

Phénotypes de l'asthme : quel impact sur la pratique

R.Boussoffara

Introduction

- l'asthme est une maladie multifactorielle caractérisée par :
 - La variabilité dans le temps,
 - la chronicité,
 - la faiblesse des arguments diagnostiques
- l'hétérogénéité de la présentation clinique
 - ➔ Réel besoin d'aide supplémentaires
 - diagnostiques et pronostiques,
 - potentiellement pour l'aide à la prise en charge et l'ajustement thérapeutique

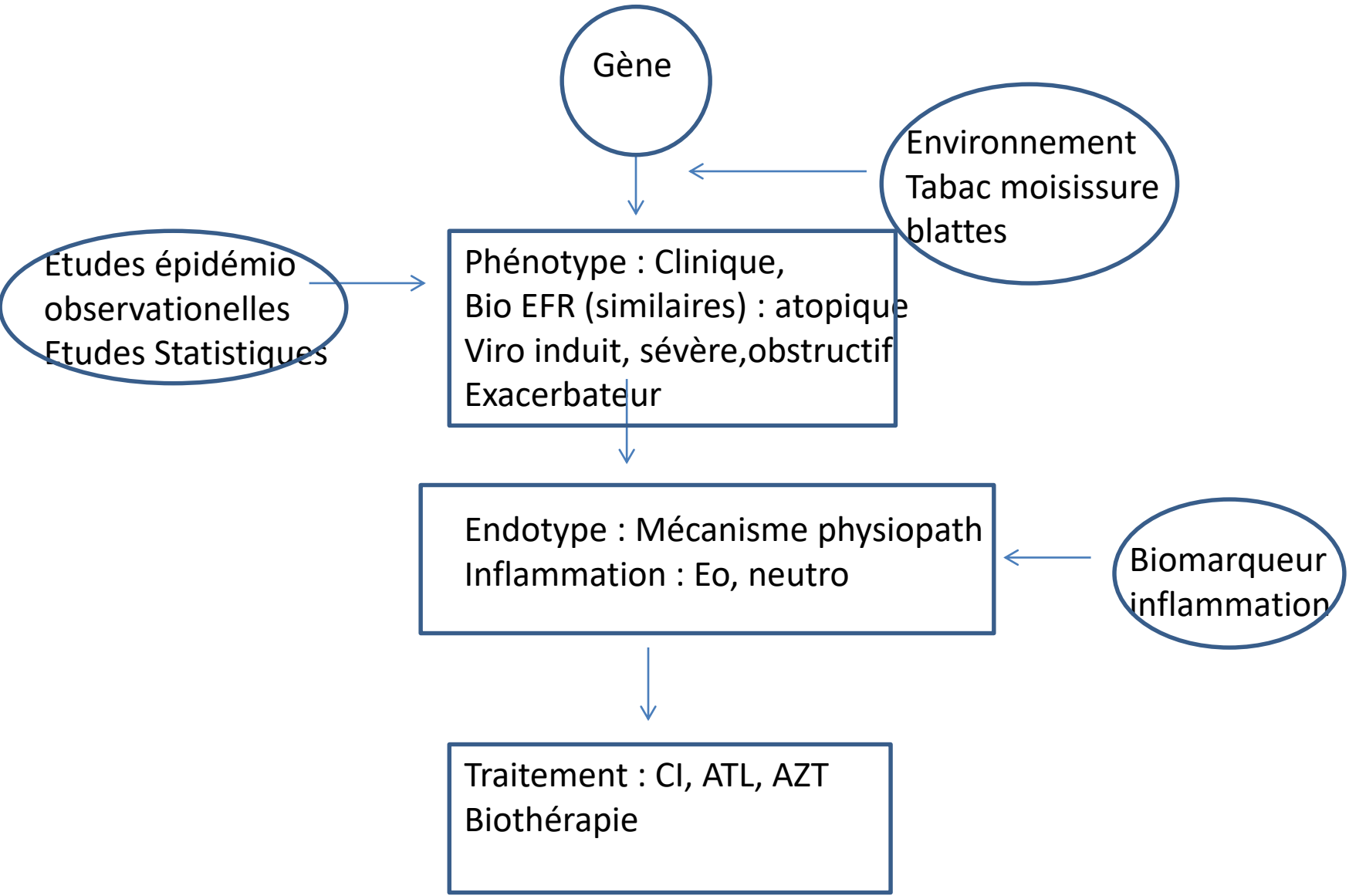
Introduction

- Une identification des phénotypes de l'asthme du nourrisson et du jeune enfant est-elle possible ? Si oui, quel est son intérêt en pratique?
- Peut on répondre aux questionnement des parents sur le Dg précis, le Pc ??
- Le médecin peut il aboutir à ses objectifs :
 - contrôle de la maladie,
 - Prévenir les exacerbations
 - éviter l'obstruction bronchique



Peut on aspirer à une prise en charge personnalisée ?

Asthme de l'enfant



A chaque patient son asthme, son TTT, son Pc ??

Phénotypes : Etudes épidémiologiques

Etude de Tucson : 1246 NN

Les 4 types de *wheezing* dans l'étude de Tucson [1].

	Wheezing	Disparition	%
Phénotypes	vers 6 ans		
Non siffleurs	Aucun		51
Siffleurs précoces transitoires*	<3 ans	oui	20
Siffleurs persistants **	<3 ans	non	14
Siffleurs à début tardif***	3-6 ans	non	5

les deux principaux facteurs de risque de persistance du *wheezing* :

- l'existence d'une atopie
- le début tardif du *wheezing*

Martinez FD et al Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med 1995;332(3):133-8.

