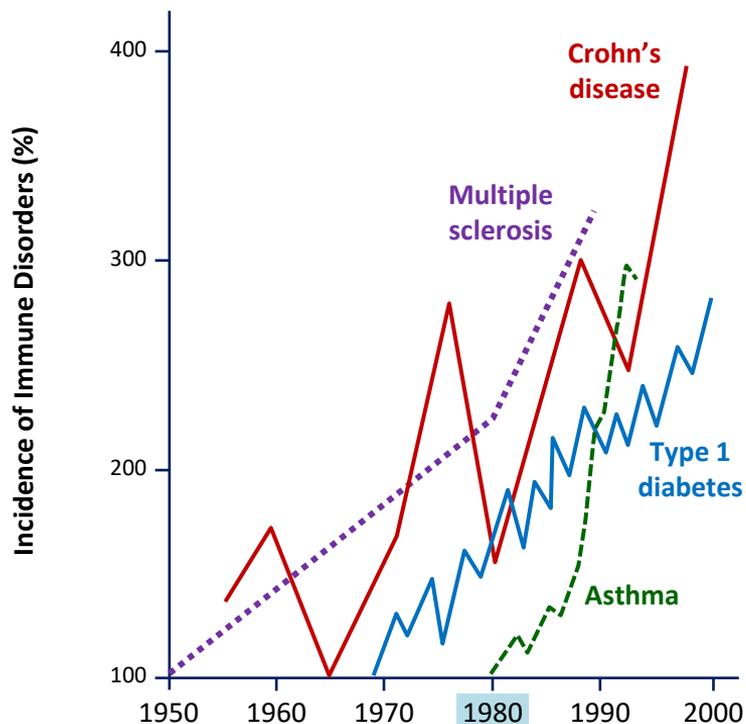
# IgE et recherche épidémiologique

- **Comment et pourquoi** devient-on allergique ?  
→ *comparer et suivre les populations (depuis la naissance)*



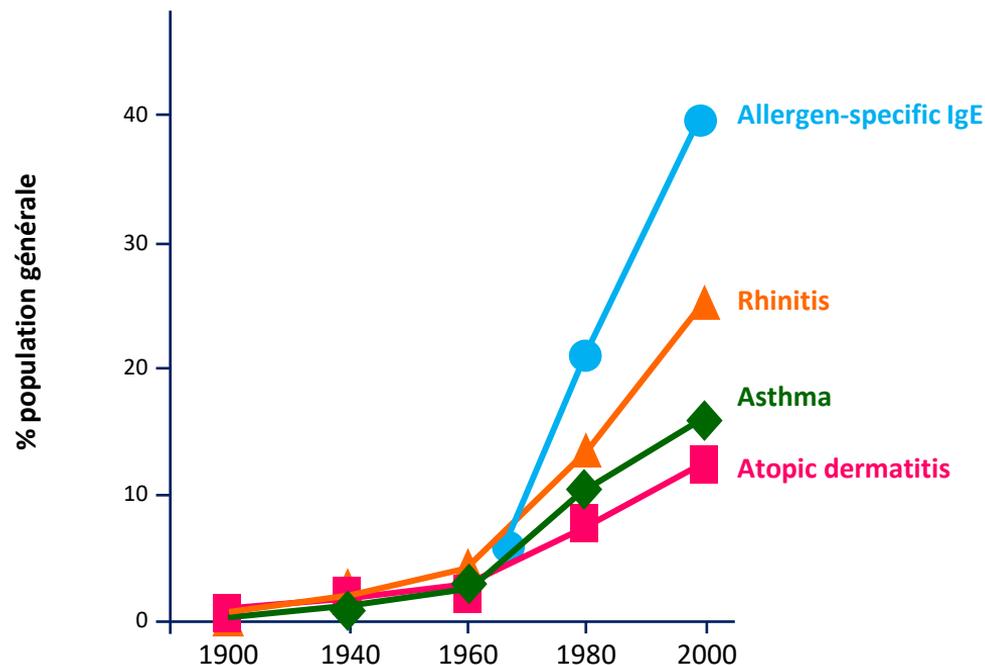
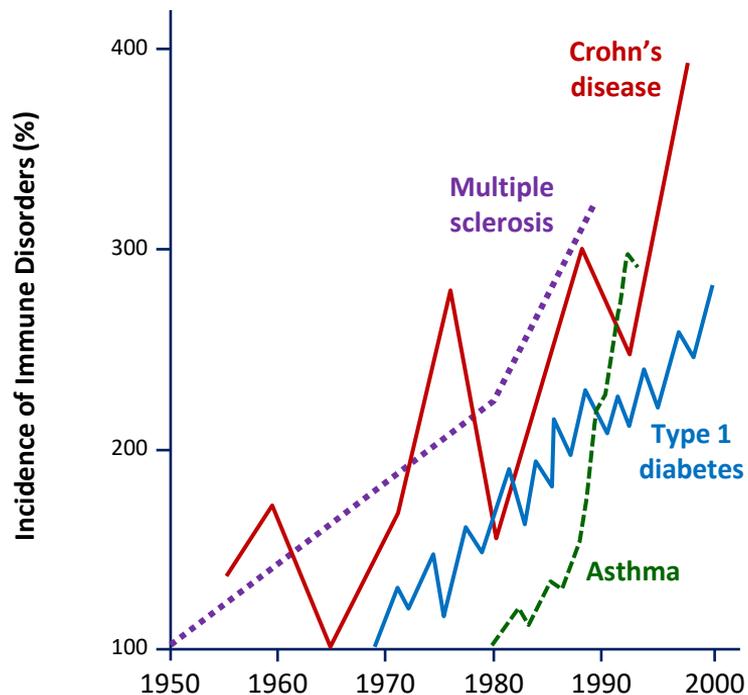
# Epidémie des allergies

Augmentation rapide des maladies immunologiques, auto-immunes, auto-inflammatoires depuis la mise en place des mesures modernes d'hygiène dans nos sociétés occidentales

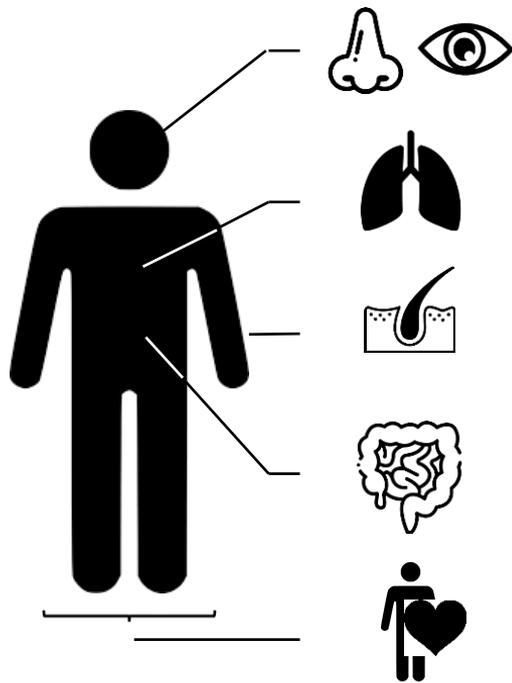


# Epidémie des allergies

Augmentation rapide des maladies immunologiques... et particulièrement des allergies !



# Prévalence mondiale des allergies



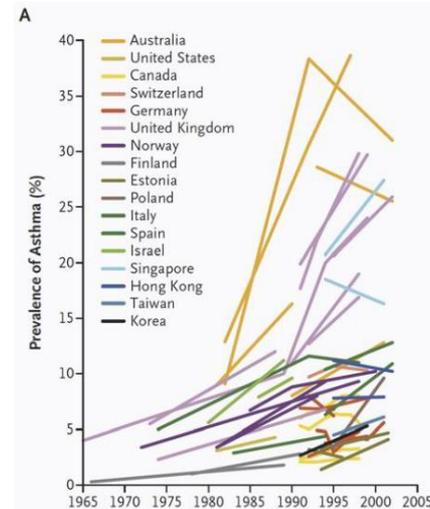
Rhino-conjonctivite 15 – 20 %

Asthme 7 – 10 %

Dermatite 15 – 20 %

Allergie alimentaire 2 – 5 %

Anaphylaxie 0,05 – 2 %



- 4<sup>e</sup> maladie chronique (OMS)
- Prévalence en augmentation
- **Sévérité variable**
- **Coût +++**

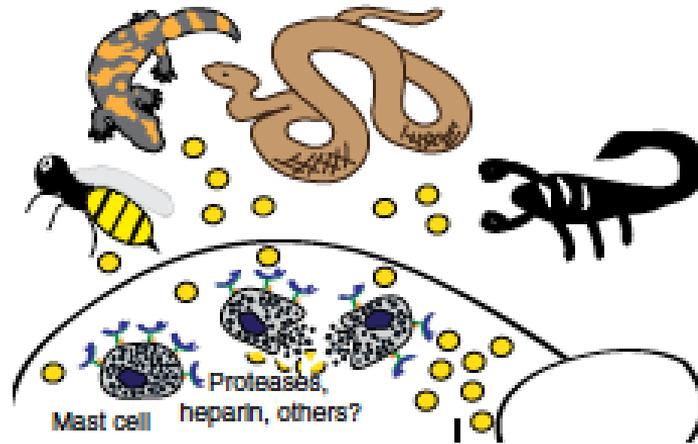
dépenses de santé

↓ productivité

↓ qualité de vie

# IgE et recherche épidémiologique

- Comment et pourquoi devient-on allergique ?
- Elaborer des **hypothèses** sur l'atopie galopante :
  - ✓ Moindre usage de la lutte contre les macroparasites, les venins ?

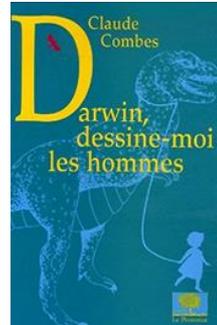


# IgE et recherche épidémiologique

- Comment et pourquoi devient-on allergique ?
- Elaborer des **hypothèses** sur l'atopie galopante :
  - ✓ Moindre utilité de la lutte contre les macroparasites, les venins ?
  - ✓ IgE, avantage sélectif ?

