

ABREVIATIONS

API: *asthma predictive index*

APT: *Athma Predicting Tool*

ATCD: antécédents

BTS: *british thoracic society*

CAPS : *Clinical Asthma Prediction Score*

CHU : centre hospitalo-universitaire

CSI : corticostéroïdes inhalés

DA : dermatite atopique

GINA : *global initiative for asthma*

GRAPP : groupe de recherche sur les avancées en pneumologie pédiatrique

HAS : haute autorité de santé

IgA : immunoglobulines A

IgE : immunoglobulines E

IgG: immunoglobulines G

IgM: immunoglobulines M

LABA: *long acting beta-2-agonists*

LBA: lavage broncho-alvéolaire

PEF: *Peak Expiratory Flow*

PNE: polynucléaires éosinophiles

PNN: polynucléaires neutrophiles

RT-PCR: *real-time polymerase chain reaction*

SABA: *short acting beta-2 agonists*

SP2A : société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie

TCA : tests cutanés d'allergie

VEMS : Volume Expiratoire Maximal en une Seconde

VPN : valeur prédictive positive

VPN : valeur prédictive négative

VRS : virus respiratoire syncytial

SOMMAIRE

INTRODUCTION	18
<i>I. Physiopathologie</i>	18
1. Définition de l'asthme du nourrisson	18
2. Une physiopathologie dont les connaissances sont limitées	18
3. Diagnostic clinique	19
4. Différents phénotypes décrits	20
5. Sifflements viro-induits	23
6. Place de l'allergie dans l'asthme du nourrisson	23
7. Prédire l'évolution de l'asthme du nourrisson	24
<i>II. Bilan participant au diagnostic positif</i>	26
<i>III. Sévérité de l'asthme</i>	28
<i>IV. Diagnostics différentiels</i>	30
<i>V. Traitement de fond</i>	32
<i>VI. Traitement des exacerbations</i>	37
RATIONNEL DE L'ETUDE	39
PATIENTS ET METHODES	40
<i>I. Méthodologie de l'étude</i>	40
1. Critères d'inclusion	40
2. Critères de non-inclusion	41
<i>II. Objectifs de l'étude</i>	41
<i>III. Recueil des données</i>	42
<i>IV. Analyse statistique</i>	44
RESULTATS	45
<i>I. Flow chart de la population étudiée</i>	45
<i>II. Description de la population</i>	46
1. Données démographiques	46
2. Résultats de la fibroscopie	47
3. Résultats des examens radiologiques	47
4. Résultats des examens biologiques	49

5. Résultats concernant les traitements à l'inclusion	49
<i>III. Résultats au cours du suivi des patients</i>	50
1. Asthme non contrôlé	50
2. Nombre d'exacerbations au cours du temps	51
3. CSI	52
4. Autres traitements	53
5. Retard de croissance staturo-pondéral	53
6. Allergie et dermatite atopique	54
<i>IV. Résultats de l'analyse bivariable</i>	55
DISCUSSION	57
<i>I. Une population d'asthme sévère</i>	57
<i>II. Evolution du non-contrôle</i>	58
<i>III. Facteurs associés au non-contrôle</i>	60
<i>IV. Limites</i>	62
CONCLUSION	63
ANNEXES	64
BIBLIOGRAPHIE	65
RESUME	72

INTRODUCTION

I. Physiopathologie

1. Définition de l'asthme du nourrisson

Les manifestations immuno-allergiques hautes (rhinite ou conjonctivite allergiques) ou basses (asthme) sont très fréquentes dans l'enfance. L'asthme est une maladie variable dans le temps, marquée par des épisodes de dyspnée aiguë, représentant la maladie chronique la plus fréquente chez l'enfant (1). La prévalence de l'asthme est estimée à 300 millions de personnes à travers le monde. Avant l'âge de 3 ans, on parle d'« asthme du nourrisson » (« *preschool wheezing* » chez les Anglo-Saxons). A la différence de l'asthme de l'enfant de plus de 3 ans, dont une définition physiopathologique existe, l'asthme du nourrisson est surtout défini sur le plan clinique : on parle d'asthme du nourrisson devant tout épisode dyspnéique avec sibilants qui se produit au moins 3 fois avant l'âge de 2 ans, quel que soit l'âge de début, l'existence ou non de stigmates d'atopie, et le facteur déclenchant. Ceci regroupe les nourrissons qui ne présenteront pas d'asthme ultérieurement, mais également ceux qui continueront à présenter des exacerbations (environ 50%) (2). Cette définition permet de poser l'indication aux traitements adaptés.

2. Une physiopathologie dont les connaissances sont limitées

L'inflammation, pilier connu de l'asthme chez le grand enfant et l'adulte (3), a été peu étudiée chez l'enfant en âge dit préscolaire, et peut être absente chez les très jeunes enfants qui sifflent (3). La communauté internationale parle donc de « *preschool wheezing illness* », tant qu'aucune preuve concernant une physiopathologie commune avec l'asthme n'a été démontrée (4).

Chez l'adulte, les polynucléaires éosinophiles (PNE) sont considérés comme les cellules clés dans la physiopathologie. Il existe une augmentation des PNE circulants, liée ou non à l'allergie, d'où une réponse immunitaire inappropriée aux aéro-allergènes avec une susceptibilité individuelle. Chez l'adulte et l'enfant, les PNE sanguins sont associés à la sévérité des symptômes de l'asthme (5), au degré de limitation ventilatoire et à la réactivité bronchique (6). Chez les enfants d'âge préscolaire, des taux élevés de PNE sanguins ont été associés à la persistance de l'asthme à l'âge scolaire (7). Il existe peu d'études des PNE dans le lavage broncho-alvéolaire (LBA) des jeunes enfants, mais elles suggèrent qu'il existe une augmentation de ceux-ci (8) (9). Cependant, une étude sur les biopsies bronchiques d'enfants admis pour fibroscopie bronchique devant des symptômes respiratoires sévères ne retrouve pas de lien entre la sévérité clinique et l'importance de l'inflammation au niveau histologique (remodelage de la membrane épithéliale et inflammation éosinophilique) (3). Il est décrit également une augmentation des polynucléaires neutrophiles (PNN) chez les enfants siffleurs (9); cependant très peu d'études existent chez l'enfant de moins de 6 ans (6) .

3. Diagnostic clinique

Il peut être compliqué de poser le diagnostic d'asthme chez l'enfant de moins de 5 ans, car des symptômes épisodiques comme les sifflements ou la toux sont très communs, même chez des enfants non asthmatiques, surtout chez les très jeunes enfants (0-2 ans). De plus, il est impossible d'évaluer la limitation de la capacité respiratoire dans ce groupe d'âge, permettant de poser objectivement le diagnostic, et le degré de l'atteinte, comme chez l'enfant plus âgé. Le diagnostic repose donc sur un faisceau d'arguments, et sur la probabilité pour chaque enfant d'être asthmatique, et de répondre aux traitements. Un contrôle de la maladie est l'objectif principal ; une évaluation de l'efficacité du traitement doit donc être réalisée tous les 2 à 3 mois (GINA (*global initiative for asthma*) 2017). Cette approche a été précisée par les recommandations françaises (10) établies par le Groupe de Recherche sur les Avancées en Pneumologie Pédiatrique (GRAPP) (Tableau 1).

Les symptômes rapportés par les parents, surtout les sifflements, doivent être objectivés par le clinicien, car ceux-ci représentent un motif de consultation fréquent. En 1990, Thornton a questionné des mères d'enfants de 6 mois sur la présence de « bruits respiratoires » chez leur enfant au cours des premiers mois de vie; 80% répondaient positivement (11). La discrimination entre râles, sifflements, stridor, obstruction nasale, est importante pour poser le diagnostic.

La toux asthmatique est classiquement non productive, récurrente ou persistante, nocturne ou diurne, et accompagnée de sifflements ou de difficultés respiratoires. L'impact sur la vie quotidienne de l'enfant doit être demandé lors de l'interrogatoire à chaque consultation, car les répercussions permettent d'évaluer l'efficacité des traitements mis en œuvre.

4. Différents phénotypes décrits

Plusieurs classifications en « phénotypes d'asthme » ont été décrites, afin d'essayer de déterminer le devenir de ces jeunes enfants siffleurs, et d'élaborer une stratégie thérapeutique adaptée :

- Une classification basée sur les symptômes (4): celle-ci est basée sur les enfants qui ne présentent que des « *episodic wheeze* » (sifflements pendant des périodes courtes, souvent en association à des infections des voies respiratoires hautes, sans symptôme entre les exacerbations), et les enfants présentant des « *multiple-trigger wheeze* » (sifflements entre les périodes d'infection, par exemple lors du sommeil, à l'effort, aux pleurs ou aux rires).
- Une classification par périodes : initiée par la cohorte de Tucson en 2005 (12). Elle sépare les siffleurs transitoires (« *transient early wheezers* », dont les symptômes débutent et se terminent avant l'âge de 3 ans), les siffleurs persistants (« *persistent wheezers* », dont les symptômes débutent avant l'âge de 3 ans et persistent à l'âge de 6 ans), et les siffleurs tardifs (« *late-onset wheezers* », dont les symptômes débutent après 3 ans). Lowe et al. ont montré que des fonctions

respiratoires altérées à l'âge de 3 ans (augmentation des résistances $sRaw$) pouvaient prédire une persistance de sifflements chez l'enfant plus âgé (13).

Beaucoup de cohortes ont été décrites pour identifier ces « phénotypes », et comparer ainsi les différences trouvées (14). Cependant, il est toujours trouvé une notion d'asthme transitoire, et d'asthme persistant dans l'enfance voire l'adolescence.

De plus, une étude réalisée en 2014 par Raghani ne retrouve pas de corrélation entre le profil cellulaire du lavage broncho-alvéolaire réalisé lors d'une fibroscopie bronchique et le phénotype présenté par les patients.

En fonction de la présence ou non d'une atopie (dermatite atopique (DA)), les siffleurs persistants sont séparés en « siffleurs atopiques » et « siffleurs non atopiques ».

Tableau 1- Eléments orientant vers le diagnostic d'asthme chez l'enfant de moins de 5 ans (GINA 2017 et GRAPP 2009)

Eléments cliniques	Caractéristiques orientant vers le diagnostic d'asthme
Toux	Toux sèche persistante ou récurrente s'aggravant la nuit ou s'accompagnant de sifflements ou de difficultés respiratoires. Toux apparaissant à l'effort, aux rires, aux pleurs, à l'exposition au tabac, sans infection respiratoire évidente.
Sifflements	Sifflements récurrents, y compris pendant le sommeil, ou déclenchés par l'effort, les rires, les pleurs, l'exposition au tabac ou la pollution de l'air.
Difficultés respiratoires, essoufflement	Déclenchés par l'effort, les rires, les pleurs.
Réduction de l'activité	Ne court, ne rit, ni ne joue pas à la même intensité que les enfants du même âge. Se fatigue plus rapidement lors des marches (veut être porté).
Antécédents personnels ou familiaux	Autres maladies allergiques (dermatite atopique ou rhinite allergique). Asthme chez les apparentés du 1 ^{er} degré.
Traitement par corticostéroïdes inhalés ou bêta-2 mimétiques de courte durée d'action	Amélioration clinique après 2-3 mois de traitement et dégradation clinique lors de l'arrêt.

5. Sifflements viro-induits

Les sifflements récurrents existent le plus souvent chez des enfants âgés de moins de 5 ans. Ils sont typiquement associés à des infections respiratoires hautes, à une fréquence de 6 à 8 par an en moyenne (15). Certains virus (dont le Virus Respiratoire Syncytial (VRS) et le rhinovirus (16)) sont associés à ces sifflements récurrents pendant l'enfance (17). Une étude parue en 2014 incluant 313 nourrissons hospitalisés pour bronchiolite a permis de montrer que le risque de sifflements chroniques après une bronchiolite à rhinovirus était multiplié par 3 par rapport à une bronchiolite due à d'autres virus (VRS, métapneumovirus...) (18). Le développement récent des tests diagnostiques rapides (*Polymerase Chain Reaction Multiplex*) a permis l'identification du ou des virus dans plus de 90% des cas chez des nourrissons hospitalisés pour une première bronchiolite (19).