Phénotypes : Etudes épidémiologiques

- **L'étude italienne SIDRIA (Italian studies on respiratory disorders in childhood and the Environment)**, basée sur des questionnaires adressés aux familles de 16 333 enfants d'âge scolaire (6-7 ans) :
 - Non siffleurs (83 %), + importants que Etude de Tucson
 - Siffleurs précoces transitoires (7 %)
 - Siffleurs persistants (4 %),
 - Siffleurs à début tardif (6 %).

les facteurs de risque de persistance de l'asthme étaient identiques

Rusconi F. SIDRIA Collaborative Group. Am J Respir Crit Care Med 1999;160(5 Pt1):1617-22.

Phénotypes : Etudes épidémiologiques

- **L'étude prospective AVON longitudinal study of parents and children (ALSPAC)** était basée sur la déclarations des mères sur les sifflements respiratoires de leurs enfants (au nombre de 6 265) de la naissance jusqu'à 6 mois, puis de 30 mois jusqu'à 42 mois
- 70 % des enfants qui sifflaient entre 0 et 6 mois ne sifflaient plus 3 ans plus tard.
- Fait important, cette étude ajoutait deux nouveaux phénotypes à ceux des études précédentes avec **6 catégories** :
 - nourrissons n'ayant jamais eu de *wheezing* ou rarement (59 %)
 - nourrissons ayant présenté un *wheezing* précoce mais transitoire(16 %)
 - *wheezing* précoce et persistant (9 %)
 - *wheezing* à début intermédiaire, commun de 6 à 18 mois, diminuant de fréquence ensuite (3 %)
 - *wheezing* à début tardif (2 %)
 - *wheezing* persistant (4 %)

Phénotypes : Etudes épidémiologiques

- **une étude longitudinale néerlandaise portant sur 2 810 enfants – l'étude PIAMA** (Prevention and incidence of asthma and mite allergy) a identifié 6 phénotypes.
 - pourcentage de nourrissons n'ayant jamais sifflé (75 %)
 - les pourcentages de siffleurs précoces transitoires (17 %),
 - tardifs (2 %)
 - persistants (7 %)

Phénotypes : Etudes épidémiologiques

- Chez les enfants d'âge préscolaire, deux autres « phénotypes » ont été **ajoutées par Brandt et coll.** à la liste déjà indiquée:
 - i) le *wheezing* épisodique induit par les virus ;
 - ii) le *wheezing* induit par des facteurs multiples (infections virales, allergènes, tabagisme passif) avec réduction de la fonction respiratoire.

Phénotypes : Etudes épidémiologiques

- les facteurs de risque de persistance de l'asthme
 - les antécédents familiaux d'asthme (en particulier maternel)
 - les antécédents personnels d'atopie (eczéma, allergie alimentaire)
- Le *wheezing* transitoire était associé au
 - tabagisme maternel pendant la grossesse
 - la présence de frères et/ou soeurs plus âgés.

Phénotype par les clusters

- Des analyses statistiques sans hypothèse a priori ou encore appelées, analyses non supervisées en cluster, ont permis de décrire de nouveaux phénotypes de l'asthme du nourrisson et de l'enfant.

Phénotype par les clusters

chez 551 nourrissons présentant un asthme actif, trois phénotypes :

(cluster 1) un groupe de **siffleurs viro-induit** ayant un asthme léger contrôlé sous faibles doses de corticoïdes inhalés

(cluster 2) un groupe de siffleurs récurrents sévères « **non atopiques** » avec maladie souvent non contrôlée malgré de fortes doses de corticoïdes inhalées, plus fréquemment retrouvé chez la fille

(cluster 3) un groupe de siffleurs récurrents de causes multiples avec de nombreuses caractéristiques liées à un terrain **atopique**, eczéma (dans 75 % des cas), Phadiatop nourrisson1 positif (dans 90%des cas) et intermédiaire en termes de sévérité, plus fréquent chez le garçon

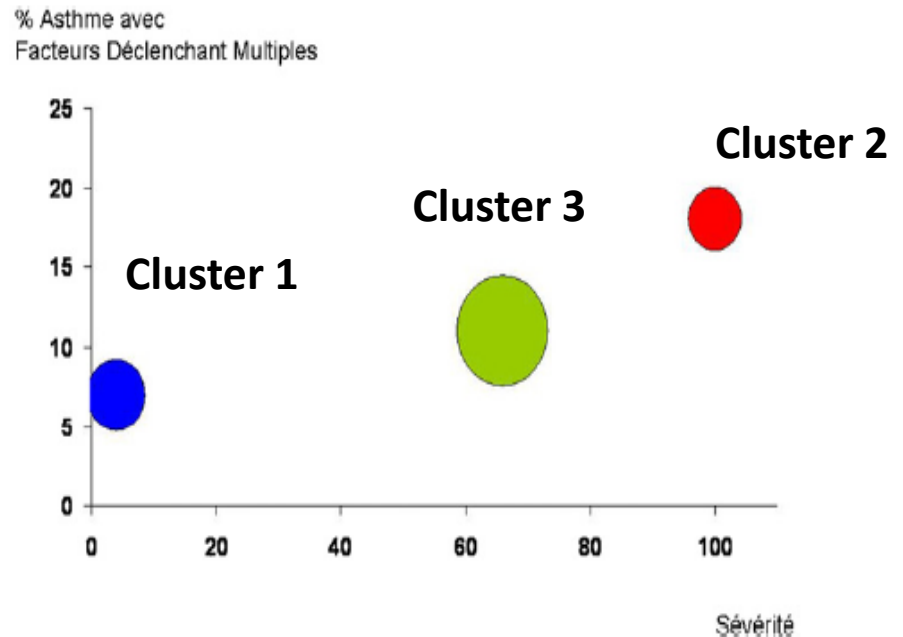


Fig. 1. Trois phénotypes d'asthme du nourrisson en fonction de la sévérité, l'atopie et les facteurs déclenchant [10] (MTW : facteur déclenchant multiples de l'asthme ; Severity : sévérité de l'asthme en accord avec le GINA).

