

La saisonnalité dans l'asthme : causes et approches thérapeutiques

L. Guilleminault^{1,2,3}, J. Just^{4,5}, M. Humbert^{6,7,8}, C. Leroyer⁹, R. Epaud^{10,11}

Disponible sur internet le :

1. CHU Réunion/GHSR, service de pneumologie, Saint-Pierre, La Réunion
2. Inserm, UMR 1188 diabète athérombose thérapies Réunion-Océan Indien (DéTROl), plateforme CYROI, Sainte-Clotilde, La Réunion
3. Université de La Réunion, UMR 1188, Sainte-Clotilde, La Réunion
4. AP-HP, hôpital d'enfants-Armand-Trousseau, centre de l'asthme et des allergies, service d'allergologie pédiatrique, 26, avenue du Dr-Arnold-Netter, 75571 Paris cedex 12, France
5. Sorbonne universités, UPMC université Paris 06, UMR_S 1136, institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique, équipe EPAR, 75013 Paris cedex, France
6. Université Paris-Sud, faculté de médecine, Le Kremlin-Bicêtre, France
7. AP-HP, hôpital de Bicêtre, service de pneumologie, département hospitalo-universitaire thorax innovation, Le Kremlin-Bicêtre, France
8. Inserm UMR_S 999, Le Kremlin-Bicêtre, France
9. Centre hospitalo-universitaire de Brest, université de Bretagne Occidentale, département de médecine interne et pneumologie, EA 3878, CIC Inserm 1412, Brest, France
10. Centre intercommunal de Créteil, service de pédiatrie, Inserm, U955, équipe, Créteil, France
11. Université Paris-Est, faculté de médecine, Créteil, France

Correspondance :

L. Guilleminault, CHU Réunion/GHSR, BP 350, 97448 Saint-Pierre cedex, La Réunion.
laurent.guilleminault@chu-reunion.fr

Résumé

Le rôle des saisons est une donnée à prendre en compte dans la prise en charge des patients asthmatiques. L'environnement auquel sont exposés les patients asthmatiques varie d'une saison à l'autre et l'asthme est une pathologie dont le lien avec l'environnement est bien démontré. Les virus sont à l'origine d'un pic d'exacerbation d'asthme l'hiver chez l'adulte alors que le pic est plutôt présent en septembre chez les enfants. Les allergènes sont probablement des sources d'exacerbation d'asthme moins puissantes que les virus mais leur implication au printemps et en été pour les pollens et en automne pour les acariens sont indiscutables. Les polluants atmosphériques, présents l'été pendant les périodes les plus chaudes, sont également largement impliqués dans les exacerbations d'asthme. La pollution de l'air intérieur, l'hiver, est tout aussi néfaste sur la maladie asthmatique. L'ensemble de ces facteurs sont synergiques entre eux et augmentent le risque d'exacerbation d'asthme. Les traitements sont à adapter à chaque saison en fonction des facteurs environnementaux potentiellement impliqués dans la maladie asthmatique.

Summary

Seasonality in asthma: Impact and treatments

The role of seasons should be taken into account in the management of asthma. The environment varies between seasons and it is well documented that asthma is modulated by environment. Viruses cause asthma exacerbations peak, in winter, in adults while the peak is present in September in children. Allergens are probably a less powerful source of asthma exacerbation than viruses but pollen involvement in spring and summer and dust mites in autumn are indisputable. Air pollutants, present in summer during the hottest periods, are also highly involved in asthma exacerbations. Indoor air pollution, in winter, is also implicated in asthma disease. All these environmental factors are synergistic and increase the risk of asthma exacerbation. Therapies should be adapted to each season depending on environmental factors potentially involved in the asthma disease.

Introduction

Les saisons rythment nos vies : l'été est propice aux activités extérieures et le froid hivernal favorise un confinement. L'environnement varie d'une saison à l'autre et l'asthme est une pathologie dont le lien avec l'environnement est bien démontré [1]. Les symptômes d'asthme sont modulés par le degré d'exposition aux virus, aux allergènes, aux différents polluants biologiques ou chimiques de l'air intérieur et extérieur, tous dépendants des conditions météorologiques. Les exacerbations d'asthmes, définies par le recours à une corticothérapie orale ou l'admission aux urgences ou une hospitalisation, sont des événements graves dans la vie d'un asthmatique [2]. La prévention de ces exacerbations, qui sont, pour beaucoup de patients, liées à des modifications de leur environnement, est un enjeu de santé publique [3]. Dans cette revue, nous exposerons les facteurs déclenchant environnementaux des exacerbations d'asthme et leur modulation en fonction des saisons avant de détailler les liens entre ces différents facteurs. Puis, nous discuterons de l'éventuelle modulation des traitements de l'asthme en fonction des saisons.

Facteurs déclenchant des exacerbations d'asthme et saisonnalité

Les virus

Les facteurs environnementaux impliqués dans l'asthme en fonction des saisons sont résumés dans le [tableau 1](#). Chez

l'enfant, l'association entre l'asthme et les infections virales est connue depuis plus de 30 ans. Plusieurs études de cohorte ont mis en évidence le lien entre la survenue de bronchiolite et le développement de manifestations cliniques ou fonctionnelles d'asthme [4-7]. Kotaniemi-Syrjänen et al. furent les premiers à reconnaître les épisodes de sibilants récidivants associés au rhinovirus comme un facteur de risque de l'asthme en âge scolaire [4]. Wu et al. ont conduit une étude sur 95 000 enfants nés entre 1995 et 2000 et suivis jusqu'à l'âge de 5 ans : les enfants nés 4 mois avant un pic épidémique viral avait un risque augmenté d'environ 30 % de développer un asthme par rapport à des enfants nés 12 mois avant le pic [8].

Deux virus sont particulièrement en cause : le virus respiratoire syncytial (VRS) et le rhinovirus (RV). Le VRS est un virus à ARN appartenant à la famille des paramyxoviridae et au genre des pneumovirus dont il existe deux types (A et B) qui diffèrent par leur glycoprotéine G. L'infection survient sur un mode épidémique (en France, classiquement entre octobre et février). Plusieurs auteurs ont montré que la survenue d'une bronchiolite à VRS était significativement et indépendamment associée à un plus grand risque de sifflement respiratoire et d'asthme à l'âge de 6-7 ans [9,10]. Bien que mis en évidence plus récemment, le risque associé à l'infection à RV semble plus important que celui lié au VRS. Les RV font partie d'un groupe très diversifié de virus, affectant les sujets de tous âges et présents toute l'année. Contrairement au VRS, les infections à RV provoquent une

TABLEAU 1

Facteurs environnementaux impliqués dans les exacerbations d'asthme en fonction des saisons

	Été	Automne	Hiver	Printemps
Facteurs environnementaux	Moisissure Pollution atmosphérique plus souvent photooxydante (Ozone)	Rhinovirus Acariens	Virus Pollution air intérieur Pollution atmosphérique notamment particulaires	Pollens Arbres Graminées herbacées Calendrier variable selon les régions

cytotoxicité faible mais induisent une production rapide de cytokines et de chimiokines avec une amplification de la réponse inflammatoire [11]. De nombreuses études ont démontré l'existence d'une relation entre l'infection à rhinovirus et le développement d'un asthme. L'étude de la cohorte « COAST » (Childhood Origins of Asthma Cohort) a montré chez 285 enfants, avec au moins un parent allergique, que l'existence d'une infection sifflante à rhinovirus était le facteur prédictif le plus fort de la persistance d'un asthme à 3 ans (OR 6,6) mais également à 6 ans et cela indépendamment de la sensibilisation aux pneumallergènes [12,13]. D'autres études, chez des enfants à haut risque d'allergie, ont confirmé cette relation et plus récemment, chez des enfants à faible risque d'allergie (parents non allergiques) (OR 9,7) [4,13-16].

La reconnaissance du rôle des virus chez l'asthmatique comme responsables des exacerbations est plus récente et les informations concernant le lien entre la saisonnalité des exacerbations d'asthme et les infections virales sont encore peu nombreuses. Le VRS initialement incriminé semble finalement ne pas être une cause prédominante d'exacerbation d'asthme. Le rôle du RV est là encore plus important mais varie selon le sérotype. Les rhinovirus A, B et C (HRV-A, B et C) sont responsables d'infections tout au long de l'année. Les pics d'infections de HRV-C en automne et HRV-A au printemps seraient associés à une augmentation des exacerbations et des hospitalisations pour asthme ; cette différence en fonction du type de RV n'a toutefois pas été retrouvée dans une étude récente [17-19]. L'étude de Johnston et al. réalisée chez des enfants de 5 à 15 ans démontre l'importance du rhinovirus dans les exacerbations d'asthme en septembre avec une implication dans plus de la moitié des exacerbations [20]. Le mois de septembre est la période où on observe le plus d'exacerbation d'asthme dans l'année chez l'enfant (figure 1) [21]. Cette période est appelée « *September epidemic* » dans la littérature. Les causes sont probablement multiples : arrêt des corticoïdes inhalés l'été alors que l'asthme va bien, reprise de l'école en septembre avec exposition aux virus, exposition allergénique aux acariens [3]. Les autres virus qui ont pu être incriminés sont les *influenzae*, les bocavirus et les métapneumovirus.

Chez l'adulte, les données sont plus parcellaires. Johnston et al. montrent que le pic d'exacerbation d'asthme observé chez l'adulte jeune en septembre est en décalage de quelques semaines par rapport au pic constaté chez l'enfant (figure 1) [3,20,21]. L'hypothèse expliquant le décalage dans le temps entre les enfants et les adultes jeunes est celle d'une transmission du rhinovirus des enfants aux parents : même si la transmission du rhinovirus est plutôt faible et estimée entre 11 et 56 %, il est documenté que ce virus est fréquemment transmis par les enfants à leurs parents avec plusieurs sérotypes différents et parfois des cas asymptomatiques [22-29]. Le mode de transmission se fait aussi bien par aérosol que par voie manuelle [30,31].