*"Les êtres vivants ne semblent vivre que pour se reproduire, transmettre leurs gènes » selon Claude Combes*

*L'allergie IgE-dépendante augmenterait-elle la fertilité ?*



# IgE et recherche épidémiologique

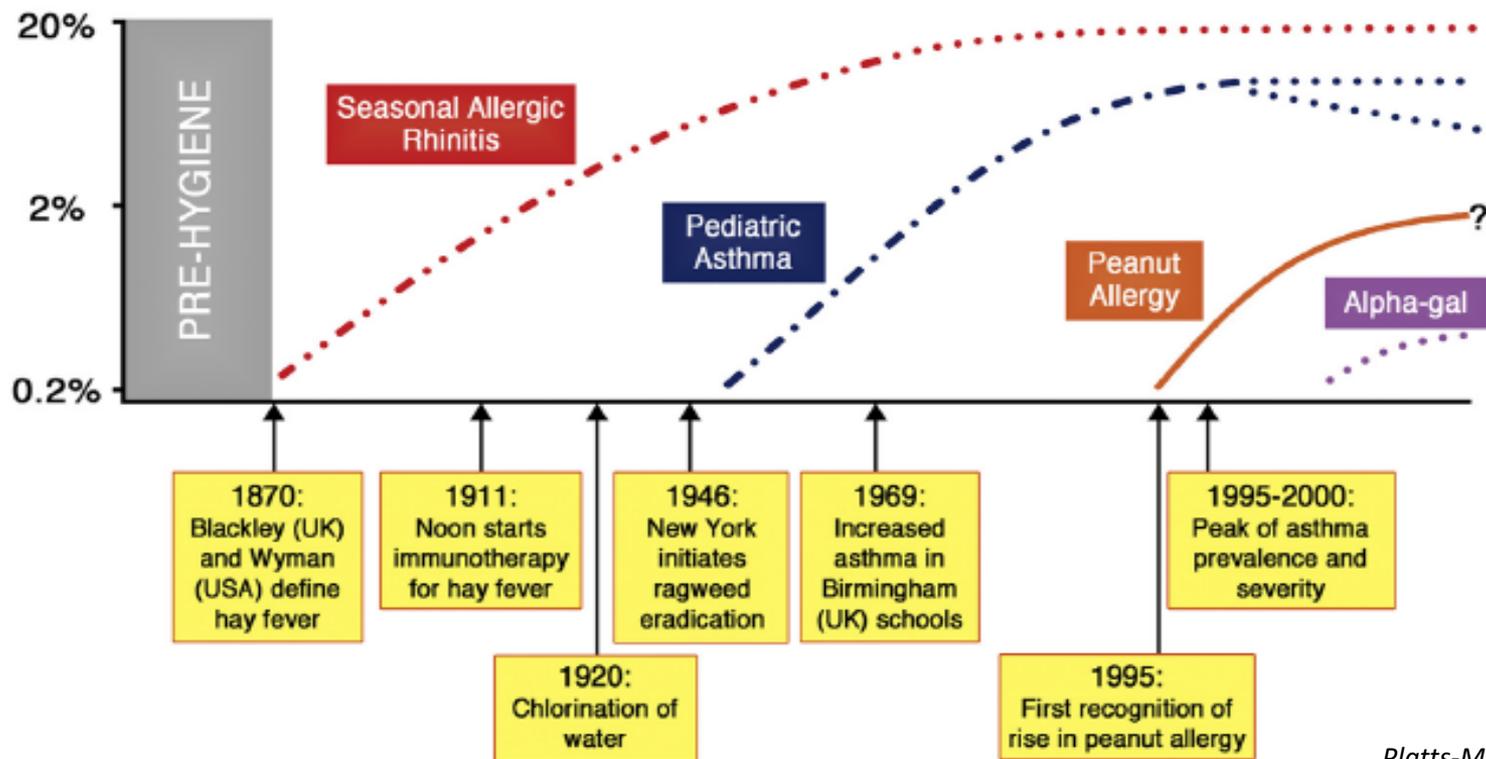
- Comment et pourquoi devient-on allergique ?
- **Elaborer des hypothèses** sur l'atopie galopante :
  - ✓ Moindre usage de la lutte contre les macroparasites, les venins ?
  - ✓ IgE, avantage sélectif ?
  - ✓ IgE, marqueurs du déclin ou de l'adaptation de l'espèce humaine face à un environnement changeant ?

# IgE et recherche épidémiologique

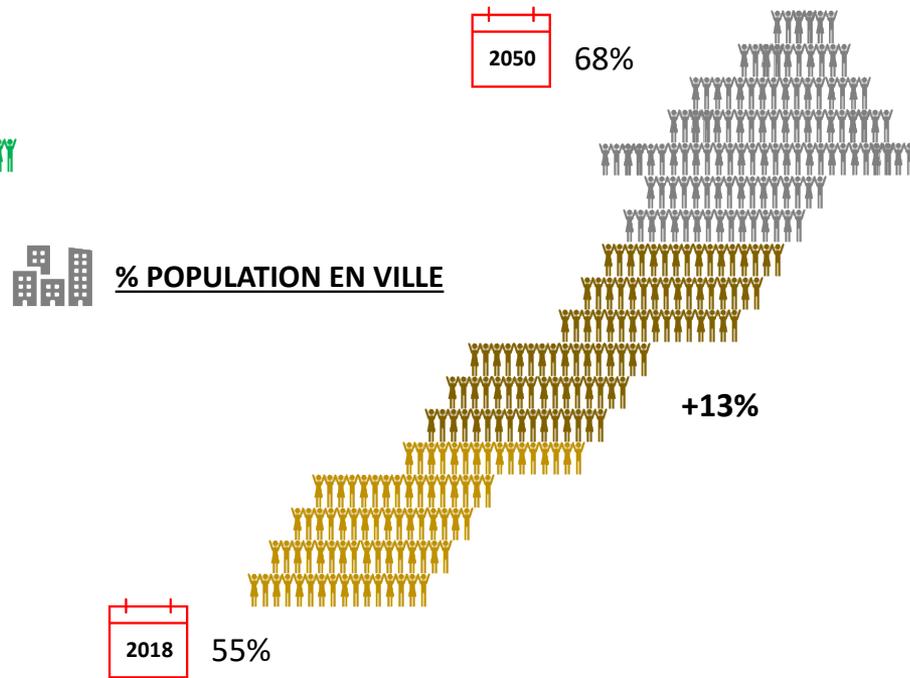
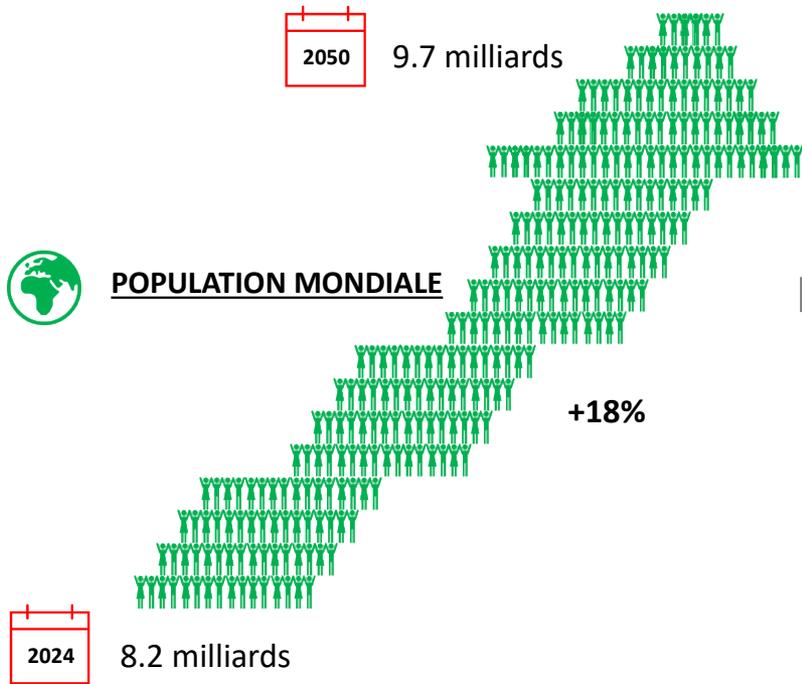
- Comment et pourquoi devient-on allergique ?  
→ *comparer et suivre les populations (depuis la naissance)*
- **Elaborer des hypothèses** sur l'atopie galopante :
  - ✓ Moindre usage de la lutte contre les macroparasites, les venins ?
  - ✓ IgE, avantage sélectif ?
  - ✓ IgE, marqueurs du déclin ou de l'adaptation de l'espèce humaine face à un environnement changeant ?
  - Interactions gènes – environnement moderne

# Changements séquentiels de mode de vie

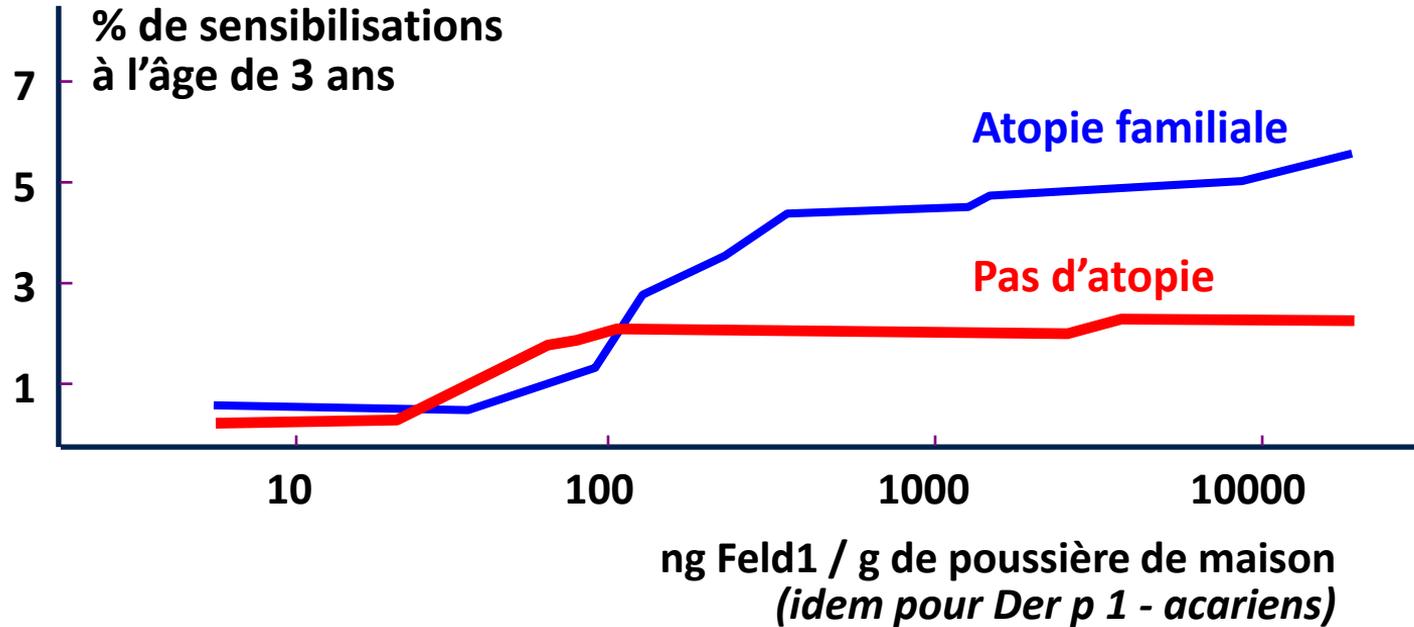
« ...ont entraîné une augmentation des différentes formes de maladies allergiques »