Phénotype par les clusters

Cluster 1 : Viro induit un asthme léger contrôlé sous faibles doses de corticoïdes inhalés

Le - sévère



Faibles doses de corticoïdes

Cluster 2 : Non atopique facteurs de déclenchement infectieux (c'est-à-dire une plus grande fréquentation de crèche collective)

Le plus sévère



l'inflammation viro-induite comme les anti-leucotriènes AZT ?.

Cluster 3 : Atopique conditions socioéconomique péjorative (Sur population, présence de moisissures et de cafards au domicile)

Sévérité intermédiaire



une corticothérapie inhalée

Phénotype par les clusters

chez des enfants âgés de six à 12 ans :

- un phénotype d'asthme léger peu inflammatoire,
- un phénotype attendu d'asthme sévère multi-allergique et exacerbateur avec des sensibilisations allergéniques multiples à des allergènes inhalés, mais aussi alimentaires et une inflammation à éosinophile
- un asthme sévère avec plus de remodelage (VEMS plus bas) plutôt intrinsèque avec une inflammation neutrophilique

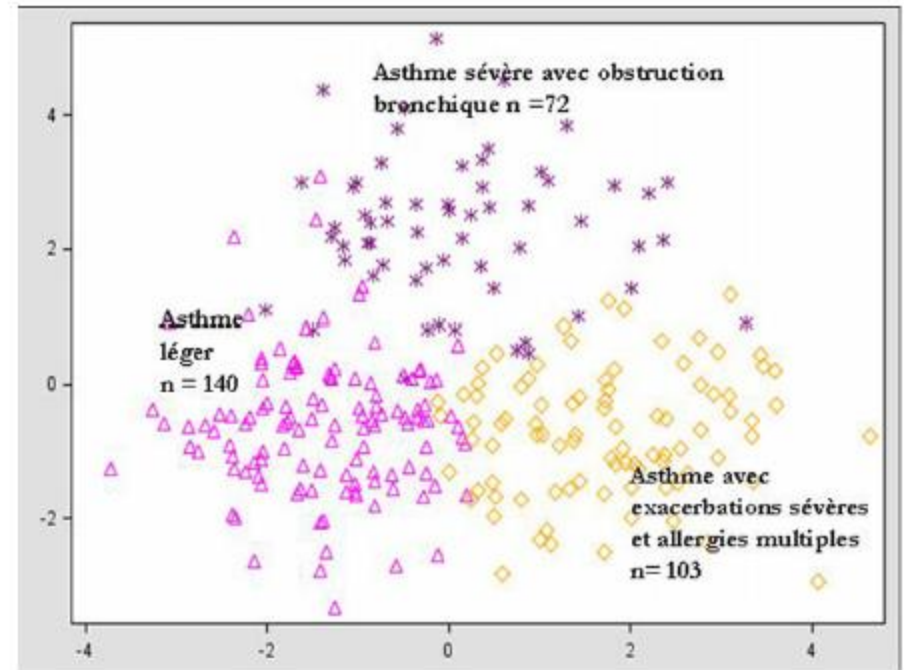


Fig. 2. Trois Phénotypes de l'asthme de l'enfant selon la sévérité (exacerbateur ou obstructif) et le statut allergique [24] : asthme léger, asthme avec exacerbations sévères et allergies multiples, asthme sévère avec obstruction bronchique.

Phénotype d'asthme persistant

Score prédictif d'asthme (API)

- Développé en 2000 par Castro-Rodriguez
- Sur la cohorte de Tucson de 1246 NN
- Etude qui a analysé les NRS qui ont sifflé avant 3 ans afin d'identifier les facteurs de risque de récurrence à 6 ans

API modifié

Index prédictif positif =
1 critère majeur ou 2 critères mineurs

Index de prédiction de l'asthme (IPA) modifié [2] et initial [28].

IPA modifié

Critères majeurs

Antécédents familiaux d'asthme

DA diagnostiquée par un médecin

Sensibilisation IgE-dépendante à au moins 1 pneumallergène

Critères mineurs

Sensibilisation IgE-dépendante au lait, œuf, arachide

*Wheezing** non lié aux infections ORL virales

Éosinophilie sanguine $\geq 4\%$ **

IPA ancien

Critères majeurs

Antécédents familiaux d'asthme

DA diagnostiquée par un médecin

Critères mineurs

Rhinite allergique (diagnostic médical)

*Wheezing** non lié aux infections ORL virales

Éosinophilie sanguine $\geq 4\%$ **

Cowan K, Cuilbert TW. Pediatric asthma phenotypes. Curr Opin Pediatr 2012;24(3):344-51.

Factors predicting the persistence of asthma insights
from the Tucson children's respiratory study

- API strict d'asthme positif ont un odd ratio à 3 à 13 ans
- 76 % des enfants ayant un score positif souffrent d'asthme actif à au moins un sondage à l'âge scolaire
 - 60% sont sensibilisés à au moins un trophallergène
 - 57 % sont sensibilisés à au moins un aéroallergène
- 95 % des enfants ayant un score négatif n'ont jamais eu d'asthme actif entre 6 et 13 ans
- API à 10 ans (VPP 30%, VPN 88%)

Predicting persistence of asthma in preschool wheezers: crystal balls or muddy waters?

Table 3

Performance characteristics of various asthma predictive models in the derivation cohorts (preliminary validation).

