



**HAL**  
open science

## **Asthme : dépistage et prévention chez l'enfant**

Jean Bousquet, Florence Demenais, Alain Grimfeld, Françoise Neukirch,  
Pierre Scheinmann

► **To cite this version:**

Jean Bousquet, Florence Demenais, Alain Grimfeld, Françoise Neukirch, Pierre Scheinmann. Asthme : dépistage et prévention chez l'enfant. [Rapport de recherche] Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). 2002, 76 p., figures, références bibliographiques disséminées. hal-01570656

**HAL Id: hal-01570656**

**<https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570656v1>**

Submitted on 31 Jul 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# **Asthme**

## *Dépistage et prévention chez l'enfant*

Rapport établi à la demande  
de la Caisse nationale d'assurance-maladie des  
professions indépendantes  
(Canam)

*Expertise Collective*

**INSERM**

© Les Editions INSERM, 2002

101 rue de Tolbiac

75013 PARIS

ISBN 2-85598-803-9

ISSN 1264-1782

Cet ouvrage présente les travaux du groupe d'experts réunis par l'Inserm dans le cadre de la procédure d'expertise collective, pour répondre aux questions posées par la Caisse nationale d'assurance-maladie des professions indépendantes (Canam) sur le dépistage et la prévention de l'asthme chez l'enfant.

Il s'appuie sur les données scientifiques disponibles en date du premier semestre 2001. Environ 300 articles et documents ont été analysés au cours de cette expertise.

Le Centre d'expertise collective de l'Inserm a assuré la coordination de cette expertise collective avec le Service du partenariat social (DPES) pour l'instruction du dossier et avec le service de documentation du Département de l'information scientifique et de la communication (Disc) pour la recherche bibliographique.

## **Groupe d'experts**

Jean BOUSQUET, immunopathologie de l'asthme, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, Montpellier

Florence DEMENAIIS, épidémiologie génétique des maladies multifactorielles, directeur de l'équipe Inserm EMI 06, génopôle d'Évry

Alain GRIMFELD, chef du service de pneumologie et d'allergologie, hôpital Trousseau, Paris

Françoise NEUKIRCH, épidémiologie de l'inflammation des voies aériennes, Inserm U 408, faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Pierre SCHEINMANN, chef du service de pneumologie et d'allergologie pédiatriques, hôpital Necker, Paris

## **A présenté une communication**

Isabella ANNESI-MAESANO, épidémiologie et biostatistique, Inserm U 472, Villejuif

## **Coordination scientifique et éditoriale**

Françoise AUDIBERT, chargé d'expertise, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Paris

Emmanuelle CHOLLET-PRZEDNOWED, attaché scientifique, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Paris

Jeanne ETIEMBLE, directeur du Centre d'expertise collective de l'Inserm, Paris

Patrice TESTUT, attaché scientifique, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Paris.

# Préface

Les manifestations allergiques, l'asthme en particulier, sont de plus en plus fréquentes dans tous les pays industrialisés. Il faut également remarquer que non seulement la prévalence mais aussi la sévérité de l'asthme se sont fortement accrues au cours des dernières années. Plusieurs études effectuées à travers le monde montrent que, depuis 1960, la fréquence de l'asthme s'accroît d'environ 6 % à 10 % par an chez l'enfant, quels que soient le pays ou l'ethnie étudiés. Elle est la première maladie chronique de l'enfant dans les pays développés. Cette augmentation ne semble pas procéder d'une modification des moyens de diagnostic ou d'une meilleure connaissance de l'affection.

Si la prise en charge de l'asthme a nettement progressé depuis une vingtaine d'années, du fait d'une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques de la maladie et de l'arrivée sur le marché de nouvelles thérapeutiques, il reste cependant essentiel d'appréhender les facteurs à l'origine de sa progression foudroyante.

Les facteurs à l'origine des maladies allergiques, et de l'asthme en particulier, sont de deux ordres, génétiques et environnementaux, d'importantes interactions existant entre eux. Si un certain nombre de gènes candidats pour l'immunopathologie de l'asthme sont en cours d'identification, des modifications de ces gènes ne peuvent constituer une explication cohérente pour rendre compte de l'augmentation de la prévalence de l'asthme observée ces vingt dernières années. Les facteurs environnementaux apparaissent comme l'explication la plus plausible : la pollution de l'air et les modifications du mode de vie, d'une part, la disparition de facteurs de résistance (infections au cours de la petite enfance), d'autre part, sont en première ligne des responsables possibles.

L'asthme est défini comme une obstruction bronchique réversible, spontanément ou sous l'effet de traitements bronchodilatateurs. Sur le plan physiopathologique, l'asthme est caractérisé par une inflammation de la muqueuse bronchique. Cette inflammation est constante, plus ou moins importante selon le stade de gravité de la maladie.

La prise en charge des asthmatiques a largement bénéficié d'une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de la maladie. Cette meilleure connaissance a permis d'élaborer une stratégie thérapeutique cohérente et de proposer des schémas de traitements appropriés aux différentes formes d'asthme.

Cependant, si nous avons largement progressé dans la compréhension de l'histoire naturelle et la prise en charge de l'asthme, il n'existe pas encore de traitement curateur de la maladie. C'est dire l'importance des mesures préventives, qui reposent avant tout sur l'éducation des patients, mais aussi des médecins. La prévention primaire implique un processus dans lequel l'intervention précède le développement de la maladie. La prévention secondaire a pour objectif de prévenir le développement de la maladie chez un sujet prédisposé, par exemple atopique. Pour les patients chez qui le diagnostic d'asthme a été posé, la prévention tertiaire consiste en une modification de l'environnement et la prescription d'un traitement pharmacologique adapté.

Ce document constitue une bonne synthèse des travaux les plus représentatifs en épidémiologie, physiopathologie et clinique. Il indique les principales recommandations en prévention et éducation à la santé, à l'intention des différents acteurs impliqués dans la prise en charge de cette pathologie, et propose quelques pistes de recherche qui mériteraient d'être développées.

*Professeur Michel Aubier Chef du service de pneumologie, directeur de l'unité 408 de l'Inserm*

*Hôpital Bichat, Paris*

# Avant-propos

Connu depuis l'Antiquité, l'asthme fut longtemps considéré comme une affection relativement bénigne. Depuis les années quatre-vingt, on a pu observer dans tous les pays développés une augmentation de sa fréquence accompagnée d'une «épidémie» de décès dans les pays occidentaux. Cette augmentation de prévalence concerne en particulier l'enfant. Souvent associées à l'asthme, les manifestations allergiques de type rhinite ont également vu leur prévalence augmenter ces dernières décennies.

L'asthme est une affection inflammatoire bronchique chronique. Souvent silencieux, il se manifeste par des crises (toux sèche, sifflements, difficultés respiratoires, essoufflement) qui surviennent lors d'une exacerbation transitoire du processus inflammatoire entraînant une obstruction bronchique par rétrécissement des bronches encombrées. Le diagnostic de l'asthme, recherché dès lors qu'une affection récidivante apparaît chez un patient, n'est pas toujours aisé à affirmer. Les infections virales, les allergènes et les polluants chimiques comme les particules Diesel ou le tabac, responsables d'inflammation bronchique, peuvent aggraver la pathologie.

De nombreuses nations considèrent l'asthme comme un problème de santé publique et recherchent les moyens de contrôler ce phénomène épidémique. En France, la mortalité due à l'asthme n'a pas diminué, alors qu'elle semble régresser dans certains pays particulièrement vigilants dans l'application des recommandations internationales édictées par l'Organisation mondiale de la Santé et le *National heart, lung and blood institute* américain.

L'analyse de la littérature internationale montre que la recherche dans le domaine de l'asthme, particulièrement dynamique, est en pleine évolution. La Canam (Caisse d'assurance maladie des travailleurs indépendants) a donc souhaité que l'Inserm réalise un bilan des connaissances sur l'évolution épidémiologique de cette pathologie, ses facteurs de risque, en particulier ceux accessibles à une prévention primaire ou secondaire, les perspectives pour un diagnostic précoce et les mesures éducatives envisageables. Une place particulière a été accordée à l'analyse de l'impact des bronchiolites du nourrisson sur le développement ultérieur d'un asthme.

Cinq experts ont validé la synthèse bibliographique et ont exprimé dans leur champ de compétences les priorités à développer.

# Sommaire

## **Avant-propos**

### **Analyse**

1 Histoire naturelle

2 Données épidémiologiques

3 Facteurs de risque

4 Diagnostic

5 Traitements

6 Dépistage et prévention

7 Mesures éducatives

8 Recommandations

### **Annexes**

- Enquêtes et programmes concernant l'asthme
- International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC)

## Histoire naturelle

L'asthme bronchique, dans sa forme allergique, particulièrement fréquente chez l'enfant, est une affection génétiquement déterminée dont l'expression est liée à l'environnement.

### Étiologie de l'asthme

L'étiologie de l'asthme est encore mal connue. Cette pathologie se caractérise par des épisodes récurrents de sifflements, de toux et d'essoufflement : les crises. Chez l'adulte, il a pu être établi que la sévérité des crises est conditionnée par le degré de l'inflammation bronchique (pour revue, Bousquet et coll., 1999). Il est vraisemblable qu'il en est de même chez le petit enfant, mais l'inflammation des voies aériennes est difficile à évaluer par les méthodes invasives couramment employées chez l'adulte. Toutefois, les quelques données de la littérature montrent que l'immunopathologie de l'asthme infantile reflète celle de l'asthme chez l'adulte (Chedevergne et coll., 2000). Une amélioration des techniques d'évaluation de l'inflammation chez l'enfant devrait permettre de mieux comprendre et surveiller la maladie. Les événements initiaux responsables de l'installation d'un état inflammatoire susceptible de se manifester par l'asthme ne sont pas encore identifiés, alors que des avancées dans ce domaine seraient primordiales en termes de santé publique (pour revue, Holgate, 1999).

On estime que 15 % des individus en population générale présentent des signes d'hyperréactivité bronchique, et que la prévalence cumulative (vie-entière) de l'asthme est de l'ordre de 10 %, la moitié seulement des individus ayant eu une crise au cours des douze derniers mois. En effet, l'hyperréactivité bronchique est un signe fonctionnel de l'asthme, mais peut également se retrouver dans d'autres situations. Le développement d'une inflammation chronique des tissus bronchiques est muet ; il peut intervenir très tôt, peut-être même au cours de la vie intra-utérine (Busse et coll., 1997 ; Warner et coll., 1997). Dans le cas de l'asthme infantile, il s'agit très généralement d'atopie, capacité d'un sujet à se sensibiliser aux allergènes de l'environnement tels que les composants alimentaires, les acariens ou les pollens. Les tissus des bronches sont infiltrés par des cellules sanguines : mastocytes, cellules éosinophiles et lymphocytes. Certaines de ces cellules portent fixées à leur surface des immunoglobulines E (IgE), spécifiques des allergènes sensibilisants. L'hyperréactivité bronchique peut être spécifique ou non spécifique. À ce stade, tout stimulus déclenchant induit la synthèse de médiateurs de l'inflammation et le relargage d'histamine. Le bronchospasme, la congestion des tissus et une hypersécrétion bronchique s'associent pour produire le rétrécissement des voies respiratoires, donc la crise (figure 1.1)

#### Asthme – Dépistage et prévention chez l'enfant

. **figure manquante**



Le stimulus déclenchant peut être la rencontre d'un allergène vis-à-vis duquel le sujet a développé des IgE spécifiques, il peut aussi s'agir d'une infection virale, de l'agression d'un agent irritant ou d'un effort physique trop brutal. Au moment des accès, il y a un déficit de la ventilation lié au rétrécissement des voies respiratoires, mais ce rétrécissement est d'importance variable et très généralement réversible spontanément ou sous traitement.

Même en période de rémission, la membrane basale de l'épithélium bronchique reste épaisse et les tissus sous-jacents sont infiltrés de cellules inflammatoires. On peut observer une hypertrophie des muscles et des glandes à mucus qui se traduit par une contractilité accrue des bronches et une hypersécrétion de mucus au moment des crises. Il ne semble pas qu'il y ait une corrélation, à quelque moment que ce soit, entre la sévérité de la maladie et l'épaisseur de la membrane basale ; néanmoins, celle-ci s'épaissit à chaque nouvelle attaque et le traitement, même par les corticoïdes, ne permet pas le retour à un tissu normal (Bousquet et coll., 1992).

Au cours du temps, le sujet rencontre de nouveaux allergènes susceptibles de le sensibiliser, son système immunitaire synthétise de plus en plus d'IgE spécifiques de ces allergènes et l'état inflammatoire de son tissu bronchique s'aggrave. L'épaississement de la membrane basale et l'augmentation de la masse des muscles lisses bronchiques progressent également. En absence de traitement, il y a risque de pérennisation, les crises pouvant en outre survenir indépendamment de tout stimulus allergique.

## **Étiologie de la rhinite**

La rhinite allergique, qui peut se manifester en amont de l'asthme, affecte essentiellement le nez et les yeux. Elle peut être saisonnière, en particulier lorsque l'allergène en cause est un pollen (il s'agit alors du rhume des foins). Elle se manifeste par une rhinorrhée, des éternuements, une obstruction nasale, un larmolement et une irritation conjonctivale. Elle implique un processus d'inflammation mucoale, en réponse à une exposition à des allergènes, similaire à celui observé dans l'asthme (Bachert et coll., 1998). Dans les deux cas, il y a infiltration chronique de l'épithélium par des cellules inflammatoires et production locale de médiateurs de l'inflammation (Naclerio et Solomon, 1997 ; Bachert et coll., 1999). Il faut souligner que les voies respiratoires supérieures subissent les mêmes influences que les voies respiratoires inférieures: réflexes neuronaux, exercices, variations cycliques.

Une différence notable entre la réponse « asthme » et la réponse « rhinite » est celle du degré de l'hypersensibilité non spécifique, caractéristique de la réponse à une exposition répétée ou prolongée à un allergène. Lors d'une exposition à un allergène, la réponse mucoale d'un asthmatique est 50 fois plus forte que celle d'un sujet normal, alors qu'elle n'est que 2 à 8 fois plus intense dans le cas de la rhinite (Dahl et Mygind, 1998). Toutefois, dans les deux cas, il y a activation des mastocytes porteurs d'IgE et relargage de médiateurs de l'inflammation (Winther et coll., 1999). Les populations cellulaires impliquées, polynucléaires éosinophiles, basophiles et neutrophiles, sont les mêmes. Les symptômes cèdent grâce aux mêmes médicaments. Il devient clair que l'asthme et la rhinite partagent une physiopathologie commune caractérisée par des événements inflammatoires semblables (Durham, 1998). Les deux maladies sont souvent associées chez le même patient et il a même été proposé dans ce cas de désigner cette pathologie par le terme « rhinobronchite allergique » (Simons, 1999).

## **BIBLIOGRAPHIE**

BACHERT C, WAGENMANN M, HOLTAPPELS G. Cytokines and adhesion molecules in allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 1998, **12** : 3-8

BACHERT C, VAN KEMPEN M, VAN CAUWENBERGE P. Regulation of proinflammatory cytokines in seasonal allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1999, **118** : 375-379

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

BOUSQUET J, DEMOLY P, VIGNOLA AM, GODARD P, MICHEL FB. Comprendre la maladie asthmatique. *Médecine Sciences* 1999, **15** : 823-832 **3**

### **Asthme – Dépistage et prévention chez l'enfant**

BUSSE WW, BANKS-SCHLEGEL SP, LARSEN GL. Effects of growth and development on lung function. Models for study of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, **156** : 314-319

CHEDEVERGNE F, LE BOURGEOIS M, DE BLIC J, SCHEINMANN P. The role of inflammation in childhood asthma. *Arch Dis Child* 2000, **82** : II6-II9

DAHL R, MYGIND N. Mechanisms of airflow limitation in the nose and lungs. *Clin Exp Allergy* 1998, **28** : 17-25

DURHAM SR. Mechanisms of mucosal inflammation in the nose and lungs. *Clin Exp Allergy* 1998, **28** : 11-16

HOLGATE ST. The epidemic of allergy and asthma. *Nature* 1999, **402** : B2-4

NACLERIO R, SOLOMON W. Rhinitis and inhalant allergens. *JAMA* 1997, **278** : 1842-1848

SIMONS FE. Allergic rhinobronchitis : The asthma-allergic rhinitis link. *J Allergy Clin Immunol* 1999, **104** : 534-540

WARNER JA, JONES AC, MILES EA, COLWELL BH, WARNER JO. Prenatal origins of asthma and allergy. *Ciba Found Symp* 1997, **206** : 220-228

WINTHER L, MOSEHOLM L, REIMERT CM, STAHL SKOV P, KAERGAARD POULSEN L. Basophil histamine release, IgE, eosinophil counts, ECP, and EPX are related to the severity of symptoms in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1999, **54** : 436-445

## Données épidémiologiques

L'asthme et les affections allergiques représentent des pathologies chroniques très fréquentes dans les pays développés et de plus en plus retrouvées dans les pays en développement (Lemanske et Busse, 1997 ; Woolcock et Peat, 1997). On estime qu'il existe dans le monde 150 millions d'asthmatiques, avec une mortalité d'environ 100 000 sujets par an.

Jusqu'en 1990, la prévalence de l'asthme est évaluée à travers des études répétées dans le temps, de bonne qualité, mais difficiles à comparer car utilisant des méthodologies différentes. Elles ont néanmoins permis de montrer une augmentation indéniable de la prévalence de l'asthme dans les populations analysées. C'est pourquoi ont été mises en place, dans les années quatre-vingt-dix, deux grandes études internationales : l'ECRHS (*European community respiratory health survey*) chez l'adulte et l'étude ISAAC (*International survey of asthma and allergies in childhood*) chez l'enfant.

### Évolution des prévalences d'asthme et de rhinite

Le phénomène le plus préoccupant depuis quelques décennies est l'augmentation rapide de la prévalence de l'asthme chez l'enfant.

## Asthme

La prévalence a doublé en 10-15 ans dans la plupart des pays industrialisés (*WHO/NHLBI* Anonyme, 1995). Selon certains auteurs (Magnus et Jaakkola, 1997 ; Nystad et coll., 1997), on ne peut pas exclure qu'une part de l'augmentation de cette prévalence s'explique par l'amélioration du repérage des signes cliniques et des moyens de diagnostic de l'asthme. Aux États-Unis, entre 1985 et 1994, la proportion de patients asthmatiques âgés de moins de 18 ans est passée de 4,7 % à 7,0%(figure 2.1).

En France, les résultats des enquêtes menées à Paris en 1968, 1982 et 1992 rendent parfaitement compte de l'évolution de la prévalence de l'asthme et de la rhinite allergique (figure 2.2). 5

### Asthme – Dépistage et prévention chez l'enfant 6

#### Figures manquantes

Il faut noter que la prévalence de l'asthme augmente, mais que sa sévérité et sa mortalité sont en diminution dans plusieurs pays grâce à une meilleure prise en compte des symptômes précoces et aux médicaments actuellement disponibles (Comino et Bauman, 1998 ; Sly, 2000). En France, toutefois, les travaux de Cooreman et coll. (1994) montrent que la mortalité attribuée à l'asthme semble avoir augmenté chez les 5-34 ans, en particulier dans le groupe des 15-34 ans : aux alentours de 0,4 pour 100 000 pour les deux sexes, la mortalité par asthme était en 1990 deux fois supérieure à celle de 1970 pour les garçons, et trois à quatre fois supérieure pour les filles. Dans la tranche d'âge 5-14 ans, une augmentation de la mortalité a été enregistrée seulement chez les garçons (0,1 pour 100 000 à 0,3 pour 100 000 entre 1970 en

1990) ; chez les filles, le taux de mortalité reste stable aux alentours de 0,1 pour 100 000. En 1997, les taux de mortalité par asthme étaient de 0,1 pour 100 000 avant 15 ans et de 0,5 pour 100 000 dans le groupe des 15-24 ans (Service d'information sur les causes médicales de décès, Inserm SC 8, communication personnelle). Environ 2 000 décès par an (tous âges confondus) peuvent être attribués à l'asthme (Com-Ruelle et coll., 1997). En 1997, sur les 1 992 décès par asthme recensés en France, 13 concernaient des enfants de moins de 15 ans, et 39 ont été enregistrés dans la tranche d'âge 15-24 ans (Inserm SC 8, communication personnelle). En 1985, Mitchell notait une augmentation mondiale des taux d'admission pour asthme des enfants âgés de 0 à 14 ans, à partir du milieu des années soixante. Aux États-Unis, à Washington, le taux d'hospitalisation pour asthme des enfants âgés de 1 à 4 ans a augmenté de 34% en l'espace de onze ans (1987-1998) (Anonyme, 2000).