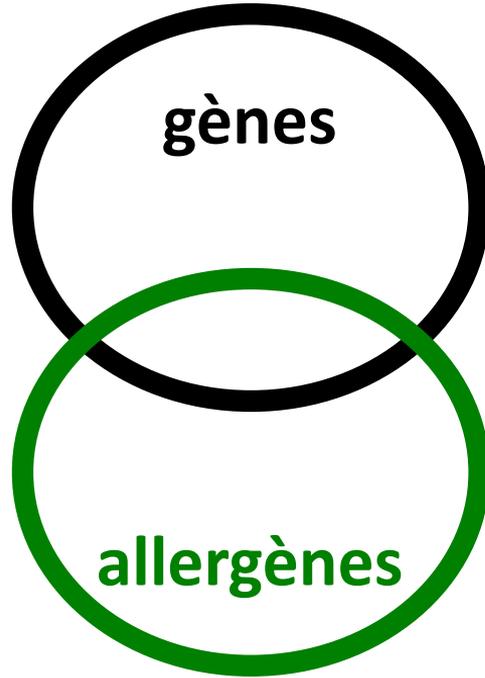
# Vivre dans les villes, plus nombreux



# Hérédité et exposition allergénique

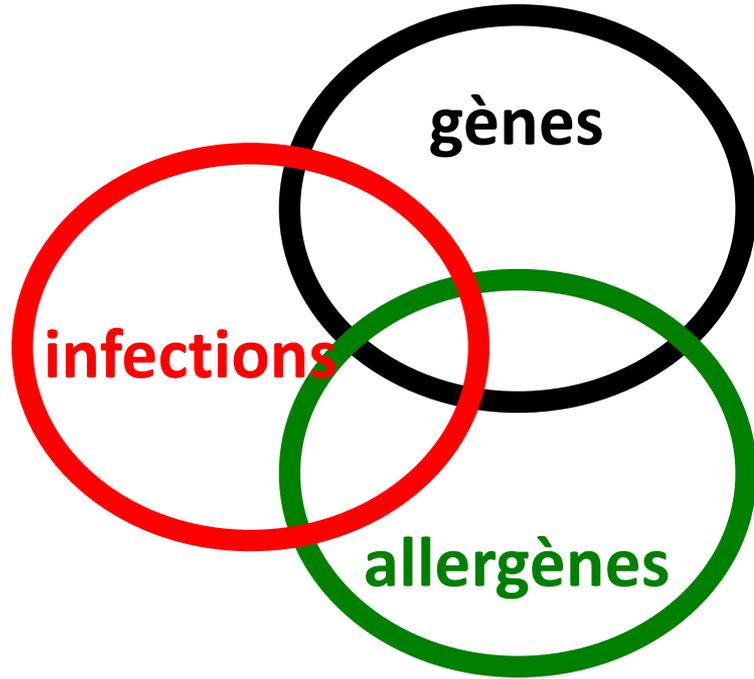


# Interactions gènes + allergènes



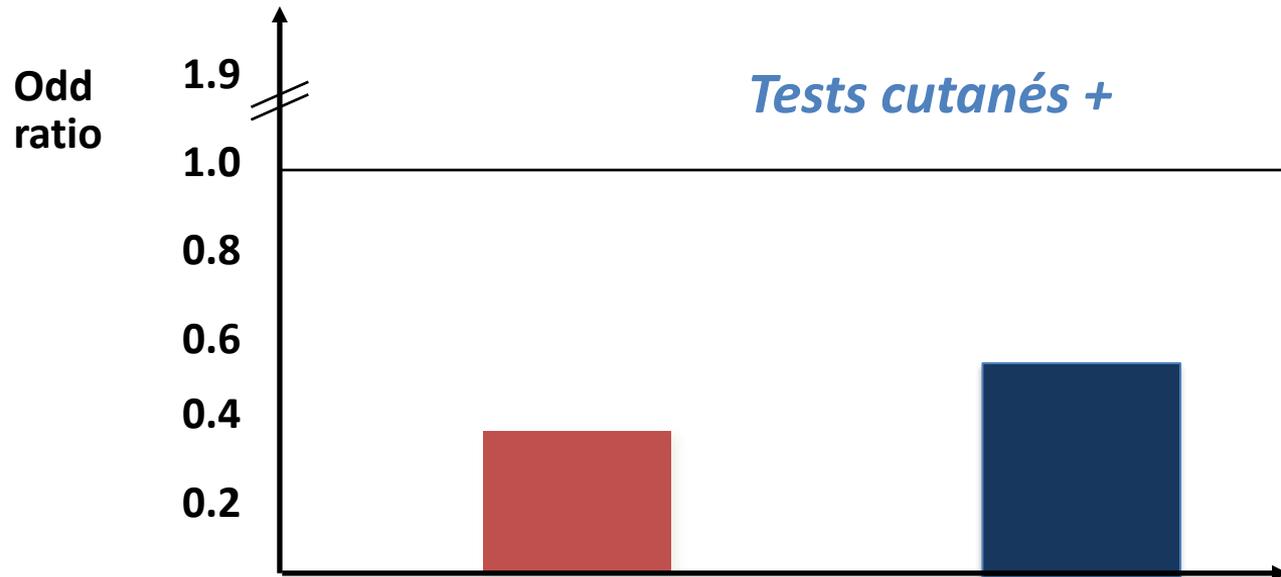
**allergies  
asthme**

# Gènes + allergènes + infections



**allergies  
asthme**

# Corrélation inverse atopie\* / rougeole\*\*



**Rougeole**  
17/177 (12,8%) vs  
33/129 (25,6%) vaccinés

**Cochon  
dans la  
maison**



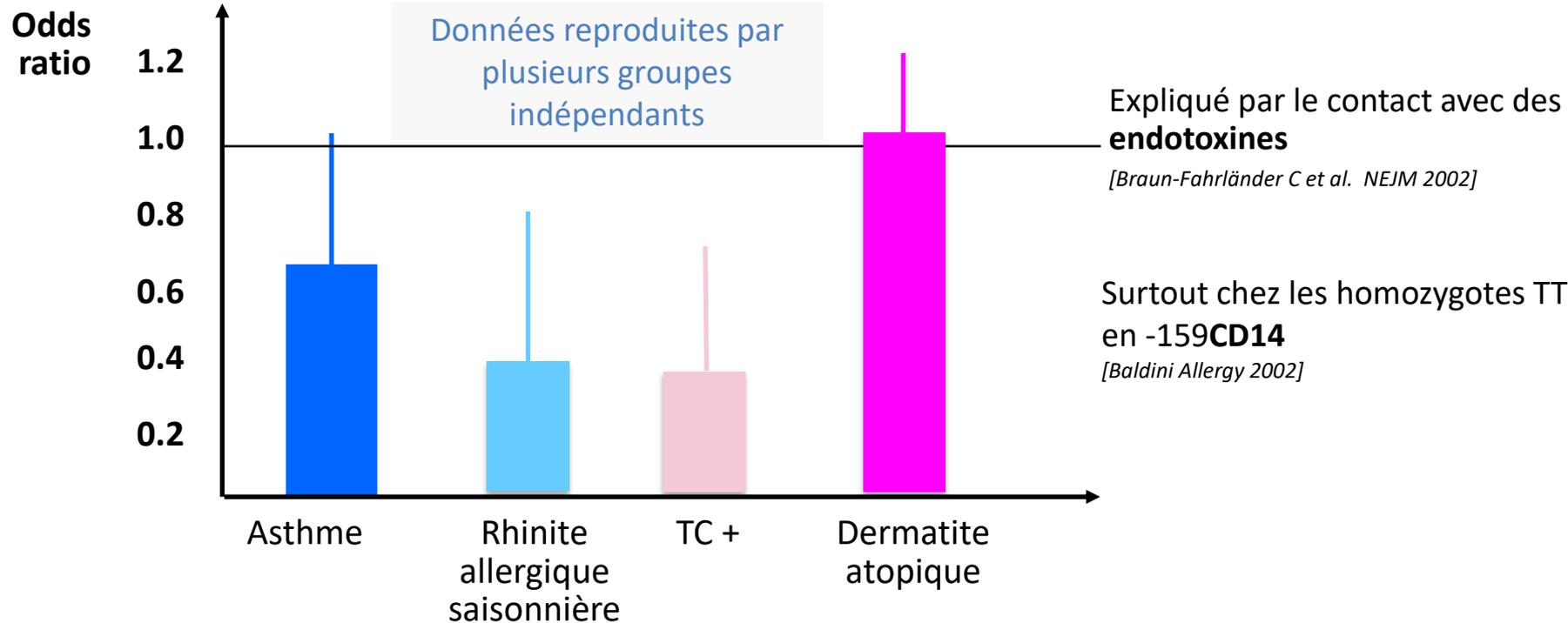
Guinée Bissau  
\*  $\geq 1$  TC positifs