	Number of children surveyed	Age at validation, years	Asthma prevalence%	Index / score characteristics	Positive index %	Sens %	Spec %	PPV %	NPV %	False Positive Rate %	False Negative Rate %	LR+	LR–
Asthma Predictive Index ²⁵	1246	6	11.0	Loose API	23.4	57	81	26	94	19	43	3.0	0.5
				Stringent API	6.3	28	96	48	92	4	73	7.4	0.8
		8	13.7	Loose API	23.1	51	81	29	91	19	49	2.7	0.6
				Stringent API	4.9	16	97	44	88	3	84	4.9	0.9
		11	15.8	Loose API	23.6	40	80	27	88	20	60	2.0	0.8
				Stringent API	5.7	15	96	42	86	4	85	3.9	0.9
		13	17.5	Loose API	23.0	39	82	32	87	18	61	2.2	0.7
				Stringent API	5.0	15	97	52	84	3	85	4.9	0.9
Isle of Wight score ²⁷	1456	10	17.8	Score ≥ 3	29.8	53	85	68	74	15	47	3.4	0.6
				Score = 4	4.7	10	99	83	64	1	90	7.9	0.9
ECA severity score ²⁸	449	10	21.6	Score > 5	20.0	52	88	54	87	12	48	4.3	0.6
PIAMA risk score ²⁹	2171	7–8	11.1	Score ≥ 10	74	93	28	14	97	72	7	1.5	0.1
				Score $\geq 20^*$	28	60	76	23	94	24	40	3.8	0.4
				Score ≥ 30	5	19	97	42	91	3	81	6.3	0.8

* Best cut-off according to sum sensitivity + specificity.

Sens, sensitivity; Spec, specificity, PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LR+, positive likelihood ratio; LR–, negative likelihood ratio; API, asthma predictive index; ECA, Environmental and Childhood Asthma (study); PIAMA, Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (study).

Conclusions de cette revue

- Analyse sur des arguments cliniques et biologique, non invasifs !!
- Asthme est plus complexe et les facteurs de risque doivent inclure : obésité, environnement, les gènes et l'origine ethnique, les infections pulmonaires, la réponse immunitaire aux infections virales
- Il faut inclure des critères comme l'inflammation et la fonction respiratoire

Phénotype d'asthme sévère

- un asthme persistant sévère, difficile à traiter et moins sensible à l'action des corticoïdes inhalés
- Il faut éliminer des causes évidentes de non contrôle :
 - la mauvaise observance
 - un environnement défavorable
 - l'exposition aux allergènes et aux irritants
 - les problèmes psychologiques
 - la non-prise en charge de comorbidités aggravantes (l'obésité, la rhinite allergique ou le reflux gastro-oesophagien)
 - Eliminer un autre Dg

Chung KF. Lancet Respir Med 2013;1:592.

Taylor DR. Eur Respir J 2008;32:545–54.

Phénotype d'asthme sévère

- L'asthme sévère : plus fréquent chez le garçon que chez la fille
- se singularise par :
 - i) des exacerbations fréquentes,
 - ii) une ou des allergies IgE-dépendantes,
 - iii) un syndrome obstructif plus important, et/ou d'une hyperréactivité bronchique (HRB)
 - iv) une augmentation du NO exhalé (NOe) en dépit d'un traitement par les corticoïdes inhalés à doses fortes

Phénotype d'asthme sévère

- Les enfants atteints d'asthmes sévères (ou susceptibles d'en développer un) peuvent être repérés très tôt, avant l'âge de 2 ans, car ils ont souvent présenté
 - une dermatite atopique,
 - ont des prick tests cutanés d'allergie
 - et/ou des dosages d'IgE spécifiques (IgEs) positifs.
 - éosinophilie sanguine supérieure à 4 %.
- La précocité du début et l'existence d'une polysensibilisation vis-à-vis des allergènes usuels n'est pas rare, (en particulier aux blattes et/ou aux moisissures comme *Alternaria*)

Phénotype d'asthme sévère

- dans la cohorte MAAS (Manchester Asthma and Allergy Study), un phénotype d'asthme persistant dans l'enfance avec une fonction respiratoire anormale est associé à une multi-sensibilisation allergénique.

Belgrave DC,. Am J Respir Crit Care Med 2014;189:1101–9.

- Dans la cohorte PARIS (Pollution Asthma Risk Infant study) la multi-sensibilisation allergénique prédispose à un phénotype de multi-morbidité allergique : phénotype d'asthme sévère
- Ces asthmes, non contrôlés sous de fortes doses fortes de corticoïdes inhalés et avec mauvaise fonction respiratoire sont rares et sévères et persisterait probablement à l'âge adulte

Gabet S, Int J Hyg Environ Health 2016;219:792–800.

Phénotype d'asthme

- Dans une des cohortes de Trousseau Asthma Program (TAP), un phénotype d'asthme avec une sensibilisation unique aux acariens a été décrit comme de pronostic plutôt favorable (asthme persistant léger)

Just J,. J Pediatr 2014;164:815–20.