Beaucoup d'enfants présentant des sifflements viro-induits ne développeront pas d'asthme. Affirmer l'existence d'un asthme chez un jeune enfant sifflant sur une virose respiratoire est donc difficile (15). Martinez a montré que 20% d'enfants d'une cohorte de naissance avaient présenté des sifflements lors d'une virose respiratoire avant 3 ans, et n'avaient aucun symptôme à 6 ans (20). Dans cette même étude, 14% des enfants ayant présenté une virose respiratoire avec sifflements avant 3 ans décrivaient encore des sifflements à l'âge de 6 ans.

6. Place de l'allergie dans l'asthme du nourrisson

La place de l'allergie dans la physiopathologie de l'asthme du nourrisson est une question récurrente. Il a été montré un risque augmenté (RR 1,69) d'asthme chez les enfants présentant une allergie alimentaire à 1 an (21). Ce risque est augmenté à 2,87 si l'enfant présente une allergie alimentaire et une dermatite atopique (21). Si l'enfant présente une dermatite atopique seule, on estime à 2,02 l'odds ratio du risque de développer un asthme à l'âge de 10 ans (22). La cohorte

PARIS a cependant montré que seuls 2,3% des nourrissons de moins de 18 mois présentaient une sensibilisation à un aéro-allergène (23). Dans la cohorte de Garden en 2016 (24), il est souligné un lien important entre atopie précoce et asthme : le phénotype « atopique, symptômes d'asthme et de rhinite à 1,5 ans » qui représente 2% de sa cohorte, évolue en phénotype « asthmatique et atopique » à 11,5 ans, représentant alors 19% de sa cohorte.

7. Prédire l'évolution de l'asthme du nourrisson

L'enjeu d'une identification précoce des enfants à haut risque d'asthme est important. Pour cela, différents scores pronostiques ont été établis. Le premier est l'API (*Asthma Predictive Index*), qui a été élaboré en 2007 grâce à la cohorte de Tucson afin d'aider le clinicien au diagnostic d'asthme du nourrisson (Tableau 2). Cet index est positif si un critère majeur ou deux critères mineurs sont présents. Il n'a cependant pas fait sa preuve, sa VPP et sa VPN étant faibles (respectivement 71% et 90%), confirmant sa faible valeur prédictive.

Tableau 2 – API, d'après Castro-Rodriguez (GINA 2007)

Critères majeurs	Critères mineurs
Diagnostic d'asthme chez un des parents	Sifflements en dehors d'une infection ORL
Diagnostic confirmé médicalement de dermatite atopique	Eosinophilie sanguine > 4%
Sensibilisation à un pneumallergène	Sensibilisation à un trophallergène (œuf, arachide, lait)

Plusieurs autres scores ont été établis. En 2014, Pescatore et al. proposent l'APT (*Asthma Predicting Tool*), qui permet au clinicien de ne considérer seulement que quelques facteurs prédictifs lors d'une consultation de soins primaires, sans nécessité de bilan biologique (25). 10 questions sont posées aux parents du jeune patient, permettant d'établir un score coté sur 15. Le risque d'asthme à 6 ans est

divisé en 3 niveaux : bas risque (score ≤ 5 points), risque moyen (score entre 5 et 10 points), et risque élevé (score ≥ 10 points) (Tableau 3).

Le CASP (*Clinical Asthma Prediction Score*) a été développé aux Pays-Bas, et permet de prédire un asthme à l'âge de 6 ans en se basant sur des informations cliniques ainsi que sur les IgE totales et spécifiques (26). Cependant, l'APT et le CAPS ont leurs limitations, avec un fort taux de perdus de vue dans leur étude (27).

Tableau 3- APT, d'après Pescatore (2014)

Critères d'évaluation	Points
Sexe	Fille (0) Garçon (1)
Age de l'enfant (ans)	1 (0) 2 ou 3 (1)
Sifflements sans rhume ni grippe dans les 12 derniers mois	Non (0) Oui (1)
Nombre d'épisodes de sifflements dans les 12 derniers mois	0-3 (0) > 3 (1)
Impact sur les activités quotidiennes dans les 12 derniers mois	Non (0) Un peu (1) Beaucoup (2)
Difficultés respiratoires pendant les épisodes de sifflements	Jamais (0) Parfois (1) Toujours (2)
Sifflements ou toux pendant l'exercice, les rires, les pleurs ou l'agitation durant les 12 derniers mois	Non (0) Oui (1)
Sifflements ou toux dus à l'exposition à la poussière, l'herbe, les animaux durant les 12 derniers mois	Non (0) Oui (1)
Eczéma	Non (0) Oui (1)
ATCD d'asthme ou de bronchites chez les parents	Non (0) Mère (1) Père (1)
Score Total	0-15

II. Bilan participant au diagnostic positif

A ce jour, aucun examen complémentaire n'établit avec certitude le diagnostic d'asthme du nourrisson. En revanche, certains tests peuvent être utiles au clinicien, comme l'évaluation de l'efficacité à la mise en place d'un traitement par corticostéroïdes inhalés (CSI) et par bêta-2 mimétiques de courte durée d'action (SABA) après 2 à 3 mois de traitement. La réponse est évaluée sur le contrôle des symptômes (diurnes et nocturnes), et la diminution des sifflements et des exacerbations (28). L'efficacité à l'instauration du traitement et l'aggravation des symptômes à son arrêt constituent de bons arguments en faveur du diagnostic d'asthme.

Evaluer la fonction respiratoire de jeunes enfants est difficilement réalisable, bien qu'à partir de 4 ou 5 ans ils sembleraient être capable de réaliser de façon reproductible une spirométrie avec de l'aide (29). Il a été montré une augmentation des résistances (sRaw) chez les nourrissons asthmatiques persistants comparés aux asymptomatiques par Delacourt en 2001 (30).

Des tests à la recherche d'une allergie peuvent être réalisés chez les enfants ayant des symptômes respiratoires persistants ou récidivants, compatibles avec une origine allergique. Cela peut être les tests cutanés d'allergie (TCA ou prick-tests) ou les tests multi-allergéniques, et le dosage des IgE spécifiques en seconde intention. Cependant, les prick-tests sont moins sensibles pour confirmer une atopie chez les jeunes enfants que chez les adultes (31), et doivent être répétés.

Bien qu'un reflux gastro-œsophagien soit commun chez les nourrissons et chez les jeunes enfants présentant des sifflements ou des symptômes respiratoires chroniques (32), il n'a pas été démontré d'intérêt à chercher et soigner ce reflux (4).

Une radiographie thoracique de face constitue l'examen complémentaire systématique, afin d'exclure des diagnostics différentiels, et de rechercher d'éventuelles comorbidités ou complications. Elle est le plus souvent normale ; une distension thoracique et un syndrome bronchique peuvent être présents. En

revanche, si elle est anormale, une autre cause doit être évoquée. La présence d'un foyer chronique est un facteur de persistance de l'asthme du nourrisson.

En cas de doute, des examens complémentaires sont réalisés en milieu spécialisé : endoscopie bronchique, scanner thoracique, bilan immunitaire, test de la sueur, étude de la motilité ciliaire, échographie cardiaque, examen oto-rhino-laryngologique...

La fibroscopie bronchique est réalisée en cas de doute diagnostique, ou lorsque le contrôle de l'asthme n'est pas atteint malgré une évaluation et une adaptation régulières (voir paragraphe « Traitements »). Celle-ci est réalisée quotidiennement dans les centres spécialisés, en hospitalisation de jour. L'enfant est à jeun et sédaté lors du geste, qui dure une dizaine de minutes à peine, avec un fibroscope souple. Elle permet :

- D'apporter des renseignements anatomiques : mise en évidence de variations anatomiques (bronche trachéale droite...) ou anomalies pathologiques (fistule oeso-trachéale...), d'évaluer l'inflammation muqueuse (3 degrés d'inflammation décrits), les sécrétions (claires, purulentes, modérées ou abondantes...), de rechercher des obstacles (extrinsèques, intrinsèques ou dynamiques).
- De réaliser des prélèvements : des sécrétions, réalisation de lavage broncho-alvéolaire (LBA) sur lequel sont réalisées des analyses cytologiques (cellularité, colorations spécifiques, recherche de macrophages spumeux...), des analyses microbiologiques (recherche d'agents bactériens, viraux, fungiques, parasitaires) et des dosages biochimiques. Des biopsies et brossages bronchiques peuvent être réalisés à la recherche de dyskinésie ciliaire, ainsi que plus rarement des biopsies trans-bronchiques.

III. Sévérité de l'asthme

L'asthme du nourrisson est défini par 4 stades de sévérité selon le GRAPP : l'asthme intermittent, l'asthme persistant léger à modéré, et l'asthme persistant sévère (Tableau 4). En 2014, l'*European Respiratory Society Task Force* propose deux formes essentielles : les « sifflements épisodiques (viraux) sans symptômes inter-critiques » (« *episodic viral wheeze* ») et les « sifflements déclenchés par de multiples facteurs » (« *multiple trigger wheeze* »). Même si ces définitions partent de descriptions phénotypiques, celles-ci sont associées à la sévérité de l'asthme.

L'évaluation de la sévérité de l'asthme est importante pour guider le praticien dans les traitements à prescrire. En 2014, Herr décrit des facteurs associés aux phénotypes sévères (33) (Tableau 5).

Tableau 4- Stades de sévérité de l'asthme du nourrisson (selon le GRAPP)

Symptômes	Asthme intermittent	Asthme persistant léger-modéré	Asthme persistant sévère
Diurnes	< 1 j /semaine	1 ou 2 j /semaine	> 2 j /semaine
Nocturnes	< 1 nuit /mois	1 ou 2 nuits/mois	> 2 nuits / mois
Retentissement sur la vie quotidienne	aucun	Léger	important
SABA	<1 jour/semaine	1 ou 2 j /semaine	> 4 j /mois
Exacerbations	0 – 1 / an ≥ 4 épisodes /an = Intermittent sévère	≥ 2 sur les 2 derniers mois	

Tableau 5- Facteurs associés aux phénotypes sévères, d'après Herr

Facteurs	Phénotype sévère atopique	Phénotype sévère non atopique	Phénotype léger
Sexe masculin	+	+	+
DA	+	-	-
Surpoids à 18 mois	-	-	+
Fratric	-	+	-
Moisissures	+	-	-
Garde collectivité	+	+	+
Tabagisme passif	+	-	+
Travaux	-	-	+

D'autres facteurs comme l'éosinophilie sanguine ont été étudiés. Celle-ci est un marqueur de l'asthme persistant indépendamment de l'atopie (OR = 1,70) (34). En 2008, Just et al. trouvent qu'un taux d'éosinophiles $<470/\text{mm}^3$ prédit une rémission à 6 ans de l'asthme (35).

IV. Diagnostics différentiels

Devant des sifflements, une toux ou une dyspnée chez le jeune enfant, il faut exclure les diagnostics différentiels de l'asthme du nourrisson avant d'affirmer le diagnostic (17), car toute affection obstructive gênant les sécrétions entraîne une inflammation bronchique et un sifflement. D'authentiques pathologies organiques responsables d'une obstruction sont susceptibles de se présenter comme un asthme du nourrisson, voire de s'y associer (Tableau 6). Plusieurs éléments anamnestiques doivent faire évoquer un diagnostic différentiel, et amener à des explorations complémentaires (GINA 2017) :

- Des signes atypiques : cyanose, souffle cardiaque, vomissements itératifs, troubles de la déglutition, hippocratisme digital, déformation thoracique, diarrhée graisseuse.
- La persistance des symptômes respiratoires (toux, encombrement, sifflements, dyspnée) entre les épisodes aigus, des manifestations depuis la naissance.
- Une cassure de la courbe de croissance staturo-pondérale.
- Un stridor.
- Une anomalie radiologique.
- Un mauvais contrôle de l'asthme malgré des doses modérées de CSI par aérosol-doseur avec chambre d'inhalation.

Tableau 6- Diagnostics différentiels de l'asthme de l'enfant de moins de 36 mois, d'après l'HAS/SP2A

Obstruction proximale

- Corps étranger
- Sténose trachéale ou bronchique
- Malformation broncho-pulmonaire
- Tumeurs bénignes ou malignes
- Adénopathies compressives (tuberculose)
- Anomalies des arcs aortiques, artère pulmonaire gauche anormale
- Trachéo ou bronchomalacie

Obstruction distale

- Mucoviscidose
- Dysplasie broncho-pulmonaire
- Dyskinésie ciliaire primitive
- Séquelle de pneumopathie virale

Pathologie d'inhalation

- Fistule oeso-trachéale
- Fausses routes
- Reflux gastro-œsophagien

Dilatation des bronches

Déficit immunitaire (humoral essentiellement)

Pathologie interstitielle chronique (nourrisson surtout)

Poumon éosinophile

Cardiopathie congénitale avec shunt gauche-droite

Insuffisance cardiaque

V. Traitement de fond

D'après GINA 2017 ainsi que le GRAPP, les buts de la prise en charge de l'asthme chez l'enfant de moins de 5 ans sont similaires aux autres patients :

- Atteindre un contrôle des symptômes, et maintenir un niveau d'activité normale.
- Limiter le risque d'exacerbations, les effets secondaires des traitements et les troubles du développement pulmonaire.