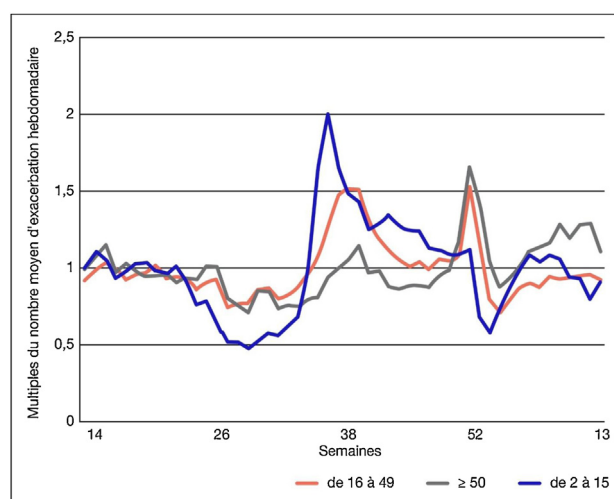


FIGURE 1

Détail du Le cycle annuel des exacerbations d'asthme chez les enfants âgés de 2 à 15 ans et les adultes âgés de 16 à 49 années et de plus de 50 ans. Données recueillies de 2001 à 2005 en Ontario, au Canada. Les données sont condensées sur une seule année et exprimées en multiples du nombre moyen d'exacerbation hebdomadaire [21]

Reproduction avec la permission de l'American Thoracic Society. Copyright© 2015 American Thoracic Society. Cite: Johnston NW. The similarities and differences of epidemic cycles of chronic obstructive pulmonary disease and asthma exacerbations. Proc Am Thorac Soc 2007;4:591-6. The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine is an official journal of the American Thoracic Society.

Un pic d'exacerbation d'asthme en hiver est également décrit pour les adultes jeunes et les adultes âgés de plus de 50 ans (figure 1) [3,20,21]. Ce pic est dénommé « *Christmas epidemic* » car il intervient en moyenne 6 jours après le jour de Noël [21]. La coïncidence avec le pic épidémique de grippe saisonnière est troublante mais aucune donnée n'a corroboré le lien entre la grippe et les exacerbations d'asthme [21,32]. Le pic épidémique du VRS se situe également en hiver [33,34]. Cependant, son implication dans les exacerbations d'asthme est faible chez l'adulte [34]. Le rôle d'autres virus dans ces exacerbations d'asthme en hiver est inconnu. Les nouvelles techniques comme les PCR multiplex et la découverte de nouveaux virus vont probablement modifier la vision actuelle de la saisonnalité des infections virales dans l'asthme. Cependant, la difficulté réside dans la démonstration de l'association entre infection virale et exacerbation d'asthme car la présence d'un prélèvement viral positif n'est pas forcément la cause de l'exacerbation [35].

Les allergènes

En comparaison aux virus qui représentent probablement le facteur déclenchant le plus puissant des exacerbations d'asthme, les pneumallergènes tiennent la deuxième place dans le déclenchement des exacerbations [36,37].

Contrairement aux pics hivernaux et automnaux, les adultes jeunes asthmatiques sensibilisés à un pneumallergène ont une saisonnalité des crises d'asthmes différente, avec des symptômes qui prédominent au printemps et l'été [38]. Dans une large étude européenne, la présence d'une saisonnalité des exacerbations d'asthme varie de 47 % en Suède à 86 % en Espagne. Les patients sensibilisés aux graminées rapportent des crises d'asthme plus fréquentes en été qu'en hiver avec un gradient nord-sud [38]. Durant la saison pollinique, les hospitalisations pour asthme sont corrélées aux concentrations de pollens de graminées dans l'air [39]. Pour la sensibilisation au bouleau, les crises d'asthme sont plus fréquentes au printemps et en été et ceci est observé surtout dans les pays du nord [38]. Chez l'enfant, de nombreuses études attestent de l'influence des pneumallergènes sur le développement et les exacerbations d'asthme. Ainsi, les visites aux urgences et les hospitalisations pour exacerbation d'asthme peuvent être corrélées de façon positive au compte pollinique [40-43].

Chez les patients sensibilisés à *Alternaria alternata*, les symptômes d'asthme sont surtout décrits en été, période qui correspond à une concentration plus importante de moisissures [38,44]. Il semble que les moisissures soient plus pourvoyeuses d'hospitalisation pour exacerbation d'asthme que les autres allergènes, avec un pic estival [45,46]. La saisonnalité de l'asthme chez les adultes sensibilisés aux acariens est discutée, cependant deux études retrouvent une variabilité saisonnière de l'hyperréactivité bronchique de patients adultes sensibilisés aux acariens avec une prédominance en automne [47,48]. Cette variabilité est corrélée à la concentration d'acariens dans l'habitat, plus élevée en automne du fait d'une humidité relative plus importante [48]. En pratique, les symptômes d'asthme liés à une sensibilisation aux acariens, chez l'adulte, semblent plutôt per-annuels. Chez l'enfant, une étude prospective australienne montre que la concentration en acariens (mesurée dans des matelas) subit des variations saisonnières, avec des concentrations 3 fois plus importantes l'automne par rapport à l'été [49].

Les polluants

Jusqu'à la fin des années 1990, le rôle joué par la pollution atmosphérique dans les exacerbations d'asthme était débattu [50,51]. Dans une revue de la littérature datant de 2000, les auteurs dénombreaient 16 études sur le sujet dont la moitié ne retrouvait pas d'association entre la pollution atmosphérique et les exacerbations d'asthme [52]. Depuis le début des années 2000, il est maintenant bien documenté que la pollution atmosphérique est associée à une augmentation des passages aux urgences et des hospitalisations pour exacerbations d'asthme, grâce à des études méthodologiquement pertinentes [53-55]. Ce sont surtout les polluants issus du trafic automobile qui ont été les plus étudiés. Chez l'adulte, le NO₂ est associé à une augmentation des hospitalisations et des admissions aux urgences pour exacerbation d'asthme [53,56]. Dans une étude

italienne, une augmentation de NO₂ de 10 µg/m³ entraînait une augmentation de 2,4 % des admissions aux urgences pour exacerbation d'asthme. Le NO₂ a également un retentissement sur la fonction respiratoire chez les adultes asthmatiques avec une diminution du VEMS et du débit expiratoire de pointe [57,58]. La baisse du VEMS est estimée dans une étude à 1,10 % pour 10 µg/m³ de NO₂ [57]. Le SO₂ est également à l'origine d'exacerbation d'asthme chez l'adulte avec des visites plus fréquentes aux urgences en cas d'exposition à ce polluant [53,59]. Une étude américaine estime l'augmentation des admissions aux urgences pour asthme, chez l'adulte, à 12 % pour 50 µg/m³ de SO₂ [53]. Les jeunes adultes et les personnes âgées asthmatiques semblent plus sensibles à ce polluant. Les particules en suspension sont un mélange de polluants en suspension dans l'air. Les particules fines sont classées en fonction de leur diamètre : PM₁₀ pour les particules de diamètre < 10 µm et PM_{2,5} pour les particules de diamètre < 2,5 µm. Les particules fines sont fortement impliquées et associées, dans la plupart des études, à des admissions pour asthme aux urgences [54,56,59-61]. Dans une large étude européenne, l'augmentation des admissions aux urgences étaient de 1,2 % chez les enfants de moins de 15 ans et 1,1 % chez les adultes pour une augmentation de 10 µg/m³ de particule dans l'air [60]. L'ozone est aussi responsable d'une augmentation des visites aux urgences pour asthme avec une augmentation de 2,4 % des admissions aux urgences par augmentation de 10 ppb d'ozone [62,63]. Ce polluant, comme les particules fines, est à l'origine d'un mauvais contrôle de l'asthme [64]. Le rôle de la pollution atmosphérique dans le déclenchement de l'asthme semble plus important chez l'enfant que chez l'adulte [65].

Les enfants asthmatiques sont beaucoup plus sensibles à la pollution atmosphérique que les adultes [66-69]. Sun et al. ont retrouvé une association significative entre le NO₂, le CO, les particules PM₁₀ et les visites aux urgences pour exacerbation d'asthme chez l'enfant de moins de 16 ans alors qu'aucune corrélation n'était retrouvée chez l'adulte [66]. L'effet des polluants sur les visites en urgence pour asthme semble particulièrement important chez les tous petits enfants (0-4 ans) [67,68], mais les personnes âgées sont également très sensibles aux polluants [67].

L'association entre l'asthme et les polluants atmosphériques, est influencée par la saisonnalité et cette association est surtout effective pendant les mois les plus chauds [54,69,70]. Ainsi, l'association entre les polluants atmosphériques et les visites pour asthme aux urgences chez l'adulte est particulièrement forte entre avril et octobre pour l'hémisphère nord et entre novembre et mars pour l'hémisphère sud [54,67,69,70]. L'ozone et les PM₁₀ semblent fortement impliqués [54,69]. L'hiver, la pollution atmosphérique est souvent plus faible mais peut également jouer un rôle dans l'asthme [71-73].