Une définition pédiatrique de l'asthme sévère

Hedlin, groupe PSACI, Eur Resp J 2011

1. Pression thérapeutique

- fortes doses de CSI (eq BUD \geq 800 μ g/j)
- traitement associé : β 2LA, ALT, (théophylline)

2. + autre critère :

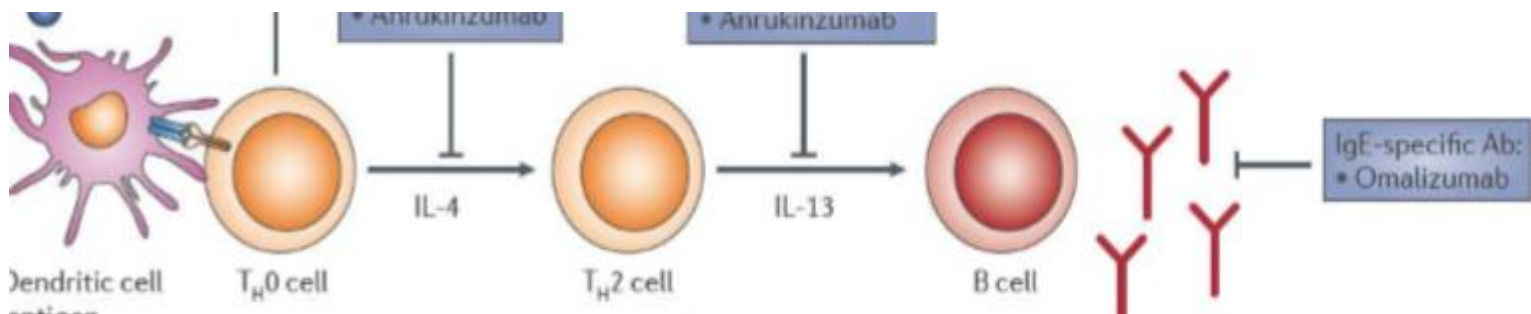
- **symptômes chroniques** (\geq 3/s et \geq 3 m) + **impact Q de vie**
- **exacerbations ds l'année, qq soit les symptômes intercritiques:**
 - \geq 2 *traitements / corticothérapie générale*
 - \geq 2 *hospitalisations + Traitement IV*
 - *antécédent d'asthme aigu grave + USI*
- **obstruction bronchique persistante**, au décours d'un test aux corticoïdes (z score VEMS < -1.96)
- **traitement de fond par corticoïdes généraux**

Définition valable à tout âge – diagnostics différentiels exclus

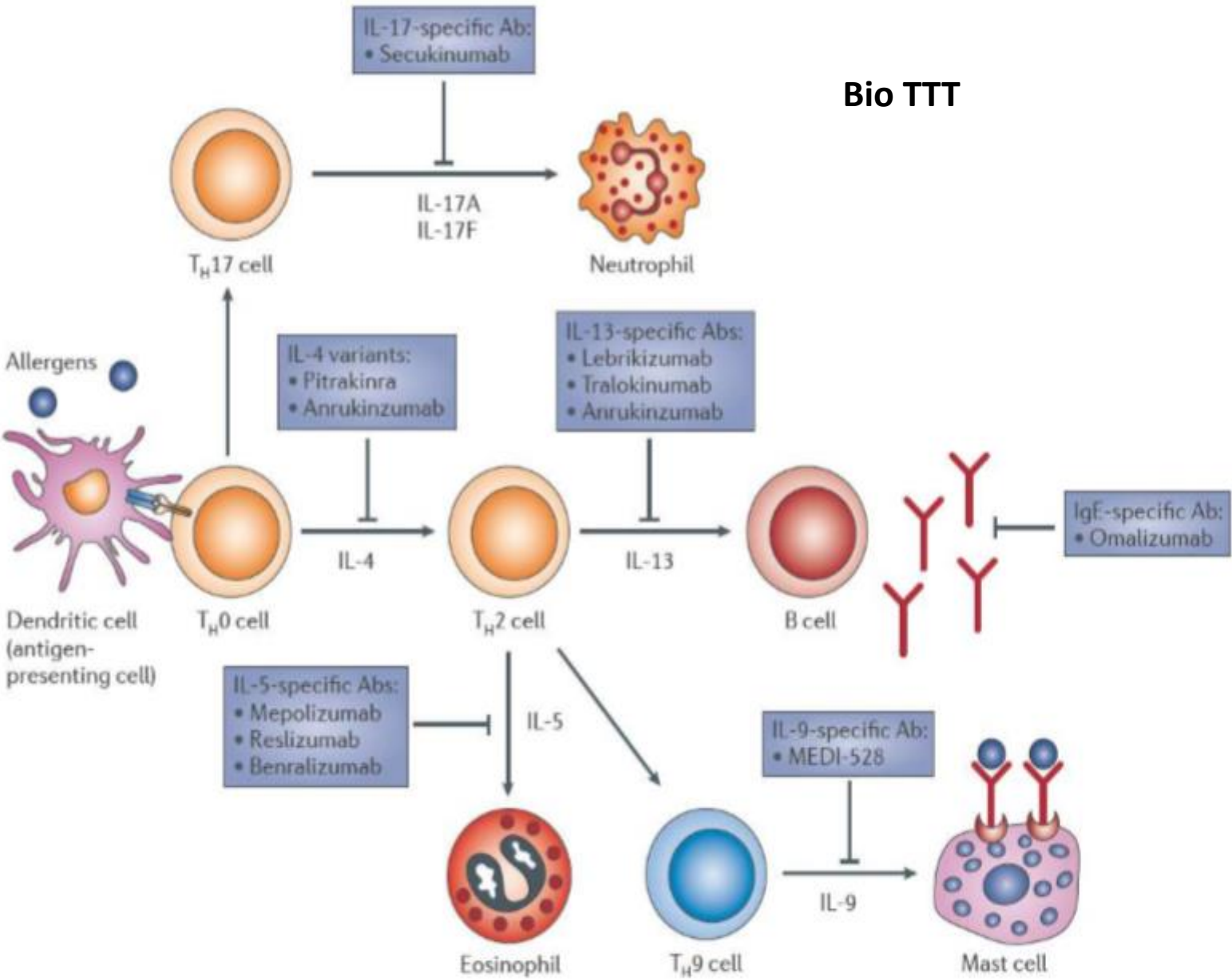
(définition proche de celle de l'ERS/ATS, Chung, Eur Resp J 2014)