Pour cela, il faut identifier les patients chez qui un traitement de fond doit être instauré. Les principes de mise en route de traitement de fond sont clairs :

- Si l'association des symptômes évoque fortement un asthme du nourrisson, et que les symptômes respiratoires ne sont pas contrôlés, ou que les sifflements sont fréquents : un traitement de fond doit être instauré, avec évaluation régulière de celui-ci.
- Si le diagnostic d'asthme du nourrisson est douteux, mais que le recours aux SABA est fréquent (par exemple 6-8 fois par semaine) : un traitement de fond doit être débuté pour confirmer que les symptômes sont ceux d'asthme du nourrisson.

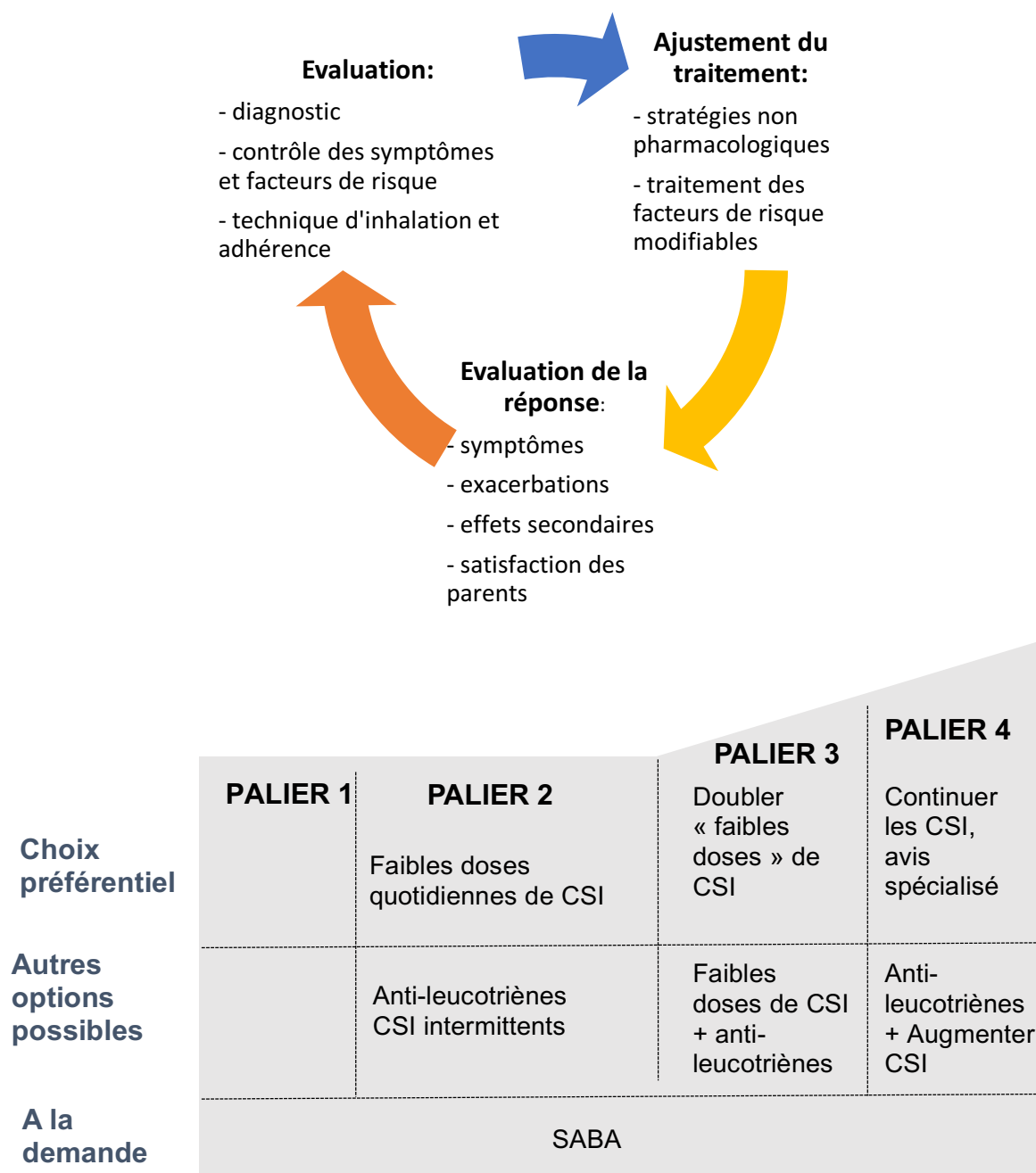
Les algorithmes de traitement actuellement proposés pour l'asthme du nourrisson sont inspirés de ceux établis chez les adultes asthmatiques. GINA 2017 a établi une approche par paliers (Figure 1). Les CSI sont recommandés en première ligne par le GRAPP, la *British Thoracic Society* (BTS) et par l'*European Preschool Wheeze Task Force* (36). Les recommandations de la BTS déclarent que : « chez les enfants âgés de 0 à 4 ans avec une forte probabilité d'asthme : [il faut] essayer un traitement. [...] Le choix du traitement (CSI ou SABA) dépend de la sévérité et de la fréquence des symptômes. » Les CSI utilisés chez le nourrisson sont la fluticasone (forme aérosol doseur), le budésonide (forme nébulisée) et la béclométazone (formes aérosol doseur et nébulisée).

Il y a plus de 20 essais randomisés publiés impliquant des CSI chez les nourrissons présentant un asthme. Castro-Rodriguez et al., dans leur revue de la littérature et méta-analyse en 2009, retrouvent un bénéfice modéré sur les symptômes diurnes et nocturnes, et une réduction des exacerbations lors du recoupement des résultats des différentes analyses (37). Un phénotype « répondeur aux CSI » a été identifié (36) : il s'agit d'un phénotype plus sévère et plus allergique.

De plus, il a été montré que l'utilisation chronique de CSI chez les nourrissons ne modifie pas l'histoire naturelle de l'asthme ou des sifflements persistants dans l'enfance (38). Guilbert et al. ont essayé de mettre en évidence un lien entre API et réponse aux CSI ; malheureusement, un API positif ne permet pas de prédire la réponse clinique ou non aux CSI (39).

Si les CSI n'améliorent pas l'état clinique, il est possible d'y associer les anti-leucotriènes : le montelukast. Celui-ci peut être prescrit dès l'âge de 6 mois en plus des CSI, ou seul en cas de mauvaise tolérance des CSI. Le montelukast a montré une réduction modeste des symptômes et du recours à la corticothérapie orale lors des exacerbations dans une étude multicentrique de 2001 (40). Chez les jeunes enfants présentant des sifflements viro-induits récurrents, une étude Cochrane récente (41) a conclu qu'une prise quotidienne continue ou intermittente ne réduisait pas le nombre d'exacerbations cortico-requérantes. Les CSI restent tout de même la pierre angulaire du traitement de fond de l'asthme du nourrisson.

Figure 1- Approche par paliers du traitement de fond dans l'asthme chez l'enfant de moins de 5 ans, GINA 2017.



Récemment, une autre molécule peut être utilisée : l'azithromycine. Il s'agit d'un antibiotique de la classe des macrolides. Elle peut être prescrite dans le traitement de fond de l'asthme de l'enfant. Dans ce cas, elle est prescrite à doses préventives, et a un effet immuno-modulateur et anti-inflammatoire. Cet effet a été découvert et est utilisé quotidiennement chez les patients atteints de mucoviscidose.

Dans l'asthme, il a été démontré chez un modèle murin que l'azithromycine à long terme diminuait l'inflammation des voies aériennes, mais influençait également le remodelage cellulaire par l'intermédiaire de médiateurs des polynucléaires neutrophiles (PNN) (42). De nombreuses études ont été réalisées, montrant une efficacité relative et controversée dans l'asthme de l'adulte. Une méta-analyse parue en 2015 et synthétisant 18 études contrôlées a montré que l'azithromycine améliorait significativement le Volume Expiratoire Maximal en une Seconde (VEMS) ainsi que le *Peak Expiratory Flow* (PEF), mais que les autres paramètres ventilatoires et les symptômes n'étaient pas significativement modifiés (43).

Le but du traitement de fond instauré est d'obtenir le « contrôle de l'asthme », c'est-à-dire lorsque les manifestations de l'asthme sont contrôlées. Différents critères ont été établis par GINA 2017 pour l'enfant de moins de 5 ans, et reposent sur 4 questions posées aux parents lors de la consultation, portant sur les 4 dernières semaines (Tableau 7). Chaque visite doit évaluer le contrôle de l'asthme et des facteurs de risque, ainsi que les effets secondaires des thérapeutiques prescrites. Les symptômes d'asthme du nourrisson étant très fréquents dans cette population, il faut évaluer régulièrement l'intérêt de la poursuite d'un éventuel traitement de fond (tous les 3 à 6 mois).

En cas de non-contrôle de l'asthme, avant d'augmenter la pression thérapeutique, il est recommandé de s'assurer du bon diagnostic d'asthme, et de rechercher les facteurs les plus fréquemment associés au non-contrôle : évaluation de l'observance du traitement de fond et de l'utilisation des dispositifs d'inhalation, évaluation et traitement d'une éventuelle rhinite allergique associée, contrôle de l'environnement domestique (éviction du tabagisme environnemental et des allergènes intérieurs chez les enfants sensibilisés).

Tableau 7- Critères de contrôle de l'asthme chez l'enfant de moins de 5 ans, d'après GINA 2017.

Sur les 4 dernières semaines, votre enfant a-t-il :	Niveaux de contrôle de l'asthme		
	Asthme bien contrôlé	Asthme mal contrôlé	Asthme non contrôlé
<ul style="list-style-type: none"> ✓ présenté des symptômes diurnes durant plusieurs minutes, plus d'une fois par semaine ? ✓ présenté une limitation de son activité due à l'asthme (joue ou court moins que les autres enfants, se fatigue lorsqu'il joue ou court) ? ✓ utilisé des médicaments d'urgence plus d'une fois par semaine ? ✓ présenté une toux nocturne ou des réveils dus à son asthme ? 	Aucun des items positif	1-2 items positifs	3-4 items positifs

VI. Traitement des exacerbations

L'exacerbation est définie par la persistance de symptômes respiratoires au-delà de 24 heures, quel que soit le mode de début, progressif ou brutal (44), nécessitant une visite chez un médecin, ou l'utilisation de corticoïdes systémiques (GINA 2017).

Des symptômes précoces d'exacerbations peuvent être observés :

- Une augmentation aigüe ou subaigüe des sifflements ou de l'essoufflement ;
- Une augmentation de la toux, surtout lorsque l'enfant dort ;
- Une léthargie ou une diminution de la tolérance des efforts ;
- Une diminution des activités, notamment de l'alimentation ;
- Une faible réponse aux traitements d'urgence.

Aucun symptôme n'a été démontré comme prédictif d'une exacerbation imminente, mais la combinaison d'une toux diurne, de sifflements diurnes et d'utilisation nocturne de SABA un jour avant une exacerbation est hautement prédictive d'une exacerbation (45).

Lors de la consultation avec un pneumo-pédiatre, il est impératif d'établir un plan d'action en cas d'exacerbation. Celui-ci guide le patient et la famille sur la conduite à tenir en cas de symptômes, ainsi que la nécessité ou non de consulter un médecin.

Le traitement des exacerbations associe SABA et corticostéroïdes systémiques initialement, et peut également comporter de l'oxygène, et l'hospitalisation du patient.

Dans le cadre de l'asthme du nourrisson, il y a quelques études récentes qui ont étudié l'efficacité de l'azithromycine, en tant que traitement curatif de l'exacerbation. Dans l'étude contrôlée versus placebo de Mandhane et al (46) parue en 2017, l'azithromycine était prescrite aux urgences pendant 5 jours chez des enfants présentant une exacerbation dans un contexte d'asthme du nourrisson.