L'asthme représente une cause importante d'absentéisme, aussi bien à l'école (Le Roux et coll., 1997) qu'au travail, et son coût économique est très élevé (Lozano et coll., 1997). Les coûts directs incluent les consultations, l'hospitalisation (éventuellement en service de soins intensifs ou en réanimation) et les médicaments. Les coûts indirects incluent les journées de travail perdues, l'absentéisme scolaire et l'impact sur la qualité de vie de l'individu, de sa famille et de son entourage. D'après un rapport publié par le CREDES, plus de 100 000 séjours hospitaliers pour asthme, tous âges confondus, ont été dénombrés en 1995, avec un coût moyen de 12 000 F par séjour (Com-Ruelle et coll., 1997).

### **Rhinite allergique**

Sa prévalence est également en augmentation dans la plupart des pays industrialisés ; toutefois, on dispose de moins d'études ayant utilisé la même méthodologie en début et en fin de période de suivi. Ainsi, la prévalence de la rhinite allergique chez les adolescents anglais âgés de 16 ans est passée en l'espace de douze ans de 12 % (chez les adolescents nés en 1958) à 23 % (chez les adolescents nés en 1970) (Sly, 1999). Aux États-Unis, une augmentation de 15 % à 26 % est observée chez les adolescents de 18 ans entre les périodes de surveillance 1962-1965 et 1976-1980 (Sly, 1999). Chez l'enfant, von Mutius et coll. (1998) rapportent que les prévalences de l'atopie et de la rhinite allergique à Leipzig (ex-Allemagne de l'Est) sont passées de 19,3 % à 26,7 % et de 2,3 % à 5,1 %, respectivement, entre 1991-1992 et 1995-1996. Cette augmentation va de pair avec celle de l'atopie et de l'asthme auxquels elle est souvent associée (Becklake et Ernst, 1997 ; Dubuske, 1999). Différents résultats montrent que jusqu'à 80 % des enfants et adolescents asthmatiques souffrent également de rhinite allergique. Le risque de développer un asthme est 3 à 10 fois plus important chez les sujets souffrant de rhinite qu'au sein de la population générale (pour revue, Corren, 1997, 2000 ; Leynaert et coll., 2000).

## **Prévalence actuelle de l'asthme et de la rhinite**

Les données les plus pertinentes sont issues des deux études multicentriques internationales, ECRHS chez l'adulte et ISAAC chez l'adolescent et l'enfant.

### **Asthme**

L'étude ISAAC, menée dans les tranches d'âge 13-14 ans et 6-7 ans, met en évidence des variations importantes de la prévalence de l'asthme chez l'adolescent et l'enfant dans les 42

pays participants (ISAAC *steering committee* Anonyme, 1998a et b ; pour la France, Charpin et coll., 1997, 1999).

### ***Chez l'adulte***

En Europe, la prévalence actuelle de l'asthme chez l'adulte varie de 3 % à 6%. Les données ont été établies à partir de l'étude ECRHS (Burney et coll., 1994). En France, cette prévalence a été étudiée à Grenoble, Montpellier et Paris pour la population âgée de 20 à 44 ans : elle varie de 2,7 % à 4,0 % (Liard et coll., 1995 ; Neukirch et coll., 1995) (tableau 2.I). D'après l'enquête annuelle de 1994 réalisée par le CREDES (Anonyme, 1995) sur la santé et la protection sociale, une prévalence de 3,1 % est retrouvée (3,4 % chez les hommes et 2,9 % chez les femmes).

### **Tableau 2.I : Prévalence actuelle de l'asthme et des rhinites allergiques chez l'adulte dans trois villes françaises (d'après Neukirch et coll., 1995)**

Prévalence (%) Asthme\* Allergie nasale

Grenoble 2,7 28,0 Montpellier 3,5 34,3 Paris 4,0 30,8

\* : crise d'asthme dans les douze derniers mois

### ***Chez l'adolescent (13-14 ans)***

Les plus fortes prévalences de symptômes de l'asthme (sifflements au cours des douze derniers mois) ont été obtenues dans les pays anglo-saxons, Grande-Bretagne (32,2 %), Australie (29,4 %) et Nouvelle-Zélande (30,2 %), et les plus faibles en Indonésie (2,1 %), en Grèce (3,7 %) et en Chine (4,2 %). La prévalence la plus élevée était 15 fois plus grande que la plus faible. Le tableau 2.II compare les prévalences actuelles des sifflements chez les adolescents dans différents pays d'Europe de l'Ouest (ISAAC *steering committee* Anonyme, 1998b).

### **Tableau 2.II : Prévalence actuelle des sifflements chez l'adolescent (13-14 ans) en Europe de l'Ouest (d'après ISAAC *steering committee* Anonyme, 1998b)**

Pays Prévalence (%)

Grèce 3,7 Italie 8,9 Portugal 9,5 Espagne 10,3 Autriche 11,6 Belgique 12,0 France 13,5  
Allemagne 13,8 Irlande 29,1 Grande-Bretagne 32,2

La France occupe une place intermédiaire, avec une prévalence moyenne de 13,5 % pour les sifflements dans les douze derniers mois, tandis que 12,6 % des adolescents déclarent avoir eu de l'asthme au moins une fois dans leur vie. Les résultats détaillés obtenus pour le volet français de l'étude ISAAC sont présentés dans la figure 2.3.

L'enquête « Santé des adolescents » menée en 1993-1994 sur un échantillon de 12 466 élèves scolarisés dans l'enseignement secondaire indique une prévalence-vie moyenne de l'asthme de 11,7 %, 1,1 % des adolescents ayant un asthme grave au moment de l'enquête (Moreau et coll., 2000). Des variations de prévalence à l'échelle nationale ont été observées.

### ***Chez l'enfant de 6-7 ans***

L'étude ISAAC montre des prévalences de sifflements allant de 4,1 % (Indonésie) à 32,1 % (Costa Rica), la prévalence-vie en France s'établissant à 3,7 % pour le centre de Bordeaux et à 2,5 % à Strasbourg (tableau 2.III).

Une étude menée en Midi-Pyrénées sur des enfants d'âge préscolaire (5-6 ans) montre que la prévalence de l'asthme est de 8,6 % pour l'ensemble de la région, celle des accès de respiration sifflante étant de 15,7 % (Dutau et coll., 1997). Dans une étude récente portant sur près de 4 000 écoliers de 8-9 ans, 17 % d'entre eux présentaient des symptômes respiratoires susceptibles de signer la maladie (Momas et coll., 1998). Une enquête menée auprès de 1 707 enfants scolarisés en classe de sixième dans le département du Calvados a montré une prévalence d'asthme cumulée de 14,9 % (Fontaine et coll., 1999).

### **Tableau manquant**

#### **Tableau 2.III : Prévalences (actuelle et cumulée) de l'asthme chez les enfants de 6-7 ans (données ISAAC France Anonyme, 1997)**

Prévalence (%) Bordeaux (N = 3 205) Strasbourg (N = 5 492)

Asthme année 8,1 6,1 Asthme vie 9,3 6,7

### **Rhinite allergique**

Les prévalences les plus basses enregistrées dans le cadre de l'étude ISAAC suivent la même répartition géographique que l'asthme ; mais c'est au Nigeria, au Paraguay et à Malte que l'on observe les plus fortes prévalences, avec un facteur 30 entre les valeurs extrêmes (1,4 % à 39,7 %) (Strachan et coll., 1997 ; ISAAC *steering committee* Anonyme, 1998b). En France, 5,8 % des enfants de 6-7 ans ont eu un épisode de rhinoconjonctivite au cours des douze derniers mois, contre 16 % des adolescents (Charpin et coll., 1999).

## BIBLIOGRAPHIE

ANONYME. CREDES. Centre de recherche d'étude et de documentation en économie de la santé. Santé, soins et protection sociale en 1994. Grandfils N, Le Fur P, Mizrahi A, Mizrahi A, n° 1103, 1995/12, 154 p

ANONYME. WHO/NHLBI. Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI workshop report. National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, Publication number 95-3659, 1995

ANONYME. Enquête ISAAC France. *Rev Mal Resp* 1997, **suppl 4** : 451-457

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

ANONYME. ISAAC steering committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma symptoms : the International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). *Eur Resp J* 1998b, **12** : 315-335

ANONYME. Childhood asthma hospitalizations – King county, Washington, 1987-1998. *MMWR* 2000, **49** : 929-933

BECKLAKE MR, ERNST P. Environmental factors. *Lancet* 1997, **350** : SII10-SII13

BURNEY PG, LUCZYNSKA C, CHINN S, JARVIS D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994, **7** : 954-960

CHARPIN D, ANNESI MAESANO I, GODARD P, KOPFERSCHMITT-KUBLER MC et coll. Présentation générale de l'étude ISAAC. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 1997, **38** : 275-282

CHARPIN D, ANNESI MAESANO I, GODARD P, KOPFERSCHMITT-KLUBER MC, ORYSZCZYN MP et coll. Prévalence des maladies allergiques de l'enfant : l'enquête ISAAC-France, phase I. *BEH* 1999, **13** : 49-50

COM-RUELLE L, DUMESNIL S, LEMAITRE D. L'asthme : la place de l'hôpital 1997 CREDES 1163

COMINO EJ, BAUMAN A. Trends in asthma mortality in Australia, 1960-1996. *Med J Aust* 1998, **168** : 527

COOREMAN J, SEGALA C, HENRY C, NEUKIRCH F. Trends in asthma-induced mortality in France from 1970-1990. *Tuber Lung Dis* 1994, **75** : 182-187

CORREN J. Allergic rhinitis and asthma : how important is the link ? *J Allergy Clin Immunol* 1997, **99** : S781-S786

CORREN J. The association between allergic rhinitis and asthma in children and adolescents : epidemiologic considerations. *Pediatr Ann* 2000, **29** : 400-402 <sup>11</sup>

### **Asthme – Dépistage et prévention chez l'enfant**

DUBUSKE LM. The link between allergy and asthma. *Allergy Asthma Proc* 1999, **20** : 341-345

DUTAU G, JUCHET A, RANCE F, NAVARRO E, GODEAU E et coll. Enquête épidémiologique sur l'asthme et les allergies chez les enfants de 5-6 ans en Midi-Pyrénées. *Annales de pédiatrie* 1997, **44** : 299-306

FONTAINE V, DENIAUD F, LEFORT F, LECOUTOUR X BRUN J. Epidemiology of childhood asthma in the department of Calvados. *Rev Pneumol Clin* 1999, **55** : 5-11

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

LEMANSKE RF JR, BUSSE WW. Asthma. *JAMA* 1997, **278** : 1855-1873

LEYNAERT B, NEUKIRCH F, DEMOLY P BOUSQUET J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2000, **106** : 201-205

LIARD R, PIN I, BOUSQUET J, HENRY C, PISON C, NEUKIRCH F. Prévalence de l'asthme chez les adultes jeunes en population générale. *BEH* 1995, **45** : 197-198

LOZANO P, FISHMAN P, VONKORFF M, HECHT J. Health care utilization and cost among children with asthma who were enrolled in a health maintenance organization. *Pediatrics* 1997, **99** : 757-764

MAGNUS P, JAAKKOLA JJ. Secular trend in the occurrence of asthma among children and young adults : critical appraisal of repeated cross sectional surveys. *Br Med J* 1997, **314** : 1795-1799

MICHEL FB, NEUKIRCH F, BOUSQUET J, PENE P, CHRETIEN J et coll. L'asthme : un problème mondial de santé publique. Discussion. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine* 1995, **179** : 279-297

MITCHELL EA. International trends in hospital admission rates for asthma. *Arch Dis Child* 1985, **60** : 376-378

MOMAS I, DARTIGUENAVE C, FAUROUX B, BOURDAIS M, POINSARD R et coll. Prevalence of asthma or respiratory symptoms among children attending primary schools in Paris. *Pediatr Pulmonol* 1998, **26** : 106-112

MOREAU D, LEDOUX S, CHOQUET M, ANNESI-MAESANO I. Prevalence and severity of asthma in adolescents in France. Cross-sectional and retrospective analyses of a large population-based sample. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000, **4**: 639-648



NEUKIRCH F, PIN I, KNANI J, HENRY C, PISON C et coll. Prevalence of asthma and asthma-like symptoms in three French cities. *Respir Med* 1995, **89** : 685-692

NYSTAD W, MAGNUS P, GULSVIK A, SKARPAAS IJ, CARLSEN KH. Changing prevalence of asthma in school children : evidence for diagnostic changes in asthma in two surveys 13 yrs apart. *Eur Respir J* 1997, **10** : 1046-1051

PERDRIZET S, NEUKIRCH F, COOREMAN J, LIARD R. Prevalence of asthma in adolescents in various parts of France and its relationship to respiratory allergic manifestations. *Chest* 1987, **6**: 104S-106S

SLY RM. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999, **82** : 233-248 <sup>12</sup>

### **Données épidémiologiques**

SLY RM. Decreases in asthma mortality in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000, **85** : 121-127

STRACHAN D, SIBBALD B, WEILAND S, AIT-KHALED N, ANABWANI G et coll. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children : the International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997, **8** : 161-176

VON MUTIUS E, WEILAND SK, FRITZSCH C, DUHME H, KEIL U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998, **351** : 862-866

WOOLCOCK AJ, PEAT JK. Evidence for the increase in asthma worldwide. *Ciba Found Symp* 1997, **206** : 122-134

## Facteurs de risque

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

## Niveaux d'intervention des facteurs de risque

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

### Installation d'un état atopique

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

préférentielle de cytokines dites de type TH1<sup>1</sup> comme l'interleukine 2 (IL2), qui privilégient les réponses cellulaires (telles l'induction de cellules cytotoxiques), ou de cytokines dites de type TH2, comme l'IL4 et l'IL5 qui privilégient les réponses IgE.

Au cours de la vie fœtale, le système immunitaire a une orientation TH2, la capacité de produire des réponses de type cellulaire ne s'acquérant qu'autour de la naissance (Prescott et coll., 1998, 1999), vraisemblablement sous l'influence de l'environnement antigénique du sujet (Bjorksten, 1997 ; Erb et coll., 1998). Cette distinction, peut-être arbitraire, entre réponses de types TH1 et TH2 a le mérite de faciliter la compréhension des maladies à forte composante allergique. Chez un sujet atopique, le système immunitaire n'évolue pas et maintient une orientation TH2 quels que soient les stimuli rencontrés. C'est le cas d'une partie (10 %) des enfants « sifflant » lors d'infections virales, et qui développent des symptômes évocateurs d'asthme en grandissant (Martinez, 1997a). La conséquence de cette orientation TH2 est un contrôle inadéquat de la réponse aux allergènes et donc une synthèse anormalement élevée d'immunoglobulines de classe E (Holt, 1997 ; Holt et coll., 1997). Ces IgE jouent un rôle central dans tous les phénomènes liés à l'allergie. Il reste encore beaucoup

de points à éclaircir sur la régulation de leur production et de leur élimination (Corry et Kheradmand, 1999), mais leur mécanisme d'action est connu. Elles ont la particularité de porter sur leur fragment Fc un motif leur permettant de s'attacher à la surface de certaines cellules comme les mastocytes (Yssel et coll., 1998). Les mastocytes produisent de l'histamine qu'ils peuvent libérer massivement après activation induite par la rencontre des IgE fixées à leur surface avec leur antigène spécifique. Les IgE étant les immunoglobulines les mieux adaptées à la défense contre les parasites, il n'est pas impossible que la capacité accrue de fabriquer des IgE ait représenté un avantage sélectif à une certaine époque de l'évolution.

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

1. Il est devenu usuel d'utiliser le terme réponse de type TH1 (TH pour « T Helper ») quand le système immunitaire s'engage préférentiellement vers les réponses à médiation cellulaire, et celui de type TH2 dans le cas où la réponse est préférentiellement à médiation humorale. Cette terminologie est adaptée au modèle murin où les populations cellulaires responsables des synthèses différentielles de médiateurs appropriés ont été identifiées et peuvent être isolées. Chez l'homme, la spécialisation des cytokines est bien documentée, mais pas l'existence de populations cellulaires TH1 et TH2. dans le sang fœtal a permis d'apporter la preuve directe de l'existence d'une exposition allergénique transamniotique et transplacentaire (Holloway et coll., 2000).

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

### **Développement de l'état inflammatoire chronique**

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

asthme (Peat et coll., 1990). Il est possible que le type de manifestations pathologiques de l'état atopique soit conditionné par les circonstances de la première sensibilisation allergique, telle la survenue ou non d'une infection des bronches ou la présence de certains facteurs d'environnement (Burr et coll., 1997, 1999 ; ETAC *study group* Anonyme, 1998).

### **Déclenchement des crises**

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

Chez l'enfant présentant déjà une hyperréactivité bronchique, le déclenchement de la crise est provoqué par une atteinte virale des voies respiratoires **17**

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

### **Facteurs de risque héréditaires, notion de « terrain »**

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

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

Pour l'hyperréactivité bronchique et l'atopie (phénotypes intermédiaires associés à l'asthme), la composante génétique est également confirmée par différentes études familiales. La corrélation intrapaire pour la réactivité bronchique et le taux d'IgE est plus élevée chez les jumeaux monozygotes (67 % et 82 % respectivement) que chez les dizygotes (34 % et 46 % respectivement) (Hopp et coll., 1984). Les études d'analyse de ségrégation familiale qui permettent de préciser le déterminisme génétique, c'est-à-dire l'effet d'un gène majeur ou l'effet minime de plusieurs gènes, sont encore discordantes pour les trois phénotypes (pour revue, Dizier et Lockhart, 1991). Il est raisonnable de penser qu'il existe des facteurs génétiques spécifiques de chacun des phénotypes, asthme, hyperréactivité bronchique et atopie, ainsi que des facteurs communs.

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

Un ou plusieurs facteurs génétiquement contrôlés interviennent également lorsqu'une hyperréactivité bronchique est associée à une sensibilisation atopique (Lichtenstein et Svartengren, 1997 ; Laitinen et coll., 1998). Le tissu des bronches de certains sujets pourrait présenter une tendance particulière au remodelage entraînant au cours des phénomènes inflammatoires une production accrue de collagène au niveau de la membrane basale de leur épithélium respiratoire (Bousquet et coll., 1992 ; Holtzman et coll., 1998). Les phénomènes observés suggèrent un défaut dans la balance synthèse/dégradation de certains composants de la matrice interstitielle en particulier du collagène (Roche et coll., 1989 ; Brewster et coll., 1990 ; Hoshino et coll., 1998a et b ; Mautino et coll., 1999), mais la pertinence clinique de ces données est mal connue.

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

ces criblages sont nécessaires avant de pouvoir conclure et poursuivre l'identification des gènes par clonage positionnel. Dans l'état actuel de nos connaissances, il n'est ainsi pas possible de définir un ou plusieurs profils génétiques de susceptibilité à l'atopie, à l'hyperréactivité bronchique et à l'asthme. Il reste toutefois raisonnable de dire qu'il existe des sujets génétiquement susceptibles qui exprimeront ou non cette susceptibilité en fonction des autres facteurs qu'ils rencontreront.

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

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

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

## **Impact de la qualité de l'air**

Il n'est pas encore possible d'évaluer le rôle de la qualité de l'air au niveau de l'établissement de l'état inflammatoire (pour revue, Annesi-Maesano, 1999). Il sera intéressant de mieux comprendre les rôles respectifs des facteurs génétiques et des différents cofacteurs environnementaux grâce aux résultats de travaux en cours (Annesi-Maesano et coll., 1997 ; Kauffmann et coll., 1997 ; Weiss, 1999). La question de la qualité de l'air comprend d'abord le niveau individuel avec le tabagisme passif et le niveau de dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>) dans l'habitation (Cook et Strachan, 1997 ; Nafstad et coll., 1997), même au stade fœtal (Hu et coll., 1997 ; Sears, 1997 ; Gergen et coll., 1998).