Phénotype sévère : TTT approprié

Un premier traitement dirigé contre une cible moléculaire : l'omalizumab, anticorps humanisé anti-IgE, a permis de contrôler certains enfants présentant un asthme IgE médié sensibilisé à un allergène per annuel et non contrôlé malgré de fortes doses de corticoïdes inhalées



Bio TTT



Phénotype exacerbateur

- Ayres et coll. ont décrit l'*asthme instable* sous le nom de *brittle asthma*,
- une forme d'asthme sévère où les patients présentent de grandes variations du débit expiratoire de pointe (DEP) en dépit de fortes doses de corticoïdes inhalés.
- Il en existe deux types selon la soudaineté d'apparition des symptômes :
 - le *type 1* où les variations du DEP ($> 40\%$) surviennent sur une longue durée (150 jours) pendant plus de la moitié du temps (> 75 jours) malgré 1500 μg de bécloéthasone ou équivalent

Ayres JG, Miles JF, Barnes PJ. Brittle asthma. Thorax 1998;53:315-21.

Phénotype exacerbateur


- le *type 2* (crises d'asthme soudaines, en moins de 3 heures, sans facteur déclenchant évident) survient chez des patients dont l'asthme était jusque-là bien contrôlé avec une EFR normale ou subnormale
- C'est à ce second type de *brittle asthma* que correspond le phénotype décrit (repris) en 2008 par Carroll et coll. où
- Les enfants ont les caractéristiques de l'asthme léger, exception faite d'épisodes d'asthme aigu grave pouvant nécessiter une intubation.
- Dans cette étude portant sur 298 enfants admis dans une unité de soins intensifs 164 (55 %) avaient été classés comme porteurs d'un asthme léger et 13 d'entre eux furent intubés (soit 18 des asthmes légers).

Phénotype exacerbateur

- Ces exacerbations à répétition pourraient être associées à une réponse inflammatoire inappropriée aux virus, principaux facteurs déclenchant des exacerbations chez l'enfant, notamment les Rhinovirus.

Le phénotype d'asthme chez l'obèse

L'asthme chez les obèses

- présentent plus de symptômes quotidiens d'asthme, d'absentéisme et d'utilisation de bronchodilatateurs de secours  D'asthme non contrôlé par les CI
- La Fonction respiratoire :
 - volumes pulmonaires diminués,
 - les modifications dans l'élasticité de la paroi thoracique entraîne une diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF)
- l'inflammation n'est pas éosinophilique.
- Ce phénotype peut être contrôlé par la perte de poids qui améliore la fonction pulmonaire, la sévérité des symptômes et réduit le nombre d'hospitalisations

Phénotype d'asthme sévère

- Dans le contexte d'asthme sévère, avoir recours aux bio marqueurs pourrait être d'un apport phénotypique et physiopathologique utile
- L'asthme sévère étant le + SV allergique, les marqueurs de l'inflammation trouvent toute leur place pour atteindre certains objectifs
 - Aboutir au contrôle
 - Eviter les exacerbations
 - Eviter au long terme l'obstruction fixée

l'évaluation non invasive de l'inflammation bronchique

- Des marqueurs ont ainsi été développés et validés (15 ans) : Apport en pratique clinique et pour le monitoring des traitements :
 - L'éosinophilie sanguine
 - Éosinophilie de l'expectoration induite
 - Fraction exhalée de l'oxyde nitrique (FeNO)
 - Autres molécules liées aux éosinophiles
 - *Protéine cationique des éosinophiles : ECP*
 - *Périostine*

l'évaluation non invasive de l'inflammation bronchique

- **L'éosinophilie sanguine (NFS)** : Evaluation indirecte de l'inflammation bronchique (peu onéreuse et accessible en routine)
- Bien corrélée à l'éosinophilie pulmonaire chez l'adulte (seuils et performances variables en fonction de la population concernée et de l'objectif clinique) :
 - asthme plus ou moins sévère
 - détection de l'asthme hyper-éosinophilique,
 - prédiction ou évaluation de la réponse au traitement

Ortega HJ. Allergy Clin Immunol 2015;136:825.

Fowler SJ. J Allergy Clin Immunol 2015;135:822–4.

l'évaluation non invasive de l'inflammation bronchique

L'éosinophilie sanguine est corrélée chez l'adulte au contrôle de l'asthme:

- Dans une cohorte de 2392 patients asthmatiques, une éosinophilie sanguine d'au moins 400/mm³ était associée à un risque plus élevé d'exacerbation et de recours aux bronchodilatateurs de secours dans l'année

Zeiger RS. J Allergy Clin Immunol Pract 2014;2:741–50.

- Les auteurs ont retrouvé des résultats similaires chez l'enfant

Zeiger RS. J Allergy Clin Immunol Pract 2015;3:283–7.

- Des résultats concordants : Dans une large cohorte de patients au Royaume-Unis (130 248 patients adolescents et adultes) :
 - 20 929 (16 %) avaient une éosinophilie sanguine supérieure à 400/mm³.
 - Durant l'année de suivi, ces patients avaient de façon significative plus d'exacerbations sévères et une chance plus faible d'obtention du contrôle des symptômes (OR 0,74 ; intervalle de confiance 0,72–0,77).