Aucune réduction significative des symptômes d'asthme ou du nombre d'exacerbations n'a été mise en évidence. Cependant, Stockolm et al. (47) dans le Lancet en 2016, ont montré qu'après un traitement de 3 jours par azithromycine lors de l'exacerbation d'un asthme du nourrisson, la durée moyenne de l'épisode était significativement raccourcie par rapport à un placebo.

RATIONNEL DE L'ETUDE

Comme nous l'avons vu, il existe des cohortes de naissance étudiant l'asthme du nourrisson (« *recurrent wheeze* ») chez des enfants à risque ou non de le développer. Des études comme celle de Just et al. ont inclus des enfants jeunes, mais non des nourrissons présentant une maladie sévère, et rien n'a été établi concernant le contrôle de l'asthme chez ces jeunes enfants. La question de la pression thérapeutique pour contrôler la maladie a également une place centrale dans la prise en charge de ces nourrissons.

Dans ce contexte, nous avons cherché à évaluer le niveau de contrôle de l'asthme à 3 ans, chez des nourrissons présentant un asthme du nourrisson sévère, non contrôlé, et identifier les facteurs de non-contrôle de cet asthme 3 ans après l'inclusion.

PATIENTS ET METHODES

I. Méthodologie de l'étude

Nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique, descriptive et longitudinale au sein du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) Charles Nicolle de Rouen, Seine Maritime. Nous avons étudié les dossiers des enfants présentant un asthme du nourrisson sévère non contrôlé défini par le GRAPP, admis en hôpital de jour pédiatrique pour la réalisation d'examens complémentaires dont une fibroscopie bronchique, entre 2001 et 2014.

1. Critères d'inclusion

Ces patients ont été inclus après avoir été adressés par un pneumo-pédiatre de ville ou hospitalier, selon les critères suivants :

- Age moins de 3 ans lors de l'inclusion.
- Asthme persistant sévère non contrôlé.
- Consultant en hôpital de jour pédiatrique pour la réalisation d'examens complémentaires, dont une fibroscopie bronchique à visée diagnostique.
- Suivi pneumo-pédiatrique au CHU de Rouen au décours de l'examen.

L'asthme du nourrisson présenté par les patients inclus était non contrôlé, et la fibroscopie était réalisée dans le but d'éliminer un diagnostic différentiel, et de trouver des arguments en faveur du diagnostic d'asthme, permettant ainsi d'ajuster la thérapeutique.

Les patients inclus ont consulté entre 2001 et 2014, et ont été suivis à 1 an, 2 ans et 3 ans après la réalisation de la fibroscopie bronchique, en consultation spécialisée de pneumo-pédiatrie. Ces consultations faisaient partie intégrante du suivi normal d'un enfant présentant un asthme du nourrisson sévère non contrôlé.

2. Critères de non-inclusion

Les enfants présentant des comorbidités pouvant entraîner un biais dans l'interprétation de l'évolution de l'asthme du nourrisson n'ont pas été inclus : cardiopathie congénitale complexe, mucoviscidose, dysplasie broncho-pulmonaire, malformation pulmonaire congénitale, stridor, pneumopathies à répétition, tuberculose, atrésie de l'œsophage, hémosidérose pulmonaire. Nous avons également exclu les enfants dont la fibroscopie mettait en évidence une compression extrinsèque, une mobilité ciliaire anormale, une trachéomalacie sévère.

II. Objectifs de l'étude

Objectif principal :

Evaluer le contrôle de l'asthme à 1 an, 2 ans et 3 ans des nourrissons de moins de 3 ans présentant un asthme du nourrisson sévère non contrôlé.

Objectifs secondaires :

Déterminer des facteurs associés au non-contrôle d'un asthme du nourrisson sévère non contrôlé 3 ans après la réalisation d'une fibroscopie bronchique.

III. Recueil des données

Nous avons étudié les dossiers informatisés ou non des enfants consultant pour la réalisation d'une fibroscopie bronchique en hôpital de jour pédiatrique. Nous avons déterminé 4 temps : le temps t_0 , date de l'inclusion de l'enfant (date de la réalisation de la fibroscopie bronchique), et les temps t_{+1} , t_{+2} et t_{+3} , dates respectivement des consultations spécialisées réalisées 1, 2 et 3 ans après la réalisation de la fibroscopie.

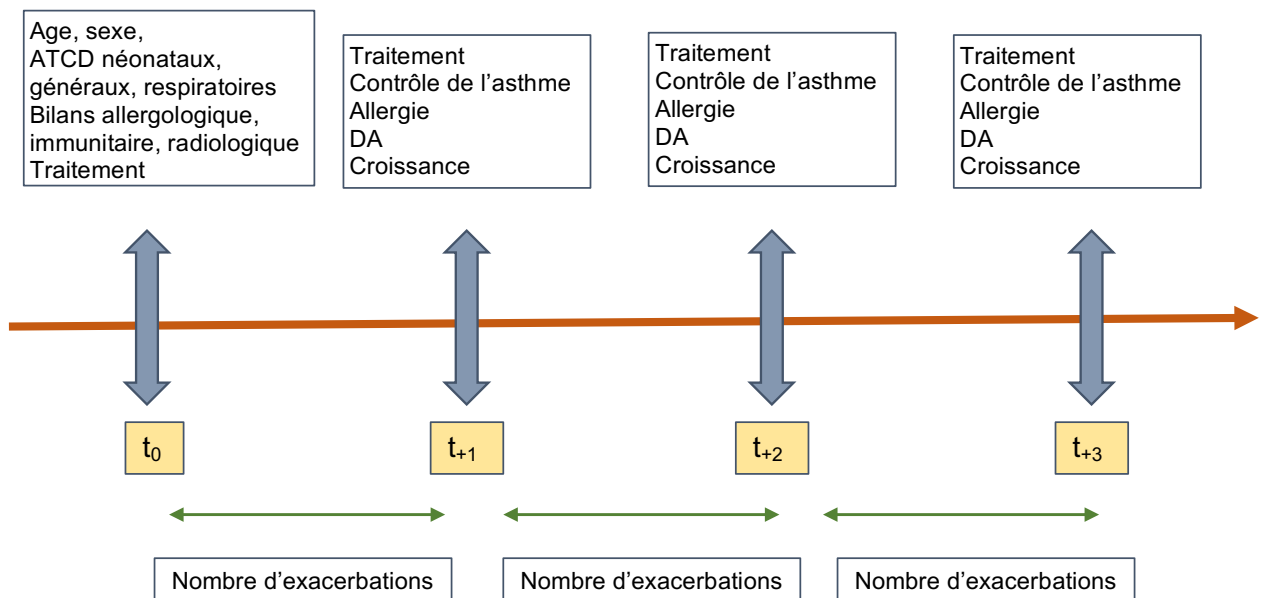
Nous avons recueilli les données suivantes à t_0 :

- Indication, date et résultats de la fibroscopie bronchique.
- Age de l'enfant à l'inclusion.
- Le sexe de l'enfant.
- Les antécédents (ATCD) néonataux de l'enfant : le terme de naissance (prématurité si terme inférieur à 37 semaines d'aménorrhée).
- L'environnement de l'enfant : tabagisme passif.
- Les antécédents respiratoires de l'enfant : âge de la première bronchiolite, antécédents d'hospitalisation en pédiatrie, antécédents d'hospitalisation en réanimation.
- Les antécédents généraux de l'enfant : retard de croissance staturo-pondéral, statut vaccinal.
- Le bilan allergologique de l'enfant : immunoglobulines E (IgE), présence ou non d'une dermatite atopique.
- Le bilan immunitaire de l'enfant réalisé en hôpital de jour : immunoglobulines G (IgG), M (IgM), A (IgA).
- Le bilan radiologique de l'enfant : résultats de la radiographie thoracique de face, du scanner thoracique.
- Le traitement de fond en cours : CSI inhalés ou nébulisés, anti-leucotriènes, azithromycine.

Nous avons recueilli les données suivantes à t_{+1} , t_{+2} et t_{+3} :

- Le nombre d'exacerbations sur les 12 derniers mois.
- La présence ou non d'une dermatite atopique (DA).
- Les traitements suivis lors de la consultation : traitement de fond ou non, CSI nébulisés ou inhalés, anti-leucotriènes, azithromycine.
- Le contrôle ou non de l'asthme du nourrisson.
- La présence ou non d'une allergie.
- La présence ou non d'un retard de croissance staturo-pondéral.

Figure 2- Critères de jugement



IV. Analyse statistique

Les données statistiques ont été saisies dans un tableau Windows Excel.

Une analyse descriptive initiale a été réalisée. Les variables qualitatives ont été exprimées par leur pourcentage et/ou leur effectif sur la population concernée (% , n/N).

Les variables quantitatives sont exprimées en médiane et intervalle interquartile [1-3].

L'analyse univariée des données a été effectuée à l'aide d'un logiciel de statistiques (TGV STAT). Le seuil de significativité de $p < \text{ou} = 0,05$ a été retenu. Les tests non paramétriques de Mann-Witney ont été utilisés pour les comparaisons quantitatives, les tests du Chi^2 et de Student pour les comparaisons qualitatives.

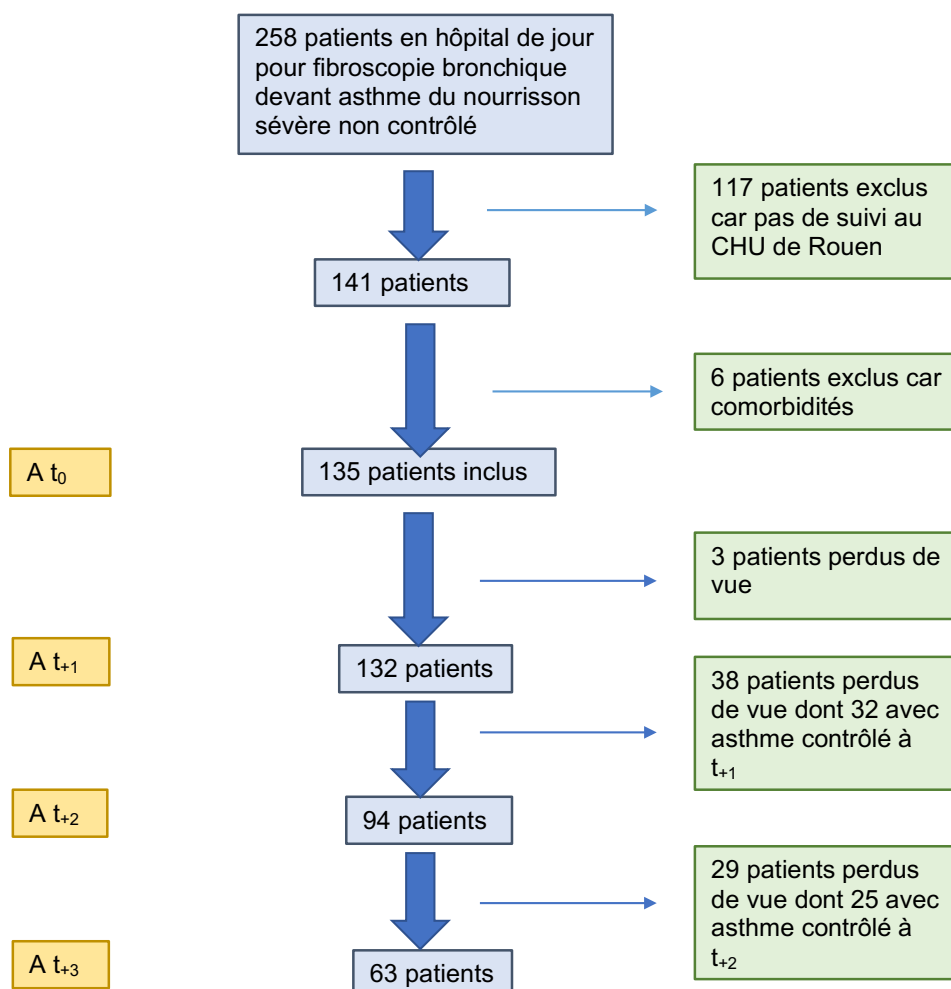
L'analyse bivariée des données a été réalisée grâce au logiciel TGV STAT, avec pour seuil de significativité $p < \text{ou} = 0,05$. Pour cela, nous avons utilisé le test du Chi^2 .

RESULTATS

Entre 2001 et 2014, 258 patients ont été admis en hôpital de jour pédiatrique du CHU de Rouen pour la réalisation d'une fibroscopie bronchique devant un asthme du nourrisson sévère non contrôlé. Parmi eux, 135 patients ont été inclus (Figure 3).

