

Asthme du nourrisson et de l'enfant : vers des thérapeutiques ciblées



→ J. JUST, R. ECHRAGHI-GOUVIS,
N. GUILLEMOT-LAMBERT,
F. AMAT, B. MICHAUD,
R. COUDERC

Centre de l'Asthme et des Allergies,
Unité d'Allergologie Clinique,
Hôpital Armand Trousseau, PARIS.

L'asthme est une maladie multigénique qui regroupe de multiples phénotypes. Ces phénotypes se déclinent en fonction de l'âge de début des facteurs déclenchants, de l'étiologie dominante, notamment allergique et virale. Ces phénotypes peuvent s'associer ou se succéder dans le temps.

L'asthme de l'enfant d'âge préscolaire

L'asthme à début précoce et l'asthme à début tardif ont une course évolutive différente. La cohorte de Tucson [1] a défini différents phénotypes d'asthme : parmi les 38 % de nourrissons siffleurs, 20 % sont définis comme "siffleurs transitoires" s'ils ont présenté un ou

plusieurs épisodes sifflants avant 3 ans, mais ne sifflent plus à l'âge de 6 ans. Ces nourrissons ne présentent pas le plus souvent d'histoire familiale d'asthme ni d'atopie personnelle. Ce phénotype est associé à une fonction respiratoire abaissée à l'âge de 1 an et de 6 ans, qui pourrait être en rapport avec de petites voies aériennes liées à une exposition au tabagisme maternel durant la grossesse. Le deuxième phénotype est représenté par les "siffleurs tardifs", ils représentent 15 % de la cohorte. Il est caractérisé par un début tardif des sifflements après l'âge de 3 ans qui persistent après l'âge de 6 ans. Il est associé le plus souvent à une fonction respiratoire normale. Enfin, le groupe des "siffleurs persistants" à début précoce (14 % de la cohorte) est représenté par des enfants qui ont eu au moins un épisode de maladie respiratoire sifflante dans les trois premières années de vie avec des sifflements persistant à l'âge de 6 ans et au-delà. Ces enfants ont le plus souvent une fonction respiratoire normale à la naissance, puis diminuée à l'âge de 6 ans.

1. En fonction des facteurs déclenchants

L'asthme viro-induit est un phénotype d'asthme fréquent chez le nourrisson. On estime le risque d'asthme persistant au cours de l'enfance de 52 % à 58 % versus 4 % à 20 % après une bronchiolite à rhinovirus et à virus respiratoire syncytial (VRS) respectivement [2]. Mais l'asthme viro-induit du nourrisson a le plus souvent un bon pronostic à long terme. Ainsi, dans la cohorte de Tucson, l'infection à VRS augmente le risque de sifflement persistant à l'âge de 6 ans, mais ce facteur n'est plus significatif à

l'âge de 13 ans. Cependant, les formes sévères d'infections virales (notamment à rhinovirus) nécessitant une hospitalisation ont un risque d'évolution vers un asthme persistant au cours de l'adolescence [3]. Les infections virales sévères pourraient endommager le poumon immature et entraîner un remodelage tissulaire, ou encore promouvoir une réponse immune génératrice d'une inflammation persistante des voies aériennes, particulièrement chez les sujets ayant un terrain particulier [3].

L'European Respiratory Task Force [4] a récemment publié un rapport recommandant de différencier, chez les nourrissons présentant des sifflements, les siffleurs occasionnels viro-induits et les siffleurs récurrents de causes multiples. Mais ces phénotypes, dont le classement est plus en rapport avec la sévérité, ne sont pas prédictifs du pronostic à long terme et peuvent varier dans le temps [5].