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

enfants a augmenté, alors même que la pollution industrielle chutait. Une étude récente menée en France a d'ailleurs confirmé l'absence de relation significative entre le degré de pollution de l'air et la prévalence des maladies allergiques (Charpin et coll., 1999).

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

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

## **Impact des bronchiolites**

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

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

Des relations entre bronchiolite virale et asthme ont été suspectées : les enfants souffrant de bronchospasmes à chaque nouvelle attaque de VRS présentent des concentrations d'IgE et d'éosinophiles élevées, se rapprochant du profil spécifique des enfants asthmatiques (Welliver et coll., 1981) ; le VRS induit ou révèle un déséquilibre lymphocytaire T favorisant la synthèse d'IgE ; les lésions épithéliales causées par le virus pourraient également induire ou révéler une hyperréactivité bronchique non spécifique en mettant à nu les récepteurs à l'irritation. Toutefois, Stein et coll. (1999), dans leur cohorte de naissance, ne relèvent pas

d'association entre la survenue d'infections respiratoires à VRS dans la petite enfance et l'installation d'un statut atopique, contrôlé à l'âge de 13 ans. Dans l'étude de Martinez et coll. (1995), les enfants ayant eu des infections respiratoires sifflantes peuvent être séparés en deux catégories. L'une, majoritaire, regroupe des enfants qui ne présentent plus de sifflements à l'âge de 6 ans : ils présentaient en revanche une fonction pulmonaire diminuée à la naissance, qui pourrait rendre compte de leur susceptibilité aux sifflements lors d'infections respiratoires. L'autre catégorie regroupe des enfants dont les sifflements persistent à l'âge de 6 ans : ces enfants ont vraisemblablement une prédisposition génétique à l'atopie, comme le suggèrent les antécédents d'asthme relevés chez la mère ainsi que des concentrations élevées d'IgE.

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



## BIBLIOGRAPHIE

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

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

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

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

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

ANONYME. American thoracic society. Committee of the environmental and occupational health assembly. Health effects of outdoor air pollution. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, **153** : 3-50 **23**

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

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

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

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

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

**52** : 669-670

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CARLSEN KH, ENGH G, MORK M, SCHRODER E. Cold air inhalation and exercise-induced

bronchoconstriction in relationship to metacholine bronchial responsiveness : differ

ent patterns in asthmatic children and children with other chronic lung diseases. **24** *Respir Med* 1998, **92** : 308-315

CHARPIN D, VERVLOET D. New aero-allergens. Interaction between allergens and the environment. *Bull Acad Natl Med* 1997, **181** : 1551-1561

CHARPIN D, PASCAL L, BIRNBAUM J, ARMENGAUD A, SAMBUC R et coll. Gaseous air pollution and atopy. *Clin Exp Allergy* 1999, **29** : 1474-1480

COOK DG, STRACHAN DP. Health effects of passive smoking. 3. Parental smoking and prevalence of respiratory symptoms and asthma in school age children. *Thorax* 1997,

**52** : 1081-1094

COOKSON WO. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature* 1999, **402** : B5-11

COOKSON WO, MOFFATT MF. Asthma : an epidemic in the absence of infection ? *Science* 1997, **275** : 41-42

CORRY DB, KHERADMAND F. Induction and regulation of the IgE response. *Nature* 1999, **402** : B18-23

DE BLIC J. Bronchoalveolitis in infants. Diagnosis, treatment. *Rev Prat* 1996, **46** : 2493-2496

DE KLEINE MJ, ROOS CM, VOORN WJ, JANSEN HM, KOPPE JG. Lung function 8-18 years after intermittent positive pressure ventilation for hyaline membrane disease. *Thorax* 1990, **45** : 941-946

DEMENAIS F. Génétique de l'asthme. *MT Pédiatrie* 1999, **2**: 169-173

DIZIER MH, LOCKART A. Génétique de l'asthme. *MédecineSciences* 1991, **7**: 1041-1047

DIZIER MH, BESSE-SCHMITTLER C, GUILLOUD-BATAILLE M, ANNESI-MAESANO I, BOUSSAHA M et coll. Genome screen for asthma and related phenotypes in the french EGEA study. *Am J Crit Care Med* 2000, **162** : 1812-1818

DOULL IJ, HOLGATE ST. Asthma : early predisposing factors. *Br Med Bull* 1997, **53** : 71-80

EDFORS-LUBS ML. Allergy in 7000 twin pairs. *Acta Allergol* 1971, **26** : 249-285

ERB KJ, HOLLOWAY JW, SOBECK A, MOLL H, LE GROS G. Infection of mice with Mycobacterium bovis-Bacillus Calmette-Guerin (BCG) suppresses allergen-induced airway eosinophilia. *J Exp Med* 1998, **187** : 561-569

EVERARD ML. What link between early respiratory viral infections and atopic asthma ? *Lancet* 1999, **354** : 527-528

FISHER RG, GRUBER WC, EDWARDS KM, REED GW, TOLLEFSON SJ et coll. Twenty years of outpatient respiratory syncytial virus infection : a framework for vaccine efficacy trials. *Pediatrics* 1997, **99** :E7

GERGEN PJ, FOWLER JA, MAURER KR, DAVIS WW, OVERPECK MD. The burden of environmental tobacco smoke exposure on the respiratory health of children 2 months through 5 years of age in the United States : 3<sup>rd</sup> National health and nutrition examination survey, 1988 to 1994. *Pediatrics* 1998, **101** :E8

GRIMFELD A. The wheezing child and pediatric respiratory infections. *Allerg Immunol* 1997, **29** : 73-74 **25**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

LINN WS, GONG H JR, SHAMOO DA, ANDERSON KR, AVOL EL. Chamber exposures of children to mixed ozone, sulfur dioxide, and sulfuric acid. *Arch Environ Health* 1997, **52** : 179-187

MAGNAN A, FOURRE-JULLIAN C, JULLIAN H, BADIER M, LANTEAUME A et coll. Rhinitis alone or rhinitis plus asthma : what makes the difference ? *Eur Respir J* 1998, **12** : 1073-1078

MARTINEZ FD, WRIGHT AL, TAUSSIG LM, HOLBERG CJ, HALONEN M, MORGAN WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group health medical associates. *N Engl J Med* 1995, **332** : 133-138

MARTINEZ FD. Definition of pediatric asthma and associated risk factors. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997a, **15** : 9-12

MARTINEZ FD. Maternal risk factors in asthma. *Ciba Found Symp* 1997b, **206** : 233-239

MARTINEZ FD. Present and future treatment of asthma in infants and young children. *J Allergy Clin Immunol* 1999, **104** : 169-174

MARTINEZ FD, HOLT PG. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet* 1999, **354** : SII12-SII15

MARTINEZ FD, WRIGHT AL, TAUSSIG LM, HOLBERG CJ, HALONEN M, MORGAN WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995, **332** : 502-507

MAUTINO G, HENRIQUET C, GOUGAT C, LE CAM A, DAYER JM et coll. Increased expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and loss of correlation with matrix metalloproteinase-9 by macrophages in asthma. *Lab Invest* 1999, **79** : 39-47

MOLFINO NA, WRIGHT SC, KATZ I, TARLO S, SILVERMAN F et coll. Effect of low concentrations of ozone on inhaled allergen responses in asthmatic subjects. *Lancet* 1991, **338** : 199-203

MOREAU D, LEDOUX S, CHOQUET M, ANNESI-MAESANO I. Prevalence and severity of asthma in adolescents in France. Cross-sectional and retrospective analyses of a large population-based sample. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000, **4**: 639-648

NAFSTAD P, KONGERUD J, BOTTEN G, HAGEN JA, JAAKKOLA JJ. The role of passive smoking in the development of bronchial obstruction during the first 2 years of life. *Epidemiology* 1997, **8**: 293-297

NEL AE, DIAZ-SANCHEZ D, NG D, HIURA T, SAXON A. Enhancement of allergic inflammation by the interaction between diesel exhaust particles and the immune system. *J Allergy Clin Immunol* 1998, **102** : 539-554

NICOLAI T, VON MUTIUS E. Pollution and the development of allergy : the East and West Germany story. *Arch Toxicol Suppl* 1997, **19** : 201-206

NOBLE V, MURRAY M, WEBB MS, ALEXANDER J, SWARBRICK AS, MILNER AD. Respiratory status and allergy nine to 10 years after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1997, **76** : 315-319

ORYSZCZYN MP, ANNESI-MAESANO I, CAMPAGNA D, SAHUQUILLO J, HUEL G, KAUFFMANN F. Head circumference at birth and maternal factors related to cord blood total IgE. *Clin Exp Allergy* 1999, **29** : 334-341

OYMAR K, ELSAYED S, BJERKNES R. Serum eosinophil cationic protein and interleukin-5 in children with bronchial asthma and acute bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol* 1996, **7** : 180-186

PEAT JK, SALOME CM, WOOLCOCK AJ. Longitudinal changes in atopy during a 4-year period : relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 1990, **85** : 65-74

PEKKANEN J, TIMONEN KL, RUUSKANEN J, REPONEN A, MIRME A. Effects of ultrafine and fine particles in urban air on peak expiratory flow among children with asthmatic symptoms. *Environ Res* 1997, **74** : 24-33

PLATTS-MILLS TA, WOODFOLK JA. Rise in asthma cases. *Science* 1997, **278** : 1001

PRESCOTT SL, MACAUBAS C, SMALLACOMBE T, HOLT BJ, SLY PD et coll. Reciprocal age-related patterns of allergen-specific T-cell immunity in normal vs atopic infants. *Clin Exp Allergy* 1998, **28** : 39-44

PRESCOTT SL, MACAUBAS C, SMALLACOMBE T, HOLT BJ, SLY PD, HOLT PG. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999, **353** : 196-200

RANDOLPH C. Exercise-induced asthma : update on pathophysiology, clinical diagnosis, and treatment. *Curr Probl Pediatr* 1997, **27** : 53-77

REIJONEN TM, KORPPI M, KLEEMOLA M, SAVOLAINEN K, KUIKKA L et coll. Nasopharyngeal eosinophil cationic protein in bronchiolitis : relation to viral findings and subsequent wheezing. *Pediatr Pulmonol* 1997, **24** : 35-41

RENZI PM, TURGEON JP, YANG JP, DEBLIK SP, MARCOTTE JE et coll. Cellular immunity is activated and a TH-2 response is associated with early wheezing in infants after bronchiolitis. *J Pediatr* 1997, **130** : 584-593

ROCHE WR, BEASLEY R, WILLIAMS JH, HOLGATE ST. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1989, **1** : 520-524

ROHWEDDER A, KEMINER O, FORSTER J, SCHNEIDER K, SCHNEIDER E, WERCHAU H. Detection of respiratory syncytial virus RNA in blood of neonates by polymerase chain reaction. *J Med Virol* 1998, **54** : 320-327

ROSENSTREICH DL, EGGLESTON P, KATTAN M, BAKER D, SLAVIN RG et coll. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997, **336** : 1356-1363

SCHROECKENSTEIN JC, BUSSE WW. Viral « bronchitis » in childhood : relationship to asthma and obstructive lung disease *Sem Respir Infect* 1988, **3** : 40-48

SCHWARTZ M. Heredity in bronchial asthma. *Acta Allergol* 1952, **5**: 212-218

SEARS MR. Epidemiology of childhood asthma. *Lancet* 1997, **350** : 1015-1020

SEGALA C, FAUROUX B, JUST J, PASCUAL L, GRIMFELD A, NEUKIRCH F. Short-term effect of winter air pollution on respiratory health of asthmatic children in Paris. *Eur Respir J* 1998, **11** : 677-685

SHELLER JR, LUCHT WD, GOEL AK, SNELL JD, STAHLMAN MT. Pulmonary function in <sup>28</sup> long-term survivors of hyaline membrane disease. *Chest* 1988, **93** : 734-738

SHERRILL D, STEIN R, KURZIUS-SPENCER M, MARTINEZ F. On early sensitization to allergens and development of respiratory symptoms. *Clin Exp Allergy* 1999, **29** : 905-911

SMYTH RL, FLETCHER JN, THOMAS HM, HART CA. Immunological responses to respiratory syncytial virus infection in infancy. *Arch Dis Child* 1997, **76** : 210-214

SPORIK R, HOLGATE ST, PLATTS-MILLS TA, COGSWELL JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der pI) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990, **323** : 502-507

STAZI MA, SAMPOGNA F, MONTAGANO G, GRANDOLFO ME, COUILLOT MF, ANNESIMAESANO I. Early life factors related to clinical manifestations of atopic disease but not to skin-prick test positivity in young children. *Ped Allergy Immunol* 2002, **13** : 1-9

TAKAFUJI S, SUZUKI S, KOIZUMI K, TADOKORO K, MIYAMOTO T et coll. Diesel-exhaust particulates inoculated by the intranasal route have an adjuvant activity for IgE production in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1987, **79** : 639-645

STEIN RT, SHERRILL D, MORGAN WJ, HOLBERG CJ, HALONEN M et coll. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999, **354** : 541-545

VEDAL S, PETKAU J, WHITE R, BLAIR J. Acute effects of ambient inhalable particles in asthmatic and nonasthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **157** : 1034-1043

VENABLES KM, ALLITT U, COLLIER CG, EMBERLIN J, GREIG JB et coll. Thunderstorm-related asthma. The epidemic of 24/25 June 1994. *Clin Exp Allergy* 1997, **27** : 725-736

VON MUTIUS E. The rising trends in asthma and allergic disease. *Clin Exp Allergy* 1998,

**5**: 45-49

VON MUTIUS E, WEILAND SK, FRITZSCH C, DUHME H, KEIL U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998, **351** : 862-866

WAHN U, BERGMANN R, KULIG M, FORSTER J, BAUER CP. The natural course of sensitisation and atopic disease in infancy and childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 1997, **8**: 16-20

WEISS ST. Gene by environment interaction and asthma. *Clin Exp Allergy* 1999, **29** : 96-99

WELLIVER RC, WONG DT, SUN M, MIDDLETON E JR, VAUGHAN RS, OGRA PL. The development of respiratory syncytial virus-specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection. *N Engl J Med* 1981, **305** : 841-846

WIESCH DG, MEYERS DA, BLEECKER ER. Genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999, **104** : 895-901

YSSEL H, ABBAL C, PENE J, BOUSQUET J. The role of IgE in asthma. *J Clin Exp Allergy* 1998, **28** : 104-109



## Diagnostic

Devant tout sujet souffrant de sifflements respiratoires, la question : « Souffre-t-il vraiment d'asthme ? » se pose. L'établissement du diagnostic doit non seulement apporter la bonne réponse à cette question mais comporter aussi une appréciation de la sévérité de l'atteinte et de son caractère permanent ou intermittent. Il n'existe aucun marqueur univoque permettant d'affirmer l'état asthmatique. Le diagnostic de l'asthme repose donc toujours sur un faisceau d'arguments. Le problème se pose de façon très différente selon l'âge de l'enfant : en effet, on ne dispose pas pour le nourrisson et le jeune enfant des mêmes outils que pour l'enfant à partir de 4-6 ans, chez qui il est possible de pratiquer en routine des tests fonctionnels respiratoires. Néanmoins, quel que soit l'âge du patient, deux groupes d'éléments diagnostiques sont toujours mis en avant :

- l'étude sur questionnaire de l'historique et des caractéristiques des symptômes pour déterminer si le sujet a souffert d'épisodes récurrents de dyspnée d'origine bronchopulmonaire (à ne pas confondre avec dyspnée d'origine cardiaque) avec sifflements, de toux nocturne, de toux ou de gêne respiratoire avec respiration sifflante à la cessation de l'effort ou après une exposition à des allergènes aériens ou des irritants, et si ses rhumes ont tendance à se prolonger et à évoluer vers des manifestations bronchiques ;
- l'évaluation du statut allergique qui permet de déterminer le niveau atopique et de répertorier, s'il y a lieu, les différentes spécificités des IgE produites. La mise en évidence d'un test cutané positif à un pneumallergène chez un enfant qui a présenté un épisode de sifflement est un indice prédictif sérieux d'asthme ou de développement ultérieur d'asthme (Delacourt et coll., 1994 ; Sarpong et Karrison, 1998a et b).

### Diagnostic de l'asthme chez le nourrisson et l'enfant de moins de 6 ans

Il est primordial de traiter la maladie dès ses premières manifestations et tout aussi primordial d'éviter de qualifier d'asthme des troubles qui ne relèvent pas de cette pathologie (Warner et Naspitz, 1998). L'appareil respiratoire humain continue à se développer rapidement pendant les trois premières années de la <sup>31</sup>

### Asthme – Dépistage et prévention chez l'enfant

vie. Une fois acquis, le capital en alvéoles pulmonaires ne peut augmenter, il ne peut que diminuer sans espoir de renouvellement. De 25 à 50 millions d'alvéoles à la naissance, il atteint 300 à 600 millions vers 3 ans (Martinez et coll., 1995). Ces données soulignent l'importance de reconnaître l'asthme du tout petit, car chaque atteinte bronchopulmonaire risque de diminuer son capital respiratoire (Sarkozy et coll., 1992 ; Grimfeld et Just, 1998).

Il faut penser à l'asthme dès que l'on entend le premier sifflement mais la pose du diagnostic exige du temps et des examens complémentaires (Martinez et coll., 1995). Les premiers éléments de diagnostic sont les réponses des parents aux questionnaires et surtout les tests d'évaluation du statut allergique. Mais l'exploration fonctionnelle respiratoire du jeune enfant est difficile, pour les plus jeunes elle est même réservée à quelques laboratoires spécialisés.

En fait, il n'existe aucune méthode de pratique courante pour déterminer la capacité respiratoire d'un nourrisson ou même d'un très jeune enfant. Le diagnostic est donc avant tout un diagnostic d'exclusion (Delacourt et coll., 1995 ; Warner, 1997). Il ne faut pas courir le risque de négliger une autre pathologie, car seulement 30 % à 40 % des bébés siffleurs développent de l'asthme (Martinez et coll., 1995). C'est ainsi qu'il convient d'emblée de pratiquer un test de la sueur pour ne pas passer prioritairement à côté d'une mucoviscidose et savoir aussi repérer les syndromes obstructifs respiratoires liés à des obstacles sur les voies aériennes ou à des séquelles de virose. Le diagnostic de la bronchiolite virale peut se confondre avec un diagnostic nosologique d'asthme, notamment au cours des épidémies hivernales. L'association avec une allergie alimentaire ou la présence d'un eczéma atopique peuvent alors orienter vers l'asthme.

## **Diagnostic de l'asthme chez l'enfant de plus de 4 ans**

La réponse du sujet ou de ses parents aux questionnaires sur l'historique et les caractéristiques des symptômes et la détermination du statut allergique constituent ici aussi les premiers éléments de diagnostic. Il est néanmoins encore plus important d'obtenir des mesures des fonctions respiratoires, ce qui est possible à partir de 5-6 ans. La variabilité du calibre bronchique, qui peut revenir à la normale entre les crises, est une des caractéristiques de l'asthme à cet âge. Il est donc utile de déterminer, au cours du temps, les variations de la capacité respiratoire d'un sujet ayant présenté des épisodes de sifflements. Le test de base est la mesure par spirométrie du VEMS (volume expiratoire maximum, lors de la première seconde après une inspiration forcée). En période d'obstruction des voies respiratoires, ce syndrome obstructif expiratoire (SOE) est partiellement ou totalement réversible par l'inhalation d'un bronchodilatateur bêta-2-stimulant. Si l'exploration est normale, l'hyperréactivité bronchique peut être révélée en provoquant un SOE par un test de **32** stimulation non spécifique par aérosols d'histamine ou de métacholine. Ce test permet de mesurer la « *provocative dose* » (PD) 20, appelée aussi « *provocative concentration* » (PC) 20, c'est-à-dire la dose d'histamine ou de métacholine abaissant le VEMS de 20 % (Gamboa et coll., 1997). Plusieurs tests doivent être associés afin d'obtenir une meilleure prédiction de l'évolution possible de l'asthme (Stein et coll., 1997).