La pollution de l'air intérieur est moins connue du grand public mais a également un effet néfaste sur l'asthme. L'exposition aux

fumées de tabac (EFT) augmente le risque de symptômes d'asthme [74]. L'EFT augmente également le risque de crise d'asthme avec un *Odds Ratio* de 1,22 [75]. Les chauffages ou les cuisinières à charbon ou à biocombustible sont à l'origine d'émanations de NO₂, CO, SO₂, favorisant les exacerbations d'asthme avec une augmentation de risque de 2,3 [76]. Les composés organiques volatiles (COV) sont des composés organiques (benzène, acétone) sous forme gazeuse avec une volatilité à l'origine d'une propagation importante parfois loin du lieu d'émission. L'exposition aux COV est à l'origine de consultations plus fréquentes pour symptômes d'asthme [77]. L'exposition aux allergènes comme les acariens, les squames d'animaux, la blatte ou les moisissures chez des sujets sensibilisés est également largement impliquée dans les symptômes d'asthme, les exacerbations ou la dégradation de la fonction respiratoire [78-80]. Les moisissures les plus souvent retrouvées dans l'habitat sont *Cladosporium* spp., *Alternaria* spp. et *Aspergillus* spp. [81,82]. Ces effets des polluants de l'air intérieur, comme les particules fines, le NO₂, l'ozone ou le SO₂, sur l'asthme, sont particulièrement observés l'hiver lorsque les maisons sont confinées [83,84].

Le cumul des facteurs déclenchants

Virus et allergie

Les interactions entre les infections virales et les allergies sont probablement étroites. Dans la première année de vie, le rôle de l'allergie ou des infections virales comme promoteur de la genèse de l'asthme est débattu. Dans une cohorte prospective à la naissance, la sensibilisation aux pneumallergènes prédisposait aux sifflements respiratoires induits par le RV [85]. Dans les exacerbations d'asthme, le lien entre allergie et virus est fort : chez des enfants de plus de 3 ans hospitalisés pour sifflements respiratoires, le nombre de prélèvements positifs pour des virus respiratoires étaient significativement plus élevés que pour des patients témoins (61 % vs 21 %) et les concentrations d'IgE totales sériques étaient également plus élevées (386 UI/mL vs 38 UI/mL) [86]. La sensibilisation à au moins un pneumallergène était plus fréquente chez les enfants hospitalisés que chez les témoins (84 % vs 33 %). Le RV semble particulièrement impliqué dans cette relation avec l'allergie. En effet dans une étude réalisée d'avril à septembre où le RV joue un rôle important dans les exacerbations d'asthme, les enfants sensibilisés à au moins un pneumallergène avaient 47 % d'infections virales (symptômes et prélèvements positifs) en plus que les enfants non sensibilisés [87]. Le RV représentait 72 à 99 % de l'ensemble des tests positifs chez les enfants asthmatiques sensibilisés ou non. Chez l'enfant toujours, le risque de développer des sifflements respiratoires étaient 31,5 fois supérieur chez les enfants sensibilisés aux acariens et avec une infection à rhinovirus que chez les enfants non sensibilisés et non infectés [88]. Chez l'adulte, la combinaison d'une infection virale et d'une sensibilisation à un pneumallergène multiplie par 8,4 le risque

d'être hospitalisé pour exacerbation d'asthme contre 1,67 pour l'infection virale seule et 1,48 pour la sensibilisation aux acariens [89].

Les mécanismes sont probablement multiples : la proportion de cellules dendritiques FcεRI (récepteurs aux IgE) est inversement corrélée à la production d'interféron induite par le rhinovirus [90,91]. Les patients atopiques présentent un déficit en interféron empêchant une réponse adéquate aux virus [92]. De plus, les patients asthmatiques et atopiques ont une barrière épithéliale altérée avec la mise en jeu de médiateurs de l'inflammation propice aux infections virales [90]. La baisse des lymphocytes T régulateurs décrits dans l'asthme est probablement aussi à l'origine d'une inflammation plus importante en réponse au virus [93].

Pollution et allergie

La pollution atmosphérique et les allergènes ont probablement un effet synergique sur l'asthme, cependant cet effet semble faible. Une exposition à l'ozone réduit de 15 % la dose de pollen nécessaire pour diminuer le VEMS de 15 % comparativement à une inhalation d'air non pollué [94]. L'exposition au NO₂ ou à l'ozone augmente la réponse (chute du VEMS) des sujets asthmatiques aux pollens de graminées [95,96]. Concernant les admissions aux urgences ou à l'hôpital, les données sont quelque peu contradictoires : une étude canadienne ne retrouve pas d'excès de risque d'admission aux urgences en cas d'association de la pollution de l'air et de l'exposition aux pneumallergènes comparativement à la pollution seule [46]. L'étude était cependant monocentrique. Deux autres études retrouvent une augmentation faible mais significative des hospitalisations en cas d'association d'exposition aux allergènes et à l'ozone ou aux particules PM 2,5 [67-96,46,97]. Dans une étude Espagnole comparant 2 villes avec des niveaux de pollution faibles pour l'une et forts pour l'autre, les auteurs ont observé que l'exposition aux particules fines, à l'ozone et au SO₂ augmentait de 8 %, 6 % et 4 % respectivement les symptômes d'asthme chez des adultes avec asthme allergique aux pollens [98]. Une méta-analyse chez l'enfant retrouve qu'une sensibilisation aux pneumallergènes extérieurs est significativement associée à une exposition aux particules fines, ce qui n'est pas le cas pour le NO₂ [99]. Le mécanisme de l'interaction entre pollution et allergie n'est pas totalement élucidé. Les polluants joueraient un rôle dans la modification de l'épithélium bronchique mais aussi comme adjuvant des allergènes [100]. Ils orienteraient une réponse plutôt Th2 « pro-allergénique » au niveau de l'épithélium bronchique et seraient à l'origine d'un stress oxydatif qui augmenterait l'inflammation secondaire aux allergènes [100,101].

Virus et pollution

Le lien entre les infections virales et les polluants dans l'asthme a été beaucoup moins étudié.

Une association significative entre l'exposition au SO₂ et la circulation du virus de la grippe dans la population a été

retrouvée dans les admissions pour exacerbation d'asthme [102]. Aucun lien direct n'a été établi. Une étude in vitro retrouve une augmentation franche de l'inflammation induite par le rhinovirus lorsque des cellules nasales sont en contact avec le NO₂ ou l'ozone [103].

Variations météorologiques et autres facteurs déclenchant de l'asthme

Les variables météorologiques telles que la température et l'humidité relative ont également été associées à l'asthme chez les adultes, la température étant corrélée négativement et l'humidité relative de façon positive [104,105].

Le pic d'exacerbation d'asthme observé en septembre est compatible avec des pics observés deux ou trois semaines après le début de l'année scolaire [106]. Ces pics ont souvent été associés à des facteurs multiples, comme l'arrêt de la corticothérapie inhalée, l'exposition aux infections virales, aux allergènes (notamment aux acariens), mais aussi à la chute des températures [20,43,107]. L'été, la concentration d'ozone est plus élevée en raison de l'ensoleillement, avec des pics survenant en milieu de journée. En saison hivernale, la pollution acido-particulaire est majorée par l'humidité et une pression atmosphérique élevée. De plus, les conditions atmosphériques qui majorent la nocivité des polluants peuvent amplifier la réponse inflammatoire liée aux allergènes et aux virus, créant un risque de cumul de facteurs de risque d'exacerbation de l'asthme. Expérimentalement, l'inhalation d'ozone ou de dioxyde d'azote en combinaison avec l'inhalation de pneumallergènes entraîne des symptômes d'asthme, une altération de la fonction respiratoire ou une exacerbation de l'hyperréactivité bronchique.

Faut-il adapter le traitement de l'asthme à la saison ?

Automne – Hiver

L'implication du virus grippal dans le pic d'exacerbation d'asthme en hiver est suggérée mais aucune preuve n'est réellement disponible. La vaccination antigrippale pourrait être un moyen intéressant pour prévenir les infections virales l'hiver à l'origine des exacerbations d'asthme. Son innocuité est évidente chez les patients asthmatiques [108,109]. Cependant, le vaccin ne diminue pas le nombre d'exacerbation secondaire à une infection grippale chez l'enfant selon une méta-analyse récente [109]. L'intérêt de la vaccination grippale pour réduire le pic d'exacerbation d'asthme l'hiver chez l'adulte reste à évaluer. Cependant, il est recommandé de faire la vaccination antigrippale chez les patients asthmatiques sévères compte tenu du risque de grippe grave.

L'oseltamivir est un inhibiteur de la neuraminidase indiqué dans le traitement précoce des infections de la grippe. Son efficacité chez les sujets sains reste modeste avec, selon les méta-analyses réalisées chez les patients sans comorbidité, une réduction de la durée de la maladie qui allait de 16,8 heures à 36 heures [110,111]. Chez les enfants asthmatiques, aucun effet n'a été

observé et chez l'adulte, l'oseltamivir ne diminue pas les hospitalisations mais diminue dans une étude la durée des symptômes de 10,4 heures [110,111]. En prophylaxie, il diminue les symptômes de 55 % chez les sujets sains, mais au prix d'effets secondaires à type de nausée, vomissements et trouble psychiatrique [110]. Son effet sur les exacerbations d'asthme l'hiver n'a pas été évalué.

Le traitement préventif par la ribavirine, et surtout par une immunothérapie prophylactique via l'anticorps thérapeutique anti-VRS nommé pavilizumab permet de limiter le développement de l'asthme, mais hormis quelques essais dans les infections sévères ou chez les sujets immunodéprimés, il n'existe à ce jour aucun traitement anti-VRS pour limiter les exacerbations [112-114]. La saisonnalité de plusieurs infections virales comme la grippe et le VRS font suspecter un « stimulus saisonnier » intimement associé avec le rayonnement solaire. Il existe également une production saisonnière de vitamine D faisant suspecter un rôle dans les infections virales et potentiellement dans les exacerbations d'asthme [115]. Karatckin et al. ont montré que les taux de vitamine D sont inversement proportionnels au risque d'infection respiratoire chez l'adulte et l'enfant mais 2 essais cliniques chez l'adulte de traitement par la vitamine D pour diminuer ou prévenir les infections respiratoires ont montré peu ou pas d'effets [116-118]. Une étude costaricienne a montré chez 121 patients asthmatiques que la carence en vitamine D était associée à un risque plus élevé d'asthme sévère et, à l'inverse, qu'un taux élevé de vitamine D était associé avec un risque moins élevé d'hospitalisations ou de consultations aux urgences [119]. Une autre étude a montré que le taux de vitamine D était proportionnel à la sévérité des crises et au contrôle de l'asthme. Une méta-analyse récente retrouve une réduction du risque relatif (RR) d'exacerbation d'asthme chez des enfants qui recevaient une supplémentation en vitamine D (RR = 0,41) [120]. Cependant, les études sont pour la majorité de mauvaise qualité et les auteurs concluent par la nécessité d'étude prospective de bonne qualité. L'ensemble de ces résultats plaide pour des apports réguliers en vitamine D chez le patient asthmatique.