En prenant en compte l'ensemble de ces paramètres, nous avons identifié [6], chez 551 nourrissons présentant un asthme actif, trois phénotypes :

- Cluster 1 : un groupe de siffleurs viro-induits ayant un asthme léger contrôlé sous faibles doses de corticoïdes inhalés ;
- Cluster 2 : un groupe de siffleurs récurrents sévères non allergiques avec maladie souvent non contrôlée malgré de fortes doses de corticoïdes inhalés ;
- et enfin Cluster 3 : un groupe de siffleurs récurrents de causes multiples avec de nombreuses caractéristiques liées comme l'allergie, l'eczéma (dans 75 % des cas), Phadiatop nourrisson

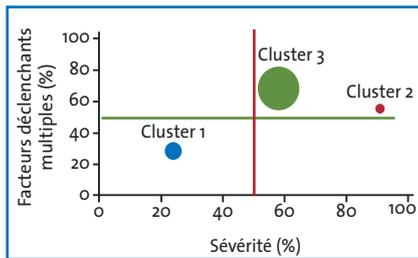


FIG. 1 : Trois phénotypes d'asthme du nourrisson en fonction de la sévérité, de l'atopie et des facteurs déclenchants [6].

positif (dans 90 % des cas) et intermédiaire en termes de sévérité (**fig. 1**).

Des paramètres environnementaux associés a priori à une condition socio-économique péjorative (c'est-à-dire une surpopulation, la présence de moisissures et de cafards au domicile) sont associés au phénotype atopique (Cluster 3), alors que le phénotype le plus sévère (Cluster 2) est associé de façon significative à des facteurs de déclenchement a priori infectieux, c'est-à-dire une plus grande fréquentation de crèche collective.

L'asthme de l'enfant d'âge scolaire

L'asthme d'origine allergique est un phénotype fréquent durant l'enfance. L'allergie est associée au phénotype d'asthme persistant au cours de l'enfance. Récemment, nous avons montré que l'absence de sensibilisation allergique et d'hyperéosinophilie sanguine est associée à la rémission de l'asthme à début précoce [7]. Simpson *et al.* [8] montrent que les sensibilisations allergéniques précoces et multiples chez le nourrisson prédisposent à l'apparition d'un asthme sévère au cours de l'enfance défini par (i) un asthme persistant à l'âge de 8 ans, (ii) avec des antécédents d'hospitalisations pour crise, (iii) et une mauvaise fonction respiratoire. La multiplicité des organes touchés par l'allergie aggrave encore le pronostic de l'asthme. Ainsi, les endophénotypes comme la dermatite atopique, l'asthme

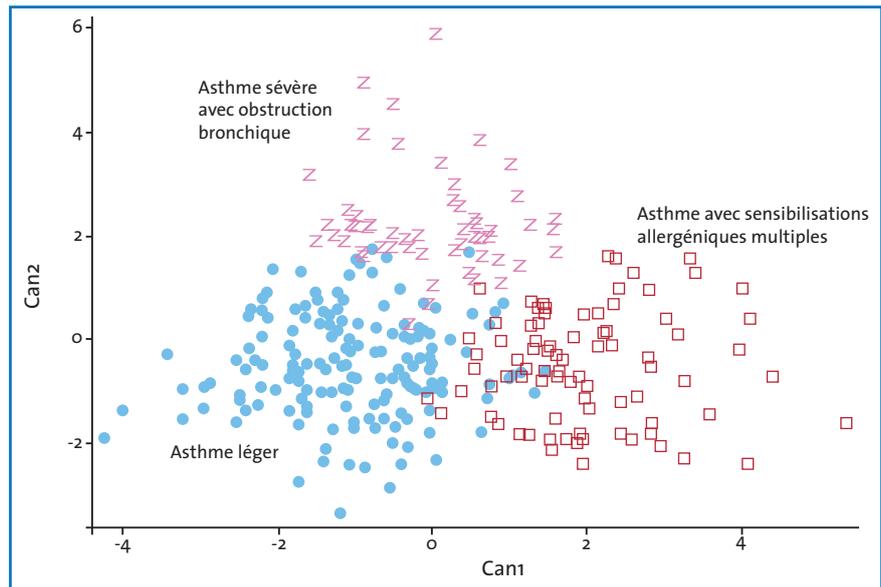


FIG. 2 : Phénotypes d'asthme.

et/ou l'allergie alimentaire sont à risque d'asthme plus sévère [9, 10].

Récemment, nous avons décrit chez des enfants âgés de 6 à 12 ans, en comparaison à un phénotype d'asthme léger peu inflammatoire, un phénotype attendu d'asthme sévère multiallergique et exacerbant avec des sensibilisations allergéniques multiples à des allergènes inhalés, mais aussi alimentaires et une inflammation à éosinophile, et un asthme sévère obstructif (VEMS plus bas) plutôt intrinsèque avec une inflammation neutrophilique (**fig. 2**) [11].