Il est aussi possible chez l'enfant de faire intervenir des tests d'effort, en particulier de course à pied libre ou sur un tapis roulant, pour mettre en évidence une hyperréactivité bronchique non spécifique chez des enfants de 6-7 ans (Heaman et Estes, 1997 ; Garcia de la Rubia et coll., 1998), mais leur valeur n'est pas unanimement reconnue (Johansson et coll., 1997 ; Randolph et coll., 1997).

## **Outils de diagnostic en cours d'étude**

Il est clair que le diagnostic et le traitement de l'asthme seraient hautement facilités par la mise à disposition d'outils capables d'évaluer le statut inflammatoire des patients (Warner et coll., 1998). En fait, il n'existe encore aucun marqueur biologique permettant le diagnostic ou la caractérisation de l'état inflammatoire de la muqueuse bronchique ni même le suivi de son évolution. Certaines pistes de recherche existent, telles le dosage de la molécule d'adhésion ICAM-1 ou des leucotriènes dans le sérum. Ces marqueurs pourraient être plus faciles à mettre en évidence et à interpréter que d'autres comme la protéine cationique des éosinophiles (Carlsen, 1997 ; Carlsen et coll., 1997 ; Koller et coll., 1997 ; Remes et coll., 1998). La mise en évidence d'éosinophiles dans les expectorations provoquées par du sérum physiologique

hypertonique est également considérée comme un outil potentiel de diagnostic et de suivi du traitement, mais sa mise en place à large échelle est difficile (Spanevello et coll., 1997 ; Gibson et coll., 1998 ; Holgate, 1998 ; Riedler et coll., 1998). Dans l'état actuel des recherches, il est impossible de prédire si les travaux en cours permettront la mise au point de tests utiles en clinique. D'ores et déjà, le processus inflammatoire dans l'asthme étant multifactoriel, il est vraisemblable qu'une batterie de tests sera nécessaire pour permettre la confrontation de données issues de plusieurs approches.

Un examen anatomopathologique devrait se révéler utile chez certains jeunes enfants puisque les anomalies anatomopathologiques, en tout cas constatées chez l'adulte, font partie de la définition de l'asthme. En effet, même l'association siffler et tousser ne signifie pas obligatoirement asthme et, dans le phénomène de crise et ses manifestations, l'inflammation, avec ses caractéristiques particulières, est au premier plan par rapport à la bronchoconstriction. Il serait important de pouvoir intégrer, chez l'enfant, la notion de remodelage de la membrane basale et l'identification des marqueurs de la bronchite chronique à éosinophiles. Les données supplémentaires que cet examen est susceptible d'apporter au diagnostic mériteraient d'être évaluées ainsi que le type de patients qui devraient en bénéficier.

Il est attendu de la génétique (mais à quelle échéance ?) des outils précieux pour prédire quelle sera la sévérité d'un asthme dès le diagnostic posé. Il est en effet prévisible que certains variants génétiques soient associés à des formes sévères de la maladie.

## **Diagnostic de la rhinite**

Il est important de déterminer la nature allergique de la rhinite et le (ou les) allergène(s) responsable(s). Le diagnostic consiste en une combinaison de RAST (*radioallergosorbent tests*) et de tests cutanés. Des règles à appliquer pour le diagnostic de la rhinite ont été éditées pour aider à une détermination appropriée de l'origine allergique des rhinites (Crobach et coll., 1998 ; Dykewicz et coll., 1998).

-

## BIBLIOGRAPHIE

CARLSEN KH. Markers of airway inflammation in preschool wheezers. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997, **52** : 455-460

CARLSEN KH, HALVORSEN R, PETTERSEN M, CARLSEN KC. Inflammation markers and symptom activity in children with bronchial asthma. Influence of atopy and eczema. *Pediatr Allergy Immunol* 1997, **8**: 112-120

CROBACH MJ, HERMANS J, KAPTEIN AA, RIDDERIKHOFF J, PETRI H, MULDER JD. The diagnosis of allergic rhinitis : how to combine the medical history with the results of radioallergosorbent tests and skin prick tests. *Scand J Prim Health Care* 1998, **16** : 30-36

DELACOURT C, LABBE D, VASSAULT A, BRUNET-LANGOT D, DE BLIC J, SCHEINMANN P. Sensitization to inhalant allergens in wheezing infants is predictive of the development of infantile asthma. *Allergy* 1994, **49** : 843-847

DELACOURT C, MAHUT B, SCHEIMANN P. Asthme du nourrisson. *Impact Médecin Hebdo* 1995, **275** : 7-15

DYKEWICZ MS, FINEMAN S, SKONER DP, NICKLAS R, LEE R et coll. Diagnosis and management of rhinitis : complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998, **81** : 478-518

GAMBOA T, NEUPARTH N, RIBEIRO DA SILVA I, PINTO JE, RENDAS AB. Methacholine dose-response slopes from maximal bronchial challenge tests in asthmatic children : methodological aspects. *Lung* 1997, **175** : 243-252

GARCIA DE LA RUBIA S, PAJARON-FERNANDEZ MJ, SANCHEZ-SOLIS M, MARTINEZ

GONZALEZ MORO I, PEREZ-FLORES D, PAJARON-AHUMADA M. Exercise-induced asthma

in children : a comparative study of free and treadmill running. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998, **80** : 232-236 <sup>34</sup>

### Diagnostic

GIBSON PG, WLODARCZYK JW, HENSLEY MJ, GLEESON M, HENRY RL et coll. Epidemiological association of airway inflammation with asthma symptoms and airway hyperresponsiveness in childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **158** : 36-41

GRIMFELD A, JUST J. Clinical characteristics of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1998, **28** : 67-70

HEAMAN DJ, ESTES J. The free-running asthma screening test : an approach to screening for exercise-induced asthma in rural Alabama. *J Sch Health* 1997, **67** : 83-88

HOLGATE ST. Biomarkers of asthma. *Lancet* 1998, **351** : 1300-1301

JOHANSSON H, FOUCARD T, PETTERSSON LG. Exercise tests in large groups of children are not a suitable screening procedure for undiagnosed asthma. *Allergy* 1997, **52** : 1128-1132

KOLLER DY, WOJNAROWSKI C, HERKNER KR, WEINLANDER G, RADERER M et coll. High levels of eosinophil cationic protein in wheezing infants predict the development of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997, **99** : 752-756

MARTINEZ FD, WRIGHT AL, TAUSSIG LM, HOLBERG CJ, HALONEN M, MORGAN WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995, **332** : 502-507

RANDOLPH C, FRASER B, MATASAVAGE C. The free running athletic screening test as a screening test for exercise-induced asthma in high school. *Allergy Asthma Proc* 1997,

**18** : 93-98

REMES S, KORPPI M, REMES K, SAVOLAINEN K, MONONEN I, PEKKANEN J. Serum eosinophil cationic protein (ECP) and eosinophil protein X (EPX) in childhood asthma : the influence of atopy. *Pediatr Pulmonol* 1998, **25** : 167-174

RIEDLER J, GAMPER A, EDER W, OBERFELD G. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness to 4.5 % saline and its relation to asthma and allergy symptoms in Austrian children. *Eur Respir J* 1998, **11** : 355-360

SARKOZY F, BOULE M, JUST J, NEVE V, GRIMFELD A et coll. Asthma in infants. Clinical and functional aspects. *Arch Fr Pediatr* 1992, **49** : 425-428

SARPONG SB, KARRISON T. Season of birth and cockroach allergen sensitization in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998a, **101** : 566-568

SARPONG SB, KARRISON T. Skin test reactivity to indoor allergens as a marker of asthma severity in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998b, **80** : 303-308

SPANEVELLO A, MIGLIORI GB, SHARARA A, BALLARDINI L, BRIDGE P et coll. Induced sputum to assess airway inflammation : a study of reproducibility. *Clin Exp Allergy* 1997, **27** : 1138-1144

STEIN RT, HOLBERG CJ, MORGAN WJ, WRIGHT AL, LOMBARDI E et coll. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997, **52** : 945-952

WARNER JO. Early treatment of the atopic child. *Pediatr Allergy Immunol* 1997, **8** : 46-48

WARNER JO, NASPITZ CK. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. *Pediatr Pulmonol* 1998, **25** : 1-17 **35**

### **Asthme – Dépistage et prévention chez l'enfant**

WARNER JO, MARGUET C, RAO R, ROCHE WR, POHUNEK P. Inflammatory mechanisms in childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1998, **28** : 71-75

## Traitements

L'asthme est une maladie potentiellement très handicapante pour le jeune patient et son entourage. Il doit être traité le plus tôt et le mieux possible pour éviter son aggravation, en même temps que seront données des recommandations de prévention incluant la lutte contre les infections virales et la pollution domestique (tabagisme, charge allergénique {) (Le Clainche et coll., 2000). Il existe dans le domaine des recommandations internationales<sup>1</sup>. Plusieurs stratégies de traitement faisant intervenir diverses classes de médicaments sont suivies actuellement ou en cours d'étude, elles ont été revues récemment (Barnes, 1999). Dans ce chapitre, il ne s'agit pas de comparer entre eux les différents traitements disponibles mais de mettre en lumière certains points susceptibles de conditionner le futur des enfants asthmatiques (Pedersen, 1997). Même quand le traitement a été bien suivi, il reste une frange d'asthmatiques sévères estimée à environ 10 % des sujets atteints en France. Étant donné le lien longtemps suggéré entre bronchiolites durant la prime enfance et développement ultérieur d'un asthme, les traitements des bronchiolites sont également abordés dans ce chapitre.

### Traitements anti-inflammatoires

Les corticoïdes inhalés représentent actuellement le traitement de fond et permettent aux individus asthmatiques de mener une vie normale. Cependant, la tendance actuelle est de prescrire des doses le plus souvent trop fortes pour s'assurer que, même en cas de mauvais suivi, le sujet recevra une médication suffisante. Il faut en fait déterminer au plus près la dose minimum efficace (DME) afin d'éviter les surdosages (Lenney et coll., 1995). En effet, il n'est pas prouvé que les corticoïdes inhalés soient dénués d'effets secondaires à long terme (Bisgaard et Pedersen, 1996). Certaines études indiquent que le traitement n'induit pas de retard de croissance (Silverstein et coll., 1997 ; Allen et coll., 1998), mais d'autres sont plus prudentes (Shaw et coll., 1997 ; Doull et coll., 1998 ; McCowan et coll., 1998) et il n'est pas encore possible d'écarter

1. Un résumé de ces recommandations est disponible sur le site <http://www.ginasthma.com> ou à l'adresse e-mail [gina@montp.inserm.fr](mailto:gina@montp.inserm.fr). 37

#### Asthme – Dépistage et prévention chez l'enfant

totale le risque d'ostéoporose à l'âge adulte dans le cas de traitements spécialement longs et lourds, même par des corticoïdes inhalés (Agertoft et Pedersen, 1998). Un autre effet secondaire potentiel intéresse plus particulièrement la fluticasone, dont l'administration pourrait provoquer une diminution d'activité des corticosurrénales (Taylor et coll., 1999 ; Wilson et coll., 1999). Les modalités d'utilisation de ce composé sont actuellement revues afin de préciser si une autre posologie permettrait d'éviter l'effet indésirable, sans perte du bénéfice thérapeutique (Lipworth, 1999a ; Seale et Donnelly, 1999). D'autres questions impliquent des composantes d'ordre psychologique et il conviendrait d'apprécier ce que devient l'autocontrôle de l'asthme sous corticothérapie. Il est surtout important de répondre au besoin par des bronchodilatateurs longue action car ces traitements peuvent permettre de diminuer les prises de corticoïdes. De nouvelles thérapeutiques, encore au stade de recherche,

sont à encourager, comme l'utilisation de préparations capables d'inhiber l'action des leucotriènes (Rachelefsky, 1997 ; Nakamura et coll., 1998 ; Lipworth, 1999b).

Il est important de bien surveiller les traitements et de pratiquer des tests d'exploration fonctionnelle. En fait, les tests disponibles susceptibles de permettre un suivi des résultats du traitement sont peu nombreux. La mesure du débit expiratoire de pointe est très utile mais un résultat normal ne permet pas de savoir si l'asthme est systématiquement contrôlé. Il est indispensable que ce test soit effectué à différents moments et dans différentes circonstances de lieu et d'activité. Les renseignements apportés par les résultats de ces mesures doivent être bien exploités et il ne faut pas négliger l'exploration fonctionnelle respiratoire.

## **Perspectives : traitements à visée immunomodulatrice**

Seule une normalisation de la réponse immunitaire pourrait signifier une vraie guérison d'un asthme allergique. En effet, même les sujets qui ne font plus de crises ne peuvent être considérés comme guéris, une récurrence étant toujours possible. Ceci signifie qu'ils sont soumis aux problèmes inhérents à tout traitement chronique surtout quand il fait intervenir des médicaments aussi polyvalents que les corticoïdes. Les traitements à visée immunomodulatrice peuvent faire appel à une immuno-intervention spécifique ou non spécifique.

Les traitements basés sur l'immunothérapie spécifique (désensibilisation) sont davantage recommandés dans le cas de la rhinite allergique que dans celui de l'asthme où leur effet ne semble pas améliorer celui des traitements pharmacologiques (Adkinson et coll., 1997). Il est néanmoins souhaitable de les envisager à condition que les antigènes en cause soient clairement identifiés et peu nombreux (Abramson et coll., 1995 ; Bonini et Rasi, 1997 ; Bousquet et 38 coll., 1998 ; Cantani et coll., 1997).

### **Traitements**

L'immunomodulation non spécifique est également à considérer, même si elle en est encore au stade de recherche et de développement et demande des études comparatives sérieuses (Valleron et Grimfeld, 1992). L'utilisation ou la stimulation de cytokines de type TH1 ou encore une régulation négative de la voie TH2 sont en premier lieu envisagées (Barnes, 1996 ; Leung, 1997 ; Vogel, 1998). L'objectif poursuivi serait de dériver le phénotype atopique TH2 vers le phénotype non atopique TH1 (Broide et Raz, 1999 ; Spiegelberg et coll., 1999). Des expériences de vaccination chez la souris relèvent de la même optique (Cao et coll., 1997). Une approche récente fait intervenir la vaccination génomique avec un mélange de cytokine Il-18 et d'ADN codant pour la séquence d'un fragment d'allergène (Maecker et coll., 1999). L'idée de base est d'immuniser contre un allergène dans des conditions qui favorisent très fortement la réponse de type TH1 au détriment de la réponse TH2, et donc de la synthèse d'IgE. Cette voie de recherche est à privilégier, car dans des circonstances favorables, une normalisation précoce avant 2 ans pourrait permettre de contrer le développement de l'hyperréactivité bronchique et de son corollaire, la déstructuration/restructuration des tissus bronchiques (Just et coll., 1999). Il est évident que la mise à disposition de telles méthodes impliquera qu'elles ne présentent aucun risque de favoriser le développement de réactions auto-immunes.

L'implication des IgE dans la physiopathologie de l'asthme est importante. Des expériences de laboratoire ont montré que leur neutralisation par des anticorps monoclonaux anti-IgE



permettait de minimiser certaines réactions inflammatoires au niveau des poumons (Haile et coll., 1999). Il est donc actuellement envisagé de traiter les sujets asthmatiques par des anticorps monoclonaux anti-IgE (Rabinovitch et Gelfand, 1998 ; Sayegh et coll., 1998 ; Patalano, 1999). Des essais cliniques prometteurs ont par exemple été réalisés avec une préparation d'anticorps monoclonaux dirigés contre le domaine responsable de l'attachement des IgE aux mastocytes. Il a été observé que l'administration de ce type d'anticorps permet d'éviter le déclenchement d'une crise d'asthme chez un sujet inhalant un pneumallergène auquel il est sensibilisé (Frew, 1998 ; Jardieu et Fick, 1999).

## Traitements de la rhinite allergique

Le traitement de la rhinite consiste essentiellement en une médication antisymptomatique. Les corticoïdes inhalés sont les plus souvent prescrits. Ils agissent sur l'inflammation de la muqueuse nasale, en luttant contre l'écoulement et l'obstruction nasals sans entraîner les effets secondaires des corticoïdes par voie générale. Les cromones agissent en stabilisant la membrane de certaines cellules (mastocytes) des muqueuses nasales ou bronchiques. Les anti-histaminiques administrés par voie locale (aérosols) ou générale (comprimés, sirops) empêchent la sécrétion d'histamine par les cellules stimulées par les allergènes. Enfin, lorsque les allergènes responsables sont bien caractérisés, et en nombre limité, il est aussi souvent possible d'obtenir de bons résultats par l'immunothérapie (Ohashi et coll., 1998).

Il a été clairement démontré que la prise en charge des rhinites allergiques avec des anti-histaminiques, des corticostéroïdes, l'immunothérapie et l'éviction des allergènes a un effet positif significatif sur les fonctions pulmonaires et la symptomatologie asthmatique (Rachelefsky, 1999).

La rhinite allergique est une affection moins pénalisante que l'asthme et qui n'est pas responsable de mortalité. Son mécanisme implique les mêmes phénomènes que l'asthme et toutes les avancées dans ce domaine et celui de l'atopie seront profitables au contrôle de la rhinite allergique, qu'il s'agisse de prévention ou de traitement.

## Traitements de la bronchiolite

Dans les cas simples de bronchiolite, la seule recommandation générale est de surveiller l'apparition de signes d'encombrement bronchiolaire. En France, de nombreux praticiens font pratiquer des séances d'expectoration forcée par un kinésithérapeute. Ce traitement n'est pas appliqué dans la plupart des autres pays et aucune étude ne permet actuellement de déterminer quelle est son influence sur le pronostic de la maladie.

En ce qui concerne le traitement médicamenteux, aucun n'est vraiment efficace lorsqu'un virus, en particulier le VRS, est seul en cause, aussi existe-t-il beaucoup de variantes dans les prescriptions (Kimpen et Schaad, 1997). L'utilisation de ribavirine reste recommandée par certains afin de diminuer le risque de morbidité ultérieure (Edell et coll., 1998 ; Fete et Noyes, 1996), mais il n'est pas évident qu'elle améliore le pronostic futur des sujets et son usage a été récemment revu car elle n'est pas anodine (*American academy of pediatrics* Anonyme, 1996). Puisqu'il s'agit d'infections d'origine virale, les traitements par antibiotiques ne sont absolument pas suivis d'une diminution du risque d'affection chronique ultérieure (Pichurko et Weiss, 1984). Il n'est d'ailleurs pas approprié d'effectuer des analyses bactériologiques chez les enfants qui présentent des symptômes clairs de bronchiolite surtout s'ils ont plus de 1

mois (Antonow et coll., 1998 ; Kuppermann et coll., 1997). En revanche, l'otite qui accompagne fréquemment la bronchiolite est généralement liée à une infection bactérienne concomitante par les germes habituels : *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* ou *Staphylococcus aureus*. Il s'agit alors d'associer un traitement antibiotique (Andrade et coll., 1998).

Il n'a pas été démontré que le traitement des bronchiolites par des bronchodilatateurs améliore le pronostic quant à l'installation de séquelles (Kellner et coll., 1996 ; Klassen, 1997). Il est seulement raisonnable de tenter l'amélioration des symptômes par ce genre de traitement, mais de le cesser en absence d'effet immédiat (Kimpen et Schaad, 1997). Un bénéfice pour le futur de l'enfant n'a pas été observé non plus par l'utilisation de corticostéroïdes (Kimpen et Schaad, 1997).

Aucun vaccin n'a encore pu être mis au point contre le VRS près de cinquante ans après sa découverte. Néanmoins, il semble que l'immunothérapie par des immunoglobulines spécifiques (Levy et Graber, 1997) pourrait être utile à condition de pouvoir intervenir au tout début de l'infection (Ottolini et Hemming 1997 ; Rodriguez et coll., 1997 ; Sandritter et Kraus, 1997). La même remarque s'applique aux anticorps monoclonaux (Ottolini et Hemming, 1997).