De nombreuses études ont évalué la corticothérapie administrée par voie générale dans le traitement de la bronchiolite aiguë. Elles n'ont globalement pas mis en évidence ni d'amélioration du score clinique, ni de diminution du taux d'hospitalisation ou de sa durée [121,122].

Des études ont évalué l'intérêt d'un traitement des nourrissons qui ont une bronchiolite aiguë par le montelukast qui est un inhibiteur des leucotriènes. La justification de leur utilisation repose sur la constatation de niveaux élevés de *Cysteinyl leukotrienes* (CysLT) lesquels sont connus pour favoriser l'obstruction bronchiolaire et l'œdème muqueux mais aussi l'hyperréactivité bronchique [123-125]. Des essais cliniques ont donc évalué l'intérêt de cette molécule dans l'espoir d'accélérer la guérison, d'une part, et de diminuer les risques d'asthme du nourrisson,

d'autre part. Cette molécule n'a fait la preuve de son efficacité pour aucun de ces objectifs [126,127].

Les mesures d'hygiène, avec le lavage des mains et le port d'un masque, sont efficaces pour endiguer les infections grippales et virales en général et sont recommandées [128,129]. Le port du masque semble la mesure la plus efficace [129]. Deux études, l'une danoise, l'autre américaine, effectuées pendant la pandémie H1N1, n'ont pas montré d'efficacité des mesures d'hygiène sur les exacerbations d'asthme [130,131]. Deux autres études américaines portant sur les infections grippales et virales non spécifiques sont également négatives [132,133].

Automne

Les infections à RV semblent fortement impliquées dans les exacerbations d'asthme en septembre [20]. Différentes classes d'inhibiteurs de RV ont été évaluées sans succès ; certains pré- et probiotiques peuvent diminuer les infections à RV chez le prématuré mais aucun traitement n'est recommandé [134-136]. Il est courant dans l'asthme du nourrisson viro-induit d'essayer d'interrompre le traitement par corticoïdes inhalés pendant l'été et de nombreux patients plus âgés interrompent spontanément leur traitement pendant les vacances d'été. Cette attitude pourrait expliquer la recrudescence des crises observées en septembre [137-139]. L'étude PLEASANT, dont l'objectif est d'évaluer l'impact du renforcement de l'observance du traitement de fond pendant l'été, permettra sans doute d'apporter des éléments de réponse [140]. Il est maintenant bien démontré que les corticoïdes inhalés diminuent de manière importante la fréquence des exacerbations d'asthme [141-143]. Une récente étude finlandaise a conclu sur l'absence d'efficacité à long terme d'une corticothérapie orale en cure courte dans les infections à RV [144]. Les auteurs ont cependant constaté un bénéfice à long terme chez les enfants avec une charge virale haute suggérant une inflammation pulmonaire précoce chez ces patients.

Chez l'adulte, la réduction des exacerbations atteint 50 % avec le budésonide 400 µg, délivré 2 fois par jour, chez des patients asthmatiques mal contrôlés [142]. Un effet bénéfique sur la réponse inflammatoire virale a été observé avec les corticoïdes inhalés [145,146]. Chez des adultes asthmatiques, la corticothérapie diminue l'hyperréactivité bronchique après inoculation du rhinovirus [146]. L'impact clinique des corticoïdes inhalés sur les exacerbations d'asthme secondaires aux infections grippales demande à être évalué. L'utilisation d'une association fixe de corticoïdes inhalés (CSI) et de bronchodilatateur de longue durée d'action (BALA) en « fond et symptômes » semble intéressante pour prévenir les exacerbations d'asthme d'origine infectieuse [147]. La technique de « fond et symptômes » est définie par une prise de traitement de fond systématique et des prises supplémentaires en cas de symptômes. Dans une étude, l'utilisation du traitement en « fond et symptômes » diminuaient de 36 % le risque de faire une exacerbation d'asthme après une rhinite infectieuse par rapport aux autres

traitements et de 52 % par rapport au traitement de fond à la même dose [147]. Aucun prélèvement viral n'était disponible et le diagnostic de rhinite infectieuse reposait sur la clinique.

Une seule étude a évalué l'effet d'un anti-leucotriène (Montelukast) sur les exacerbations d'asthmes automnales [21]. Les auteurs ont retrouvé un effet significatif sur le nombre des exacerbations, plus marqué chez les moins de 5 ans, qu'ils aient interrompu ou non leur traitement de fond. Ce résultat semble intéressant pour la prévention des exacerbations post-infectieuses mais devra être confirmé.

Les mesures anti-acariens (aération de la chambre, nettoyage régulier du sol, changement des draps...) semblent bénéfiques, dans certaines études, chez les adultes asthmatiques avec une amélioration du débit expiratoire de pointe et des symptômes d'asthmes [148,149]. Cependant, une méta-analyse retrouve l'absence d'effet de ces mesures anti-acariens sur les symptômes d'asthme et la consommation de médicament [150]. Dans cette méta-analyse, les études sont de qualités très variables et les auteurs relèvent la nécessité de réaliser des études prospectives plus rigoureuses. L'immunothérapie aux acariens est une option thérapeutique. Elle entraîne une diminution de la consommation de corticoïdes inhalés et de traitement de secours [151,152]. La voie d'administration de l'immunothérapie aux acariens peut être faite aussi bien par voie sublinguale qu'injectable [153]. L'omalizumab, anticorps anti-IgE, a un effet notable sur les pics d'exacerbations saisonnières de l'asthme mais son utilisation est réservée aux asthmes sévères avec sensibilisation à un allergène per-annuel [154]. La figure 2 confirme les pics saisonniers d'exacerbation d'asthme en hiver et en automne dans le groupe placebo avec une réduction de ces pics sous omalizumab.

Printemps

Le printemps est une période de pollinisation ayant un effet potentiellement négatif sur l'asthme. L'efficacité de l'immunothérapie aux pollens est bien documentée dans la rhinite allergique, en particulier par voie sublinguale [155,156]. Dans l'asthme, l'immunothérapie aux pollens de graminées diminue les symptômes respiratoires chez l'enfant et diminue les symptômes d'asthme et l'hyperréactivité bronchique saisonniers chez l'adulte [157,158]. L'immunothérapie co-saisonnière consiste à délivrer l'immunothérapie juste avant le début de la pollinisation et de terminer juste après celle-ci. L'immunothérapie co-saisonnière aux pollens a une efficacité significative sur les symptômes d'allergie et particulièrement sur les symptômes bronchiques [159]. L'omalizumab, débuté 2 semaines avant une immunothérapie co-saisonnière aux pollens, augmenterait de 30 % l'impact clinique de l'immunothérapie [160]. Cette association est à réserver aux asthmes sévères saisonniers. Chez l'enfant, la prise en charge d'une rhinite pollinique par l'immunothérapie semble diminuer le risque ultérieur de développer un asthme [161,162].

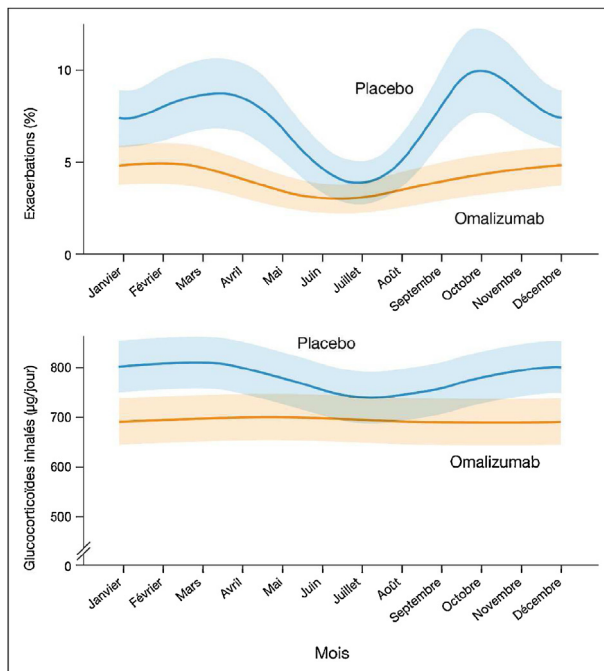


FIGURE 2
Variation saisonnière de la fréquence des exacerbations et de la dose journalière de glucocorticoïdes inhalés. La largeur des bandes représente l'intervalle de confiance à 95 % [154]

L'efficacité de la corticothérapie inhalée dans l'asthme est connue depuis plus de 40 ans [163]. Son efficacité sur les symptômes a également été démontrée dans l'asthme allergique au pollen [164,165]. Dans les recommandations éditées par le *Global Initiative for Asthma* (GINA) en 2014, il est proposé que les patients avec un asthme allergique au pollen sans symptôme en dehors des périodes de pollinisation puisse recevoir la corticothérapie inhalée dès le début des symptômes et l'interrompre 4 semaines après la fin de la période de pollen [166]. Cette recommandation est basée sur un avis d'experts, en l'absence d'études spécifiques.