\*\* survivants à 14-16 ans d'une épidémie

# Rôle protecteur de l'enfance à la ferme

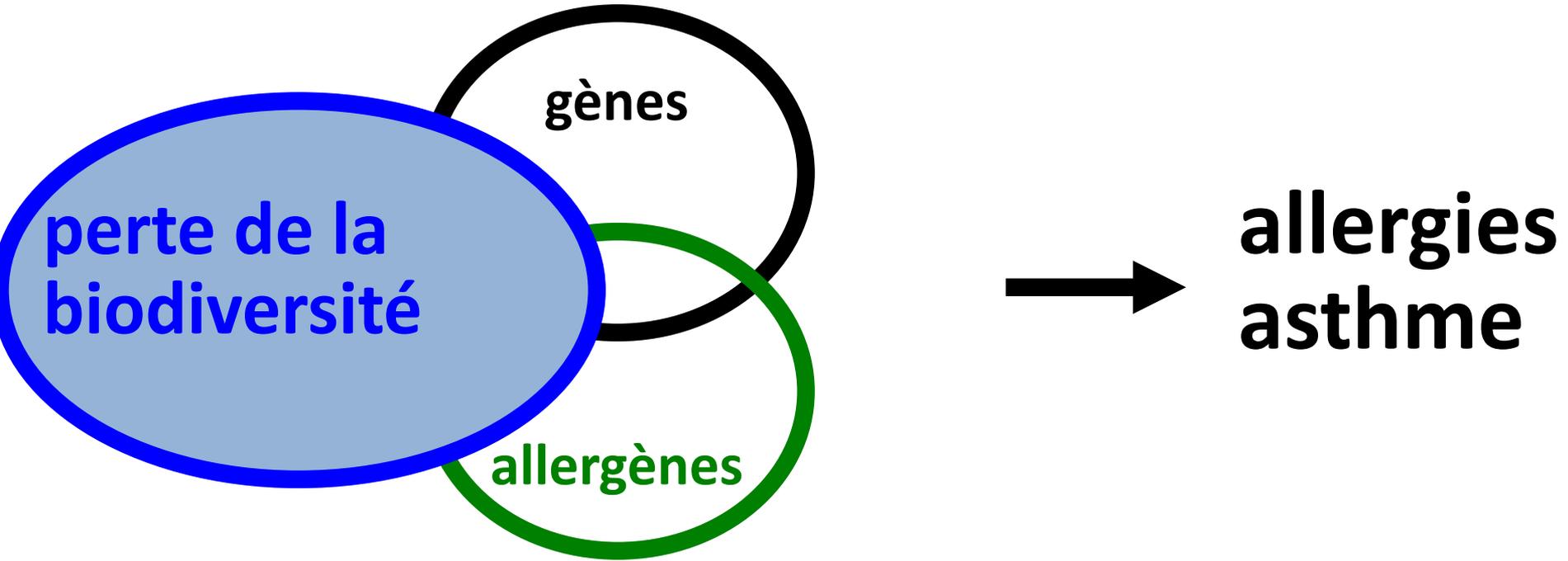


# Rôle protecteur de l'enfance à la ferme



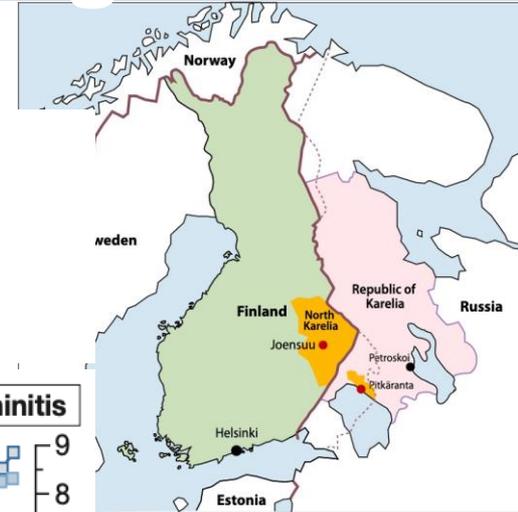
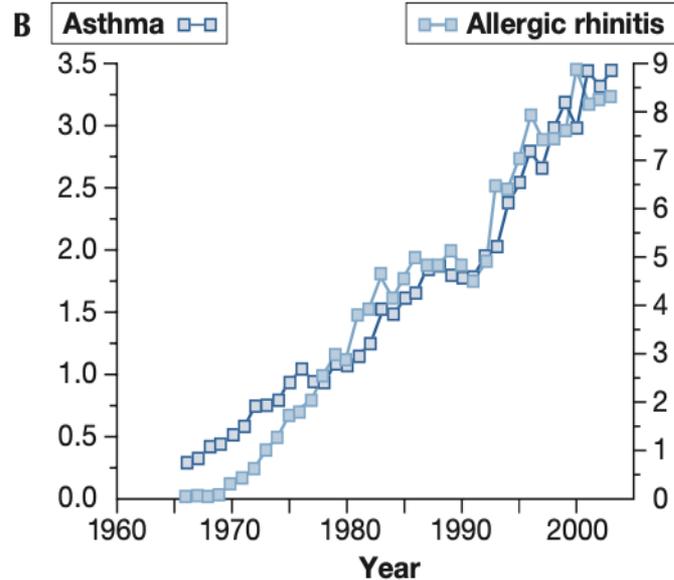
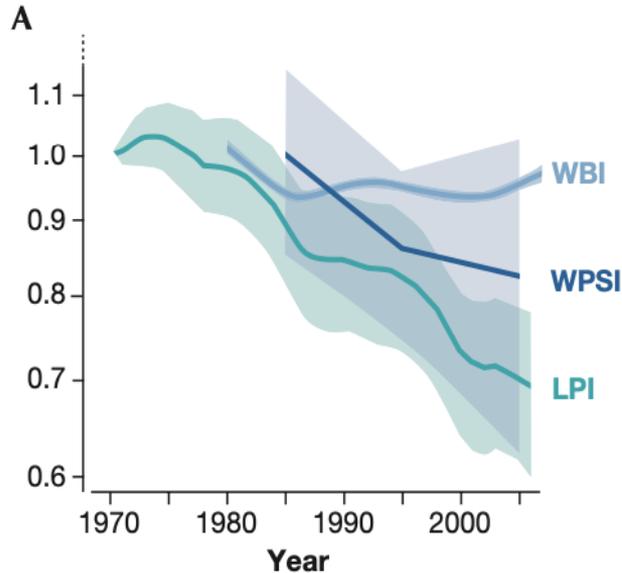
SCARPOL, 307 enfants (9-15 ans) suisses exposés