## **BIBLIOGRAPHIE**

ABRAMSON MJ, PUY RM, WEINER JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma ? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, **151** : 969-974

ADKINSON NF JR, EGGLESTON PA, ENEY D, GOLDSTEIN EO, SCHUBERTH KC et coll. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997, **336** : 324-331

AGERTOFT L, PEDERSEN S. Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **157** : 178-183

ALLEN DB, BRONSKY EA, LAFORCE CF, NATHAN RA, TINKELMAN DG et coll. Growth in asthmatic children treated with fluticasone propionate. Fluticasone Propionate Asthma Study Group. *J Pediatr* 1998, **132** : 472-477

ANDRADE MA, HOBBERMAN A, GLUSTEIN J, PARADISE JL, WALDER. Acute otitis media in children with bronchiolitis. *Pediatrics* 1998, **101** : 617-619

ANONYME. American academy of pediatrics, committee on infectious diseases. Reassessment of the indications for ribavirin therapy in respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 1996, **97** : 137-140

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

BARNES PJ. Immunomodulation asthma therapy : where do we stand ? *Eur Respir J* 1996, **22** : 154S-159S

BARNES PJ. Therapeutic strategies for allergic diseases. *Nature* 1999, **402** : B31-B38

BISGAARD H, PEDERSEN S. Safety of treatment. *Eur Respir J Suppl* 1996, **21** : 28s-34s

BONINI S, RASI G. Who benefits from immunotherapy ? *Allergy* 1997, **52** : 693-694

BOUSQUET J, LOCKEY R, MALLING HJ, ALVAREZ-CUESTA E, CANONICA GW et coll. Allergen immunotherapy : therapeutic vaccines for allergic diseases. World health organization. American academy of allergy, asthma and immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998, **81** : 401-405<sup>41</sup>

### **Asthme – Dépistage et prévention chez l'enfant**

BROIDE D, RAZ E. DNA-based immunization for asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1999, **118** : 453-456

CANTANI A, ARCESE G, LUCENTI P, GAGLIESI D, BARTOLUCCI M. A three-year prospective study of specific immunotherapy to inhalant allergens : evidence of safety and

efficacy in 300 children with allergic asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997, **7** : 90-97

CAO Y, YANG M, LUO Z, MOHAPATRA SS. Vaccination with a multi-epitopic recombinant allergen induces specific immune deviation via T-cell anergy. *Immunology* 1997, **90** : 46-51

DOULL IJ, CAMPBELL MJ, HOLGATE ST. Duration of growth suppressive effects of regular inhaled corticosteroids. *Arch Dis Child* 1998, **78** : 172-173

EDELL D, BRUCE E, HALE K, EDELL D, KHOSHOO V. Reduced long-term respiratory morbidity after treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis with ribavirin in previously healthy infants : a preliminary report. *Pediatr Pulmonol* 1998, **25** : 154-158

FETE TJ, NOYES B. Common (but not always considered) viral infections of the low respiratory tract. *Pediatr Ann* 1996, **25** : 577-84

FREW AJ. Effects of anti-IgE in asthmatic subjects. *Thorax* 1998, **53** : S52-S57

HAILE S, LEFORT J, EUM SY, DUMAREY C, HUERRE M et coll. Suppression of immediate and late responses to antigen by a non anaphylactogenic anti-IgE antibody in a murine model of asthma. *Eur Respir J* 1999, **13** : 961-969

JARDIEU PM, FICK RB. IgE inhibition as a therapy for allergic disease. *Int Arch Allergy Immunol* 1999, **118** : 112-115

JUST J, HOUZEL-CHARAVEL A, GRIMFELD A. Specific immunotherapy. *Arch Pediatr* 1999, **1** : 108S-113S

KELLNER JD, OHLSSON A, GADOMSKI AM, WANG EE. Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis. A meta-analysis *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996, **150** : 1166-1172

KIMPEN JL, SCHAAD UB. Treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis : 1995 poll of members of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : 479-481

KLASSEN TP. Recent advances in the treatment of bronchiolitis and laryngitis. *Pediatric Clinics of North America* 1997, **44** : 249-261

KUPPERMANN N, BANK DE, WALTON EA, SENAC MO JR, MCCASLIN I. Risks for bacteremia and urinary tract infections in young febrile children with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997, **151** : 1207-1214

LE CLAINCHE LL, TIMSIT S, RIGOURD V, SCHEINMANN P, DE BLIC J. Asthma and the child below 5 years of age : diagnosis and treatment. *Rev Mal Respir* 2000, **17** : 213-23

LENNEY W, PEDERSEN S, BONER AL, EBBUTT A, JENKINS MM. Efficacy and safety of salmeterol in childhood asthma. *Eur J Pediatr* 1995, **154** : 983-990

LEUNG DY. Atopic dermatitis : immunobiology and treatment with immune modulators. *Clin Exp Immunol* 1997, **107** : 25-30

LEVY BT, GRABER MA. Respiratory syncytial virus infection in infants and young children. *J Fam Pract* 1997, **45** : 473-481

### Traitements

LIPWORTH BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy : a systemic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999a, **159** : 941-955

LIPWORTH BJ. Leukotriene-receptor antagonists *Lancet* 1999b, **353** : 57-62

MAECKER HT, HANSEN B et coll. Vaccination with ovalbumin-IL18 fusion DNA in mice. Experimental Biology FASEB conference April 17th-21st 1999

MCCOWAN C, NEVILLE RG, THOMAS GE, CROMBIE IK, CLARK RA et coll. Effect of asthma and its treatment on growth : four year follow up of cohort of children from general practices in Tayside, Scotland. *Br Med J* 1998, **316** : 668-672

NAKAMURA Y, HOSHINO M, SIM JJ, ISHII K, HOSAKA K, SAKAMOTO T. Effect of the leukotriene receptor antagonist pranlukast on cellular infiltration in the bronchial mucosa of patients with asthma. *Thorax* 1998, **53** : 835-841

OHASHI Y, NAKAI Y, TANAKA A, KAKINOKI Y, WASHIO Y et coll. Serologic study of the working mechanisms of immunotherapy for children with perennial allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998, **124** : 1337-1346

OTTOLINI MG, HEMMING VG. Prevention and treatment recommendations for respiratory syncytial virus infection. Background and clinical experience 40 years after discovery *Drugs* 1997 ; **54** : 867-884

PATALANO F. Injection of anti-IgE antibodies will suppress IgE and allergic symptoms. *Allergy* 1999, **54** : 103-110

PEDERSEN S. What are the goals of treating pediatric asthma ? *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997, **15** : 22-26

PICHURKO BM, WEISS ST. The role of infection in asthma : implications for antibiotic therapy. *Comp Ther* 1984, **10** : 32-36

RABINOVITCH N, GELFAND EW. New approaches to the treatment of childhood asthma. *Curr Opin Pediatr* 1998, **10** : 243-249

RACHELEFSKY G. Childhood asthma and allergic rhinitis : the role of leukotrienes. *J Pediatr* 1997, **131** : 348-355

RACHELEFSKY G. National guidelines needed to manage rhinitis and prevent complications. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999, **82** : 296-305

RODRIGUEZ WJ, GRUBER WC, GROOTHUIS JR, SIMOES EA, ROSAS AJ et coll. Respiratory syncytial virus immune globulin treatment of RSV lower respiratory tract infection in previously healthy children. *Pediatrics* 1997, **100** : 937-942

SANDRITTER TL, KRAUS DM. Respiratory syncytial virus-immunoglobulin intravenous (RSV-IGIV) for respiratory syncytial viral infections : part I. *J Pediatr Health Care* 1997, **11** : 284-291

SAYEGH N, MICHEL JL, MANI TM, REVILLON Y, BRUNNELLE F et coll. Quoi de neuf en pneumologie pédiatrique ? *Arch Pediatr* 1998, **5**: 1256-1268

SEALE JP, DONNELLY R. Corticosteroid treatment of asthma : now at the crossroads. *Resp Med* 1999, **93** : 141-146

SHAW NJ, FRASER NC, WELLER PH. Asthma treatment and growth. *ArchDisChild* 1997, **77** : 284-286 **43**

### **Asthme – Dépistage et prévention chez l'enfant**

SILVERSTEIN MD, YUNGINGER JW, REED CE, PETERSON T, ZIMMERMAN D et coll. Attained adult height after childhood asthma : effect of glucocorticoid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997, **99** : 466-474

SPIEGELBERG HL, BROIDE D, TIGHE H, ROMAN M, RAZ E. Inhibition of allergic inflammation in the lung by plasmid DNA allergen immunization. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1999,

**18** : 118-121

TAYLOR AV, LAOPRASERT N, ZIMMERMAN D, SACHS MI. Adrenal suppression secondary to fluticasone propionate. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999, **83** : 68-70

VALLERON AJ, GRIMFELD A. Evaluation of clinical trials of immunomodulators for prevention of recurrent respiratory infections in children. *Dev Biol Stand* 1992, **77** : 149-158

VOGEL G. Interleukin-13's key role in asthma shown. *Science* 1998, **282** : 2168

WILSON AM, SIMS EJ, LIPWORTH BJ. Dose response with fluticasone propionate on adrenocortical activity and recovery of basal and stimulated responses after stopping treatment. *Clin Endocrinol* 1999, **50** : 329-335

## Dépistage et prévention

Il n'existe actuellement aucun marqueur biologique spécifique de l'asthme. Il n'y a pas non plus de tests biologiques permettant de suivre l'évolution de la maladie et de prédire son degré de sévérité. En revanche, on sait que 90 % à 95 % des cas d'asthme chez l'enfant sont liés à l'atopie : il semble donc raisonnable de considérer que l'atopie est un facteur de risque d'asthme. Il existe des tests permettant de dépister les atopiques, potentiellement utilisables chez les enfants issus de familles d'atopiques (Wahn et coll., 1998). Malheureusement, leur valeur prédictive de manifestations allergiques est actuellement inférieure à celle offerte par l'étude des antécédents familiaux. Il n'est donc pas évident que la mise en œuvre de ces tests, en particulier à une large échelle, apporterait des résultats intéressants pour l'amélioration de la santé publique.

Il serait souhaitable de disposer de moyens d'identification directe des individus asthmatiques. Il a été préconisé d'organiser à grande échelle des « campagnes du souffle » permettant d'évaluer la capacité respiratoire d'un grand nombre de sujets à un temps donné. Ces initiatives sont certainement utiles si on leur fixe pour objectif la détection des divers handicaps respiratoires et de leurs causes, mais elles ne doivent pas être préconisées pour le seul dépistage de l'asthme. En effet, une des caractéristiques de l'asthme est que le système respiratoire revient à la normale entre les crises. Un instantané de la population ne peut donc permettre de repérer la majorité des sujets atteints.

En revanche, l'identification de profils génétiques de susceptibilité pourrait permettre de mieux cerner l'existence d'une prédisposition à l'asthme chez les enfants naissant dans des familles à risque afin de mettre en œuvre au plus tôt des moyens de prévention appropriés. Une connaissance des interactions entre variants génétiques et facteurs d'environnement pourrait également permettre d'améliorer le pronostic sanitaire des individus susceptibles. Un article récent montre ainsi qu'un enfant né de parents asthmatiques, mais qui n'a pas eu d'infections respiratoires précoces, dont le taux d'IgE est bas et l'état de santé bien suivi, a moins de risques de développer de l'asthme qu'un enfant tout venant (Mrazek et coll., 1999). De telles observations encouragent le lancement d'études axées sur le repérage des corrélations entre les facteurs de risque responsables de l'installation d'une bronchopathie chronique chez l'enfant. **45**

### Asthme – Dépistage et prévention chez l'enfant

#### Prévention de l'établissement de l'atopie et de l'hyperréactivité bronchique

Les actes de prévention doivent s'envisager pendant les deux phases de la maladie, installation de la chronicité et survenue des épisodes symptomatiques.

Il est souvent difficile de protéger un enfant génétiquement prédisposé à l'atopie contre l'établissement d'une ou plusieurs allergies, et ensuite éventuellement contre le développement de l'asthme, d'autant plus que, pour le moment, on ignore ce qui oriente un atopique vers ce dernier. Selon des études effectuées en Guinée-Bissau (Shaheen et coll., 1996), le risque d'allergie décroît en fonction de plusieurs facteurs, en particulier si l'enfant a

eu la rougeole ou si l'allaitement a été maternel. Il a été effectivement rapporté que l'allaitement maternel pourrait être un facteur protecteur contre l'asthme (Oddy et coll., 1999), mais des données complémentaires sont nécessaires pour conforter cette observation (Rylander, 1997 ; von Mutius, 1997). Il a également été observé qu'une immunothérapie spécifique de la mère pendant la grossesse pouvait rendre l'enfant tolérant à l'allergène concerné. Cependant, il n'a pas été montré que ce procédé était applicable à toutes les classes d'allergènes (Glovsky et coll., 1991).

### **Exposition aux allergènes environnementaux**

L'exposition aux acariens est reconnue jouer un rôle primordial dans l'établissement de la chronicité, néanmoins il reste à démontrer que l'éviction des acariens diminue l'incidence de l'asthme (Cloosterman et coll., 1997 ; Vervloet et coll., 1999). Il a été observé que, si l'éviction est complète (en altitude, dans les Alpes par exemple), un grand nombre de sensibilisations aux acariens peut être prévenu et les symptômes significativement réduits (Juchet et coll., 1999). L'évaluation du bénéfice sur l'asthme des mesures de diminution de la charge en acariens dans les milieux très exposés est difficile et peut aboutir à des résultats controversés quand l'efficacité même des mesures d'éviction est mal contrôlée (Gotzsche et coll., 1998). Un fait certain est que la réduction de la charge en allergènes dans les zones où les acariens sont nombreux (climat humide, par exemple) est difficile à obtenir. Toutefois, des études contrôlées, dans lesquelles la diminution de l'exposition aux acariens était significative, ont montré des améliorations notables en termes de diminution de l'hyperréactivité bronchique (Platts-Mills et coll., 1999).

Dans le même ordre d'idée, la cohabitation avec les animaux est actuellement un sujet très discuté. Leur suppression auprès des jeunes enfants a été prônée par certains tandis que d'autres soutiennent la théorie inverse, estimant qu'il est possible de créer un état de tolérance immunitaire en immergeant le **46** nouveau-né dans de très fortes doses d'allergènes (Hesselmar et coll., 1999).

### **Dépistage et prévention**

La première proposition n'a pas fait ses preuves (Chan-Yeung et coll., 1999 ; Ichikawa et coll., 1999) et la seconde ne paraît guère raisonnable.

Un article récent analysant des données de l'étude ECRHS montre que l'exposition précoce à des allergènes environnementaux d'individus élevés dans une ferme s'accompagne d'une diminution des réactions allergiques, et pourrait donc induire une protection à long terme contre l'installation d'un état atopique (Leynaert et coll., 2001).

### **Exposition aux infections**

Le rôle des infections intervenant au cours de la prime enfance dans l'installation d'un état atopique est paradoxal. En effet, si certaines atteintes sont certainement à incriminer dans l'asthme, d'autres, en revanche, pourraient contrer l'établissement de l'état atopique. Ainsi, les bronchiolites dues au VRS, mais aussi au rhinovirus, représentent un risque très important d'exacerbation d'une hyperréactivité bronchique déjà installée (Johnston, 1995). Il faudrait aussi pouvoir lutter le plus efficacement possible contre les manifestations bronchiques de toute affection des voies respiratoires (*NHLBI* Anonyme, 1997). Plusieurs travaux semblent à l'inverse indiquer que plus tôt intervient le contact avec d'autres enfants (frères et sœurs ou



compagnons de crèche), plus l'enfant a de chances d'éviter le développement d'un asthme (Rona et coll., 1997 ; Bodner et coll., 1998 ; Kramer et coll., 1999 ; Rona et coll., 1999).

Un dérèglement dans le contrôle de la synthèse des IgE est à l'origine des manifestations atopiques. Ce dérèglement suggère que l'orientation du système immunitaire du petit enfant sur la voie TH1 *versus* TH2 pourrait jouer un rôle préventif de l'asthme (Prescott et coll., 1998). Des observations récentes indiquent que certaines infections de la petite enfance seraient un frein à l'établissement de l'asthme (Shaheen et coll., 1996 ; Strachan et coll., 1997). Il existe peu de données permettant de déterminer quelles infections pourraient représenter un bénéfice pour les sujets menacés ; toutefois, Matricardi et coll. (2000) ont montré qu'il pourrait s'agir d'infections à transmission oro-fécale, les allergies respiratoires étant dans leur étude moins fréquentes chez les sujets ayant été en contact avec au moins deux des agents infectieux suivants : *Toxoplasma gondii*, *Helicobacter pylori* ou encore le virus de l'hépatite A. Il a par ailleurs été rapporté que l'exposition à *Mycobacterium tuberculosis* pourrait réduire le risque de développer un asthme (Shirakawa et coll., 1997 ; von Mutius et coll., 2000) ; toutefois, ce résultat n'avait pas été observé par d'autres (Alm et coll., 1997). De plus, on peut remarquer que, bien que la grande majorité des enfants français aient reçu le BCG dès leur première année, le nombre d'atopiques y est aussi élevé que dans des pays comme la Suède où la vaccination systématique des nourrissons par le BCG n'est plus pratiquée. Il n'est pas impossible que la mobilisation du système immunitaire contre certains types d'infection diminue les risques d'acquisition de l'état atopique. Une autre hypothèse est avancée par Martinez et Holt (1999) : la 47

### **Asthme – Dépistage et prévention chez l'enfant**

confrontation du système immunitaire avec différents agents pathogènes ou commensaux (notamment les virus impliqués dans les infections respiratoires et les bactéries de la flore intestinale) pourrait déclencher sa maturation et son orientation TH1. Une étude de Kalliomäki et coll. (2001a) montre d'ailleurs que les modifications de la flore intestinale observée chez les nouveau-nés des pays industrialisés (Björkstén et coll., 1999) précèdent l'apparition de manifestations allergiques chez les sujets atopiques.

Il n'est toutefois pas certain que la balance TH1/TH2 du système immunitaire puisse être facilement orientée, ni que ce contrôle permette de contrer durablement l'atopie ou le développement de ses manifestations. Sur la base de leurs premières observations, Kalliomäki et coll. (2001b) ont, dans le cadre d'un essai thérapeutique mené chez des nourrissons à risque d'atopie, démontré le rôle protecteur de l'administration périnatale de probiotiques (en l'occurrence *Lacobacillus* GG) sur le développement d'un eczéma à l'âge de deux ans.

### **Exposition à la pollution atmosphérique**

La responsabilité de ce type de pollution est mal définie. Des données récentes mettent la fumée de Diesel directement en cause. Au Japon, dès les années quatre-vingt, une interaction a été suspectée entre les polluants provenant de la motorisation Diesel et l'augmentation de la fréquence des allergies aux pollens de cyprès. Des extraits de fumées émises par ce type de moteurs peuvent induire la synthèse d'IgE chez l'animal d'expérience (Muranaka et coll., 1986). Plus récemment, l'application de tels extraits sur la muqueuse nasale de sujets normaux ou allergiques a augmenté la synthèse d'IgE au niveau de cette muqueuse (Diaz-Sanchez et coll., 1994, 1996 ; Nel et coll., 1998). La concentration d'extrait utilisée correspondait à une exposition normale de 24 heures aux conditions de circulation de Los

Angeles. Ces mêmes travaux, qui ont élucidé en partie les mécanismes impliqués, ont aussi permis de caractériser certains composés en cause comme les hydrocarbures polycycliques aromatiques qui ne sont présents dans les émanations de moteurs Diesel que depuis 1970, ce qui coïncide avec l'accroissement de l'allergie. Sur des cellules d'épithélium bronchique humain, les particules résultant de la combustion Diesel induisent aussi une réponse inflammatoire (Boland et coll., 1999). Les particules de Diesel augmentent la sévérité de la réponse allergique antipollen (Diaz-Sanchez, 2000). D'après ces données, il paraît raisonnable d'éviter au maximum le contact avec tous les cofacteurs suspectés favoriser l'établissement de l'hyperactivité bronchique en particulier le tabagisme passif avant et après la naissance (Peat, 1998) et les polluants liés à la motorisation Diesel. En effet, l'exposition à la fumée de tabac contribue à amplifier les effets de l'exposition aux allergènes. Mais le tabagisme de la mère pendant la grossesse et ensuite le nombre de fumeurs à la maison sont des facteurs de **48** risque indépendants vis-à-vis de l'apparition de l'asthme (Ehrlich et coll., 1996). Bien qu'elles soient difficiles à programmer, il serait intéressant d'envisager des enquêtes épidémiologiques permettant d'apprécier l'impact de ces pollutions de l'air à l'intérieur et à l'extérieur des locaux.