Ainsi, selon les situations phénotypiques rencontrées (aiguë ou chronique) le moment de la vie (enfance, petite enfance), l'association ou non à l'atopie, la signature inflammatoire de l'asthme est variable.

Vers des thérapeutiques ciblées, en fonction des phénotypes

Des études expérimentales sur des modèles murins d'asthme montrent que le remodelage bronchique persiste

après l'arrêt de la stimulation antigénique [12, 13]. Alors que le prétraitement ou un traitement concomitant par des anti-inflammatoires (comme les corticoïdes par voie systémique ou inhalée (CSI)) peuvent ralentir la progression du remodelage bronchique [14-16]. Chez l'homme, le traitement prolongé (sur une période de suivi de plus de 23 ans) de fortes doses de corticoïdes inhalés (au-delà de 720 mg/jour) chez des patients adultes atteints d'asthme modéré à sévère est associé à une réduction du déclin du VEMS, uniquement chez les hommes qui avaient fumé moins de 5 paquets de cigarettes par an [17]. Cependant, ce résultat n'a pas été reproduit en pédiatrie. En effet, Guilbert T.W. *et al.* [18] montrent que, chez des enfants d'âge préscolaire à risque élevé d'évoluer vers un asthme allergique [19], deux ans de traitement par corticothérapie inhalée n'ont pas modifié l'histoire naturelle de la maladie (c'est-à-dire le risque d'exacerbation à l'arrêt du traitement en comparaison au groupe placebo). Mais ces études sont à poursuivre, peut-être avec une exposition plus longue au traitement, chez des enfants asthmatiques sévères. Si les CSI sont efficaces dans l'asthme,

E.P.U. DE L'HÔPITAL ARMAND TROUSSEAU

c'est surtout dans l'inflammation de type éosinophilique que leur efficacité est maximale, donc principalement les asthmes d'origine allergique [20, 21].

Le montelukast

Il s'agit un antagoniste des récepteurs cystéinyl leukotriène-1 (CysLT1). Ce traitement réduit significativement l'éosinophilie des voies respiratoires, les impactions mucoïdes, l'hyperplasie des muscles lisses et la fibrose sous-épithéliale dans des modèles murins [22, 23]. Néanmoins, ce traitement trouve une place préférentielle dans l'asthme viro-induit du jeune enfant [24] et non allergique de l'enfant d'âge scolaire [25].

L'omalizumab

L'omalizumab est un traitement anti-IgE qui bloque l'étape précoce dans la cascade allergique et donc pourrait potentiellement réduire le remodelage bronchique. La réduction des taux d'IgE libres suivant le traitement anti-IgE conduit à des réductions des récepteurs de haute affinité pour les IgE (Fc RI) sur les mastocytes, les basophiles et les cellules dendritiques [26, 27]. Les patients pédiatriques présentant le phénotype allergique multi-exacerbateur semblent être les bons répondeurs à l'omalizumab [28].