# Atopie : perte de la biodiversité ?



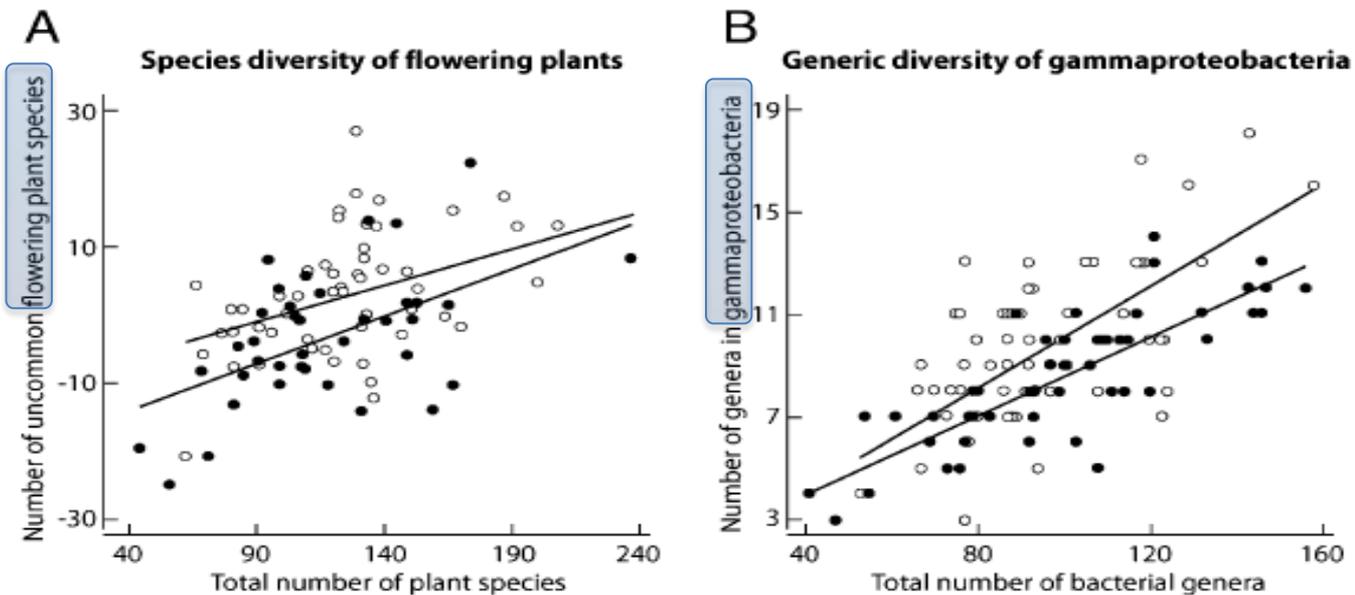
# Biodiversité et allergies

Hunt for the origin of allergy – comparing the Finnish and Russian Karelia



von Hertzen L et al. EMBO reports 2011  
Haahela T et al. Clin Exp Allergy 2017

# Biodiversité et allergies

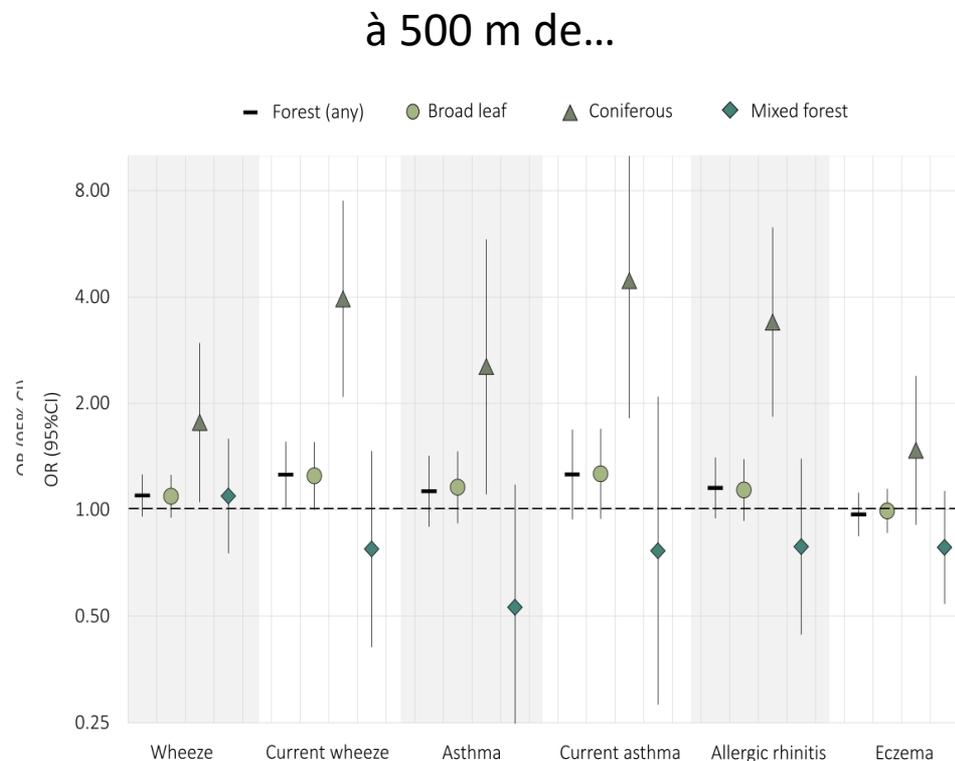


*sujets atopiques (ronds pleins) – sujets non atopiques (ronds ouverts)*

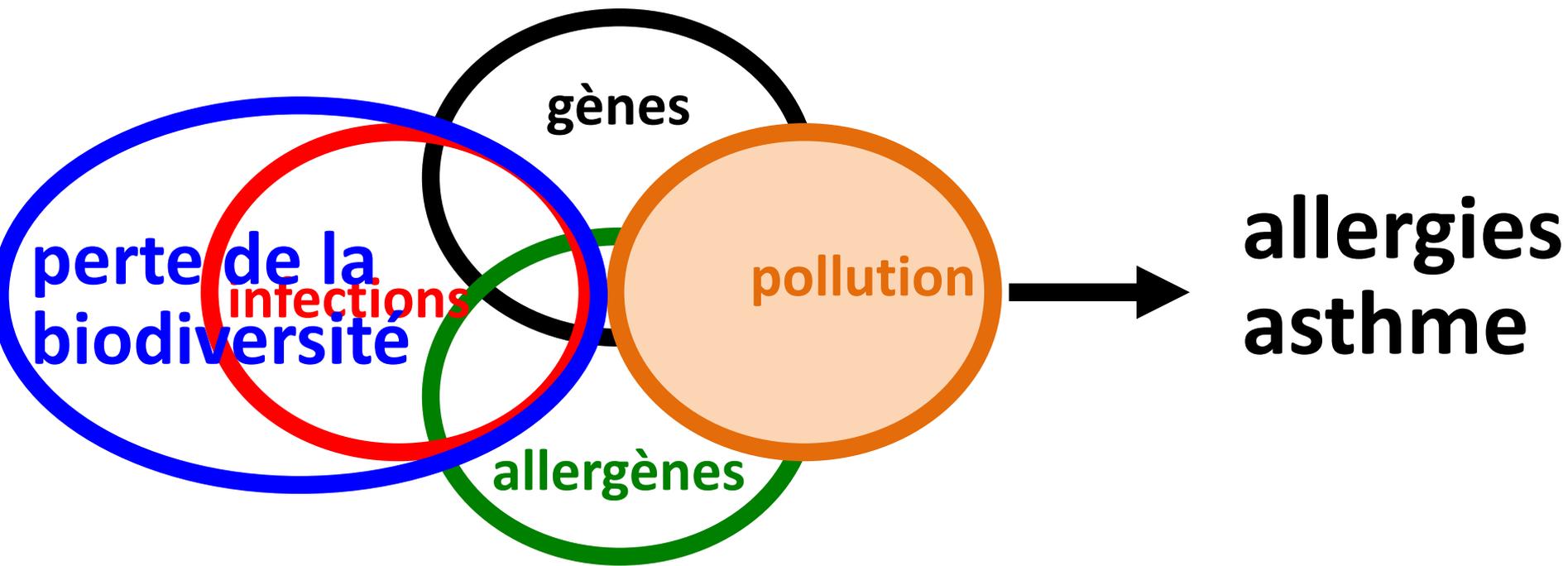
**Biodiversité environnementale** (mesurée 3 km autour), **biodiversité du microbiote cutané** et atopie sur un échantillon pris au hasard de 118 adolescents (14-18 ans) de Carélie vivant 150 km les uns des autres (Finlande de l'Est et Russie de l'Ouest)

# Biodiversité environnementale et allergies

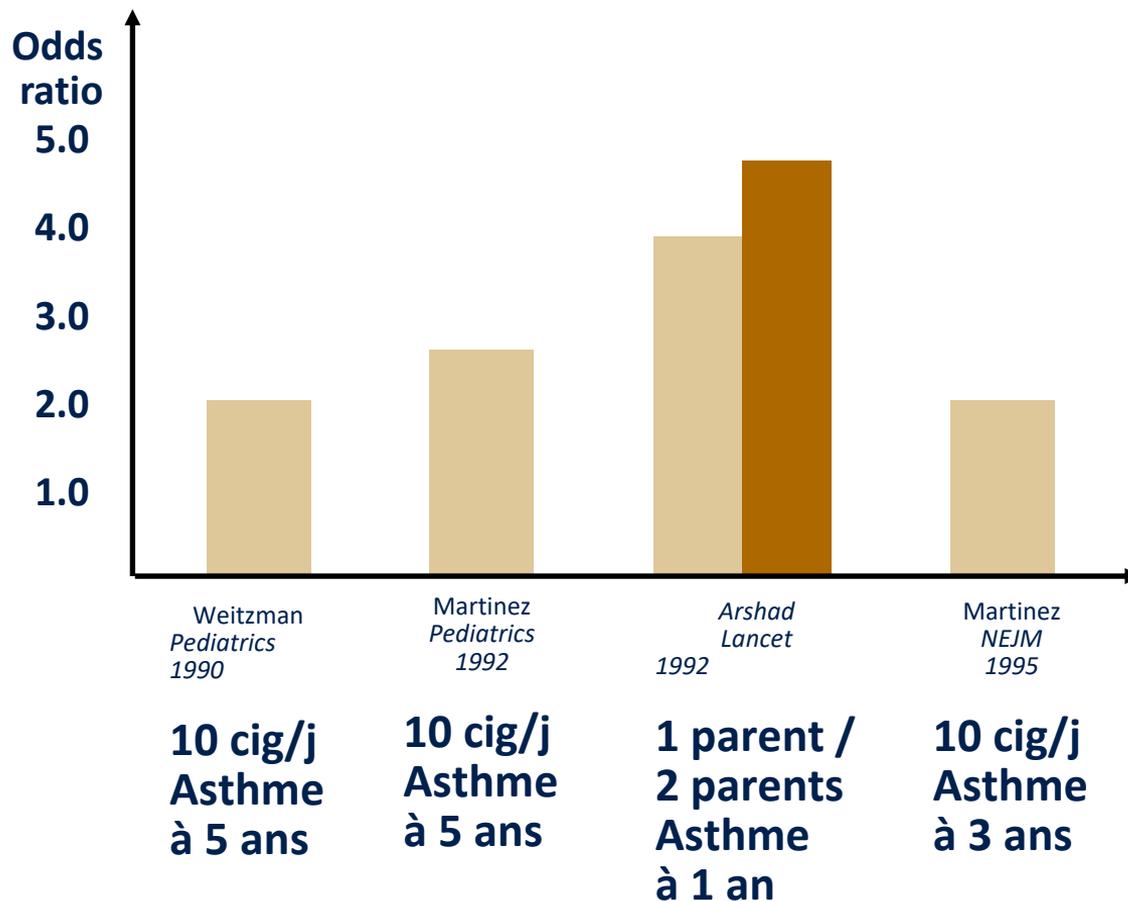
- Projet FP7 HEALS de 8063 enfants âgés de 3-14 ans issus de 9 cohortes européennes
- Couverture des sols environnants codée dans un rayon de 100 à 1000 m selon la classification CORINE en zones vertes, grises, bleues, espaces agricoles et forestiers
- Analyse par régression logistique, clusters pour les paires de jumeaux (*cluster robust standard errors*) et méta-analyses



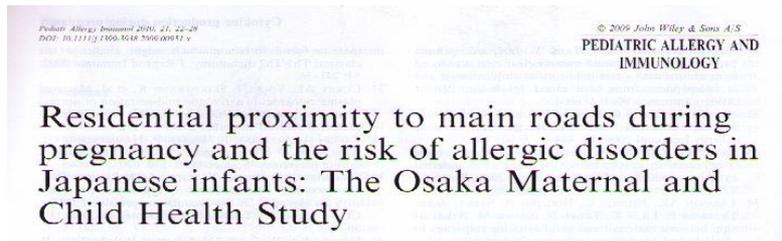
# Gènes + allergènes + infections + pollution



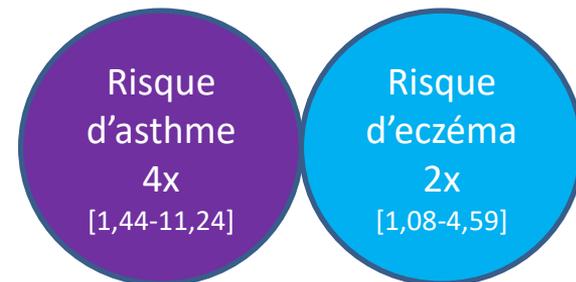
# Tabagisme passif et risque d'asthme



# Pollution automobile et risque allergique



- Cohorte OMCHS, Osaka, Japon
- 756 enfants suivis de la naissance à 2 ans
- 22,1% asthmes et 18,7% eczémas atopiques
- Vivre à < 50 m vs. > 200 m de la route principale



# Pollution automobile et risque allergique

## Traffic-related Air Pollution and the Development of Asthma and Allergies during the First 8 Years of Life

Ulrike Gehring<sup>1</sup>, Alet H. Wijga<sup>2</sup>, Michael Brauer<sup>3</sup>, Paul Fischer<sup>4</sup>, Johan C. de Jongste<sup>5</sup>, Marjan Kerkhof<sup>6</sup>, Marieke Oldenwening<sup>1</sup>, Henriette A. Smit<sup>2,7</sup>, and Bert Brunekreef<sup>1,7</sup>

Am J Respir Crit Care Med Vol 181. pp 596-603, 2010



- Cohorte hollandaise PIAMA
- 3863 enfants suivis de la naissance à 8 ans
- 6,1% d'incidence de l'asthme à 1 an puis 1,4-2,4% / an
- Évaluation du risque d'asthme à 8 ans
- ... en cas de fort taux de PM<sub>2,5</sub> et de NO<sub>2</sub>

Risque  
d'asthme  
1,28x  
[1,10-1,49]

# Exemple des produits d'entretien

- Risque d'asthme x1,5-2 dans les professions du nettoyage / ménage

Extracted from Statistical Tables published by AISE  
(Association Internationale de la Savonnerie, de la  
Detergence et des Produits d'Entretien) Brussels.