## Prévention des crises

Un traitement de fond approprié de l'asthme conditionne la prévention des manifestations cliniques de l'hyperréactivité bronchique. Le sujet et son entourage, s'il s'agit d'un enfant, doivent avoir une bonne connaissance de la maladie. Il faut suivre régulièrement l'évolution de la capacité respiratoire afin d'utiliser des bronchodilatateurs ou même les corticoïdes à bon escient. Ce suivi s'effectue par l'examen clinique et en mesurant convenablement et régulièrement le DEP (débit expiratoire de pointe) à l'aide d'un instrument appelé débitmètre de pointe. Il faut éviter au maximum les stimuli connus comme déclenchant, en particulier de nature allergénique ou les contaminations virales, et savoir réagir au plus vite dès les premiers symptômes. Il est également crucial de limiter toutes les causes d'irritation non spécifiques telles que fumée du tabac (Rylander et coll., 1993), gaz d'échappement de voiture, produits chimiques irritants (Boezen et coll., 1999). Une grande partie de ces remarques impliquent que de nombreuses données de la vie urbaine devraient être révisées depuis les règles de construction des immeubles jusqu'à celles du nettoyage des espaces publics (Rylander, 1997). Les atteintes infectieuses, en particulier virales, sont des facteurs importants d'exacerbation de l'asthme et doivent être évitées au maximum par l'administration des vaccins appropriés quand ils existent. Il faut souligner que la corticothérapie inhalée prévient mal les crises d'asthme induites par une virose nasale (Doull et coll., 1997). En cas d'infection, les crises doivent être prises en charge immédiatement, au tout début de leur déclenchement (Refabert et coll., 1996).

## BIBLIOGRAPHIE

ALM JS, LILJA G, PERSHAGEN G, SCHEYNIUS A. Early BCG vaccination and development of atopy. *Lancet* 1997, **350** : 400-403

ANONYME. NHLBI. National heart, lung, and blood institute. National asthma education and prevention program. Practical guide for the diagnosis and management of asthma. *National Institute of Health* pub no 97-4053. Bethesda, MD, 1997b

ANONYME. Comité consultatif. Consensus : Stratégie de prévention des infections respiratoires supérieures. *Allergie et Immunologie* 1997, **29** : 80-82

BODNER C, GODDEN D, SEATON A. Family size, childhood infections and atopic diseases. The Aberdeen WHEASE Group. *Thorax* 1998, **53** : 28-32

BOEZEN HM, VAN DER ZEE SC, POSTMA DS, VONK JM, GERRITSEN J et coll. Effects of ambient air pollution on upper and lower respiratory symptoms and peak expiratory flow in children. *Lancet* 1999, **353** : 874-878 <sup>49</sup>

### Asthme – Dépistage et prévention chez l'enfant

BOLAND S, BAEZA-SQUIBAN A, FOURNIER T, HOUCINE O, GENDRON MC et coll. Diesel exhaust particles are taken up by human airway epithelial cells *in vitro* and alter cytokine production. *Am J Physiol* 1999, **276** : L604-613

CHAN-YEUNG M, MCCLEAN PA, SANDELL PR, SLUTKY AS, ZAMEL N. Sensitization to cat without direct exposure to cats. *Clin Exp Allergy* 1999, **29** : 762-765

CLOOSTERMAN SG, HOFLAND ID, LUKASSEN HG, WIERINGA MH, FOLGERING HTH et coll. 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** : 313-319

DIAZ-SANCHEZ D, DOTSON A, TAKENAKA H, SAXON A. Diesel exhaust particles induce local IgE production and alter the pattern of IgE messenger RNA isoforms. *J Clin Invest* 1994, **94** : 1417-1425

DIAZ-SANCHEZ D, TSIEN A, SAXON A. Diesel exhaust particles and ragweed allergen *in vivo* induce TH2 production in the nasal mucosa of ragweed-sensitive subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1996, **97** : 247

DIAZ-SANCHEZ D. Allergy and automobile pollution : experiments on humans. Communication aux Journées parisiennes d'allergie, Paris, 12 janvier 2000

DOULL IJ, LAMPE FC, SMITH S, SCHREIBER J, FREEZER NJ, HOLGATE ST. Effect of inhaled corticosteroids on episodes of wheezing associated with viral infection in school age children : randomised double blind placebo controlled trial. *Br Med J* 1997, **315** : 858-862

EHRlich RI, DU TOIT D, JORDAAN E, ZWARENSTEIN M, POTTER P et coll. Risk factors for childhood asthma and wheezing. Importance of maternal and household smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, **154** : 681-688

GLOVSKY MM, GHEKIERE L, REJZEK E. Effect of maternal immunotherapy on immediate skin test reactivity, specific rye IgG and IgE antibody, and total IgE of the children. *Ann Allergy* 1991, **67** : 21-24

GOTZSCHE PC, HAMMARQUIST C, BURR M. House dust mite control measures in the management of asthma. *Br Med J* 1998, **317** : 1105-1110

HESELMAR B, ABERG N, ABERG B, ERIKSSON B, BJORKSTEN B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development *Clin Exp Allergy* 1999, **29** : 611-617

ICHIKAWA K, IWASAKI E, BABA M, CHAPMAN MD. High prevalence of sensitization to cat allergen among Japanese children with asthma, living without cats. *Clin Exp Allergy* 1999, **29** : 754-761

JOHNSTON SL. Natural and experimental rhinovirus infections of the lower respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, **152** : S46-52

JUCHET A, GUILHEM M, BREMONT F, RANCE F, DUTAU G. Climate therapy for children with respiratory allergy. *Rev Mal Respir* 1999, **16** : 235-240

KALLIOMAKI M, KIRJAVAINEN P, EEROLA E, KERO P, SALMINEN S, ISOLAURI E. Distinct

patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not **50** developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001a, **107** : 129-134

### **Dépistage et prévention**

KALLIOMAKI M, SALMINEN S, ARVILOMMI H, KERO P, KOSKINEN P, ISOLAURI E. Probiotics in primary prevention of atopic disease : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001b, **357** : 1076-1079

KRAMER U, HEINRICH J, WJST M, WICHMANN HE. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet* 1999, **353** : 450-454

LEYNAERT B, NEUKIRCH C, JARVIS D, CHINN S, BURNEY P et coll. Does living on a farm during childhood protect against asthma, allergic rhinitis and atopy in adulthood ? *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **164** : 1829-1834

MRAZEK DA, KLINNERT M, MRAZECK J, BRAWER A, MCCORMICK D et coll. Prediction of early-onset asthma in genetically at risk children. *Pediatr Pulmonol* 1999, **27** : 85-94

MURANAKA M, SUZUKI S, KOIZUMI K et coll. Adjuvant activity of Diesel-exhaust particulates for the production of IgE antibody in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1986,

77 : 616-623

NEL AE, DIAZ-SANCHEZ D, NG D, HIURA T, SAXON A. Enhancement of allergic inflammation by the interaction between diesel exhaust particles and the immune system. *J Allergy Clin Immunol* 1998, **102** : 539-554

ODDY WH, HOLT PG, SLY PD, READ AW, LANDAU LI et coll. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children : findings of a prospective birth cohort study. *Br Med J* 1999, **319** : 815-819

PEAT JK. Can asthma be prevented ? Evidence from epidemiological studies of children in Australia and New Zealand in the last decade. *Clin Exp Allergy* 1998, **28** : 261-265

PLATTS-MILLS TAE, CHAPMAN MD, WHEATLEY LM. Conclusions of meta-analysis are wrong. *Br Med J* 1999, **318** : 870-871

PRESCOTT SL, MACAUBAS C, SMALLACOMBE T, HOLT BJ, SLY PD et coll. Reciprocal age-related patterns of allergen-specific T-cell immunity in normal vs atopic infants. *Clin Exp Allergy* 1998, **28** : 39-44

REFABERT L, MAHUT B, DE BLIC J, SCHEIMANN P. Acute viral respiratory infections and asthma. *Rev Prat* 1996, **46** : 2077-2082

RONA RJ, DURAN-TAULERIA E, CHINN S. Family size, atopic disorders in parents, asthma in children, and ethnicity. *J Allergy Clin Immunol* 1997, **99** : 454-460

RONA RJ, HUGHES JM, CHINN S. Association between asthma and family size between 1977 and 1994. *J Epidemiol Community Health* 1999, **53** : 15-19

RYLANDER E. Preventive strategies for young children with wheezing bronchitis. *Acta Paediatr* 1997, **86** : 554-556

RYLANDER E, PERSHAGEN G, ERIKSSON M, NORDVALL L. Parental smoking and other risk factors for wheezing bronchitis in children. *Eur J Epidemiol* 1993, **9** : 517-526

SHAHEEN SO, AABY P, HALL AJ, BARKER DJ, HEYES CB et coll. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996, **347** : 1792-1796

SHIRAKAWA T, ENOMOTO T, SHIMAZU S, HOPKIN JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997, **275** : 77-79

STRACHAN DP, HARKINS LS, JOHNSTON ID, ANDERSON HR. Childhood antecedents of allergic sensitization in young British adults. *J Allergy Clin Immunol* 1997, **99** : 6-12 <sup>51</sup>

### **Asthme – Dépistage et prévention chez l'enfant**

VERVLOET D, DE ANDRADE AD, PASCAL L, LANTEAUME A, DUTAU H et coll. The prevalence of reported asthma is independent of exposure in house dust mite sensitized children. *Eur Respir J* 1999, **13** : 983-987

VON MUTIUS E. Towards prevention. *Lancet* 1997, **350** : SII14-SII17

VON MUTIUS E, PEARCE N, BEASLEY R, CHENG S, VON EHRENSTEIN O et coll.  
International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and  
eczema. *Thorax* 2000, **55** : 449-453

WAHN U, BERGMANN RL, NICKEL R. Early life markers of atopy and asthma. *Clin Exp  
Allergy* 1998, **28** : 20-21

## Mesures éducatives

L'éducation du patient asthmatique est un acte thérapeutique qui s'appuie sur une démarche éducative. Celle-ci doit être centrée sur le malade et tenir compte de ses propres besoins, de ses critères psychosociaux et être organisée autour des principes d'apprentissage essentiels comme l'interactivité. Des outils pédagogiques variés doivent être privilégiés et seules des personnes compétentes doivent intervenir dans cette démarche éducative. Cette éducation est aussi basée sur l'information du patient concernant les connaissances sur l'asthme, les facteurs déclenchants et les traitements.

L'asthme est une maladie chronique susceptible de s'aggraver et de se pérenniser. De plus, cette maladie, si elle est mal gérée, peut être extrêmement contraignante pour le patient et son entourage (Chauvard, 1997). Il est donc essentiel de mieux la connaître pour mieux la contrôler (Momas et coll., 1998 ; Ordonez et coll., 1998). Ce point exige d'assurer au maximum la circulation de l'information entre des partenaires aussi « éduqués » que possible. En ce domaine, la notion d'éducation concerne deux populations très différentes : celle des personnes impliquées dans la prescription et le suivi des traitements et celle des patients et de leur entourage. Elle dépend pour beaucoup du système de santé mis en place dans chaque pays. Les différents programmes d'intervention méritent d'être évalués en termes de bénéfices obtenus et les conclusions diffusées auprès des différents acteurs de la santé (Blais, 1997).

Un lien important existe entre certains problèmes psychologiques et la gravité de l'asthme (Juniper, 1997 ; Wade et coll., 1997 ; Bender et coll., 1998 ; Vila et coll., 1998). Médecins et patients (ou leurs parents) doivent savoir distinguer les signes cliniques objectifs des symptômes subjectifs liés à l'émotivité afin d'éviter les erreurs de diagnostic et les surmédications (Rietveld et Prins, 1998). Les malades doivent assumer au mieux les contraintes de leur maladie et le succès des traitements est très dépendant de leur attitude et de celle de leur famille (Brazil et coll., 1997). Il semble que l'association du traitement à un suivi psychologique puisse constituer une aide à l'amélioration de l'asthme infantile (Godding et coll., 1997 ; Klinnert, 1997 ; Weinstein et coll., 1997).

Par ailleurs, un grand nombre de travaux montrent que l'asthme est bien souvent sous-diagnostiqué et, quand il est diagnostiqué, mal traité quand les conditions socio-économiques sont défavorables. En ce sens, la publication de Siersted et coll. (1998) est exemplaire puisqu'elle montre un risque considérablement élevé de non diagnostic d'asthme (*odds ratio* : 846 ; intervalle de confiance à 95 % 2,22-8) lorsque des « problèmes familiaux » sont recensés dans l'entourage des adolescents inclus dans l'étude.

## Éducation du personnel médical

Au cours des études médicales, l'enseignement pneumologique de base en France est insuffisant avec un nombre d'heures d'enseignement consacrées à l'allergie et à l'asthme trop faible face aux motifs de consultation que ces affections engendrent en médecine générale. De plus, et ceci aggrave les difficultés d'enseignement, il existe peu de pneumo pédiatres. Cet état de fait a pour conséquences des retards dans le diagnostic de l'asthme et une absence fréquente de différenciation entre asthme et bronchites à répétition (Dutau, 1996). Des

recommandations ont été édictées pour le diagnostic et le traitement de l'asthme, en particulier par le *National institute of health* aux États-Unis (NHLBI Anonyme, 1997a et b) et par l'OMS associé au NHLBI dans le cadre du programme *Global initiative for asthma* (GINA). Un document publié par l'*International pediatric asthma group*, rassemblant différents pays des cinq continents, a récemment fait le point sur les méthodes de prévention et de traitement de l'asthme infantile (Warner et Naspitz, 1998). Il serait souhaitable que l'ensemble du corps médical adopte les principes généraux de ces différents groupes de travail (Milgrom et Bender, 1997). Un effort particulier devrait concerner les médecins scolaires (Ronchetti et coll., 1997 ; Lurie et coll., 1998) : une étude de prévalence de l'asthme réalisée à Paris chez des écoliers de 8-9 ans (Dartiguenave et coll., 1996) a ainsi eu pour corollaire une réactualisation de la pratique clinique des médecins scolaires associés à l'étude (amélioration de leur capacité de diagnostic de l'asthme, mise à disposition d'un débitmètre de pointe). Le bon suivi des traitements bénéficierait aussi grandement de la formation spécialisée d'infirmières (Bushby, 1997 ; Ladebauche, 1997). L'implication des médecins généralistes dans un partenariat étroit avec les jeunes asthmatiques et leur famille conduit à l'amélioration du suivi de ces patients et à une meilleure prise en charge au cabinet comme à la maison (Clark et coll., 1998).

## Éducation des patients et de leur entourage

Des études américaines récentes ont souligné une très grande différence entre le suivi du traitement tel qu'il est noté sur les carnets d'observance et le suivi réel tel qu'il est journalièrement indiqué par un « mouchard » disposé sur les flacons aérosols-doseurs utilisés pour le traitement (Berg et coll., 1998 ; Hamid<sup>54</sup> et coll., 1998 ; Jonasson et coll., 1999). Par crainte d'une crise, les doses

### Mesures éducatives

peuvent être triplées ; en l'absence d'alerte, la prise n'est pas effectuée. Or, pour que le traitement soit efficace, il doit être suivi précisément pour éviter la survenue des crises. Ces deux points impliquent une adhésion intelligente au suivi du traitement par le sujet et son entourage pour qu'ils deviennent capables de repérer les circonstances de survenue potentielle des crises et les symptômes avant-coureurs. À la fois pour le bien-être du patient et pour des raisons économiques, il faut aussi que les hospitalisations d'urgence soient faites à bon escient (Friday et coll., 1997 ; Lieu et coll., 1997, 1998). L'utilisation des appareils de mesure du souffle (débitmètres de pointe) permettant d'apprécier au jour le jour la capacité respiratoire doit faire l'objet d'un entraînement pour que les résultats soient reproductibles, donc fiables, notamment chez l'enfant. Une attention particulière doit être apportée aux enfants peu entraînés (Ducharme et Davis, 1997 ; Juniper et coll., 1997 ; Sly, 1997). Parmi les points devant faire l'objet d'une information sérieuse, il y a la conduite à tenir pour limiter les risques présentés par toutes les infections respiratoires (Refabert et coll., 1996). Le tabagisme passif étant reconnu comme un facteur aggravant, toute initiative tendant à en diminuer l'importance est à considérer (Strachan et Cook, 1998 ; Wahlgren et coll., 1997). Un certain nombre de mesures ont été énoncées dans le cadre du programme GINA, visant à identifier et prévenir les facteurs déclenchants de l'asthme (tableau 7.I).

En France, les écoles de l'asthme associent parents et enfants. En revanche, il serait important que la médecine scolaire soit mieux impliquée, directement et indirectement, en assurant la promotion de l'éducation à la santé respiratoire, cet enseignement devant être dirigé vers les enfants, les parents et les enseignants (Dubus et coll., 1994). Un enseignement sur l'asthme



prodigué à des enfants en milieu scolaire peut aboutir à une meilleure connaissance de l'asthme, à un meilleur recours au traitement et finalement à une diminution de la sévérité des symptômes (Christiansen et coll., 1997). Un certain nombre de supports pédagogiques sont à la disposition des acteurs de l'éducation à la santé (Allaux, 1994 ; Centre national d'études et de formation pour l'enfant inadapté (CNEFEI) Anonyme, 1995 ; Holzheimer et coll., 1998). L'encadrement de jeunes malades et de leur famille par une équipe multidisciplinaire (pédiatre, pharmacien, infirmière et travailleur sur le terrain) peut également aboutir à une meilleure prise en charge de l'asthme, traduite par une baisse des hospitalisations et des visites aux urgences, et une augmentation du suivi (Stout et coll., 1998).

## **Prise en charge en milieu scolaire**

La prise en charge des enfants asthmatiques doit se faire en milieu scolaire aussi bien qu'en milieu familial. L'asthme figure sur la liste des maladies chroniques pour lesquelles il est possible, à la demande des parents, sur ordonnance du médecin traitant et en concertation avec le médecin scolaire, d'établir un Projet d'accueil individualisé (voir CNEFEI Anonyme, 1995). Les modalités de ce document ont été fixées par la circulaire 93-248 en date du 22 juillet 1993 du ministère de l'Éducation nationale. Ce projet permet de prendre en compte les besoins de chaque enfant concernant les médicaments à administrer et les aménagements techniques et pédagogiques adaptés. Une circulaire modifiant et abrogeant celle de 1993 est parue le 10 novembre 1999. Les nouvelles mesures offrent une amélioration de l'accès aux soins d'urgence, elles facilitent la prise des médicaments par voie orale, inhalée et par auto-injection en cas d'urgence et permettent aux enfants souffrant d'allergies alimentaires de manger à la cantine soit un panier-repas préparé par leur famille, soit un repas préparé sur place et convenant à leur cas. Une attention particulière a donc été donnée à l'ensemble des problèmes intervenant dans les structures parascolaires comme la cantine qui dépendent des municipalités et non de l'Éducation nationale. Une meilleure application de cette nouvelle circulaire constituerait un progrès notable par rapport à la situation actuelle.