I. Flow chart de la population étudiée

Figure 3- Flow chart de la population



II. Description de la population

1. Données démographiques

A t_0 , lors de l'inclusion, la médiane d'âge des patients était de 12 mois [8 ; 19] (Tableau 8). Parmi les patients, 85 étaient des garçons (63% de l'effectif), soit un sexe ratio garçons/filles de 1,7.

Tableau 8– Données démographiques, antécédents et thérapeutiques prises par la population à l'inclusion

	n (%)
<u>Données socio-démographiques:</u>	
Garçons	85 (63)
Filles	50 (37)
Sexe ratio (garçons/filles)	1,7
Age médian (mois)	12 [8 ;19]
Tabagisme passif	42 (31)
Retard de croissance staturo-pondéral	38 (28)
Vaccinations à jour	121 (89,7)
<u>Antécédents :</u>	
Prématurité	10 (7,4)
Hospitalisation(s) en pédiatrie	108 (80)
Hospitalisation(s) en réanimation	11 (8)
<u>Traitements :</u>	
Pas de CSI	3 (2)
CSI spray	103 (77)
CSI nébulisations	29 (21)
Montelukast	34 (25)
Azithromycine	12 (9)

Les résultats en exprimés en nombre (pourcentage)

Concernant les antécédents présentés par la population étudiée (Tableau 8), on comptait 7,4% d'anciens prématurés. 28,1% présentaient un retard de croissance staturo-pondéral. 89,7% des patients étaient à jour dans leurs vaccinations selon les recommandations françaises. 80% avaient déjà été hospitalisés pour un problème lié à leur asthme du nourrisson, avec un nombre moyen d'hospitalisations de 2,4 par enfant. Parmi eux, 11 enfants (8%) avaient déjà fait un séjour en réanimation. L'âge médian du premier épisode de dyspnée sifflante était de 2 mois [1 ; 4].

2. Résultats de la fibroscopie

35% des 135 fibroscopies bronchiques réalisées étaient normales (Tableau 9). Parmi les 65% dites « anormales », 55% montraient une inflammation isolée ou associée à une malacie. Seules 10% présentaient une anomalie autre qu'une inflammation.

3. Résultats des examens radiologiques

Seuls 2 enfants n'ont pas eu de radiographie thoracique (1%) (Tableau 9). Parmi les autres, 15% avaient une radiographie considérée comme « anormale ». Des anomalies non spécifiques ont été notées : 19% présentaient une distension thoracique, 42% un épaississement bronchique bilatéral. On notait 20% d'enfants avec un foyer alvéolaire, et 3% avec des troubles de ventilation de type atélectasie. Un scanner thoracique a été réalisé devant une radiographie présentant des anomalies importantes, ou douteuses, dans 31% des cas seulement. Parmi ceux-ci, 76% étaient anormaux : 17% montraient un épaississement bronchique, 38% un foyer alvéolaire, 3% une atélectasie.

Tableau 9- Résultats du bilan biologique, de la fibroscopie bronchique, et des explorations radiologiques réalisées lors de l'inclusion

Examens	Résultats
<u>Examens biologiques :</u>	
IgE totales (kU/L)	7 [2,3 ; 18,75]
PNE (G/L)	0,23 [0,09 ; 0,39]
IgG (UI/L)	5,92 [4,72 ; 8,29]
IgA (UI/L)	0,4 [0,27 ; 0,63]
IGM (UI/L)	0,85 [0,65 ; 1,11]
<u>Fibroscopie bronchique (n=135):</u>	
Anormale	87 (65)
Inflammation	55 (41)
Malacie	9 (7)
Inflammation + malacie	19 (14)
Autre	4 (3)
<u>Radiographie thoracique (n=133):</u>	
Normale	20 (15)
Distension thoracique	26 (19)
Syndrome bronchique	56 (42)
Foyer alvéolaire	27 (20)
Atélectasie	4 (3)
<u>Scanner thoracique (n=42) :</u>	
Normal	10 (24)
Distension thoracique	0 (0)
Epaississement bronchique	7 (17)
Foyer alvéolaire	16 (38)
Atélectasie	4 (9)
Autre *	5 (12)

* : bulles sous pleurales, nodules, sténose bronchique, malformation vasculaire, verre dépoli

Les résultats sont exprimés en nombre (pourcentage) ou en médiane [interquartile 1-3]

4. Résultats des examens biologiques

Concernant le bilan biologique réalisé (Tableau 9), on retrouve des IgE totales élevées pour l'âge (Annexe 2) chez 20,4% des patients. Cette proportion de patients avec des IgE élevées associée à une proportion de patients avec dermatite atopique à 17,8% nous indique que l'atopie a probablement une place dans l'asthme du nourrisson.

Concernant l'exploration de l'immunité, on retrouve 43% des patients avec des IgG hautes pour l'âge (Annexe 1) (médiane 5,93 UI/L, [4,72 ; 8,29]).

5. Résultats concernant les traitements à l'inclusion

A l'inclusion, 2% des patients n'avaient pas de traitement (Tableau 8). 98% étaient sous CSI, dont 21% sous forme de nébulisations, à la dose de 2 mg d'équivalent budésonide par jour. 25% étaient sous montelukast, et 9% sous azithromycine, tous en association avec des CSI.

III. Résultats au cours du suivi des patients

Les patients inclus à t_0 ont été suivis à t_{+1} ($n= 132$), t_{+2} ($n= 94$) et t_{+3} ($n= 63$). Nous avons alors recueilli le contrôle ou non de l'asthme, les traitements suivis, le nombre d'exacerbations observées les 12 derniers mois, la présence d'une dermatite atopique, la présence d'une allergie connue ainsi que la présence d'un retard de croissance staturo-pondéral.

1. Asthme non contrôlé

L'évaluation du contrôle de l'asthme à t_0 , t_{+1} , t_{+2} et t_{+3} a montré un non-contrôle de 100%, 28%, 23% et 15% respectivement, en considérant que les patients perdus de vue sont contrôlés (Figure 4).

16% des perdus de vue entre t_{+1} et t_{+2} étaient non contrôlés à t_{+1} , 14% des perdus de vue entre t_{+2} et t_{+3} étaient non contrôlés à t_{+2} . Les patients sortis de l'étude étaient donc pour la grande majorité contrôlés avant d'être perdus de vue (Figure 5).

Figure 4- Evolution du pourcentage d'asthme non contrôlé au cours du temps.

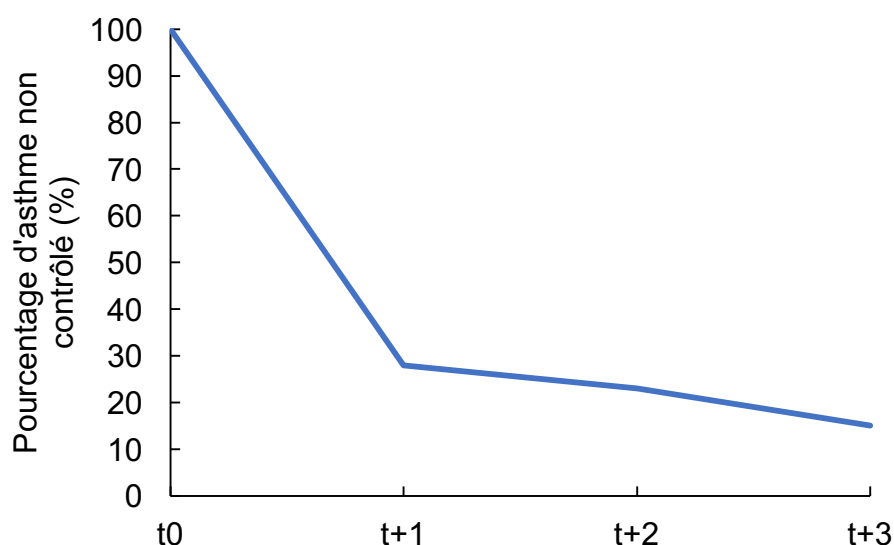
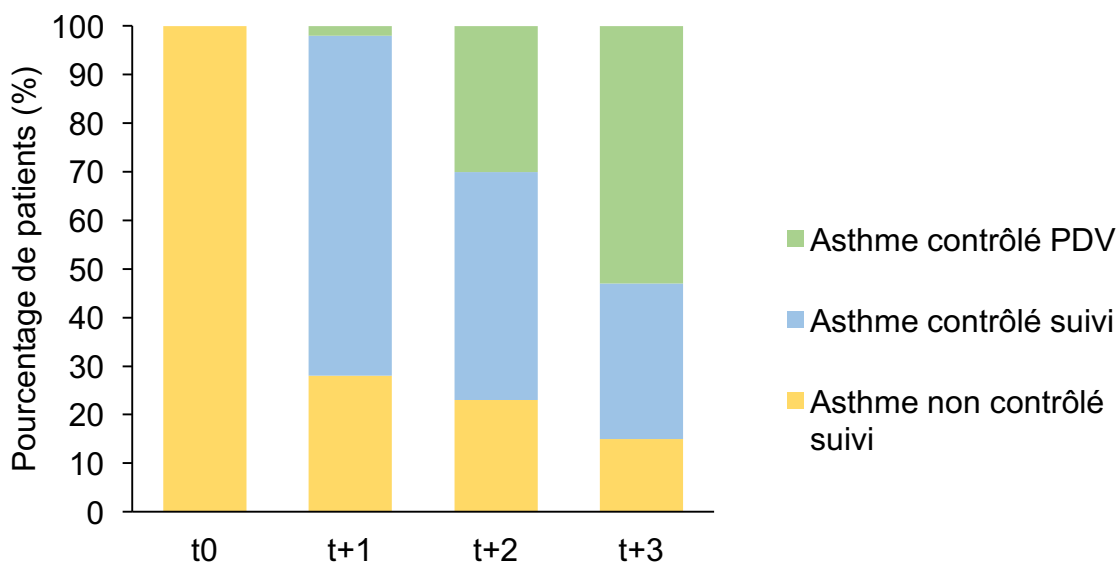


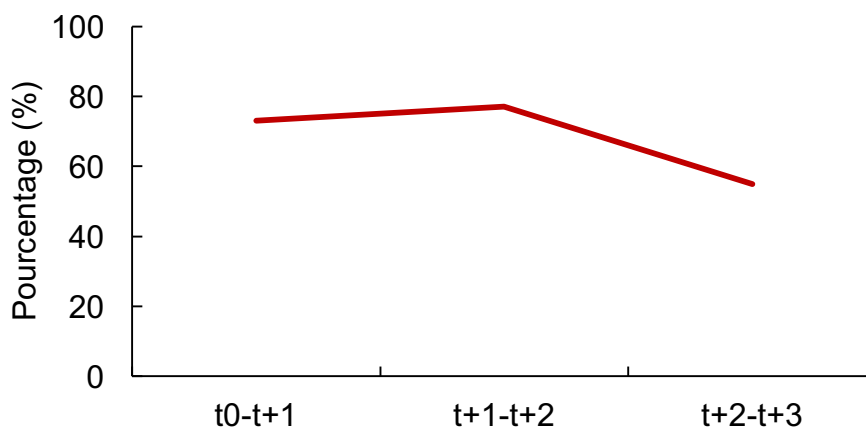
Figure 5- Contrôle des patients à t_{+1} , t_{+2} et t_{+3}



2. Nombre d'exacerbations au cours du temps

La médiane observée du nombre d'exacerbations au cours du temps est de 1 [0 ; 3] par an, identique à t_0 , t_{+1} , t_{+2} et t_{+3} . Il n'a donc été mis en évidence aucune diminution du nombre d'exacerbations au cours du temps au sein de la population étudiée. En revanche, 73% des patients ont présenté au moins une exacerbation entre t_0 et t_{+1} ; 77% entre t_{+1} et t_{+2} , et 55% entre t_{+2} et t_{+3} (Figure 6).