Été

La lutte contre la pollution atmosphérique, plus importante l'été, dépend avant tout des pouvoirs publics et de la volonté politique de diminuer l'émission de polluants. L'amélioration de la qualité de l'air à Los Angeles, obtenue avec une politique rigoureuse de limitation des polluants atmosphériques, a été associée à une diminution nette du déclin du VEMS observée chez des enfants asthmatiques et non asthmatiques [167]. La diminution du trafic routier, et donc des polluants atmosphériques, pendant les jeux Olympiques de Pékin en 2008 est à l'origine d'une réduction de 41,6 % des visites aux urgences pour asthme par rapport à la période précédant les jeux olympiques [168]. Chez le patient asthmatique, certaines mesures peuvent être conseillées, comme d'éviter les efforts physiques intenses en période de

pollution [169]. Cela passe par une éducation des patients sur le recueil régulier d'informations sur la qualité de l'air. La sensibilisation des patients asthmatiques aux effets de la pollution atmosphérique, avant l'été, pourrait s'avérer une mesure pertinente : son impact favorable reste à démontrer.

La lutte contre la pollution de l'air intérieur, moins médiatisée, est centrée sur la réduction du tabagisme passif, impérative chez l'enfant. Outre l'impact de la lutte anti-acariens, décrit plus haut, les actions visant à réduire l'humidité et éradiquer les foyers de moisissure ont un impact positif démontré sur le contrôle de l'asthme [170,171]. L'installation de filtre HEPA, qui purifie l'air de l'habitat, semble efficace sur les sifflements respiratoires [172,173]. Le passage au domicile des patients d'un conseiller médical en environnement intérieur améliore la prise en charge des patients en réalisant des prélèvements dans l'habitat afin d'identifier les sources d'allergènes ou de polluants à l'origine d'un non-contrôle de l'asthme [174].

Conclusion

Chaque saison, avec son environnement propre, a potentiellement des effets négatifs dans l'asthme. Les virus en automne et en hiver semblent être de puissants déclencheurs d'exacerbation d'asthme à l'origine de pics saisonniers. L'exposition aux acariens est réputée per-annuelle, mais une exposition plus importante est observée en automne à l'origine de symptômes d'asthme, probablement en synergie avec les virus. La pollution de l'air intérieur lié au confinement hivernal aggrave sans doute l'effet des virus. Le printemps avec les allergies aux pollens est à l'origine de symptômes et d'exacerbation d'asthme. L'été, la pollution atmosphérique joue un rôle notable dans les symptômes d'asthme et probablement dans le développement d'un asthme chez l'enfant. Le traitement de l'asthme doit prendre en compte tous ses facteurs environnementaux. La connaissance de l'environnement peut conduire à des mesures préventives. Ces mesures sont en cours d'évaluation, notamment pour éviter l'effet néfaste des virus. Les prises de conscience de la nocivité des polluants atmosphériques et intérieurs est une étape importante vers des mesures efficaces pour la lutte contre la pollution et sans nul doute vers une amélioration de nos patients asthmatiques.

Déclaration de liens d'intérêts : L. Guilleminault a été consultant pour Novartis, Boehringer-Ingheleim, Astrazeneca, Chiesi et Stallergènes et a participé à des essais thérapeutiques avec les sociétés Novartis, Boehringer-Ingheleim et Astrazeneca.

J. Just est membre de conseil d'experts pour les laboratoires Novartis, ALK-Abello, Thermofischer, Astra-Zeneca, a effectué des communications pour les laboratoires Novartis, ALK-Abello, Stallergènes, GSK, Chiesi et a reçu des subventions de recherche des Laboratoires Novartis et de la Fondation Stallergènes.

C. Leroyer a été consultant pour Astra-Zeneca, Boehringer-Ingheleim, Chiesi, GSK, Merck, Novartis, Teva, Takeda et Sanofi.

M. Humbert a des liens avec des industriels dans le domaine de la prise en charge de l'asthme. Au cours des 3 dernières années, M. Humbert a été consultant ou a participé à des essais thérapeutiques et des conférences invitées avec les sociétés Astra-Zeneca, Chiesi, GSK, Novartis, Roche, Takeda et TEVA.

R. Epaud déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Holgate ST, Davies DE, Powell RM, Howarth PH, Haitchi HM, Holloway JW. Local genetic and environmental factors in asthma disease pathogenesis: chronicity and persistence mechanisms. *Eur Respir J* 2007;29:793-803. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00087506>.
- [2] Krishnan V, Diette GB, Rand CS, Bilderback AL, Merriman B, Hansel NN, et al. Mortality in patients hospitalized for asthma exacerbations in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:633-8. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200601-0070C>.
- [3] Johnston NW, Sears MR. Asthma exacerbations. 1: epidemiology. *Thorax* 2006;61:722-8. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.045161>.
- [4] Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpää R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korppi M. Rhinovirus-induced wheezing in infancy—the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:66-71.
- [5] Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199501193320301>.
- [6] Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)10321-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)10321-5).
- [7] Piippo-Savolainen E, Remes S, Kannisto S, Korhonen K, Korppi M. Asthma and lung function 20 years after wheezing in infancy: results from a prospective follow-up study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:1070-6. <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.158.11.1070>.
- [8] Wu P, Dupont WD, Griffin MR, Carroll KN, Mitchel EF, Gebretsadik T, et al. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1123-9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200804-5790C>.
- [9] Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbjrgsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1501-7. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.161.5.9906076>.
- [10] Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, Stalker D, Al Shammari N, Thomas HM. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:386-92. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00298.x>.
- [11] Rossi GA, Colin AA. Infantile respiratory syncytial virus and human rhinovirus infections: respective role in inception and persistence of wheezing. *Eur Respir J* 2015;45:774-89. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00062714>.
- [12] Lemanske RF, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:571-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2005.06.024>.
- [13] Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:667-72. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200802-3090C>.
- [14] Kusel MMH, de Klerk NH, Kebadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1105-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.12.669>.
- [15] de Winter JH, Bont L, Wilbrink B, van der Ent CK, Smit HA, Houben ML. Rhinovirus wheezing illness in infancy is associated with medically attended third year wheezing in low risk infants: results of a healthy birth cohort study. *Immun Inflamm Dis* 2015;3:398-405. <http://dx.doi.org/10.1002/iid3.77>.
- [16] Lehtinen P, Ruohola A, Vanto T, Vuorinen T, Ruuskanen O, Jartti T. Prednisolone reduces recurrent wheezing after a first wheezing episode associated with rhinovirus infection or eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:570-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.11.003>.
- [17] Miller EK, Edwards KM, Weinberg GA, Iwane MK, Griffin MR, Hall CB, et al. A novel group of rhinoviruses is associated with asthma hospitalizations. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.10.007> [98.e1-104.e1].
- [18] Sears MR, Johnston NW. Understanding the September asthma epidemic. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:526-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.05.047>.
- [19] Tovey ER, Stelzer-Braid S, Toelle BG, Oliver BG, Reddel HK, Willenborg CM, et al. Rhinoviruses significantly affect day-to-day respiratory symptoms of children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.020> [663.e12-9.e12].
- [20] Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM, Greene JM, Kebadze T, Keith PK, et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:132-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2004.09.025>.
- [21] Johnston NW. The similarities and differences of epidemic cycles of chronic obstructive pulmonary disease and asthma exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:591-6. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200706-064TH>.
- [22] Altzibar JM, Tamayo-Uria I, De Castro V, Aginagalde X, Albizu MV, Lertxundi A, et al. Epidemiology of asthma exacerbations and their relation with environmental factors in the Basque Country. *Clin Exp Allergy* 2015;45:1099-108. <http://dx.doi.org/10.1111/cea.12419>.
- [23] Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Campbell MJ, Josephs LK, et al. The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time-trend analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:654-60. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.154.3.8810601>.
- [24] Fox JP, Cooney MK, Hall CE, Foy HM. Rhinoviruses in Seattle families, 1975-1979. *Am J Epidemiol* 1985;122:830-46.
- [25] Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez P. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases: expert consult - Online and Print, 2-Volume Set. 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2013.
- [26] Fox JP, Cooney MK, Hall CE. The Seattle virus watch. V. Epidemiologic observations of rhinovirus infections, 1965-1969, in families with young children. *Am J Epidemiol* 1975;101:122-43.
- [27] Hendley JO, Gwaltney JM, Jordan WS. Rhinovirus infections in an industrial population. IV. Infections within families of employees during two fall peaks of respiratory illness. *Am J Epidemiol* 1969;89:184-96.
- [28] Monto AS. A community study of respiratory infections in the tropics. 3. Introduction and transmission of infections within families. *Am J Epidemiol* 1968;88:69-79.
- [29] Peltola V, Waris M, Osterback R, Susi P, Ruuskanen O, Hyypä T. Rhinovirus transmission within families with children: incidence of symptomatic and asymptomatic infections. *J Infect Dis* 2008;197:382-9. <http://dx.doi.org/10.1086/525542>.
- [30] Hendley JO, Wenzel RP, Gwaltney JM. Transmission of rhinovirus colds by self-inoculation. *N Engl J Med* 1973;288:1361-4. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197306282882601>.
- [31] Dick EC, Jennings LC, Mink KA, Wartgow CD, Inhorn SL. Aerosol transmission of rhinovirus colds. *J Infect Dis* 1987;156:442-8.
- [32] Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med* 2002;112(Suppl. 6 A):45-125.
- [33] Monto AS, Cavallaro JJ. The Tecumseh study of respiratory illness. II. Patterns of occurrence of infection with respiratory pathogens, 1965-1969. *Am J Epidemiol* 1971;94:280-9.
- [34] Teichtahl H, Buckmaster N, Pertnikovs E. The incidence of respiratory tract infection in adults requiring hospitalization for asthma. *Chest* 1997;112:591-6.