Une attention particulière devrait être portée à tous les problèmes touchant l'éducation physique à l'école. Hormis la plongée sous-marine, un asthmatique peut pratiquer tous les sports, ceux demandant des efforts progressifs de préférence à ceux demandant des efforts brusques et violents. Il faut cependant respecter certaines précautions, le sujet ou son entourage devant apprécier sa capacité respiratoire et utiliser à bon escient les bronchodilatateurs. En revanche, il faut éviter de demander sans discernement des efforts à des enfants se plaignant de gêne respiratoire mais qui n'ont pas encore été diagnostiqués comme asthmatiques.

### **Asthme – Dépistage et prévention chez l'enfant**

#### **Tableau 7.I : Facteurs les plus fréquents déclenchant l'asthme et stratégies d'éviction (d'après WHO/NHLBI Anonyme, 1998)**

Facteur déclenchant Remède Allergènes des acariens de poussière de maison

Laver les draps et les couvertures une fois par semaine à l'eau chaude et sécher au sèche-linge ou au soleil

Envelopper les oreillers et les matelas dans des couvertures étanches à l'air

Enlever les tapis et les moquettes, en particulier dans les chambres  
Utiliser des meubles en vinyle, cuir ou bois massif plutôt que des meubles rembourrés  
Utiliser si possible un aspirateur avec filtre

Fumée de cigarette    Se tenir éloigné de la fumée de cigarette Les parents ne devraient pas fumer

Allergènes d'animaux à fourrure Ne pas avoir d'animaux dans la maison, au moins pas dans la chambre

Allergènes de blattes Nettoyer la maison soigneusement et souvent Utiliser un insecticide en aérosol mais s'assurer que le patient n'est pas à la maison lors de la vaporisation

Pollens et moisissures extérieures    Fermer les fenêtres et les portes et rester à l'intérieur lors des pics de pollens et de moisissures

Moisissures intérieures            Réduire l'humidité dans la maison Nettoyer fréquemment toutes les zones humides

Activité physique    Ne pas éviter l'activité physique. Les symptômes peuvent être prévenus en prenant un  $\beta_2$ -sympathomimétique inhalé à action brève ou prolongée ou du cromoglycate de sodium avant un exercice fatigant

Médicaments Ne pas prendre d'aspirine ou de bêta-bloquants si ces médicaments induisent des crises d'asthme

## BIBLIOGRAPHIE

ALLAUX JP. 50 jeux pour prévenir et guérir les affections respiratoires de l'enfance à l'adolescence : rhumes, otites, bronchites, malformations dentaires et buccales. Eds : RETZ NATHAN, 1994

ANONYME. CNEFEI. Centre national d'études et de formation pour l'enfant inadapté. « Les cahiers de l'Intégration ». L'accueil des enfants et adolescents atteints de troubles de la santé à l'école et au lycée. *Réadaptation* 1995, **424** : 5-8

ANONYME. NHLBI. National heart, lung, and blood institute. National asthma education and prevention program. Expert Panel Report 2 : Guidelines for the diagnosis and management of asthma. *National institute of health* pub no 97-4051 Bethesda, MD, 1997a

ANONYME. NHLBI. National heart, lung, and blood institute. National asthma education and prevention program. Practical guide for the diagnosis and management of asthma. *National Institute of Health* pub no 97-4053. Bethesda, MD, 1997b

ANONYME. WHO/NHLBI. National heart, lung, and blood institute. Pocket guide for asthma management and prevention, 1998

BENDER B, MILGROM H, RAND C, ACKERSON L. Psychological factors associated with medication nonadherence in asthmatic children. *J Asthma* 1998, **35** : 347-353

BERG J, DUNBAR-JACOB J, ROHAY JM. Compliance with inhaled medications : the relationship between diary and electronic monitor. *Ann Behav Med* 1998, **20** : 36-38

BLAISS MS. Outcomes analysis in asthma. *JAMA* 1997, **278** : 1874-1880

BRAZIL K, MCLEAN L, ABBEY D, MUSSELMAN C. The influence of health education on family management of childhood asthma. *Patient Educ Couns* 1997, **30** : 107-118

BUSHBY R. Teaching the teachers. *Nurs Stand* 1997, **11** : 24-25

CHAUVARD S. Asthme en France, un tiers des morts évitables. *Impact Médecin Hebdo* 1997, **370**

CHRISTIANSEN SC, MARTIN SB, SCHLEICHER NC, KOZIOL JA, MATHEWS KP, ZURAW BL. Evaluation of a school-based asthma education program for inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 1997, **100** : 613-617

CLARK NM, GONG M, SCHORK MA, EVANS D, ROLOFF D et coll. Impact of education for physicians on patient outcomes. *Pediatrics* 1998, **101** : 831-836

DARTIGUENAVE C, MOMAS I, FAUROUX B, JUST J. Prévalence de l'asthme ou des symptômes évocateurs d'asthme chez les enfants de cours élémentaires deuxième année à Paris en 1994. *BEH* 1996, **31** : 135-136<sup>57</sup>

## **Asthme – Dépistage et prévention chez l'enfant**

DUBUS JC, MARCHESCHI H, BRISSE F.L'asthme au collège. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 1994, **34** : 471-474

DUCHARME FM, DAVIS GM. Measurement of respiratory resistance in the emergency department : feasibility in young children with acute asthma. *Chest* 1997, **111** : 1519-1525

DUTAU G. Reconnaître l'asthme. *Le Pédiatre* 1996, **32** : 161-165

FRIDAY GA JR, KHINE H, LIN MS, CALIGUIRI LA. Profile of children requiring emergency treatment for asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997, **78** : 221-224

GODDING V, KRUTH M, JAMART J. Joint consultation for high-risk asthmatic children and their families, with pediatrician and child psychiatrist as co-therapists : model and evaluation. *Fam Process* 1997, **36** : 265-280

HAMID S, KUMARADEVAN J, COCHRANE GM. Single centre study to compare patient recording of PNR salbutamol use on a daily diary card with actual use as recorded by the MDI compliance monitor. *Respir Med* 1998, **92** : 1188-1190

HOLZHEIMER L, MOHAY H, MASTERS IB. Educating young children about asthma : comparing the effectiveness of a developmentally appropriate asthma education video tape and picture book. *Child Care Health Dev* 1998, **24** : 85-99

JONASSON G, CARLSEN KH, SODAL A, JONASSON C, MOWINCKEL P. Patient compliance in a clinical trial with inhaled budesonide in children with mild asthma. *Eur Respir J* 1999, **14** : 150-154

JUNIPER EF. How important is quality of life in pediatric asthma ? *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997, **15** : 17-21

JUNIPER EF, GUYATT GH, FEENY DH, GRIFFITH LE, FERRIE PJ. Minimum skills required by children to complete health-related quality of life instruments for asthma : comparison of measurement properties. *Eur Respir J* 1997, **10** : 2285-2294

KLINNERT MD. Psychosocial influences on asthma among inner-city children. *Pediatr Pulmonol* 1997, **24** : 234-236

LADEBAUCHE P. Managing asthma : a growth and development approach. *Pediatr Nurs* 1997, **23** : 37-44

LIEU TA, QUESENBERRY CP JR, CAPRA AM, SOREL ME, MARTIN KE, MENDOZA GR. Outpatient management practices associated with reduced risk of pediatric asthma hospitalization and emergency department visits. *Pediatrics* 1997, **100** : 334-341

LIEU TA, QUESENBERRY CP, SOREL ME, MENDOZA GR, LEONG AB. Computer-based models to identify high-risk children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **157** : 1173-1180

LURIE N, STRAUB MJ, GOODMAN N, BAUER EJ. Incorporating asthma education into a traditional school curriculum. *Am J Public Health* 1998, **88** : 822-823

MILGROM H, BENDER B. Nonadherence to asthma treatment and failure of therapy. *Curr Opin Pediatr* 1997, **9** : 590-595

MOMAS I, DARTIGUENAVE C, FAUROUX B, BOURDAIS M, POINSARD R et coll. Prevalence

of asthma or respiratory symptoms among children attending primary schools in Paris. <sup>58</sup>  
*Pediatr Pulmonol* 1998, **26** : 106-112

### Mesures éducatives

ORDONEZ GA, PHELAN PD, OLINSKY A, ROBERTSON CF. Preventable factors in hospital admissions for asthma. *Arch Dis Child* 1998, **78** : 143-147

REFABERT L, MAHUT B, DE BLIC J, SCHEIMANN P. Acute viral respiratory infections and asthma. *Rev Prat* 1996, **46** : 2077-2082

RIETVELD S, PRINS PJ. The relationship between negative emotions and acute subjective and objective symptoms of childhood asthma. *Psychol Med* 1998, **28** : 407-415

RONCHETTI R, INDINNIMEO L, BONCI E, CORRIAS A, EVANS D et coll. Asthma self-management programmes in a population of Italian children : a multicentric study. Italian Study Group on Asthma Self-Management Programmes. *Eur Respir J* 1997,

**10** : 1248-1253

SIERSTED HC, BOLDSSEN J, HANSEN HS, MOSTGAARD G, HYLDEBRANDT N. Population based study of risk factors for underdiagnosis of asthma in adolescence : Odense schoolchild study. *Br Med J* 1998, **316** : 651-655

SLY PD. Relationship between change in PEF and symptoms : questions to ask in paediatric clinics. *Eur Respir J Suppl* 1997, **24** : 80S-83S

STOUT JW, WHITE LC, ROGERS LT, MCRORIE T, MORRAY B et coll. The Asthma outreach project : a promising approach to comprehensive asthma management. *J Asthma* 1998, **35** : 119-127

STRACHAN DP, COOK DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma : longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998, **53** : 204-212

VILA G, NOLLET-CLEMENCON C, DE BLIC J, MOUREN-SIMEONI MC, SCHEINMANN P. Asthma severity and psychopathology in a tertiary care department for children and adolescent. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1998, **7** : 137-144

WADE S, WEIL C, HOLDEN G, MITCHELL H, EVANS R et coll. Psychosocial characteristics of inner-city children with asthma : a description of the NCICAS psychosocial protocol. National cooperative inner-city asthma study. *Pediatr Pulmonol* 1997, **24** : 263-276

WAHLGREN DR, HOVELL MF, MELTZER SB, HOFSTETTER CR, ZAKARIAN JM. Reduction of environmental tobacco smoke exposure in asthmatic children. A 2-year follow-up. *Chest* 1997, **111** : 81-88

WARNER JO, NASPITZ CK. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. *Pediatr Pulmonol* 1998, **25** : 1-17

WEINSTEIN AG, CHENKIN C, FAUST D. Caring for the severely asthmatic child and family. I. The rationale for family systems integrated medical/psychological treatment. *J Asthma* 1997, **34** : 345-352

## Recommandations

L'asthme représente un problème de santé des plus préoccupants actuellement dans la plupart des pays industrialisés, car sa prévalence augmente dramatiquement sans que les raisons en soient cernées.

Les données de ce document indiquent combien il devient important de mieux connaître et faire connaître l'asthme et les problèmes qu'il génère à l'échelle individuelle et collective. Elles montrent également qu'il serait primordial d'identifier la nature et les circonstances de l'événement initial (ou des événements initiaux) responsable(s) de l'apparition de l'hyperréactivité bronchique et de son évolution vers l'asthme. Cette connaissance représenterait une avancée considérable vers une explication de l'augmentation de la prévalence de cette affection.

L'élucidation des mécanismes *princeps* impliqués dans l'asthme devrait susciter la mise au point d'outils biologiques de dépistage et surtout ouvrir des perspectives de prévention. À l'heure actuelle, il semble que les recherches les plus prometteuses dans cette optique concernent le déterminisme génétique de l'association atopie, hyperréactivité bronchique et asthme. Des retombées intéressantes sont attendues des trois enquêtes épidémiologiques actuellement en cours en France. L'enquête EGEA (*Epidemiological study of genetics and environment in asthma*) s'intéresse à la caractérisation des facteurs génétiques et environnementaux et à l'interaction de ces déterminants dans l'asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie. La deuxième étape longitudinale de l'enquête européenne ECRHS (*European community respiratory health survey*), entreprise en 2000, devrait permettre de cerner les principaux facteurs de risque. La suite de l'enquête ISAAC (*International study of asthma and allergies in childhood*), qui concerne spécifiquement les enfants, est en cours et les travaux prévus pour la branche française sont détaillés en annexe.

Ce bilan montre également la nécessité, en France, d'une amélioration des moyens d'éducation et de communication pour tous les acteurs : corps médical au premier chef, personnel de l'éducation scolaire, sujets asthmatiques et leur entourage mais aussi grand public. Il est rapporté que la sévérité et la mortalité de l'asthme sont en diminution dans les pays où sont suivies les recommandations générales préconisées conjointement par l'Organisation mondiale de la santé et le *National heart, lung and blood institute* américain (*WHO/NHLBI* Anonyme, 1998) dans le cadre du GINA (*Global initiative on asthma*). Le suivi 61

### Asthme – Dépistage et prévention chez l'enfant

de ces recommandations conduit à une meilleure prise en compte des symptômes précoces et à une utilisation optimisée des médicaments actuellement disponibles.

À l'issue de ce bilan, les recommandations d'actions préconisées relèvent de trois approches différentes : des efforts de recherches épidémiologique et fondamentale sont nécessaires pour faire progresser la connaissance qui permettra d'élaborer des stratégies de prévention ; pour les sujets déjà asthmatiques, l'optimisation du suivi des traitements et de l'utilisation des

moyens susceptibles de prévenir les crises et de limiter leur sévérité apparaît primordiale ; compte tenu des caractéristiques de l'asthme et de son coût, il est raisonnable d'étudier la faisabilité d'une éradication de certains facteurs suspectés contribuer à l'accroissement de la prévalence avant même d'avoir réuni toutes les preuves scientifiques de leur mise en cause.

### **Efforts de recherche en épidémiologie**

Il n'est pas possible de répondre aujourd'hui à la question : « Pourquoi une telle flambée de la prévalence de l'asthme ? », ni à son préalable : « Pourquoi assiste-t-on à une telle augmentation du nombre de sujets atopiques ? »

Les facteurs incriminés sont très nombreux, mais aucun pris seul ou en association n'a été reconnu responsable. Aucune piste univoque ne se dégage. Cette abondance de causes potentielles intervenant conjointement implique qu'il est très difficile d'extrapoler d'une région à l'autre les résultats d'enquêtes épidémiologiques et augmente l'intérêt des études multicentriques. Il est donc essentiel que chaque pays se donne les moyens de déterminer les caractéristiques qui lui sont spécifiques. Les études épidémiologiques telles que EGEA, ECRHS II et ISAAC apportent des données propres à la France qui peuvent être confrontées au contexte international. Une répétition de ces études internationales tous les dix ans devrait permettre de suivre l'évolution de la prévalence de l'asthme.

Deux études de cohorte existent aujourd'hui, l'une aux Etats-Unis, l'autre en Allemagne. En France, il pourrait être souhaitable d'ajouter un volet « asthme et rhinites » aux cohortes de naissances dont la mise en place est envisagée dans le cadre de diverses pathologies. Cette étude, qui pourrait distinguer deux populations, l'une localisée dans une zone parmi les plus urbanisées et l'autre dans un habitat non urbain, aurait pour but de suivre les enfants en faisant intervenir un choix de paramètres et de tests permettant d'apprécier l'évolution de leur statut vis-à-vis de l'atopie et de ses corollaires au niveau respiratoire (mise en évidence de caractéristiques anatomopathologiques, étude du patrimoine génétique des sujets). L'étude pourrait également s'attacher à discerner les facteurs initiateurs du développement des états atopique et asthmatique et ceux responsables des crises.

### **Recommandations**

Il semble nécessaire de poursuivre les recherches étudiant la maturation postnatale du système immunitaire. Des essais thérapeutiques utilisant des probiotiques, qui ont pour objectif de favoriser l'orientation TH1 vs TH2 du système immunitaire, sont à encourager, sur la base des données déjà obtenues.

### **Efforts en recherche fondamentale**

Il apparaît que les cliniciens ne disposent pas de marqueurs biologiques permettant de poser un diagnostic d'asthme, en particulier chez le nourrisson, et encore moins d'envisager un dépistage. Toutes les approches susceptibles d'aboutir à un tel test ou plus vraisemblablement à une batterie de tests à utiliser en faisceau sont à encourager fortement.

Les recherches sur les déterminants génétiques de la susceptibilité à la trilogie « atopie, hyperréactivité bronchique et asthme » sont susceptibles d'apporter des outils de repérage des sujets à risque et, à plus court terme, de pronostic sur la sévérité des asthmes déjà diagnostiqués. Il est donc important que soient favorisés les travaux en cours (telle l'étude



EGEA) ou en projet qui se proposent de mettre à profit tout l'arsenal disponible au niveau européen et mondial pour l'identification des gènes impliqués.

### **Optimisation du suivi des sujets asthmatiques et prévention des crises**

Il existe actuellement au niveau international un ensemble de directives qui ont fait leurs preuves sur le traitement des sujets asthmatiques et la prévention des crises (*WHO/NHLBI* Anonyme, 1998). Ces directives devraient être adaptées à la France puis très largement diffusées et promues, en particulier, auprès des médecins généralistes.

### **Optimisation au niveau scolaire**

Il est possible d'améliorer le suivi des écoliers asthmatiques. L'augmentation du nombre d'enfants concernés devrait faciliter le suivi des traitements en évitant les problèmes psychologiques que rencontrent les enfants qui craignent de paraître « anormaux ». Il serait primordial de généraliser l'utilisation des « projets d'accueil individualisés » pour les enfants atteints d'asthme modéré à sévère. C'est dans le but d'améliorer « l'accueil des enfants et des adolescents atteints de troubles de la santé » qu'a été promulguée la circulaire du 10 novembre 1999, qui insiste sur un certain nombre de points essentiels : la possibilité de prendre des médicaments, le renforcement du secret médical et professionnel, les dispositions pour la mise en place de soins d'urgence {<sup>63</sup>

### **Asthme – Dépistage et prévention chez l'enfant**

Cette circulaire prévoit aussi que les projets d'accueil s'articulent avec les structures parascolaires, en particulier la restauration. Régies indépendamment de l'Éducation nationale, ces structures ne sont pas encore adaptées pour accueillir des enfants ayant un problème tel que l'allergie alimentaire. La circulaire insiste sur la responsabilité des municipalités et des chefs d'établissement pour que différentes dispositions soient prises (autorisation des paniers-repas, menus de régime préparés par l'établissement de restauration, aide aux familles de faible revenus) afin d'éviter l'exclusion des enfants ayant besoin d'une alimentation particulière.

Pour que le projet d'accueil individualisé remplisse son rôle, il doit être diffusé d'une part auprès des enseignants, d'autre part auprès des parents dont les enfants devraient en bénéficier. La première circulaire (datée du 22 juillet 1993) a connu une diffusion très inégale suivant les académies. Il est donc impératif que la nouvelle version de cette circulaire (en date du 10/11/99) fasse l'objet d'une très large diffusion : elle doit être connue et ses implications clairement définies, en particulier à propos des responsabilités couvertes par l'Éducation nationale lorsque des soins sont donnés aux enfants dans le cadre du projet d'accueil individualisé. La diffusion de cette circulaire doit également être améliorée au niveau des parents ; ceux-ci doivent prendre l'initiative de la démarche auprès de l'établissement scolaire, mais ne peuvent avoir connaissance de l'existence du projet d'accueil individualisé que par le médecin traitant ou éventuellement par le canal d'associations. L'Association Asthme a fait de très gros efforts de diffusion en particulier auprès des pédiatres, mais 75 % des enfants asthmatiques sont suivis par des généralistes, ce qui représente un nombre trop élevé pour qu'ils soient approchés par une association. Ici également, il est utile de rechercher des moyens efficaces de communication.

La pratique sportive est essentielle pour les sujets asthmatiques, mais elle se heurte souvent à des difficultés en milieu scolaire. Ceci est vrai dans les collèges ou lycées où exercent des professeurs d'éducation physique et peut-être encore plus dans le primaire où les professeurs des écoles sont responsables du sport. Il existe un certain nombre de règles à suivre permettant d'éviter les risques d'accident et d'obtenir le maximum de bénéfice pour l'enfant. Il serait important de donner les moyens à toute personne responsable du sport dans un établissement scolaire de connaître les règles générales à suivre pour l'effort physique des enfants asthmatiques. De plus, certains enfants demandent une attention particulière qui doit être bien comprise par l'enseignant. Pour ceux-là, souffrant d'un asthme modéré à sévère, il serait souhaitable que les médecins disposent d'un document (plaquette d'information) rappelant les données générales, mais qui pourrait être personnalisé en fonction du cas de l'enfant et transmis au responsable d'éducation sportive, dans le cadre du projet d'accueil individualisé et en respectant les exigences du secret médical.