Figure 6- Pourcentage de patients ayant présenté au moins une exacerbation sur les périodes t_0 - t_{+1} , t_{+1} - t_{+2} , et t_{+2} - t_{+3}

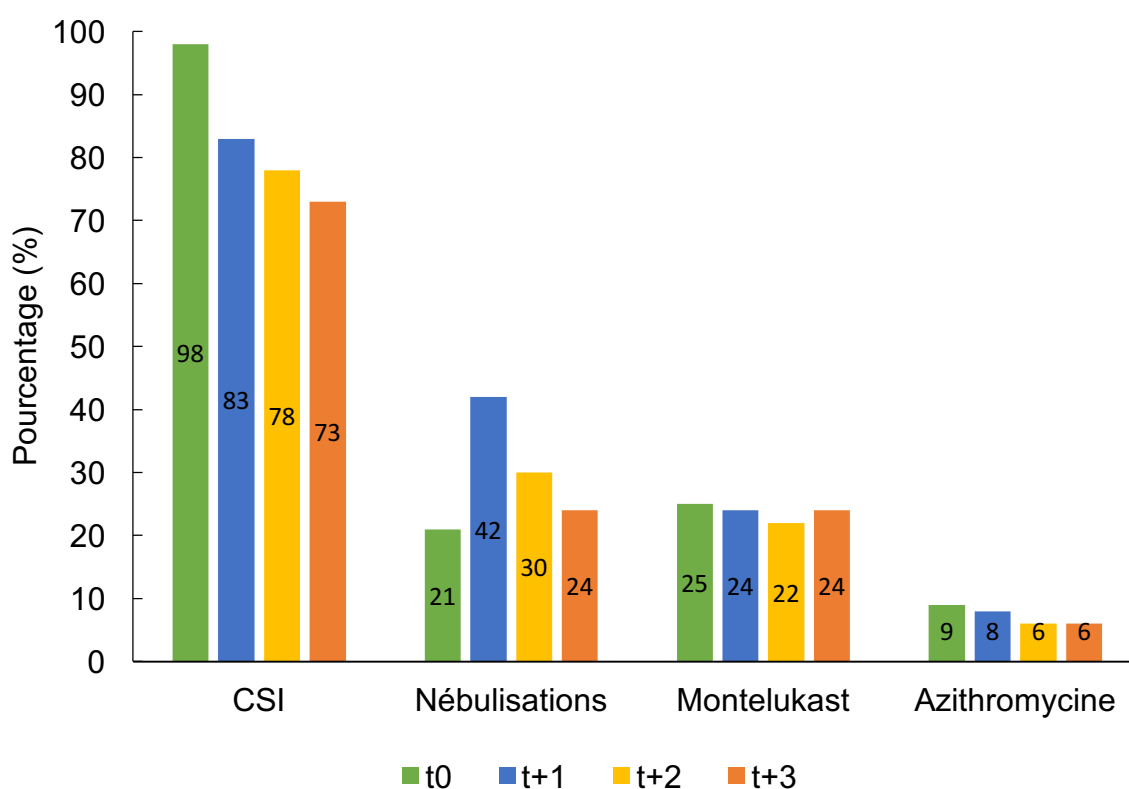


3. CSI

On note une diminution significative des patients sous CSI à t_{+1} ($p < 0,001$), à t_{+2} ($p < 0,001$) ainsi qu'à t_{+3} ($p < 0,001$) par rapport à t_0 (Figure 6). Par contre, on note une augmentation des patients sous nébulisations, avec une significativité importante à t_{+1} ($< 0,001$) par rapport à t_0 .

Le pourcentage de patients suivis est plus important à t_{+3} parmi les patients sous nébulisations à l'inclusion que dans la population générale de l'étude (62% versus 46%).

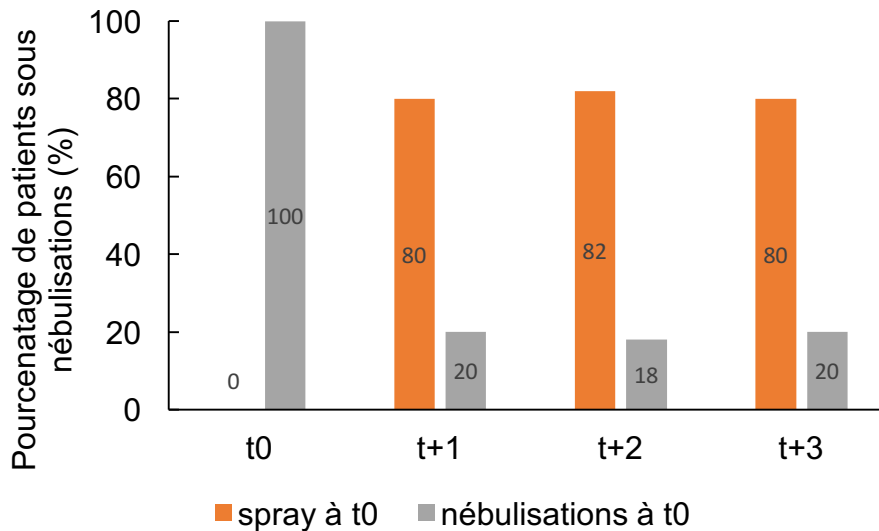
Figure 6- Evolution de la prise des traitements au cours du temps



Parmi les patients sous nébulisations à t_{+1} , t_{+2} et t_{+3} , seuls 20% l'étaient à t_0 (Figure 7). 80% des patients sous nébulisations à t_{+1} , t_{+2} et t_{+3} avaient donc un traitement par CSI en spray à l'inclusion, et ont donc vu leur charge thérapeutique

augmenter au cours du temps. La proportion de patients sous nébulisations augmente, avec 50% de patients suivis sous nébulisations à t_{+1} .

Figure 7- Evolution du pourcentage des patients sous nébulisations au cours du temps en fonction de leur traitement à l'inclusion : CSI en spray ou en nébulisations



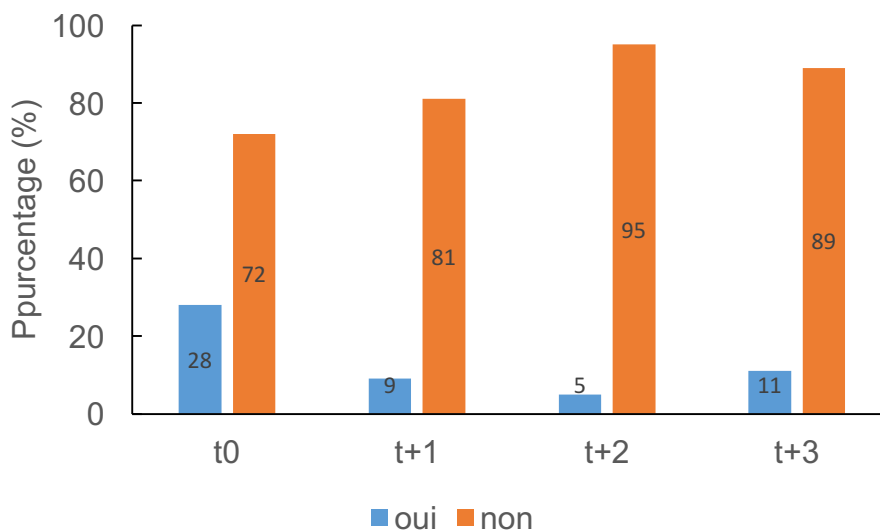
4. Autres traitements

Concernant les autres thérapeutiques suivies, il n'y a pas de différence de prescription observée au cours du temps : environ 20% des patients étaient sous montelukast, et 5-10% sous azithromycine (Figure 6).

5. Retard de croissance staturo-pondéral

Lors de l'inclusion, 28% des patients présentaient un retard de croissance staturo-pondéral. A t_{+1} , on note une diminution significative avec seuls 9% des enfants concernés. Cette diminution est observée également à t_{+2} et t_{+3} (Figure 8). Cependant, un enfant sur dix présente encore un retard à t_{+3} .

Figure 8- Evolution du pourcentage de patients avec retard de croissance staturo-pondéral



6. Allergie et dermatite atopique

La fréquence des patients allergiques ne s'est pas modifiée au cours du temps avec un pourcentage identique (8%) à t₊₁, t₊₂ et t₊₃. On note une diminution importante du pourcentage de dermatite atopique à t₊₁ comparé à t₀ (18% versus 4%). Cette diminution se confirme à t₊₂ et t₊₃ (respectivement 5 et 8%).

IV. Résultats de l'analyse bivariée

Nous avons réalisé une analyse bivariée des résultats à t_{+1} , t_{+2} , et t_{+3} afin de déterminer s'il existait des facteurs à l'inclusion qui pouvaient prédire la persistance d'un asthme sévère non équilibré (Tableau 10).

Un taux d'IgE totales supérieures à 7 kU/L à l'inclusion (médiane) est un facteur de persistance d'asthme non contrôlé à 1 an ($p=0,04$). L'exposition au tabac à l'inclusion est un facteur de risque de persistance d'asthme non contrôlé à 2 ans ($p=2,5 \times 10^{-9}$), comme le sexe féminin ($p=0,05$). Un âge avant 2 mois pour la première bronchiolite (médiane) est prédictif de persistance d'asthme non contrôlé à 3 ans ($p=0,007$). Cependant, la dermatite atopique ne l'est pas ($p=0,78$), tout comme les antécédents d'hospitalisation en réanimation, ou le taux des PNE sanguins.

Une analyse multivariée n'a pas été réalisée, car les conditions de validité n'étaient pas respectées (effectif trop faible).

Tableau 10- Résultats de l'analyse bivariable à t_1 , t_2 et t_3

Paramètres	t_0 n= 135	t_1 n= 132			t_2 n= 94			t_3 n=62		
		C	NC	p	C	NC	p	C	NC	p
DA	24	20	4	0,17	19	5	0,78	18	6	0,12
Sexe féminin	50	38	12	0,41	34	16	0,05	44	6	0,48
Tabac	42	30	12	0,94	11	19	<0,001	26	6	0,9
Hospitalisation en réanimation	11	6	5	0,18	9	2	NR	9	2	NR
Age 1 ^{ère} bronchiolite <2 mois	62	32	19	0,4	34	14	0,3	36	14	0,007
PNE > 0,23 G/L	62	45	22	0,42	55	12	0,16	54	13	0,13
IgE totales >7 kU/L	62	42	9	0,04	37	13	0,69	41	10	0,16

DISCUSSION

Nous avons mené une étude monocentrique rétrospective au sein du CHU Charles Nicolle de Rouen de 2001 à 2014, incluant des jeunes enfants de moins de 3 ans présentant un asthme du nourrisson sévère non contrôlé admis en hôpital de jour pour la réalisation d'une fibroscopie bronchique, et nous les avons suivis à 1, 2 et 3 ans afin de déterminer l'évolution de leur maladie.

Notre étude est une étude de vraie vie. Parmi les patients suivis, 32% présentaient encore un asthme sévère non contrôlé à t_{+3} . Les principaux résultats montrent que : un taux d'IgE totales supérieures à 7 kU/L est un facteur de non-contrôle à 1 an, l'exposition au tabac à l'inclusion et le sexe féminin sont des facteurs de non-contrôle à 2 ans, et un âge de première bronchiolite inférieur à 2 mois est facteur de non-contrôle à 3 ans.

I. Une population d'asthme sévère

Notre population est singulière car elle inclut des nourrissons jeunes, présentant un asthme sévère, ce qui est très peu étudié dans la littérature. En effet, de nombreuses études ont décrit des cohortes de naissance, avec beaucoup de patients inclus, souvent à risque d'asthme, ayant pour but d'identifier des facteurs de risque de développer un asthme du nourrisson ultérieurement.

La précocité de la maladie est une caractéristique importante de notre population, avec une médiane d'inclusion de 12 mois, et la moitié des enfants ayant présenté une bronchiolite avant l'âge de 2 mois. La sévérité de la maladie était caractérisée par des fortes posologies de corticoïdes inhalés, un nombre médian d'hospitalisations à l'inclusion de 2,4 par enfant, et le fait que 8% d'entre eux avaient réalisé un séjour en réanimation. Nous n'avons pas pu analyser les exacerbations

avec prise de corticoïdes oraux dans cette étude rétrospective, bien qu'elles fassent partie de la définition de l'asthme sévère (GINA 2017).

Ainsi, 62% des patients qui étaient sous fortes posologies de corticoïdes administrés par nébulisations à t_0 étaient toujours suivis à t_{+3} . En 2008, un asthme précoce et sévère a été associé à un asthme à l'âge de 10 ans (48). Une étude danoise a montré en 2012 que les enfants asthmatiques à 7 ans présentaient une altération de la fonction respiratoire et une hyperréactivité bronchique dès la période néonatale (49).