- [35] Turchiarelli V, Schinkel J, Molenkamp R, Foschino Barbaro MP, Carpagano GE, Spanevello A, et al. Repeated virus identification in the airways of patients with mild and severe asthma during prospective follow-up. *Allergy* 2011;66:1099-106. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02600.x>.
- [36] Carlsen KH, Orstavik I, Leegaard J, Høeg H. Respiratory virus infections and aeroallergens in acute bronchial asthma. *Arch Dis Child* 1984;59:310-5.
- [37] Tarlo S, Broder I, Spence L. A prospective study of respiratory infection in adult asthmatics and their normal spouses. *Clin Allergy* 1979;9:293-301.
- [38] Canova C, Heinrich J, Anto JM, Leynaert B, Smith M, Kuenzli N, et al. The influence of sensitisation to pollens and moulds on seasonal variations in asthma attacks. *Eur Respir J* 2013;42:935-45. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00097412>.
- [39] Erbas B, Chang J-H, Dharmage S, Ong EK, Hyndman R, Newbiggin E, et al. Do levels of airborne grass pollen influence asthma hospital admissions? *Clin Exp Allergy* 2007;37:1641-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02818.x>.
- [40] Tobías A, Galán I, Banegas JR, Aránguez E. Short term effects of airborne pollen concentrations on asthma epidemic. *Thorax* 2003;58:708-10.
- [41] Erbas B, Akram M, Dharmage SC, Tham R, Dennekamp M, Newbiggin E, et al. The role of seasonal grass pollen on childhood asthma emergency department presentations. *Clin Exp Allergy* 2012;42:799-805. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.03995.x>.
- [42] Hanigan IC, Johnston FH. Respiratory hospital admissions were associated with ambient airborne pollen in Darwin, Australia, 2004-2005. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1556-65. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02800.x>.
- [43] Im W, Schneider D. Effect of weed pollen on children's hospital admissions for asthma during the fall season. *Arch Environ Occup Health* 2005;60:257-65. <http://dx.doi.org/10.3200/AEOH.60.5.257-265>.
- [44] Koch A, Heilemann KJ, Bischof W, Heinrich J, Wichmann HE. Indoor viable mold spores-a comparison between two cities, Erfurt (eastern Germany) and Hamburg (western Germany). *Allergy* 2000;55:176-80.
- [45] O'Driscoll BR, Hopkinson LC, Denning DW. Mold sensitization is common amongst patients with severe asthma requiring multiple hospital admissions. *BMC Pulm Med* 2005;5:4. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-5-4>.
- [46] Dales RE, Cakmak S, Judek S, Dann T, Coates F, Brook JR, et al. Influence of outdoor aeroallergens on hospitalization for asthma in Canada. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:303-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2003.11.016>.
- [47] Van der Heide S, de Monchy JG, de Vries K, Bruggink TM, Kauffman HF. Seasonal variation in airway hyperresponsiveness and natural exposure to house dust mite allergens in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:470-5.
- [48] Riccioni G, Di Stefano F, De Benedictis M, Verna N, Cavallucci E, Paolini F, et al. Seasonal variability of non-specific bronchial responsiveness in asthmatic patients with allergy to house dust mites. *Allergy Asthma Proc* 2001;22:5-9.
- [49] Crisafulli D, Almqvist C, Marks G, Tovey E. Seasonal trends in house dust mite allergen in children's beds over a 7-year period. *Allergy* 2007;62:1394-400. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01533.x>.
- [50] Koren HS. Associations between criteria air pollutants and asthma. *Environ Health Perspect* 1995;103(Suppl. 6):235-42.
- [51] Barnes PJ. Air pollution and asthma. *Postgrad Med J* 1994;70:319-25.
- [52] Strachan DP. The role of environmental factors in asthma. *Br Med Bull* 2000;56:865-82.
- [53] Jaffe DH, Singer ME, Rimm AA. Air pollution and emergency department visits for asthma among Ohio Medicaid recipients, 1991-1996. *Environ Res* 2003;91:21-8.
- [54] Peel JL, Tolbert PE, Klein M, Metzger KB, Flanders WD, Todd K, et al. Ambient air pollution and respiratory emergency department visits. *Epidemiology* 2005;16:164-74.
- [55] Fusco D, Forastiere F, Michelozzi P, Spadea T, Ostro B, Arcà M, et al. Air pollution and hospital admissions for respiratory conditions in Rome, Italy. *Eur Respir J* 2001;17:1143-50.
- [56] Migliaretti G, Cadum E, Migliore E, Cavallo F. Traffic air pollution and hospital admission for asthma: a case-control approach in a Turin (Italy) population. *Int Arch Occup Environ Health* 2005;78:164-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00420-004-0569-3>.
- [57] Lagorio S, Forastiere F, Pistelli R, Iavarone I, Michelozzi P, Fano V, et al. Air pollution and lung function among susceptible adult subjects: a panel study. *Environ Health* 2006;5:11. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-5-11>.
- [58] Qian Z, Lin H-M, Chinchilli VM, Lehman EB, Stewart WF, Shah N, et al. Associations between air pollution and peak expiratory flow among patients with persistent asthma. *J Toxicol Environ Health Part A* 2009;72:39-46. <http://dx.doi.org/10.1080/15287390802445517>.
- [59] Wilson AM, Wake CP, Kelly T, Salloway JC. Air pollution, weather, and respiratory emergency room visits in two northern New England cities: an ecological time-series study. *Environ Res* 2005;97:312-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2004.07.010>.
- [60] Atkinson RW, Anderson HR, Sunyer J, Ayres J, Baccini M, Vonk JM, et al. Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: results from APHEA 2 project, Air Pollution and Health: a European Approach. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1860-6. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.164.10.2010138>.
- [61] Cai J, Zhao A, Zhao J, Chen R, Wang W, Ha S, et al. Acute effects of air pollution on asthma hospitalization in Shanghai, China. *Environ Pollut* 2014;191:139-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2014.04.028>.
- [62] Winquist A, Klein M, Tolbert P, Flanders WD, Hess J, Sarnat SE. Comparison of emergency department and hospital admissions data for air pollution time-series studies. *Environ Health* 2012;11:70. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-11-70>.
- [63] Glad JA, Brink LL, Talbott EO, Lee PC, Xu X, Saul M, et al. The relationship of ambient ozone and PM(2.5) levels and asthma emergency department visits: possible influence of gender and ethnicity. *Arch Environ Occup Health* 2012;67:103-8. <http://dx.doi.org/10.1080/19338244.2011.598888>.
- [64] Jacquemin B, Kauffmann F, Pin I, Le Moual N, Bousquet J, Gormand F, et al. Air pollution and asthma control in the Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma. *J Epidemiol Community Health* 2012;66:796-802. <http://dx.doi.org/10.1136/jech.2010.130229>.
- [65] Jacquemin B, Schikowski T, Carsin AE, Hansell A, Krämer U, Sunyer J, et al. The role of air pollution in adult-onset asthma: a review of the current evidence. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33:606-19. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1325191>.
- [66] Sun H-L, Chou M-C, Lue K-H. The relationship of air pollution to ED visits for asthma differ between children and adults. *Am J Emerg Med* 2006;24:709-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2006.03.006>.
- [67] Villeneuve PJ, Chen L, Rowe BH, Coates F. Outdoor air pollution and emergency department visits for asthma among children and adults: a case-crossover study in northern Alberta, Canada. *Environ Health* 2007;6:40. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-6-40>.
- [68] Pereira G, Cook A, De Vos AJBM, Holman CDJ. A case-crossover analysis of traffic-related air pollution and emergency department presentations for asthma in Perth, Western Australia. *Med J Aust* 2010;193:511-4.
- [69] Silverman RA, Ito K. Age-related association of fine particles and ozone with severe acute asthma in New York City. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.061> [367.e5-73.e5].
- [70] Yamazaki S, Shima M, Ando M, Nitta H. Modifying effect of age on the association between ambient ozone and nighttime primary care visits due to asthma attack. *J Epidemiol* 2009;19:143-51.
- [71] Segala C, Fauroux B, Just J, Pascual L, Grimfeld A, Neukirch F. Short-term effect of winter air pollution on respiratory health of asthmatic children in Paris. *Eur Respir J* 1998;11:677-85.