Price DB. Lancet Respir Med 2015;3:849–58.

l'évaluation non invasive de l'inflammation bronchique

- l'éosinophilie sanguine chez l'enfant n'est pas toujours corrélée à l'intensité de l'activité inflammatoire bronchique et au contrôle de l'asthme
- Dans une cohorte européenne de 88 enfants présentant un asthme persistant sévère non contrôlé, 84 % des enfants ayant une éosinophilie sanguine inférieure à $100/\text{mm}^3$ avaient une éosinophilie pulmonaire (déterminée par lavage broncho-alvéolaire ou biopsie bronchique) significative, alors que tous avaient un asthme non contrôlé



Ullmann N, Allergy 2013;68:402–6.

l'éosinophilie sanguine ne serait donc pas un biomarqueur suffisant de l'activité inflammatoire bronchique

Quelle signification d'une hyperéosinophilie sanguine chez l'enfant

	Éosinophilie \leq 500 <i>n</i> = 46	Éosinophilie > 500 <i>n</i> = 51	Valeur de <i>p</i>	Analyse multivariée ajustée sur le sexe Odds-ratio [95 % IC], valeur de <i>p</i>
<i>Sexe féminin, n (%)</i>	28 (60,9)	16 (31,4)	0,004	NA
<i>Âge, moyenne \pm écart-type</i>	6,7 \pm 2,2	7,9 \pm 3,0	0,03	1,18 [1,01 ; 1,39], <i>p</i> = 0,04
<i>IMC</i>	16,2 \pm 2,2	17,1 \pm 2,9	0,06	1,15 [0,96 ; 1,37], <i>p</i> = 0,13
<i>ZSCORE IMC, médiane [IQR]</i>	0,27 [-0,56 ; 1,28]	0,39 [-0,65 ; 1,39]	0,49	1,10 [0,80 ; 1,51], <i>p</i> = 0,56
<i>IgE total (Kui/L), médiane [IQR]</i>	30 [14 ; 79]	331 [125 ; 1011]	<0,001	3,67 [2,11 ; 6,38], <i>p</i> < 0,001
<i>VEMS (%), médiane [IQR]</i>	100 [91 ; 109]	100 [86 ; 111]	0,81	0,54 [0,03 ; 9,29], <i>p</i> = 0,67
<i>DEM 25/75 (%), médiane [IQR]</i>	102,5 [81 ; 122]	90,5 [66 ; 124]	0,33	0,55 [0,17 ; 1,83], <i>p</i> = 0,33
<i>Allergique, n (%)</i>	16 (35)	39 (76)	<0,001	5,46 [2,19 ; 13,58], <i>p</i> < 0,001
<i>Asthme, n (%)</i>			0,15	
Intermittent	26 (56,5)	31 (60,8)		Référence
Persistant léger	17 (37,0)	11 (21,6)		0,52 [0,20 ; 1,39], <i>p</i> = 0,19
Persistant modéré	3 (6,5)	6 (11,8)		1,51 [0,32 ; 7,26], <i>p</i> = 0,60
Persistant sévère	0 (0)	3 (5,9)		NA
<i>Eczéma, n (%)</i>	1 (2,2)	7 (13,7)	0,06	5,10 [0,58 ; 44,93], <i>p</i> = 0,14

NA : non applicable ; en italique : valeurs significatives en terme statistique.

l'évaluation non invasive de l'inflammation bronchique

Éosinophilie de l'expectoration induite :

- L'intérêt de l'analyse des crachats recueillis par expectoration induite a montré son intérêt chez l'adulte, avec une technique de recueil validée

Djukanović R, Eur Respir J Suppl 2002;37:1s–2s.

- Un pourcentage d'éosinophiles dans l'expectoration supérieur à 2 % semble bien corrélé à l'inflammation bronchique.

Reddel HK, Am J Respir Crit Care Med 2009;180:59–99.

- Un taux anormal est retrouvé dans 66 à 100 % des cas dans des cohortes de patients adultes asthmatiques.

Gibson PG, Thorax 2002;57:178–82.

l'évaluation non invasive de l'inflammation bronchique

- Quelques pb chez l'enfant

- la réalisation d'une expectoration induite n'est pas possible chez l'enfant avant l'âge de 8 ans

Djukanović R, Eur Respir J Suppl 2002;37:1s–2s.

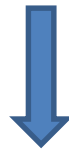
- Risque de bronchospasme lié à l'induction de l'expectoration s'agissait d'enfants ayant un asthme plus sévère

- l'étude de Fleming et al. n'ont retrouvé aucune corrélation entre la sévérité, le contrôle de l'asthme, la pression thérapeutique, la comorbidité atopique et le taux d'éosinophiles dans l'expectoration induite

Fleming L, Thorax2012;67:675–81.

l'évaluation non invasive de l'inflammation bronchique

- **La FeNO** est un marqueur corrélé à l'inflammation à éosinophiles des voies aériennes de l'asthme allergique
- Son taux diminue sous l'action des corticoïdes inhalés
- Son augmentation est associée à la perte de contrôle des symptômes à l'arrêt du traitement de fond
- Des taux plus élevés sont retrouvés chez les patients adultes et enfants ayant un asthme sévère non contrôlé sous traitement par rapport aux patients ayant un asthme plus léger, contrôlé sous traitement



la mesure du FeNO : Bon marqueur du monitoring non invasif de l'inflammation bronchique

l'évaluation non invasive de l'inflammation bronchique

- La FeNO serait plus élevée chez les nourrissons ayant un asthme non contrôlé sous traitement versus un groupe témoin d'enfants ayant un asthme contrôlé .

Ghdifan S, *Pediatr AllergyImmunol* 2010;21:1015–20.

- dans une cohorte du Trousseau Asthma Program(TAP) : les valeurs deFeNO chez les nourrissons asthmatiques sont fortement influencées par le contrôle et la sévérité de la maladie, puis par l'atopie

Gouvis-Echraghi R.J *Allergy ClinImmunol* 2012;130:1005–6.