II. Evolution du non-contrôle

Nous avons montré qu'il existe une amélioration du contrôle de l'asthme à t_{+1} chez 3 patients sur 4. Nous avons ainsi observé une population qui est difficile à traiter sur les trois ans, et qui représente environ 20% de cette cohorte. L'amélioration du contrôle s'accompagne d'une augmentation du nombre de patients traités par 2 mg de budésonide en nébulisations, qui double de 20% à 40% à t_{+1} . Il existe une diminution significative des traitements de fond par CSI parmi les patients suivis à t_{+1} , mais cette diminution n'est pas significative à t_{+2} et t_{+3} . On note que la maladie évolue beaucoup durant la première année de notre suivi, mais qu'après un an, il semble exister une stagnation de son évolution, malgré les traitements instaurés. Ceci souligne la variabilité de la réponse aux CSI parmi une population de nourrissons asthmatiques sévères. La pression thérapeutique décrite par le GRAPP ou GINA est donc très importante parmi notre population. L'efficacité du traitement par budésonide nébulisé est démontrée avec une efficacité importante sur les exacerbations, mais moindre sur les symptômes (50). Cependant, les grandes cohortes publiées n'abordent pas à notre connaissance les thérapeutiques instaurées.

Le nombre médian d'exacerbations chaque année dans notre cohorte était de 1 [0 ; 3], soit stable au cours des 3 ans qu'a duré notre suivi. Il apparaît une

augmentation du contrôle de l'asthme sans diminution des exacerbations. Plus de la moitié des patients suivis à 3 ans présentaient encore au moins une exacerbation par an, malgré la pression thérapeutique et la prescription de CSI. Il existe donc une vraie difficulté à soigner ces nourrissons asthmatiques sévères qui sont aussi exacerbateurs. Dans une cohorte canadienne prospective de 2007 (51), 75% des enfants présentaient une exacerbation dans les 3 ans suivant le diagnostic d'asthme. C'est entre autres la raison pour laquelle nous avons choisi de suivre les patients pendant 3 ans. Il serait intéressant de suivre ces enfants et de faire le bilan de la maladie asthmatique à 7 ou 10 ans, afin de voir si des paramètres pourraient prédire la persistance de cet asthme sévère présenté très jeune. En 2013, une étude a été réalisée en Norvège (52) : une cohorte d'enfants ayant présenté des sifflements entre 0 et 2 ans présentaient de l'asthme dans 71% des cas entre 2 et 10 ans, et dans 34% des cas entre 10 et 16 ans (40% à 10 ans dans la cohorte anglaise Isle of Wight (53), 30% à 16 ans dans la cohorte américaine de Tucson (12), et 37% à 13 ans dans la cohorte allemande MAS (54)). Dans la cohorte norvégienne, seul un tiers des patients ayant présenté des sifflements entre 0 et 2 ans n'avaient ni asthme, ni hyperréactivité bronchique, ni aucun traitement ponctuel à l'âge de 16 ans. Tous ces résultats ne prennent pas en compte la sévérité initiale de l'asthme présenté par les patients.

Plusieurs études (55) (56) (57) ont montré qu'il existe une association entre infection précoce à VRS ou rhinovirus (16) et risque élevé d'asthme du nourrisson, surtout s'il existe une histoire familiale d'atopie. L'étude de Kappelle et al. montre qu'un épisode viro-induit sévère à l'âge préscolaire est fortement prédictif d'asthme à l'âge de 5-10 ans (58). Dans notre étude, une première bronchiolite avant l'âge de 2 mois est prédictive de non-contrôle à 3 ans. Une étude de 2012 (59) a montré qu'en plus d'une infection sévère, une fièvre très élevée lors de l'épisode était prédictif de persistance de l'asthme. Ceci est en faveur d'un rôle déterminant des virus dans l'histoire de la maladie. Avec la disponibilité de méthodes permettant la détection rapide par RT-PCR (*Real Time Polymerase Chain Reaction*) de virus respiratoires, il serait intéressant de généraliser le diagnostic virologique, afin de pouvoir suivre de façon plus rapprochée les patients présentant des facteurs de risque de développer un asthme persistant, et d'adapter la prise en charge, peut-être en étant plus agressif afin d'éviter un asthme rapidement sévère. Ceci est possible

en cas d'hospitalisation ou de passage aux urgences, mais ne peut s'appliquer dans le cadre d'un suivi ambulatoire.

III. Facteurs associés au non-contrôle

18% des enfants présentaient une dermatite atopique à l'inclusion et 8% présentaient au moins une allergie. Les patients inclus présentaient également des IgE élevées pour l'âge pour 20,4% d'entre eux. Des IgE totales supérieures à 7 KUI/L à l'inclusion (médiane) est retrouvé comme facteur associé à la persistance d'un asthme non contrôlé à 1 an. La place de l'atopie semble donc importante dans l'asthme du nourrisson. Cependant, à t_{+3} , seuls 8% des enfants présentaient encore une dermatite atopique. Il semble donc ne pas exister de corrélation entre dermatite atopique et sévérité de l'asthme du nourrisson, les enfants sévères étant ceux qui ont été suivis le plus longtemps.

Une cohorte anglaise avait montré que l'atopie était associée aux phénotypes « sifflements persistants », ainsi qu'aux phénotypes « sifflements tardifs » (après 18 mois) (60). Notre cohorte ne comporte pas ces phénotypes, car ce sont des enfants très jeunes (médiane d'inclusion 12 mois, médiane du premier épisode sifflant 2 mois), présentant plutôt un phénotype « sifflements précoces ». Cette même cohorte n'avait pas retrouvé d'association entre les phénotypes « asthme précoce prolongé » et atopie. La cohorte canadienne de To (51), suivant des enfants asthmatiques depuis leur naissance en 1994, avait montré que l'atopie était associée à la persistance de l'asthme à 12 ans. Dans cette cohorte, l'atopie était associée à la persistance de l'asthme, surtout si celui-ci était apparu avant l'âge de 2 ans. Dans l'étude de Just et al. (61), aucune rémission à 5 ans n'était observée chez les enfants au phénotype atopique, si l'asthme était un asthme léger. Dans la cohorte française PARIS (*Pollution and Asthma Risk : An infant Study*), Herr et al. ont décrit 2 phénotypes sévères : atopiques et non atopiques (33). Ces derniers sont 4 fois plus fréquents que les phénotypes atopiques, ce qui est corrélé avec nos résultats. Cependant, certains auteurs comme Schultz (62) pensent que classer les patients

présentant un asthme préscolaire n'est en rien utile pour le clinicien, car celui-ci doit traiter son patient jour après jour, exacerbation après exacerbation, et le fait que le patient présente telle comorbidité ou telle autre ne peut faire présager de son évolution future.

Jackson et al. ont montré qu'une sensibilisation aux aéro-allergènes augmentaient le risque de sifflements à rhinovirus la première année de vie (63). Il existe donc une potentialisation du risque de développer des exacerbations viro-induites chez des enfants à terrain atopique. Cependant, comme vous l'avons précédemment dit, le suivi ambulatoire permet peu de faire un diagnostic virologique des exacerbations.

Notre étude a montré que les garçons représentaient presque 2/3 des nourrissons de cette cohorte tout au long des trois ans. Ceci a été mis en évidence également dans la cohorte canadienne (51). Cependant, en analyse bivariée, le sexe féminin apparaît comme un déterminant associé à la persistance d'un asthme non contrôlé, ce qui est également décrit dans la littérature (64). Les garçons auraient donc plus fréquemment un asthme sévère, mais plus transitoire. Les différences dans la littérature peuvent également s'expliquer par la différence de méthodologie, et surtout d'âge et de temps de suivi entre les études.

A l'inclusion, notre population présentait les caractéristiques du phénotype « *early wheezers* ». Les perdus de vue étaient majoritairement contrôlés avant de sortir de l'étude, et correspondent au phénotype « *transient early wheezers* ». Les patients toujours suivis à t_{+3} peuvent être appelés « *persistent severe wheezers* ». Les caractéristiques de ce phénotype seraient, d'après notre étude, un enfant de sexe féminin, non atopique, ayant présenté très tôt des épisodes nombreux de sifflements, avec difficultés de contrôle dès l'apparition de la maladie.

IV. Limites

Il existe dans notre étude un grand nombre de perdus de vue (72 patients à t_{+3}). Ceux-ci ont arrêté de consulter dans notre centre soit sur demande du médecin de l'hôpital, soit parce que le patient ne s'est pas présenté lors des consultations de suivi. De plus, nous avons montré que 90% des perdus de vue étaient contrôlés lors de leur dernière consultation. Nous avons donc considéré dans notre analyse bivariée que les patients perdus de vue étaient équilibrés.

Notre étude est une étude rétrospective, monocentrique, entraînant de nombreux biais. Cependant, ceci permet une bonne validité du suivi longitudinal. Notre population était homogène, ce qui est un point positif de l'étude, car les enfants pouvaient être comparés entre eux sans biais.

CONCLUSION

Notre étude monocentrique, rétrospective, incluant 135 enfants de moins de 36 mois admis en hôpital de jour pour bilan d'un asthme du nourrisson sévère non contrôlé, a retrouvé 32% de non-contrôle de cet asthme à 3 ans.

Notre population, homogène par son jeune âge (médiane d'inclusion de 12 mois), nous a permis de mettre en évidence une maladie sévère, précoce, avec une pression thérapeutique importante, ce qui n'est pas décrit dans les nombreuses grandes cohortes publiées, où les traitements ne sont pas précisés.

L'analyse bivariable des résultats a permis de mettre en évidence des facteurs prédictifs de persistance de cet asthme non contrôlé : l'exposition au tabac à l'inclusion est un facteur de non-contrôle à 2 ans, ainsi que le sexe féminin. Un taux d'IgE totales supérieures à 7 kU/L est un facteur de non-contrôle à 1 an, et un âge de première bronchiolite inférieur à 2 mois est facteur de persistance de non-contrôle à 3 ans.

Une étude de l'évolution de cette population serait intéressante à 7 et 10 ans, afin de savoir si les facteurs de non-contrôle à 3 ans sont les mêmes lorsque l'enfant grandit.

ANNEXES

Annexe 1- Normes selon l'âge des IgG

	Nouveau-né	1 mois	3 mois	6 mois	12 mois	36 mois
IgG (g/L)	6,1- 13	4,6- 8,6	2,9- 5,5	2,3- 4,4	3,3- 6,2	4,8- 8,9

Annexe 2- Normes des IgE: limites hautes pour l'âge

	0-6 sem	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois	24 mois	36 mois
IgE (kU/L)	4	7,2	12,8	17,4	22,8	40,3	56

BIBLIOGRAPHIE

1. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004 May;59(5):469–78.
2. Simpson CR, Sheikh A. Trends in the epidemiology of asthma in England: a national study of 333,294 patients. *J R Soc Med*. 2010 Mar;103(3):98–106.
3. Saglani S, Malmström K, Pelkonen AS, Malmberg LP, Lindahl H, Kajosaari M, et al. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Apr 1;171(7):722–7.
4. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J*. 2008 Oct;32(4):1096–110.
5. Nadif R, Siroux V, Oryszczyn M-P, Ravault C, Pison C, Pin I, et al. Heterogeneity of asthma according to blood inflammatory patterns. *Thorax*. 2009 May;64(5):374–80.
6. Gaillard EA, McNamara PS, Murray CS, Pavord ID, Shields MD. Blood eosinophils as a marker of likely corticosteroid response in children with preschool wheeze: time for an eosinophil guided clinical trial? *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2015 Sep;45(9):1384–95.
7. Hyvärinen MK, Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Piippo-Savolainen E, Korppi M. Eosinophil activity in infants hospitalized for wheezing and risk of persistent childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2010 Feb;21(1 Pt 1):96–103.
8. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, Li AM, Turner C, Kynaston JA, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax*. 2012 Mar;67(3):199–208.
9. Picinin IF de M, Camargos PAM, Marguet C. Cell profile of BAL fluid in children and adolescents with and without lung disease. *J Bras Pneumol*. 2010 Jun;36(3):372–85.
10. *Recommandations.pdf* [Internet]. [cited 2018 Jan 30]. Available from:

<http://www.sp2a.fr/pdf/2009/Recommandations.pdf>

11. Mellis C. Respiratory noises: how useful are they clinically? *Pediatr Clin North Am*. 2009 Feb;56(1):1–17, ix.
12. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Nov 15;172(10):1253–8.
13. Lowe LA, Simpson A, Woodcock A, Morris J, Murray CS, Custovic A, et al. Wheeze phenotypes and lung function in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb 1;171(3):231–7.
14. Savenije OE, Granell R, Caudri D, Koppelman GH, Smit HA, Wijga A, et al. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jun;127(6):1505–1512.e14.
15. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet Lond Engl*. 2003 Jan 4;361(9351):51–9.
16. Jartti T, Kuusipalo H, Vuorinen T, Söderlund-Venermo M, Allander T, Waris M, et al. Allergic sensitization is associated with rhinovirus-, but not other virus-, induced wheezing in children. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2010 Nov;21(7):1008–14.
17. Wu P, Hartert TV. Evidence for a causal relationship between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011 Sep;9(9):731–45.
18. Midulla F, Nicolai A, Ferrara M, Gentile F, Pierangeli A, Bonci E, et al. Recurrent wheezing 36 months after bronchiolitis is associated with rhinovirus infections and blood eosinophilia. *Acta Paediatr*. 2014 Oct 1;103(10):1094–9.
19. Marguet C, Lubrano M, Gueudin M, Roux PL, Deschildre A, Forget C, et al. In Very Young Infants Severity of Acute Bronchiolitis Depends On Carried Viruses. *PLOS ONE*. 2009 Feb 25;4(2):e4596.
20. 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 Jan 19;332(3):133–8.
21. Vermeulen EM, Koplin JJ, Dharmage SC, Gurrin LC, Peters RL, McWilliam V, et al. Food Allergy Is an Important Risk Factor for Childhood Asthma, Irrespective of Whether It Resolves. *J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]*. 2017 Nov 15 [cited 2018 Jan 30]; Available from:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213219817308577>

22. Bao Y, Chen Z, Liu E, Xiang L, Zhao D, Hong J. Risk Factors in Preschool Children for Predicting Asthma During the Preschool Age and the Early School Age: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017 Dec 1;17(12):85.
23. Gabet S, Just J, Couderc R, Seta N, Momas I. Allergic sensitisation in early childhood: Patterns and related factors in PARIS birth cohort. *Int J Hyg Environ Health.* 2016 Nov 1;219(8):792–800.
24. Garden FL, Simpson JM, Mellis CM, Marks GB. Change in the manifestations of asthma and asthma-related traits in childhood: a latent transition analysis. *Eur Respir J.* 2016 Feb 1;47(2):499–509.
25. Pescatore AM, Dogaru CM, Duembgen L, Silverman M, Gaillard EA, Spycher BD, et al. A simple asthma prediction tool for preschool children with wheeze or cough. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Jan 1;133(1):111–118.e13.
26. Mark LB van der, Wonderen KE van, Mohrs J, Aalderen WM van, Riet G ter, Bindels PJ. Predicting asthma in preschool children at high risk presenting in primary care: development of a clinical asthma prediction score. *Prim Care Respir J.* 2014 Feb 5;23(1):52–9.
27. Wandalsen GF, Solé D, Bacharier LB. Identification of infants and preschool children at risk for asthma: predictive scores and biomarkers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016 Apr 1;16(2):120–6.
28. Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Oct;162(4 Pt 1):1500–6.
29. Ducharme FM, Tse SM, Chauhan B. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze. *Lancet Lond Engl.* 2014 May 3;383(9928):1593–604.
30. Delacourt C, Benoist M-R, Waernessyckle S, Rufin P, Brouard J-J, De Blic J, et al. Relationship between Bronchial Responsiveness and Clinical Evolution in Infants Who Wheeze. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Oct 15;164(8):1382–6.
31. Dogru M, Bostanci I, Ozmen S, Ginis T, Duman H. Is there a need for repetition of skin test in childhood allergic diseases? Repetition of skin test and allergic diseases. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol.* 2014 Jun;63(2):227–33.
32. Sheikh S, Stephen T, Howell L, Eid N. Gastroesophageal reflux in infants with wheezing. *Pediatr Pulmonol.* 1999 Sep 1;28(3):181–6.

33. Herr M, Just J, Nikasinovic L, Foucault C, Le Marec A-M, Giordanella J-P, et al. Risk factors and characteristics of respiratory and allergic phenotypes in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Aug;130(2):389–396.e4.
34. Karakoc F, Remes ST, Martinez FD, Wright AL. The association between persistent eosinophilia and asthma in childhood is independent of atopic status. *Clin Exp Allergy*. 2002 Jan 1;32(1):51–6.
35. Just J, Nicoloyanis N, Chauvin M, Pribil C, Grimfeld A, Duru G. Lack of eosinophilia can predict remission in wheezy infants? *Clin Exp Allergy*. 2008 May 1;38(5):767–73.
36. Brand PLP, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, Garcia-Marcos L, Hedlin G, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J*. 2014 Apr;43(4):1172–7.
37. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics*. 2009 Mar;123(3):e519-525.
38. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-Term Inhaled Corticosteroids in Preschool Children at High Risk for Asthma. *N Engl J Med*. 2006 May 11;354(19):1985–97.
39. Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, Lemanske RF, Sorkness C, Szeffler SJ, et al. The Prevention of Early Asthma in Kids study: design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education network. *Control Clin Trials*. 2004 Jun 1;25(3):286–310.
40. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a Leukotriene Receptor Antagonist, for the Treatment of Persistent Asthma in Children Aged 2 to 5 Years. *Pediatrics*. 2001 Sep 1;108(3):e48–e48.
41. Brodlie M, Gupta A, Rodriguez-Martinez CE, Castro-Rodriguez JA, Ducharme FM, McKean MC. Leukotriene receptor antagonists as maintenance and intermittent therapy for episodic viral wheeze in children. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cited 2018 Jan 23]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com.gate2.inist.fr/doi/10.1002/14651858.CD008202.pub2/abstract>
42. Kang JY, Jo MR, Kang HH, Kim SK, Kim MS, Kim YH, et al. Long-term azithromycin ameliorates not only airway inflammation but also remodeling in a murine model of chronic asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2016 Feb 1;36:37–45.

43. Tong X, Guo T, Liu S, Peng S, Yan Z, Yang X, et al. Macrolide antibiotics for treatment of asthma in adults: A meta-analysis of 18 randomized controlled clinical studies. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015 Apr 1;31:99–108.
44. PriseEnChargeCriseAsthme.pdf [Internet]. [cited 2018 Jan 30]. Available from: <http://www.sp2a.fr/pdf/documents/PriseEnChargeCriseAsthme.pdf>
45. Swern AS, Tozzi CA, Knorr B, Bisgaard H. Predicting an asthma exacerbation in children 2 to 5 years of age. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008 Dec 1;101(6):626–30.
46. Mandhane PJ, Paredes PZ de S, Aung YN, Williamson J, Lee BE, Spier S, et al. Treatment of preschool children presenting to the emergency department with wheeze with azithromycin: A placebo-controlled randomized trial., Treatment of preschool children presenting to the emergency department with wheeze with azithromycin: A placebo-controlled randomized trial. *PloS One PLoS ONE.* 2017;12, 12(8, 8):e0182411–e0182411.
47. Stokholm J, Chawes BL, Vissing NH, Bjarnadóttir E, Pedersen TM, Vinding RK, et al. Azithromycin for episodes with asthma-like symptoms in young children aged 1–3 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2016 Jan 1;4(1):19–26.
48. Devulapalli CS, Carlsen KCL, Håland G, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, Mowinckel P, et al. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. *Thorax.* 2008 Jan 1;63(1):8–13.
49. Bisgaard H, Jensen SM, Bønnelykke K. Interaction between Asthma and Lung Function Growth in Early Life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Jun 1;185(11):1183–9.
50. Blic J de, Delacourt C, Bourgeois ML, Mahut B, Ostinelli J, Caswell C, et al. Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: A double-blind study. *J Allergy Clin Immunol.* 1996 Jul 1;98(1):14–20.
51. To T, Gershon A, Wang C, Dell S, Cicutto L. Persistence and Remission in Childhood Asthma: A Population-Based Asthma Birth Cohort Study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007 Dec 1;161(12):1197–204.
52. Hovland V, Riiser A, Mowinckel P, Carlsen K-H, Carlsen KCL. The significance of early recurrent wheeze for asthma outcomes in late childhood. *Eur Respir J.* 2013 Apr 1;41(4):838–45.
53. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Holgate ST, Arshad SH. Predicting

persistent disease among children who wheeze during early life. *Eur Respir J*. 2003 Nov;22(5):767–71.

54. Matricardi PM, Illi S, Grüber C, Keil T, Nickel R, Wahn U, et al. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Respir J*. 2008 Sep;32(3):585–92.

55. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy and Asthma and Allergy at Age 13. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jan 15;171(2):137–41.

56. Lemanske RF, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Sep 1;116(3):571–7.

57. Kusel MMH, Klerk NH de, Keadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 May 1;119(5):1105–10.

58. Kappelle L, Brand PLP. Severe episodic viral wheeze in preschool children: High risk of asthma at age 5–10 years. *Eur J Pediatr*. 2012 Jun 1;171(6):947–54.

59. Kusel MMH, Keadze T, Johnston SL, Holt PG, Sly PD. Febrile respiratory illnesses in infancy and atopy are risk factors for persistent asthma and wheeze. *Eur Respir J*. 2012 Apr 1;39(4):876–82.

60. Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax*. 2008 Nov 1;63(11):974–80.

61. Just J, Saint-Pierre P, Gouvis-Echraghi R, Boutin B, Panayotopoulos V, Chebahi N, et al. Wheeze phenotypes in young children have different courses during the preschool period. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013 Oct 1;111(4):256–261.e1.

62. Schultz A, Brand PLP. Episodic Viral Wheeze and Multiple Trigger Wheeze in preschool children: A useful distinction for clinicians? *Paediatr Respir Rev*. 2011 Sep 1;12(3):160–4.

63. Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Pappas TE, Lee W-M, et al. Evidence for a Causal Relationship between Allergic Sensitization and Rhinovirus

Wheezing in Early Life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Feb 1;185(3):281–5.

64. Chipps BE. Determinants of asthma and its clinical course. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2004 Oct;93(4):309-315; quiz 315-318, 380.

RESUME

Introduction : L'asthme du nourrisson, enjeu de santé publique face à sa grande fréquence et sa morbidité, a une définition clinique. Lorsque la maladie est sévère, et non contrôlée, malgré un traitement optimal, des examens complémentaires sont réalisés afin d'éliminer un diagnostic différentiel, et de guider l'attitude thérapeutique. Dans ce contexte, nous avons cherché à évaluer le niveau de contrôle de l'asthme à 3 ans chez des nourrissons présentant un asthme du nourrisson sévère, non contrôlé, admis en hôpital de jour pour bilan, et identifier les facteurs de non-contrôle de cet asthme à 3 ans de l'inclusion.

Patients et méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective unicentrique au sein du CHU de Rouen. Chaque patient était admis en hôpital de jour pédiatrique pour réalisation d'une fibroscopie bronchique dans le cadre d'un asthme du nourrisson sévère non contrôlé. Nous avons recueilli les résultats des bilans clinique, biologique et radiologique réalisés lors de l'hospitalisation de jour, puis les données du suivi ambulatoire à 1, 2 et 3 ans (t_{+1} , t_{+2} , t_{+3}), afin d'étudier l'évolution de cet asthme, et d'identifier des facteurs de non-contrôle de celui-ci.

Résultats : Nous avons inclus 135 patients, et 63 patients avaient toujours un suivi spécialisé dans notre centre à 3 ans. La médiane d'âge à l'inclusion était de 12 mois. 32% des patients suivis présentaient encore un asthme sévère non contrôlé à t_{+3} . Il existe une diminution significative des traitements de fond à t_{+3} ($p<0,001$). L'exposition au tabac ($p<0,001$) et le sexe féminin ($p=0,05$) ont été identifiés comme facteur de persistance d'asthme non contrôlé à 2 ans. Un taux d'IgE totales supérieures à 7 kU/L est un facteur de non-contrôle à 1 an, et un âge de première bronchiolite inférieur à 2 mois est facteur de non-contrôle à 3 ans.

Discussion : Notre étude est unique quant à sa population très jeune, présentant un asthme très sévère (80% d'enfants inclus avec antécédents d'hospitalisation, 8% en réanimation), et étudiant les facteurs de non-contrôle à 3 ans. Notre approche par la thérapeutique est également originale, permettant d'étudier l'évolution de la « pression thérapeutique » dans les premières années de cette maladie fréquente dont la physiopathologie reste encore peu connue.

Conclusion : Nous avons montré des facteurs de persistance de non-contrôle d'asthme du nourrisson sévère : tabagisme passif, sexe féminin, première bronchiolite à un très jeune âge et IgE totales augmentées.

Mots clés : asthme du nourrisson – facteurs de non-contrôle- tabac- atopie