- [72] Von Klot S, Wölke G, Tuch T, Heinrich J, Dockery DW, Schwartz J, et al. Increased asthma medication use in association with ambient fine and ultrafine particles. *Eur Respir J* 2002;20:691-702.
- [73] Yamazaki S, Shima M, Yoda Y, Oka K, Kurosaka F, Shimizu S, et al. Association between PM_{2.5} and primary care visits due to asthma attack in Japan: relation to Beijing's air pollution episode in January 2013. *Environ Health Prev Med* 2014;19:172-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s12199-013-0371-5>.
- [74] Hersoug L-G, Husemoen LLN, Sigsgaard T, Madsen F, Linneberg A. Indoor exposure to environmental cigarette smoke, but not other inhaled particulates associates with respiratory symptoms and diminished lung function in adults. *Respirology* 2010;15:993-1000. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01758.x>.
- [75] Gupta D, Aggarwal AN, Chaudhry K, Chhabra SK, D'Souza GA, Jindal SK, et al. Household environmental tobacco smoke exposure, respiratory symptoms and asthma in non-smoker adults: a multicentric population study from India. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2006;48:31-6.
- [76] Barry AC, Mannino DM, Hopenhayn C, Bush H. Exposure to indoor biomass fuel pollutants and asthma prevalence in Southeastern Kentucky: results from the Burden of Lung Disease (BOLD) study. *J Asthma* 2010;47:735-41. <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2010.485661>.
- [77] Arif AA, Shah SM. Association between personal exposure to volatile organic compounds and asthma among US adult population. *Int Arch Occup Environ Health* 2007;80:711-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00420-007-0183-2>.
- [78] Langley SJ, Goldthorpe S, Craven M, Morris J, Woodcock A, Custovic A. Exposure and sensitization to indoor allergens: association with lung function, bronchial reactivity, and exhaled nitric oxide measures in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:362-8.
- [79] Etzel RA. How environmental exposures influence the development and exacerbation of asthma. *Pediatrics* 2003;112:233-9.
- [80] Jie Y, Ismail NH, Jie X, Isa ZM. Do indoor environments influence asthma and asthma-related symptoms among adults in homes? A review of the literature. *J Formos Med Assoc* 2011;110:555-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2011.07.003>.
- [81] Martínez Ordaz VA, Rincón-Castañeda CB, Esquivel López G, Lazo-Sáenz JG, Llorenz Meraz MT, Velasco Rodríguez VM. [Fungal spores in the environment of the asthmatic patient in a semi-desert area of Mexico]. *Rev Alerg Mex* 2002;49:2-7.
- [82] Hedayati MT, Mayahi S, Denning DW. A study on *Aspergillus* species in houses of asthmatic patients from Sari City, Iran and a brief review of the health effects of exposure to indoor *Aspergillus*. *Environ Monit Assess* 2010;168:481-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s10661-009-1128-x>.
- [83] Habre R, Moshier E, Castro W, Nath A, Grunin A, Rohr A, et al. The effects of PM_{2.5} and its components from indoor and outdoor sources on cough and wheeze symptoms in asthmatic children. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2014;24:380-7. <http://dx.doi.org/10.1038/jes.2014.21>.
- [84] Simoni M, Carrozzi L, Baldacci S, Scognamiglio A, Di Pede F, Sapigni T, et al. The Po River Delta (north Italy) indoor epidemiological study: effects of pollutant exposure on acute respiratory symptoms and respiratory function in adults. *Arch Environ Health* 2002;57:130-6. <http://dx.doi.org/10.1080/00039890209602928>.
- [85] Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Pappas TE, Lee W-M, et al. Evidence for a causal relationship between allergic sensitization and rhinovirus wheezing in early life. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:281-5. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201104-0660OC>.
- [86] Heymann PW, Carper HT, Murphy DD, Platts-Mills TAE, Patrie J, McLaughlin AP, et al. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:239-47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2004.04.006>.
- [87] Olenec JP, Kim WK, Lee W-M, Vang F, Pappas TE, Salazar LEP, et al. Weekly monitoring of children with asthma for infections and illness during common cold seasons. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.01.059> [1001.e1-6.e1].
- [88] Soto-Quiros M, Avila L, Platts-Mills TAE, Hunt JF, Erdman DD, Carper H, et al. High titers of IgE antibody to dust mite allergen and risk for wheezing among asthmatic children infected with rhinovirus. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.03.040> [1499.e5-505.e5].
- [89] Green RM, Custovic A, Sanderson G, Hunter J, Johnston SL, Woodcock A. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ* 2002;324:763.
- [90] Durrani SR, Montville DJ, Pratt AS, Sahu S, DeVries MK, Rajamanickam V, et al. Innate immune responses to rhinovirus are reduced by the high-affinity IgE receptor in allergic asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:489-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.023>.
- [91] Gavalá ML, Bashir H, Gern JE. Virus/allergen interactions in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:298-307. <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-013-0344-1>.
- [92] Baraldo S, Contoli M, Bazzan E, Turato G, Padovani A, Marku B, et al. Deficient antiviral immune responses in childhood: distinct roles of atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1307-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.08.005>.
- [93] Keynan Y, Card CM, McLaren PJ, Dawood MR, Kasper K, Fowke KR. The role of regulatory T cells in chronic and acute viral infections. *Clin Infect Dis* 2008;46:1046-52. <http://dx.doi.org/10.1086/529379>.
- [94] Molino NA, Wright SC, Katz I, Tarlo S, Silverman F, McClean PA, et al. Effect of low concentrations of ozone on inhaled allergen responses in asthmatic subjects. *Lancet* 1991;338:199-203.
- [95] Strand V, Svartengren M, Rak S, Barck C, Bylin G. Repeated exposure to an ambient level of NO₂ enhances asthmatic response to a nonsymptomatic allergen dose. *Eur Respir J* 1998;12:6-12.
- [96] Jörres R, Nowak D, Magnussen H. The effect of ozone exposure on allergen responsiveness in subjects with asthma or rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:56-64. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.153.1.8542163>.
- [97] Cakmak S, Dales RE, Coates F. Does air pollution increase the effect of aeroallergens on hospitalization for asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:228-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.09.025>.
- [98] Feo Brito F, Mur Gimeno P, Martínez C, Tobias A, Suárez L, Guerra F, et al. Air pollution and seasonal asthma during the pollen season. A cohort study in Puertollano and Ciudad Real (Spain). *Allergy* 2007;62:1152-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01438.x>.
- [99] Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, Erbas B, Perret J, Abramson MJ, et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy* 2015;70:245-56. <http://dx.doi.org/10.1111/all.12561>.
- [100] Huang S-K, Zhang Q, Qiu Z, Chung KF. Mechanistic impact of outdoor air pollution on asthma and allergic diseases. *J Thorac Dis* 2015;7:23-33. <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.13>.
- [101] Takizawa H. Impact of air pollution on allergic diseases. *Korean J Intern Med* 2011;26:262-73. <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2011.26.3.262>.
- [102] Liao C-M, Hsieh N-H, Chio C-P. Fluctuation analysis-based risk assessment for respiratory virus activity and air pollution associated asthma incidence. *Sci Total Environ* 2011;409:3325-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.04.056>.
- [103] Spannhaake EW, Reddy SPM, Jacoby DB, Yu X-Y, Saatian B, Tian J. Synergism between rhinovirus infection and oxidant pollutant exposure enhances airway epithelial cell cytokine production. *Environ Health Perspect* 2002;110:665-70.
- [104] May L, Carim M, Yadav K. Adult asthma exacerbations and environmental triggers: a retrospective review of ED visits using an

- electronic medical record. *Am J Emerg Med* 2011;29:1074-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2010.06.034>.
- [105] Newson R, Strachan D, Archibald E, Emberlin J, Hardaker P, Collier C. Acute asthma epidemics, weather and pollen in England, 1987-1994. *Eur Respir J* 1998;11:694-701.
- [106] Orazzo F, Nespola L, Ito K, Tassinari D, Giardina D, Funis M, et al. Air pollution, aeroallergens, and emergency room visits for acute respiratory diseases and gastroenteric disorders among young children in six Italian cities. *Environ Health Perspect* 2009;117:1780-5. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.0900599>.
- [107] Murray CS, Poletti G, Kebadze T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL, et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax* 2006;61:376-82. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.042523>.
- [108] The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl J Med* 2001;345:1529-36. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011961>.
- [109] Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD000364. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000364.pub4>.
- [110] Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014;348:g2545.
- [111] Wang K, Shun-Shin M, Gill P, Perera R, Harnden A. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (published trials only). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD002744. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002744.pub4>.
- [112] Chen C-H, Lin Y-T, Yang Y-H, Wang L-C, Lee J-H, Kao C-L, et al. Ribavirin for respiratory syncytial virus bronchiolitis reduced the risk of asthma and allergen sensitization. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:166-72. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00610.x>.
- [113] Wenzel SE, Gibbs RL, Lehr MV, Simoes EAF. Respiratory outcomes in high-risk children 7 to 10 years after prophylaxis with respiratory syncytial virus immune globulin. *Am J Med* 2002;112:627-33.
- [114] Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JLL, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med* 2013;368:1791-9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1211917>.
- [115] Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006;134:1129-40. <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268806007175>.
- [116] Karatekin G, Kaya A, Salihoglu O, Balci H, Nuhoğlu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:473-7. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602960>.
- [117] Laaksi I, Ruohola J-P, Mattila V, Auvinen A, Ylikomi T, Pihlajamäki H, et al. Supplementation for the prevention of acute respiratory tract infection: a randomized, double-blinded trial among young Finnish men. *J Infect Dis* 2010;202:809-14. <http://dx.doi.org/10.1086/654881>.
- [118] Li-Ng M, Aloia JF, Pollack S, Cunha BA, Mikhail M, Yeh J, et al. A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of symptomatic upper respiratory tract infections. *Epidemiol Infect* 2009;137:1396-404. <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268809002404>.
- [119] Korn S, Hübner M, Jung M, Blettner M, Buhl R. Severe and uncontrolled adult asthma is associated with vitamin D insufficiency and deficiency. *Respir Res* 2013;14:25. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-14-25>.
- [120] Riverin BD, Maguire JL, Li P, Vitamin D. Supplementation for childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2015;10:e0136841. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0136841>.
- [121] Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EEL. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004878. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004878>.
- [122] Corneli HM, Zorc JJ, Mahajan P, Mahajan P, Shaw KN, Holubkov R, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis. *N Engl J Med* 2007;357:331-9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071255>.
- [123] Volovitz B, Welliver RC, De Castro G, Krystofik DA, Ogra PL. The release of leukotrienes in the respiratory tract during infection with respiratory syncytial virus: role in obstructive airway disease. *Pediatr Res* 1988;24:504-7. <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-198810000-00018>.
- [124] Van Schaik SM, Tristram DA, Nagpal IS, Hintz KM, Welliver RC, Welliver RC. Increased production of IFN-gamma and cysteinyl leukotrienes in virus-induced wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:630-6.
- [125] Bisgaard H. Leukotriene modifiers in pediatric asthma management. *Pediatrics* 2001;107:381-90.
- [126] Bisgaard H, Flores-Nunez A, Goh A, Azimi P, Halkas A, Malice M-P, et al. Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:854-60. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200706-9100C>.
- [127] Amirav I, Luder AS, Kruger N, Borovitch Y, Babai I, Miron D, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of montelukast for acute bronchiolitis. *Pediatrics* 2008;122:e1249-55. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-1744>.
- [128] Talaat M, Afifi S, Dueger E, El-Ashry N, Marfin A, Kandeel A, et al. Effects of hand hygiene campaigns on incidence of laboratory-confirmed influenza and absenteeism in schoolchildren, Cairo, Egypt. *Emerg Infect Dis* 2011;17:619-25. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1704.101353>.
- [129] Aiello AE, Perez V, Coulborn RM, Davis BM, Uddin M, Monto AS. Facemasks, hand hygiene, and influenza among young adults: a randomized intervention trial. *PLoS ONE* 2012;7:e29744. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0029744>.
- [130] Gerald LB, Gerald JK, Zhang B, McClure LA, Bailey WC, Harrington KF. Can a school-based hand hygiene program reduce asthma exacerbations among elementary school children? *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1317-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.08.031>.
- [131] Vissing NH, Sevelsted A, Bisgaard H. Public hygiene campaign in Denmark during the 2009 H1N1 pandemic had no effect on hospitalization rate of communicable diseases in children. *PLoS ONE* 2013;8:e70946. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0070946>.
- [132] Sandora TJ, Taveras EM, Shih M-C, Resnick EA, Lee GM, Ross-Degnan D, et al. A randomized, controlled trial of a multifaceted intervention including alcohol-based hand sanitizer and hand-hygiene education to reduce illness transmission in the home. *Pediatrics* 2005;116:587-94. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-0199>.
- [133] Stebbins S, Cummings DAT, Stark JH, Vukotich C, Mitruka K, Thompson W, et al. Reduction in the incidence of influenza A but not influenza B associated with use of hand sanitizer and cough hygiene in schools: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:921-6. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e3182218656>.
- [134] Privilizzi R, Solari R, Johnston SL, McLean GR. The application of prophylactic antibodies for rhinovirus infections. *Antivir Chem Chemother* 2014;23:173-7. <http://dx.doi.org/10.3851/IMP2578>.
- [135] Mello C, Aguayo E, Rodriguez M, Lee G, Jordan R, Cihlar T, et al. Multiple classes of antiviral agents exhibit in vitro activity against human rhinovirus type C. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:1546-55. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01746-13>.
- [136] Luoto R, Ruuskanen O, Waris M, Kalliomäki M, Salminen S, Isolauri E. Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:405-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.020>.