- Chez les enfants plus grands, une FeNO plus élevée était retrouvée de façon persistante en cas de non contrôle des symptômes après traitement maximal dans une cohorte de 46 enfants ayant un asthme persistant sévère, majoritairement atopiques (89 %)

Agache I. *J Investig Allergol Clin Immunol*2012;22:419–26.

l'évaluation non invasive de l'inflammation bronchique

- Au total la mesure de la FeNO et de l'éosinophilie au cours de la prise en charge seraient complémentaires

Pavord IDJ Allergy Clin Immunol 2013;132:828–9,

- les patients ayant des niveaux élevés de ces deux paramètres : un asthme plus sévère, plus difficile à contrôler

Schleich FN,. Eur Respir J 2014;44:97–108.

- Chez l'enfant également

Konradsen JR. Pediatr Allergy Immunol 2015;26:772–9.

l'évaluation non invasive de l'inflammation bronchique

Protéine cationique des éosinophiles :

- Plusieurs études anciennes ont corrélé les taux sériques d'ECP avec le degré d'inflammation à éosinophiles, aussi l'ECP pourrait être un biomarqueur indirect de l'activité des éosinophiles.

Oddera S, Allergy1996;51:100–7.

- Ainsi, Prehn et al. ont montré, chez l'enfant, que les taux sériques d'ECP étaient plus élevés chez les asthmatiques et étaient corrélés à l'intensité de la symptomatologie clinique, à la multiplicité de la sensibilisation allergénique, et qu'ils étaient le reflet de l'éosinophilie sanguine.

Prehn A, Pediatr Allergy Immunol1998;9:197–203.

l'évaluation non invasive de l'inflammation bronchique

- **Périostine** : protéine de la matrice extracellulaire induite par l'IL-4 et l'IL-13 dans les cellules de l'épithélium respiratoire et les fibroblastes, a un rôle dans la formation de la fibrose épithéliale et l'infiltration tissulaire par les éosinophiles . Izuhara K,. Allergy Asthma Immunol Res 2016;8:491–8.
- Le dosage de la périostine sérique a été proposé comme bio-marqueur de l'asthme allergique en rapport avec l'intensité de l'inflammation Th2 .
- Des taux élevés de périostine sérique sont corrélés avec l'éosinophilie pulmonaire et des paramètres moins bons de la fonction respiratoire et sont prédictifs de la réponse aux corticoïdes inhalés, mais également à l'omalizumab ou au lébrikizumab (anticorps anti-IL-13).

Jia G, J Allergy Clin Immunol 2012;130:647–54.

l'évaluation non invasive de l'inflammation bronchique

- Un déclin accéléré de la fonction respiratoire est constaté pour des taux élevés de périostine sérique.
- La périostine est facilement mesurable dans la circulation sanguine, mais son manque de spécificité du fait de sa production possible par d'autres tissus que le poumon et de l'influence de paramètres environnementaux en limite les applications

l'évaluation non invasive de l'inflammation bronchique

- Ces performances prédictives chez le jeune enfant sont plus nuancées ; par exemple, Konradsenet al. n'ont retrouvé aucune différence entre les taux sériques de périostine et la sévérité de l'asthme, ni entre les taux sériques de périostine et les autres marqueurs de l'inflammation locale (FeNO) ou systémique (IgE totales, éosinophilie sanguine)

l'évaluation non invasive de l'inflammation bronchique

- Les patients ayant une FeNO augmentée et un taux de périostine élevé auraient un risque de déclin accéléré de leur fonction respiratoire et d'exacerbations plus fréquentes, et ce malgré l'utilisation d'un traitement de fond par corticoïdes inhalés à fortes doses.

Conséquences pratiques

DV un NRS ou jeune enfant siffleur

- Les 2 questions que se posent parents et médecin :
 - Est-ce de l'asthme : Réversibilité, pas de signes d'inquiétude (clinique, Rx)
 - Si c'est le cas va-t-il persister ?



- Plusieurs études décrivent 4 à 6 « phénotypes » (même plus)
- Les plus faciles à identifier sont
 - « les siffleurs précoces mais transitoires »
 - « les siffleurs persistants » dont les sifflements peuvent être précoces ou tardifs.



De nombreux recouvrements et des formes de transition.

Conséquences pratiques

DV un NRS ou jeune enfant siffleur

- les facteurs de risque à la fois de survenue de l'asthme et de sa persistance : sont l'existence d'une **allergie**.
- **interroger la famille** à la recherche d'antécédents atopiques (personnels et familiaux).
- Il est également possible de calculer des **index prédictifs**.
- Il faut une exploration allergologique simple en se souvenant que :
 - i) **les tests cutanés** d'allergie sont possibles dès les premiers mois,
 - ii) les dosages , **d'éosinophiles, d'IgE spécifiques** peuvent venir à l'appui du diagnostic.
- **La prévention et le traitement** dépendent de ce diagnostic précis.
- Il faut également éliminer les facteurs nocifs **de l'environnement** intérieur au premier rang : le tabagisme passif.



Conséquences pratiques

DV un NRS ou jeune enfant siffleur

- Les CI faibles ou moyennes doses
 - +/- associé aux ATL
 - ou aux LABA
- Les alternatives
 - ATL : Viro induit
 - AZT : Asthme non atopique



Asthme sévère allergique, éosinophilique : Rare

→ Anti IGE

Conclusion

- Parler d'asthme avec les parents
- Rassurer : La majorité des enfants n'ont plus d'asthme à l'âge adulte
- Parler de phénotype aux parents : pourquoi pas
- L'asthme sévère reste rare : Il faut éduquer (technique, observance, environnement)