Per capita consumption (kg) of soaps and detergents

	1969	1977	1988	1994
Toilet soap	0.806	0.859	0.702	0.630
Hard surface cleaners	0.730	1.794	2.977	2.060
Scourers	1.029	0.942	0.668	0.490
Hard soap	1.188	0.746	0.445	0.370
Dishwashing detergents	1.183	2.272	3.794	3.120
Fabric washing detergents	6.957	7.951	8.376	8.890
Others (by difference)	1.807	3.496	5.756	3.040
Total soaps and detergents*	13.700	18.060	22.718	18.600

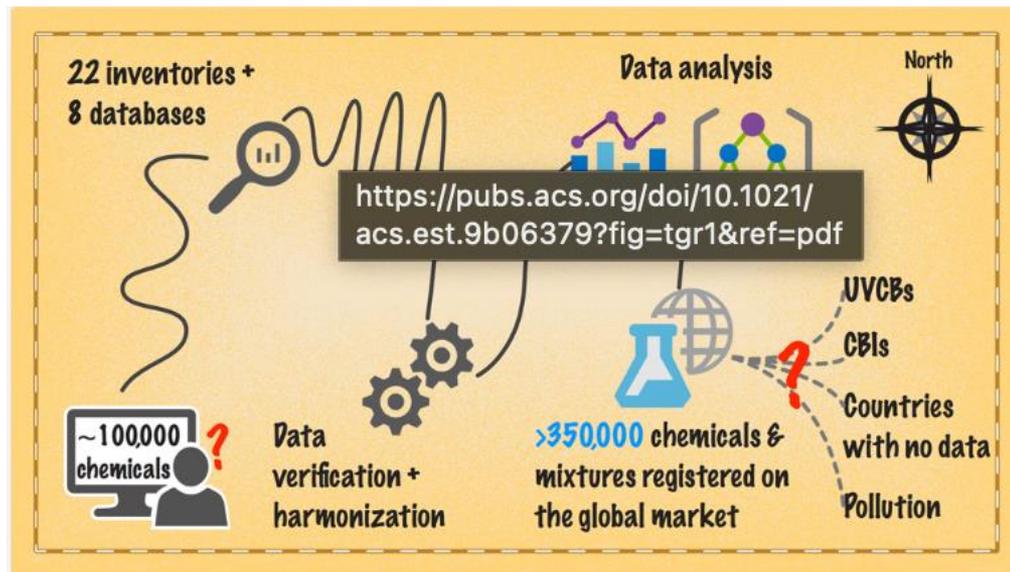
*Siracusa et al. Allergy 2013*

*Bloomsfield et al. CEA 2016*

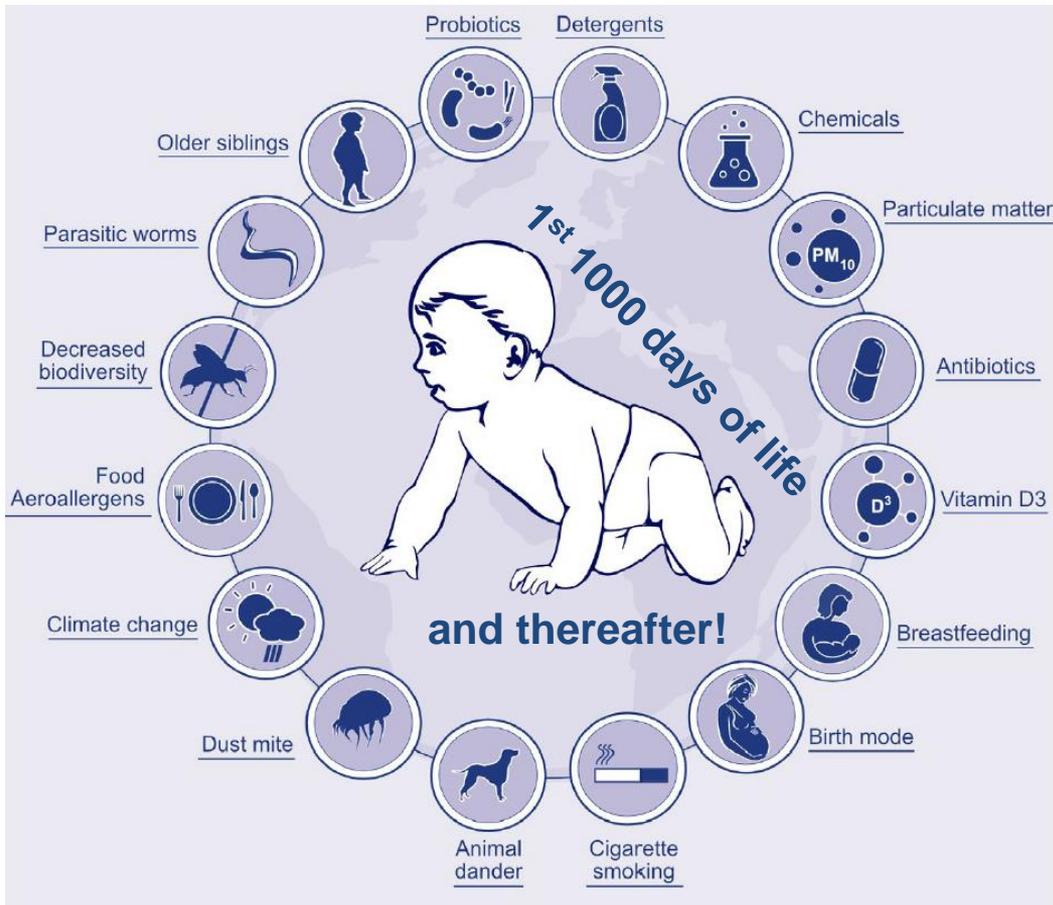
*Wills-Karpt et al. Nature Immunol 2001*

# Exemple d'autres produits chimiques

- **350 000 nouvelles substances** introduites depuis les années 60
- dont **50 000 inconnues** du public car protégées par le secret industriel
- dont les analyses toxiques de celles connues sont limitées pour la plupart
- avec plus de 70 000 dont la toxicité n'a même jamais été étudiée
- et aucune analyse des effets cocktail, bien sûr !



# Déterminants de la santé respiratoire

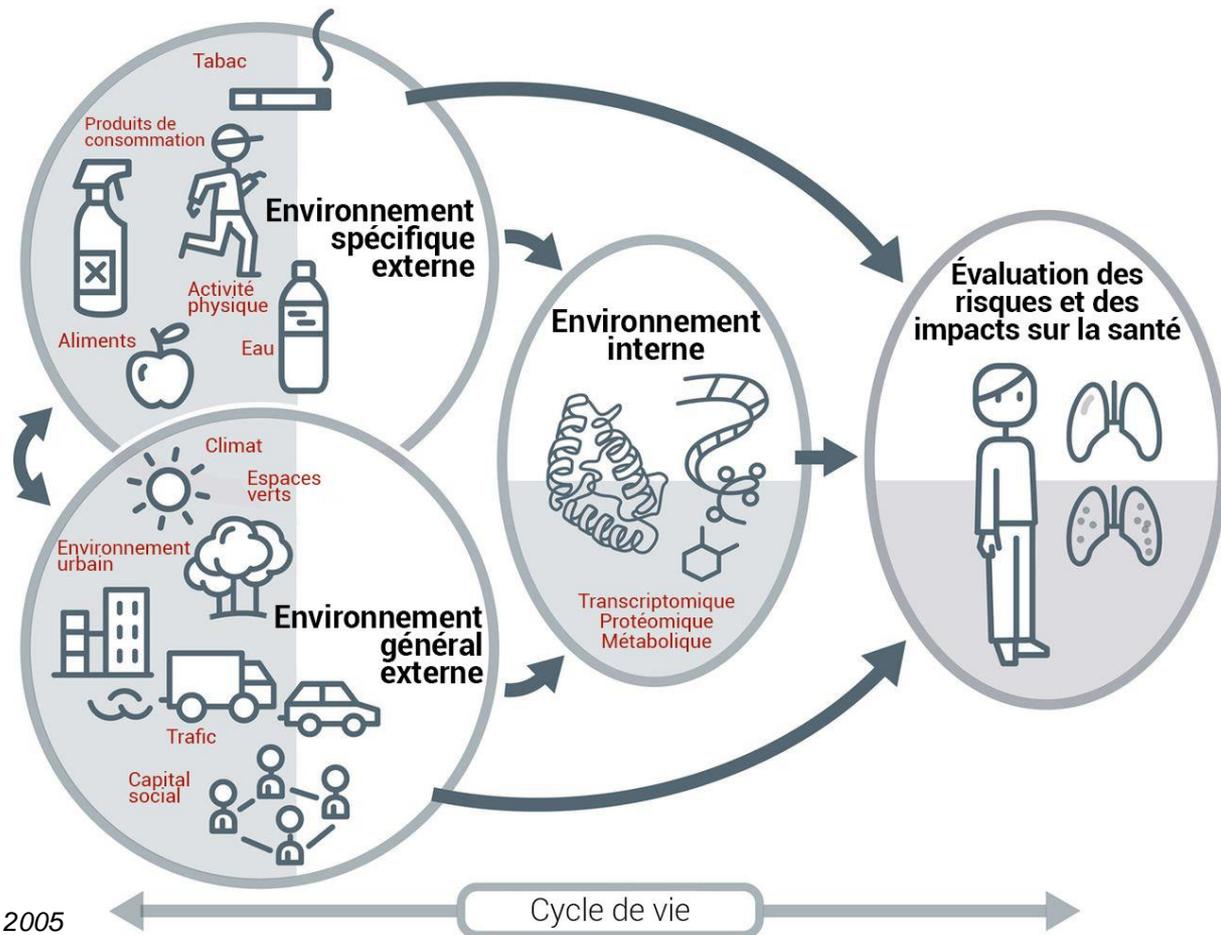


Analyser un seul facteur de risque à un moment précis de la vie quand la maladie chronique est en place ne fera JAMAIS avancer la compréhension complète des déterminants de cette maladie :