- [137] Storr J, Lenney W. School holidays and admissions with asthma. *Arch Dis Child* 1989;64:103-7.
- [138] Julius SA, Osman LM, Jiwa M. Increases in asthma hospital admissions associated with the end of the summer vacation for school-age children with asthma in two cities from England and Scotland. *Public Health* 2007;121:482-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.puhe.2006.11.011>.
- [139] Teach SJ, Gergen PJ, Szeffler SJ, Mitchell HE, Calatroni A, Wildfire J, et al. Seasonal risk factors for asthma exacerbations among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(5):1465-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1942>.
- [140] Horspool MJ, Julius SA, Boote J, Bradburn MJ, Cooper CL, Davis S, et al. Preventing and lessening exacerbations of asthma in school-age children associated with a new term (PLEASANT): study protocol for a cluster randomised control trial. *Trials* 2013;14:297. <http://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-14-297>.
- [141] Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen Y-Z, Ohlsson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12891-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12891-7).
- [142] Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 1997;337:1405-11. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199711133372001>.
- [143] O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1392-7. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.164.8.2104102>.
- [144] Jariti T, Nieminen R, Vuorinen T, Lehtinen P, Vahlberg T, Gern J, et al. Short- and long-term efficacy of prednisolone for first acute rhinovirus-induced wheezing episode. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.001> [691.e9-8.e9].
- [145] Bochkov YA, Busse WW, Brockman-Schneider RA, Evans MD, Jarjour NN, McCrae C, et al. Budesonide and formoterol effects on rhinovirus replication and epithelial cell cytokine responses. *Respir Res* 2013;14:98. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-14-98>.
- [146] Kuna P, Kaczmarek J, Kupczyk M. Efficacy and safety of immunotherapy for allergies to *Alternaria alternata* in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.036> [502.e1-6].
- [147] Reddel HK, Jenkins C, Quirce S, Sears MR, Bateman ED, O'Byrne PM, et al. Effect of different asthma treatments on risk of cold-related exacerbations. *Eur Respir J* 2011;38:584-93. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00186510>.
- [148] Shaikh WA, Shaikh SW. A prospective study on the safety of sublingual immunotherapy in pregnancy. *Allergy* 2012;67:741-3. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02815.x>.
- [149] Cloosterman SG, Hofland ID, Lukassen HG, Wieringa MH, Folgering HTH null, van der Heide S, et al. House dust mite avoidance measures improve peak flow and symptoms in patients with allergy but without asthma: a possible delay in the manifestation of clinical asthma? *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:313-9.
- [150] Götzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma: systematic review. *Allergy* 2008;63:646-59. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01690.x>.
- [151] Blumberg G, Groes L, Haugaard L, Dahl R. Steroid-sparing effect of subcutaneous SQ-standardised specific immunotherapy in moderate and severe house dust mite allergic asthmatics. *Allergy* 2006;61:843-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01088.x>.
- [152] Maestrelli P, Zanolla L, Pozzan M, Fabbri LM, Regione Veneto Study Group on the "Effect of immunotherapy in allergic asthma.". Effect of specific immunotherapy added to pharmacologic treatment and allergen avoidance in asthmatic patients allergic to house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:643-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2003.12.586>.
- [153] Bousquet J, Scheinmann P, Guinépain MT, Perrin-Fayolle M, Sauvaget J, Tonnel AB, et al. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 1999;54:249-60.
- [154] Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011;364:1005-15. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1009705>.
- [155] Finegold I. Analyzing meta-analyses of specific immunotherapy in the treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:33-7.
- [156] Devillier P, Dreyfus J-F, Demoly P, Calderón MA. A meta-analysis of sublingual allergen immunotherapy and pharmacotherapy in pollen-induced seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *BMC Med* 2014;12:71. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-12-71>.
- [157] Roberts G, Hurley C, Turcanu V, Lack G. Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:263-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2005.09.054>.
- [158] Walker SM, Pajno GB, Lima MT, Wilson DR, Durham SR. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:87-93. <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2001.112027>.
- [159] Caffarelli C, Sensi LG, Marcucci F, Cavagni G. Preseasonal local allergoid immunotherapy to grass pollen in children: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Allergy* 2000;55:1142-7.
- [160] Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, Kamin W, Bergmann K-C, Sieder C, et al. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and comorbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2009;39:271-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03121.x>.
- [161] Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62:943-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01451.x>.
- [162] Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-6.
- [163] Cameron SJ, Cooper EJ, Crompton GK, Hoare MV, Grant IW. Substitution of beclomethasone aerosol for oral prednisolone in the treatment of chronic asthma. *Br Med J* 1973;4:205-7.
- [164] Prieto L, Bertó JM, Gutiérrez V, Tornero C. Effect of inhaled budesonide on seasonal changes in sensitivity and maximal response to methacholine in pollen-sensitive asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1994;7:1845-51.
- [165] Prieto L, Gutiérrez V, Pérez-Francés C, Badiola C, Lanuza A, Bruno L, et al. Effect of fluticasone propionate-salmeterol therapy on seasonal changes in airway responsiveness and exhaled nitric oxide levels in patients with pollen-induced asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:452-61. [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61171-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61171-4).
- [166] GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention | Documents/ Resources | GINA n.d. <http://www.ginasthma.org/documents/4> [accessed March 10, 2015].
- [167] Gauderman WJ, Urman R, Avol E, Berhane K, McConnell R, Rappaport E, et al. Association of improved air quality with lung development in children. *N Engl J Med* 2015;372:905-13. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1414123>.
- [168] Li Y, Wang W, Wang J, Zhang X, Lin W, Yang Y. Impact of air pollution control measures and weather conditions on asthma during the 2008 Summer Olympic Games in Beijing. *Int J Biometeorol* 2011;55:547-54. <http://dx.doi.org/10.1007/s00484-010-0373-6>.

L. Guilleminault, J. Just, M. Humbert, C. Leroyer, R. Epaud

- [169] McConnell R, Berhane K, Gilliland F, London SJ, Islam T, Gauderman WJ, et al. Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study. *Lancet* 2002;359:386-91. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07597-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07597-9).
- [170] Kerckmar CM, Dearborn DG, Schluchter M, Xue L, Kirchner HL, Sobolewski J, et al. Reduction in asthma morbidity in children as a result of home remediation aimed at moisture sources. *Environ Health Perspect* 2006;114:1574-80.
- [171] Bernstein JA, Bobbitt RC, Levin L, Floyd R, Crandall MS, Shalwitz RA, et al. Health effects of ultraviolet irradiation in asthmatic children's homes. *J Asthma* 2006;43:255-62. <http://dx.doi.org/10.1080/02770900600616887>.
- [172] Sublett JL, Seltzer J, Burkhead R, Williams PB, Wedner HJ, Phipatanakul W, et al. Air filters and air cleaners: rostrum by the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Indoor Allergen Committee. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:32-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.08.036>.
- [173] Free S, Howden-Chapman P, Pierse N, Viggers H, Housing, Heating and Health Study Research Team. More effective home heating reduces school absences for children with asthma. *J Epidemiol Community Health* 2010;64:379-86. <http://dx.doi.org/10.1136/jech.2008.086520>.
- [174] Krieger JW, Takaro TK, Song L, Weaver M. The Seattle-King County Healthy Homes Project: a randomized, controlled trial of a community health worker intervention to decrease exposure to indoor asthma triggers. *Am J Public Health* 2005;95:652-9. <http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.2004.042994>.