Bibliographie

- MARTINEZ FD, WRIGHT AL, TAUSSIG LM *et al.* Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*, 1995; 332: 113-118.
- KOTANIEMI-SYRJANEN A, VAINIONPAA R, REIJONEN TM *et al.* Rhinovirus-induced wheezing in infancy-the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 111: 66-71.
- HOEBEE B, RIETVELD E, BONT L *et al.* Association of severe respiratory syncytial virus bronchiolitis with interleukin-4 and interleukin-4 receptor alpha polymorphisms. *J Infect Dis*, 2003; 187: 2-11.
- BRAND PLP, BARALDI E, BISGAARD H *et al.* Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J*, 2008; 32: 1 096-1 110.
- SCHULTZ A, DEVADASON SG, SAIVENIJE OEM *et al.* The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr*, 2010; 99: 56-60.
- J JUST, R GOUVIS-ECHRAGHI, R COUDERC *et al.* Novel severe wheezy infant phenotypes: boys "atopic multiple-trigger" and girls "non-atopic uncontrolled-wheeze". *J Allergy Clin Immunol*, 2012; 130: 103-110.e8.
- JUST J, NICLOYANIS N, CHAUVIN M *et al.* Lack of eosinophilia can predict remission in wheezy infants? *Clin Exp Allergy*, 2008; 38: 767-773.
- SIMPSON A, TAN VYF, WINN J *et al.* Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010; 181: 1 200-1 206.
- ILI S, VON MUTIUS E, LAU S *et al.* The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 113: 925-931.
- BIRD JA, BURKS AW. Food allergy and asthma. *Prim Care Respir J*, 2009; 18: 258-265.
- J JUST, R GOUVIS-ECHRAGHI, S ROUVE *et al.* Two novel severe asthma phenotypes identified during childhood using a clustering approach. *Eur Respir J*, 2012; 40: 55-60.
- KUMAR RK, HERBERT C, KASPER M. Reversibility of airway inflammation and remodelling following cessation of antigenic challenge in a model of chronic asthma. *Clin Exp Allergy*, 2004; 34: 1 796-1 802.
- MCMILLAN SJ, LLOYD CM. Prolonged allergen challenge in mice leads to persistent airway remodeling. *Clin Exp Allergy*, 2004; 34: 497-507.
- CHRISTIE PE, JONAS M, TSAI C-H *et al.* Increase in laminin expression in allergic airway remodeling and decrease by dexamethasone. *Eur Respir J*, 2004; 24: 107-115.
- VANACKER NJ, PALMANS E, KIPS JC *et al.* Fluticasone inhibits but does not reverse allergen-induced structural airway changes. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001; 163: 674-679.
- GAMALERO C, SCORDAMAGLIA F *et al.* Antiproliferative and anti-remodeling effect of beclomethasone dipropionate, formoterol and salbutamol alone or in combination in primary human bronchial fibroblasts. *Allergy*, 2008; 63: 432-437.
- A DIJKSTRA, J M VONK, H JONGEPIER *et al.* Lung function decline in asthma: association with inhaled corticosteroids, smoking and sex. *Thorax*, 2006; 61: 105-110.
- GUILBERT TW, MORGAN WJ, ZEIGER RS *et al.* Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med*, 2006; 354: 1 985-1 997.
- CASTRO-RODRIGUEZ JA, HOLBERG CJ, WRIGHT AL *et al.* A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 162: 1 403-1 406.
- KNUFFMAN JE, SORKNESS CA, LEMANSKE RF JR *et al.* Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Phenotypic predictors of long-term response to inhaled corticosteroid and leukotriene modifier therapies in pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2009; 123: 411-416.
- BOSSLEY CJ, SAGLANI S, KAVANAGH C *et al.* Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma. *Eur Respir J*, 2009; 34: 1 052-1 059.
- HENDERSON WR JR, TANG LO, CHU SJ *et al.* A role for cysteinyl leukotrienes in airway remodeling in a mouse asthma model. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; 165: 108-116.
- HENDERSON WR JR, CHIANG GK, TIEN YT *et al.* Reversal of allergen-induced airway remodeling by CysLT1 receptor blockade. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006; 7: 718-728.
- BISGAARD H, ZIELEN S, GARCIA-GARCIA ML *et al.* Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005; 171: 315-322.
- RABINOVITCH N, GRABER NJ, CHINCHILLI VM *et al.* Urinary leukotriene E4/exhaled nitric oxide ratio and montelukast response in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2010; 126: 545-551.
- NAKAMURA T, KLOETZER WS, BRAMS P *et al.* In vitro IgE inhibition in B cells by anti-CD23 monoclonal antibodies is functionally dependent on the immunoglobulin Fc domain. *Int J Immunopharmacol*, 2000; 22: 131-141.
- POOLE JA, MENG J, REFF M *et al.* Anti-CD23 monoclonal antibody, lumiliximab, inhibited allergen induced responses in antigen-presenting cells and T cells from atopic subjects. *J Allergy Clin Immunol*, 2005; 116: 780-788.
- DESCHILDRE A, MARGUET C, SALLERON J *et al.* Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a one year real life survey. *European Respiratory Journal*, En revision.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.