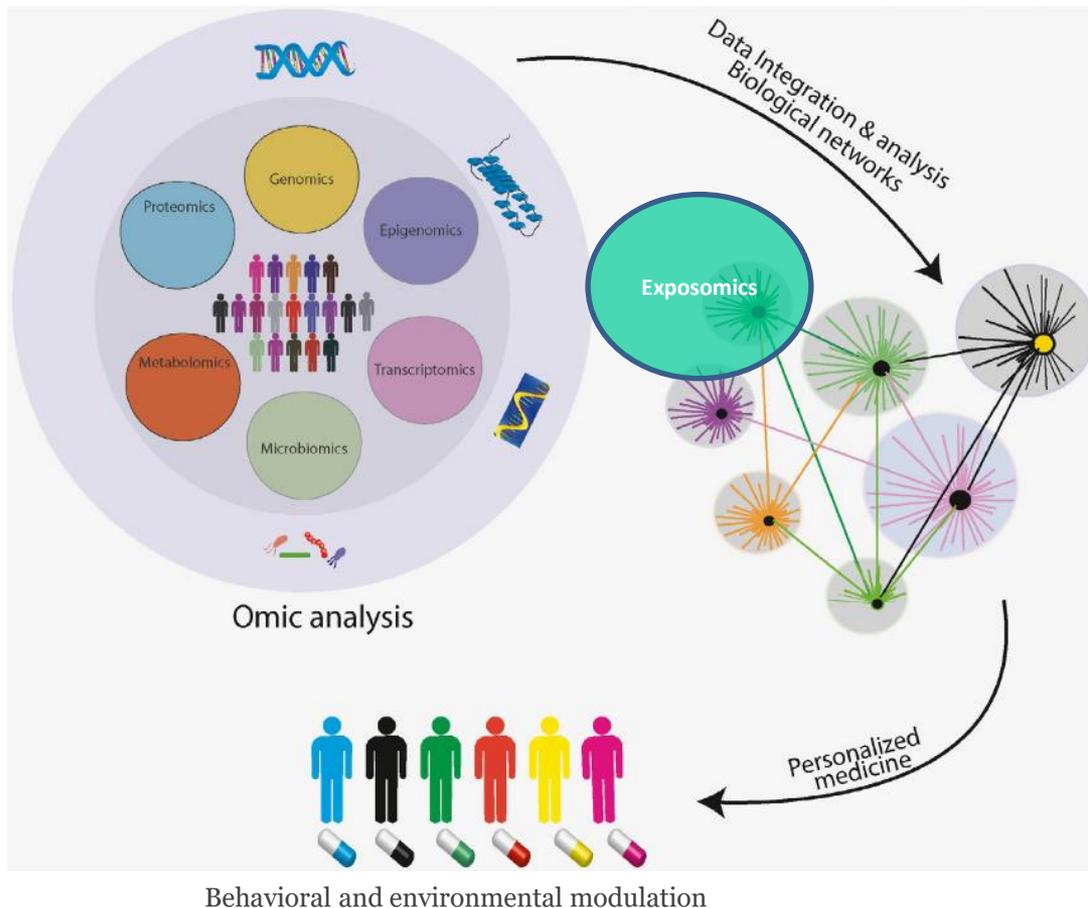
- *notion d'exposome (extérieur et intérieur)*
- *notion de santé environnementale, intégrant la santé de nos écosystèmes dans le concept One Health (une santé pour tous, animaux et végétaux)*

# Besoin d'une analyse exposomique

“L'ensemble des expositions environnementales au cours de la vie, y compris les facteurs liés au mode de vie, dès la période prénatale »



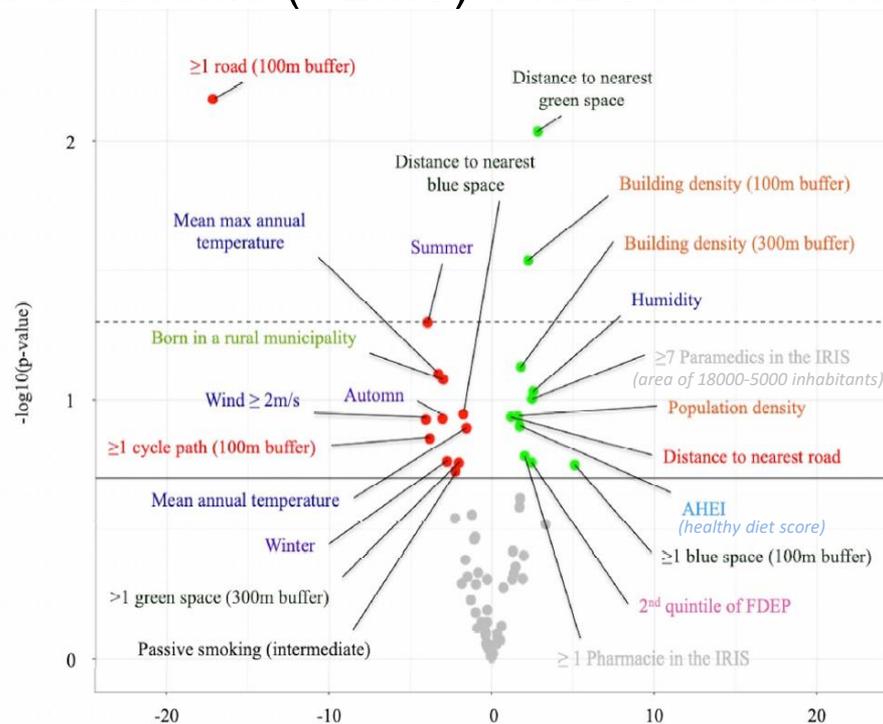
# Besoin de plus d'outils d'analyse



- Développer l'accès aux données individuelles de santé et de comportement et à l'analyse des expositions environnementales
- Développer les omics : *l'effet de l'exposome extérieur / intérieur se mesure sur des biomarqueurs*
- Renforcer l'analyse des données massives et l'intelligence artificielle
  - *pour mieux comprendre*
  - *et mieux cibler les interventions*

# Multi-déterminants de la santé respiratoire

- Cohorte EGEA de 1990 suivie à 12 et 20 ans, analyse de 53 modes de vie et expositions
- Suivi de la mesure du souffle (VEMS) chez 599 adultes
- Analyse ExWAS



# Comment stopper le phénomène ?



**Allergènes**  
Polluants  
(tabagisme...)  
Infections  
Autres...



**ALLERGIE  
ASTHME**



**FACTEURS PROTECTEURS**

Exercice, modes / lieux de vie

Certaines infections

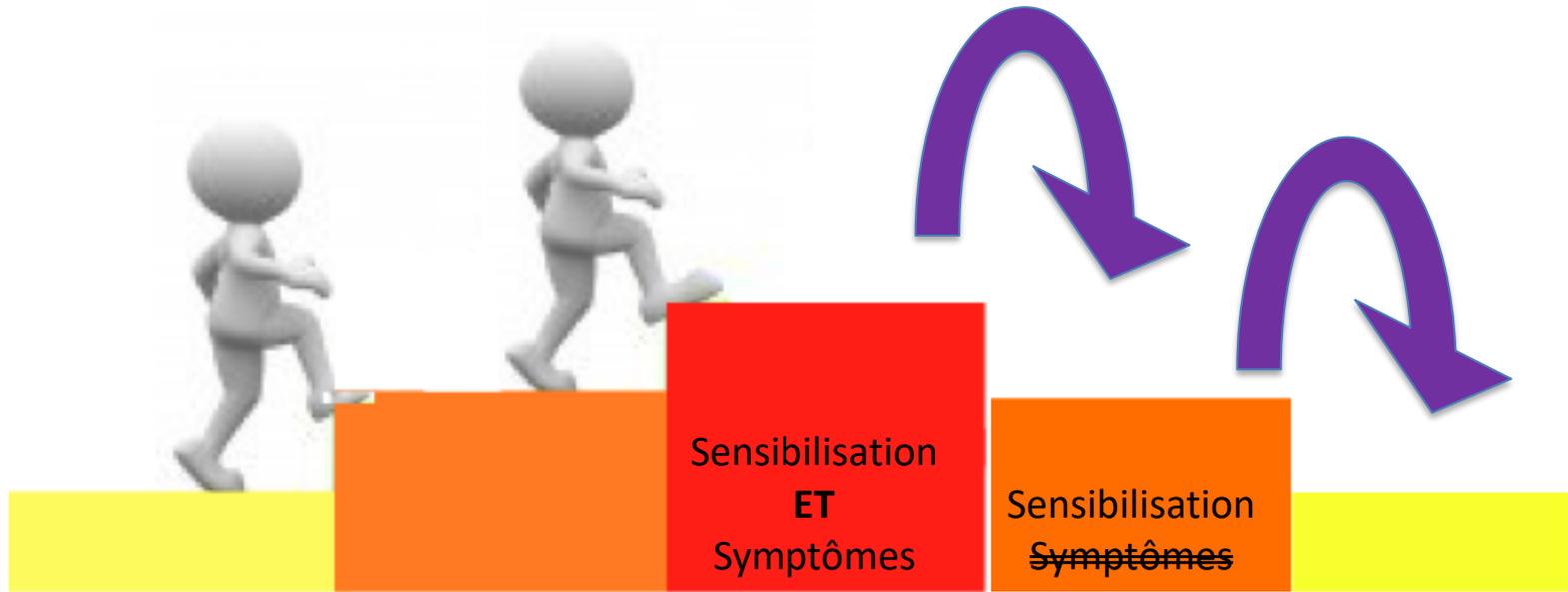
Certains aliments  $\omega 3/\omega 6$ , antioxydants  
(vitamines C,  $\beta$ -carotène, sélénium)