## **Recommandations**

### **Mesures prospectives**

La prévalence de l'asthme est déjà très élevée et elle évolue rapidement. Il convient donc de mettre en œuvre sans attendre les mesures qui, dans l'état actuel de nos connaissances, sont jugées le plus à même d'enrayer la progression du nombre de sujets asthmatiques et au minimum de diminuer le nombre et la gravité des crises. Ces mesures pourraient aussi éviter que la prévalence des cas graves augmente.

En ce qui concerne les allergènes, le travail actuel montre qu'il n'y a pas de consensus sur les résultats obtenus après éradication de tel ou tel type d'agents sensibilisants. Il est néanmoins raisonnable de penser qu'une diminution de la charge atmosphérique en pneumallergènes est bénéfique sur le risque de sensibilisation et sur le déclenchement des crises. Dans cette optique, il est bon qu'une information soit donnée et répétée à l'ensemble de la population sur les manières de s'opposer au développement des acariens ou sur les méthodes de cohabitation entre nourrissons et animaux de compagnie. À cet égard, des données récentes suggèrent que l'âge d'exposition à l'allergène exerce un rôle important dans le risque de développement d'une sensibilisation. Il serait également approprié de mieux prendre en compte l'ensemble des données dans la construction et l'aménagement des crèches et des écoles. Il conviendrait d'éviter tous les équipements connus pour favoriser le développement des acariens, ne pas trop chauffer les locaux et interdire tous les petits animaux, particulièrement les rongeurs.

Il est désormais prouvé que les émissions des moteurs Diesel sont des facteurs aggravants des manifestations allergiques chez les sujets prédisposés. Il paraît donc nécessaire d'intensifier les efforts pour privilégier l'utilisation d'autres carburants.

Il est enfin clair que, chaque fois que se dessine une avancée dans l'identification de facteurs de risque, leur impact doit être rapidement évalué afin de mettre en place les mesures pratiques de prévention qu'ils appellent.

## **BIBLIOGRAPHIE**

ANONYME. WHO/NHLBI. National heart, lung, and blood institute. Pocket guide for asthma management and prevention, 1998

Enquêtes et programmes concernant l'asthme

# Enquêtes et programmes concernant l'asthme

## Enquêtes internationales

ECRHS (*European community respiratory health survey*) : enquête internationale sur la prévalence et les facteurs de risque des allergies respiratoires. La première étape a été réalisée de 1990 à 1993. La deuxième étape (1999-2000) est en cours. Il s'agit d'études longitudinales. Quatre centres y contribuent en France, la coordination est assurée par F. Neukirch, Inserm U 408.

ISAAC (*International study of asthma and allergies in childhood*) : enquête internationale sur les facteurs de risque des maladies allergiques (voir annexe suivante).

GINA (*Global initiative on asthma*) : programme associant le *National heart, lung and blood institute* (NHLBI) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS), actuellement en phase d'intensification. Le président du programme au niveau international est J. Bousquet (Inserm U 454).

*Asthma clinical genetics network* (septembre 1998) : étude incluant 700 familles d'asthmatiques suivies pendant quatre ans. Étude du déterminisme génétique de l'incidence et de la réponse au traitement. À l'initiative des laboratoires Glaxo-Wellcome, sept centres y participent (trois au Royaume-Uni, un aux Pays-Bas, un en Grèce, un en Norvège et un aux États-Unis).

NIAD/NIEHS (*National cooperative inner-city asthma study*) (septembre 1998) : asthme et milieux défavorisés. Recrutement de 1 000 enfants suivis dans huit centres répartis à travers les États-Unis.

## Enquêtes françaises

EGEA (*Epidemiological study of genetics and environment in asthma* – Étude épidémiologique sur les facteurs génétiques et environnementaux dans l'asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie). Le projet a débuté en 1993. La seconde phase est en cours. Elle est animée par F. Kauffmann, Inserm U 472, le volet génétique étant sous la responsabilité de F. Demenais, Inserm E 6.

ERPURS (Évaluation des risques de la pollution urbaine pour la santé) : enquête mise en place en décembre 1990, coordonnée par l'ORS (Observatoire régional de la santé) à la demande du préfet de région et du président du Conseil régional d'Île-de-France. Le programme repris par l'Institut de veille sanitaire (InVS) est coordonné par S. Medina et R. Ferry.

# International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC)

L'étude ISAAC a été développée, en réponse à l'augmentation rapide de la prévalence des maladies allergiques, pour mieux connaître leur épidémiologie (distribution, étiologie et prévention possible). Ses promoteurs sont partis du constat suivant : l'étude épidémiologique des maladies allergiques n'a pas eu toute son efficacité dans les années passées en raison d'une part du défaut de standardisation des protocoles d'étude, d'autre part du fait que les groupes comparés (l'épidémiologie étant par nature comparative) manquaient de contraste ou n'étaient pas comparables en termes de populations et de méthodes.

## Cadre de l'étude au niveau international

L'objectif général de l'étude a été d'impliquer un grand nombre de centres dans le monde entier afin de dresser une cartographie de la prévalence mondiale des maladies allergiques infantiles et de préciser, par la comparaison de groupes de population contrastés du fait d'une prévalence particulièrement forte ou faible, les facteurs de risque de ces affections.

Le noyau de chercheurs à l'origine de cette étude était constitué d'épidémiologistes et de pédiatres de Nouvelle-Zélande, d'Angleterre et d'Allemagne. Le protocole de l'étude a été mis au point en 1989.

L'étude ISAAC comporte trois phases :

- La phase I a eu pour but de déterminer, grâce à l'utilisation d'un questionnaire simple et éventuellement aussi d'un vidéo questionnaire (dans le cas de l'asthme), la prévalence de l'asthme, de la rhinite allergique et de l'eczéma dans des échantillons représentatifs d'enfants appartenant à deux tranches d'âge : 13-14 ans (obligatoire pour tous les centres) et 6-7 ans (facultatif). Le recueil des données a démarré en 1992 et s'est achevé en 1995. Cent cinquante-six centres dans 56 pays ont participé pour un total de 721 601 enfants (463 801 âgés de 13-14 ans et 257 800 âgés de 6-7 ans). Toutes les régions OMS étaient représentées : Amérique du Nord, Amérique centrale, Amérique du Sud, Europe de l'Ouest, Europe centrale, Pays baltes, Extrême-Orient, Pacifique Ouest, Afrique anglophone, Afrique francophone, Asie du Sud-Est, Pays méditerranéens de l'Est et Océanie. Des variations importantes dans la prévalence des allergies ont été observées (*Isaac steering committee* Anonyme, 1998a et b). 71

## Asthme – Dépistage et prévention chez l'enfant

- La phase II, en cours, a pour objectif de préciser, grâce à l'étude plus approfondie de groupes de population sélectionnés en raison d'un taux de prévalence d'allergies particulièrement élevé ou faible lors de la phase I, les facteurs de risque des maladies allergiques et les modalités de leur prise en charge. Cette phase comporte des examens cliniques tels que les tests allergologiques cutanés, le test d'hyperréactivité bronchique, l'examen de la peau (organisés sous forme de « modules », de telle sorte que chaque centre peut choisir le protocole qui lui convient le mieux. Cependant, un protocole minimum a été décidé au niveau

européen. En Europe, les pays suivants sont impliqués dans l'étude : Albanie, Allemagne, Estonie, Espagne, France, Grèce, Islande, Italie, Norvège, Pays-Bas, Portugal, Royaume-Uni, Suède. Le recueil des données doit se conclure à la fin de l'année 2000. L'enquête ISAAC, dans sa phase II, peut être considérée comme le pendant pédiatrique de l'étude ECRHS réalisée chez l'adulte.

• La phase III vise à étudier l'évolution de la prévalence des allergies. À cet effet, le protocole de la phase I sera répété dans les zones ayant participé à cette phase.

## **ISAAC-France, phase II**

En France métropolitaine, la phase I de l'étude ISAAC a montré des variations importantes dans les prévalences des principales allergies infantiles (asthme, rhinite allergique et eczéma), vraisemblablement dues à des différences dans les expositions aux facteurs de risque environnementaux dont la pollution atmosphérique. Afin de comprendre ces résultats, le groupe ISAAC-France a décidé de prolonger l'étude (phase II) avec de nouveaux objectifs.

L'impact des polluants atmosphériques sur la santé humaine n'est pas encore bien connu. La question est d'une particulière importance dans le domaine de l'asthme et des maladies allergiques, dont la fréquence est croissante dans les pays industrialisés. La pollution atmosphérique a en effet été évoquée parmi les causes responsables de cette augmentation de fréquence. Pourtant, la pollution atmosphérique de type conventionnel à polluants acidoparticulaires a diminué dans les grandes agglomérations des pays industrialisés, les émissions de ces polluants ayant été réglementées depuis les années quatre-vingt. Toutefois, la pollution atmosphérique à polluants photochimiques (NO, NO<sub>x</sub>, O<sub>3</sub>) et à particules fines (PM) n'a pas cessé d'augmenter depuis, en raison de l'amplification du trafic automobile. Les effets à court terme de ces derniers polluants commencent à être connus grâce aux études écologiques et de *panel* : les symptômes et les affections respiratoires, dont l'asthme, augmentent alors que la fonction ventilatoire diminue au cours d'épisodes de plus forte pollution par SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> et PM. Ces effets à court terme paraissent être transitoires et d'amplitude modeste. Par ailleurs, les données expérimentales, animales et humaines, suggèrent l'existence d'une interaction entre les polluants photochimiques et les allergènes, ce qui pourrait expliquer l'augmentation de la sensibilisation allergique ainsi que de l'hyperréactivité bronchique, qui sont modulées par les expositions allergéniques. Une exposition prolongée à des petites doses pourrait donc être dommageable à la santé. D'où l'importance de connaître les répercussions à long terme de la pollution urbaine, sur lesquelles peu de données existent actuellement. Les enfants constituent la population cible de choix pour une telle recherche, car ils n'ont pas été exposés à la pollution acidoparticulaire d'autrefois. Une teneur moyenne en particules a été liée à la mortalité, en particulier respiratoire. Mais les résultats sur le lien entre la pollution due à la circulation automobile ou à l'environnement à l'intérieur des locaux et l'augmentation de l'asthme et des symptômes respiratoires infantiles restent contradictoires.

Au total, les données disponibles sur les effets de la pollution atmosphérique urbaine sont insuffisantes, particulièrement en ce qui concerne les effets à long terme. Il demeure donc très important de mesurer ces effets par le biais d'études épidémiologiques réalisées en population générale infantile et tenant compte des interactions possibles entre les polluants atmosphériques et d'autres facteurs de risque de la détérioration de la santé allergique et respiratoire, tels que le tabagisme passif, les expositions allergéniques (pollens, acariens, moisissures, phanères) et les facteurs psychosociaux. Il s'agit de la première étude de ce type

réalisée en France. De plus, cette étude permettra de mieux décrire l'épidémiologie des allergies infantiles et de soulever des hypothèses pouvant expliquer l'augmentation des allergies.

### **Objectifs généraux**

La phase II de l'enquête ISAAC vise dans un premier temps à effectuer :

- une étude étiologique au sens large : étudier les facteurs de risque individuels, environnementaux et psychosociaux associés à ces maladies afin d'expliquer les variations dans les prévalences de celles-ci.
- une investigation des effets à long terme et une étude des interactions : identifier le risque sanitaire lié à la pollution atmosphérique urbaine dans le développement des maladies allergiques et respiratoires infantiles, en tenant compte des interactions entre les polluants atmosphériques et d'autres facteurs de risque de ces maladies (individuels, environnementaux et psychosociaux).

### **Objectifs spécifiques aux effets de la pollution atmosphérique urbaine**

Il s'agit de mieux connaître l'exposition des populations infantiles à la pollution atmosphérique urbaine en France métropolitaine selon les étapes suivantes :

- évaluation des populations concernées par la pollution (nombre/type) ; 73

### **Asthme – Dépistage et prévention chez l'enfant**

- meilleure estimation des mesures d'exposition aux polluants urbains en exécutant des campagnes de mesures dans un des microenvironnements typiques de l'enfant (école) ainsi qu'en effectuant des mesures directes d'exposition individuelle (enfant même) ;
- identification des populations infantiles sensibles aux effets de la pollution et étude des facteurs de sensibilité.

Deux autres aspects doivent être traités : la mise au point et la validation des indicateurs spécifiques de santé ainsi que des indices d'exposition à la pollution atmosphérique urbaine, et la quantification de la relation exposition-réponse, une fois que l'existence d'une relation aura été établie.

### **Méthodologie et protocole**

Une étude épidémiologique multicentrique de type transversal, utilisant des mesures subjectives et objectives de santé allergique et respiratoire et des facteurs de risque parmi 9 000 enfants issus de la population générale, et une étude de *panel* dans un sous-échantillon de 1 200 enfants. Les enfants sont recrutés dans les CM1 et CM2 (9-11 ans) de six villes de France métropolitaine (Créteil, Clermont-Ferrand, Bordeaux, Marseille, Reims, Strasbourg).

Les indicateurs de santé utilisés sont les suivants :

- asthme, rhinite allergique, eczéma, allergie alimentaire, à partir d'un questionnaire parental incluant également des questions sur les facteurs de risque environnementaux (habitat, alimentation {}), une échelle psychométrique (CCL) et un formulaire sur la prise en charge ;
- bilan d'allergie : tests allergologiques cutanés, examen standardisé de la peau de Williams (eczéma), test de course libre avec débit de pointe respiratoire (hyperréactivité bronchique) ;
- urines et cheveux avec recherche de cotinine (métabolite de la nicotine), des marqueurs d'inflammation et du plomb ;
- mesures anthropomorphiques (taille, poids, contour hanches, circonférence du crâne).

Les indicateurs d'exposition à la pollution atmosphérique sont les suivants :

- macroenvironnement/ville : mesures des polluants fournies par les stations fixes de monitoring ;
- microenvironnement/école : NO<sub>x</sub>,NO<sub>2</sub>,O<sub>3</sub> et COV (composantes organiques volatiles, formaldéhyde et acétaldéhyde ici) par capteurs passifs fixes et PM<sub>2.5</sub> par pompe. Un contrôle de qualité de ces mesures est à réaliser ;
- individu : dans le cadre de l'étude de *panel*, on mesure également au domicile des enfants, à l'aide de capteurs passifs portables : NO<sub>x</sub>,NO<sub>2</sub>,COV, PM<sub>2.5</sub>, benzène, endotoxine et divers allergènes (moisissures et poils de chat).

## **International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC)**

### **Retombées de l'enquête**

Elles devraient être cliniques et diagnostiques. Cette étude réalisée à large échelle permettra de contribuer à une meilleure connaissance de l'épidémiologie des manifestations allergiques infantiles (en fonction de l'âge, du sexe, du groupe ethnique et des facteurs de risque), en particulier de l'allergie alimentaire pour laquelle les données de population sont rares.

La disponibilité d'une grande quantité de données de population générale sur le débit de pointe respiratoire permettra de mettre à jour le tableau des valeurs de référence du débit de pointe chez l'enfant, qui date encore de 1975. Cet index spirométrique, mesuré au moyen d'un appareil simple portatif, est valable dans le dépistage de la crise d'asthme. Par ailleurs, il y aura des retombées diagnostiques directes pour les enfants de l'enquête, auxquels seront adressés, le jour même de l'examen, les résultats des tests allergologiques cutanés, de l'examen de la peau et du test de course libre avec exploration fonctionnelle respiratoire et auscultation cardiaque.

L'enquête couvre également des tranches démunies de la population qui n'ont pas d'accès aux soins. Les données des 2 000 enfants déjà vus montrent qu'ils existent des enfants allergiques qui sont sous-diagnostiqués et n'ont pas de traitement.



On ne peut pas espérer de retombées thérapeutiques dans l'immédiat, mais l'étude des marqueurs de l'inflammation pourrait définir des nouvelles pistes dans ce sens.

### **Impact socioéconomique et répercussions en santé publique**

Deux axes de recherche sont envisagés dans ce domaine : l'évaluation des coûts socio-économique de l'impact sanitaire lié à la pollution urbaine et l'étude des comportements conséquents.

Il sera possible de contribuer à l'estimation du coût socioéconomique actuel des manifestations allergiques et respiratoires infantiles en France en fonction des effets à long terme des polluants atmosphériques urbains à partir de l'analyse de la prise en charge (consultations, hospitalisations, médicaments) de ces manifestations dans les différents centres. Il est prévu à cet effet, après la réalisation de l'étude de *panel* où un budget espace-temps sera déterminé, de construire des matrices « activités-pollution » évaluant la distribution des expositions aux polluants atmosphériques urbains dans la population générale infantile. À plus long terme, la mise en évidence des effets de la pollution pourrait contribuer avec les résultats des autres études internationales à la proposition de mesures de prévention voire de limitation des émissions surtout pour les populations les plus exposées (sujets sensibles).

Une étude des comportements vis-à-vis de l'exposition à la pollution urbaine est organisée dans l'étude de *panel*. 75

### **Asthme – Dépistage et prévention chez l'enfant**

#### **Collaborations**

Groupe ISAAC II – France : Dr. I. Annesi-Maesano (coordination nationale, Inserm U 472, Villejuif), Pr D. Caillaud (Clermont-Ferrand), Pr D. Charpin et Pr D. Vervloet (Marseille), Dr J.F. Lavaud (Reims), Pr G. Pauli et Pr F. de Blay (Strasbourg), Pr A. Taytard (Bordeaux)

Le projet fait intervenir six services hospitaliers (Clermont-Ferrand, Marseille, Bordeaux, Reims, Strasbourg, Paris) et trois équipes d'experts :

- équipe d'épidémiologie : Dr I. Annesi-Maesano, G. Debotte (secrétariat d'enquête, Inserm U 472), D. Moreau (informaticien/statisticien, Inserm U 472, Villejuif), MP Oryszczyn (statisticienne, Inserm U 472, Villejuif), MF Couilliot (PUPH, Paris XIII) ;

- équipe de pédiatrie : Pr P. Scheinman, Dr C. Karila, Dr E. Paty (hôpital Necker-Enfants malades, Paris) ;

- équipe de métrologie : M. Squinazi, Y Le Moullec, M. Laurent (laboratoire d'hygiène de la ville de Paris).

#### **État d'avancement des travaux**

L'enquête commencée en mars 1999 s'est conclue en octobre 2000. Un total de 7 432 enfants ont été vus par un médecin dans les six centres et ont subi le bilan allergique prévu par le protocole. La qualité de l'air (PM<sub>2,5</sub>, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, COV) a été mesurée dans 110 écoles (402 classes). Les données moyennes de pollution ont été présentées au congrès Primequal 2000.

L'enquête continue dans trois sous-échantillons d'enfants dans les centres de Clermont-Ferrand, Marseille et Reims. Il s'agit d'une étude de type cas-témoins incluant 100 cas d'asthme dans les douze derniers mois et 100 té-moins appariés sur l'âge, le sexe et l'école. Les sujets inclus ont été invités à remplir un journal de bord sur leur état de santé (dont les symptômes et les maladies allergiques et respiratoires) et le recours aux soins associés ainsi qu'un budget espace-temps. Une prise de sang est prévue pour déterminer les IgE totales et préparer l'ADN nécessaire à tester certaines des régions chromosomiques mises en évidence par des études d'épidémiologie génétique sur l'asthme (dont l'étude française EGEA). Simultanément, les concentrations de PM<sub>2.5</sub>, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, COV, allergènes (acariens, chats, moisissures) et endotoxines ont été déterminées dans la chambre à coucher et le salon des domiciles.

*Isabella Annesi-Maesano pour le groupe ISAAC-France Épidémiologie et biostatistique, Inserm U472, Villejuif*