
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 vidéoquestionnaire (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).

- 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_x, O₃) 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 SO₂, NO₂, O₃ 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) ;

- 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_x, NO₂, O₃ et COV (composantes organiques volatiles, formaldéhyde et acétaldéhyde ici) par capteurs passifs fixes et PM_{2,5} 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_x, NO₂, COV, PM_{2,5}, benzène, endotoxine et divers allergènes (moisissures et poils de chat).

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 portable, 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*.

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_{2,5}, NO₂, O₃, 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 témoins 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_{2,5}, NO₂, O₃, COV, allergènes (acariens, chats, moisissures) et endotoxines ont été déterminées dans la chambre à coucher et le salon des domiciles.

*I. Annesi-Maesano, ISAAC-France
Épidémiologie et biostatistique, Inserm U472, Villejuif*