**GENES** de  
susceptibilité activés  
+  
MICROBIOTE altéré



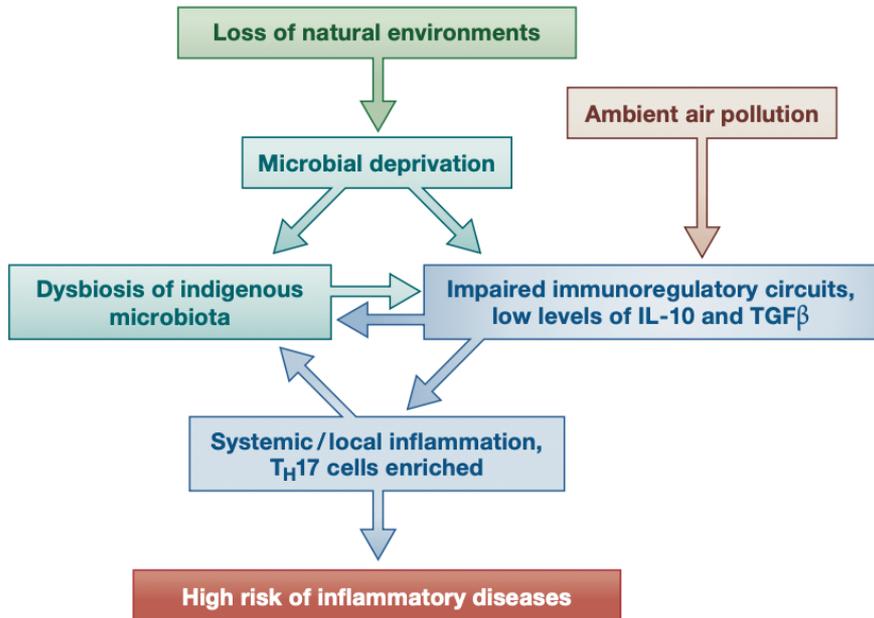
**ALLERGIE  
ASTHME sévère**

# Descendre les marches de l'allergie

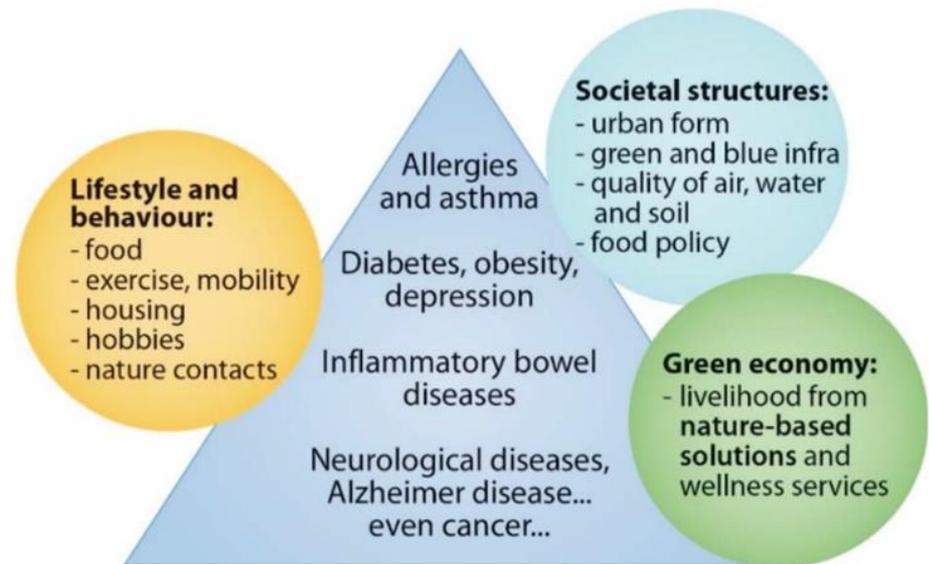


# Mieux comprendre pour mieux agir

## Mieux comprendre



## Mieux agir



## STRATEGIES DE SOIN ET DE PREVENTION DES MALADIES CHRONIQUES



Allergologie – Pneumologie  
Cancérologie - Soins primaires - Nutrition  
Maladies TE – Maladies rénales  
Rhumatologie – Santé au travail

**COMPRENDRE LES DETERMINANTS  
ENVIRONNEMENTAUX, COMPORTEMENTAUX  
ET TRAJECTOIRES DES MALADIES  
CHRONIQUES**

*Isabella ANNESI-MAESANO - Grégory NINOT*



Biostatistiques – Mathématiques  
Pharmacologie - Radiologie  
Economie de la santé

**MODELISER LES INTERACTIONS ENTRE  
CES DONNEES MULTIMODALES &  
TRAJECTOIRES CONDUISANT A CES  
MALADIES**

*Nicolas MOLINARI*

*Equipe Inria – Inserm PreMediCal*  
*Julie JOSSE*



### DAHD

- Depuis 1997
- 15 917 cas



### FAHD

- Depuis 2017
- 1 655 cas



### VAHD

- Depuis 2013
- 754 cas



### ECRHS

- Depuis 1991, suivis tous les 10 ans
- 1136 sujets (20-44 ans), dans 4 centres français (et 29 dans le monde)
- 200 sujets à Montpellier



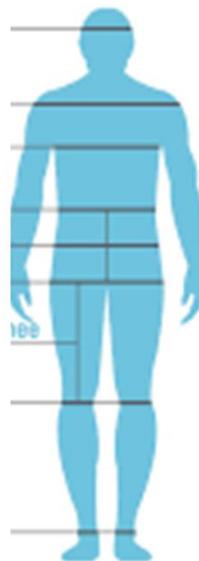
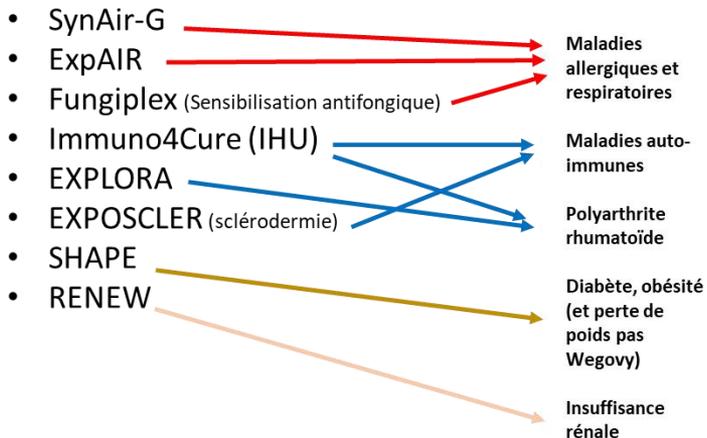
### EGEA

- Depuis 1990, suivis tous les 10 ans dans 5 centres français
- 388 familles avec un asthmatique et 1659 contrôles
- 73 familles à Montpellier



### HDH-DRSM

- Accès aux données de santé grâce aux bases du CHU (eDOL, PMSI) et de l'Assurance Maladie (nationale HDH et régionale DRSM Occitanie)



Cycle menstruel et santé reproductive de la femme

Grossesse et naissance

Malformations congénitales

Etudes de cohortes gémellaires

- C-Health
- COGEM (EXHES)
- CLEAR

**Nouveau EXPOSOME Intérieur:**  
Focus on Persistent, Mobile and Toxic chemicals (PM/PMT);  
from water resource to human exposure

**SynAir-G:** Disrupting Noxious Synergies of Indoor Air Pollutants and their Impact in Childhood Health and Wellbeing, using Advanced Intelligent Multisensing and Green Interventions

**ExpAIR:** Impact of external exposome focusing on air pollutants on cardiorespiratory health under real-life conditions

**EXPLORA:** Exposome and gut flora as risk factors of Rheumatoid Arthritis

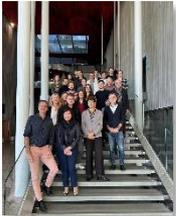
**SHAPE:** Sustainable Health and Physical Exposome

**RENEW:** Renal Exposome and Evaluation for Wellness

**C-HEALTH:** Comprendre les variations socio-écologiques des cycles menstruels pour faire progresser la santé des femmes

**COGEM:** Cohorte de naissance de jumeaux en Occitanie

**CLEAR:** Congenital Malformations Linked to Environmental and Reproductive factors



## URBAN Observatory for Multi-participatory Enhancement of health and wellbeing

- Etudier l'impact de l'exposition à l'exposome urbain (urbanome) sur la santé respiratoire en utilisant une approche exposomique
- *El Homsy M. et al. Journal of Allergy and Hypersensitivity Diseases 2024*



## Disrupting Noxious SYnergies of Indoor Air Pollutants and their Impact in Childhood Health and Wellbeing, using Advanced Intelligent Multisensing and Green Interventions

- Déterminer si les concentrations de pollution de l'air et de la poussière évaluées dans les salles de classe sont associées aux allergies chez des écoliers de CM1



## COhorte de Grossesse GEmellaire du CHU de Montpellier (COGEM)

- Etudier l'influence des principaux facteurs de risque, notamment de l'alimentation maternelle pendant la grossesse et ensuite de l'enfant, de l'exposition à la pollution atmosphérique et d'autres facteurs

## EXPOsome and DEterminants of Anaphylaxis (EXPODETA)

- Evaluer l'exposome extérieur en lien avec les données de santé nationales (SNDS) et locales (nos cohortes d'anaphylaxies) de façon à prédire les populations à risque

# Les cyprès de Van Gogh

merci



Institut  
exposUM  
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER