

Pneumologie et allergologie : quoi de neuf ?



→ **C. MARGUET**

Pneumologie et allergologie
pédiatrique & CRCM,
CHU Charles-Nicolle, ROUEN.

[Rhinovirus, asthme et atopie

Depuis 10 ans, les rhinovirus (HRV) sont devenus des acteurs physiopathologiques importants dans l'asthme de l'enfant. Après avoir décrit ces virus comme une des principales causes des exacerbations, il a été montré une association forte entre infection précoce à HRV et la persistance ou l'apparition d'une maladie asthmatique. Récemment, le risque de développer un asthme après une bronchiolite à HRV a été confirmé dans une cohorte finlandaise, et ce de façon indépendante de l'atopie qui est le deuxième risque significatif [1]. Ces auteurs avaient antérieurement montré l'efficacité de la prednisolone sur les bronchiolites à HRV, et ce traitement précoce tend à diminuer le risque de développer un asthme persistant.

Les travaux récents soutiennent l'hypothèse d'une sensibilité des asthmatiques aux infections HRV plutôt qu'une causalité de l'infection virale dans la survenue de l'asthme. Çalışkan *et al.* [2] ont analysé, dans deux cohortes d'enfants COAST (Wisconsin, États-Unis) et COPSAC (Copenhague, Danemark), l'expression hétérozygote ou homozygote de polymorphismes du gène 17q21 (rs7216389), reconnus comme associé à l'asthme mais pas à l'atopie. Ces auteurs montrent qu'exprimer ces polymorphismes accroît le risque de développer un asthme après une infection précoce à HRV mais pas à VRS; ce risque étant supérieur à celui attendu dans une population générale. L'analyse protéique montre une augmentation de

l'expression ORMDL3L par les cellules infectées *ex vivo* par HRV, protéine dont l'action pourrait faciliter la réplication virale. Ces résultats sont par conséquent en faveur d'une facilitation des asthmatiques à être infecté par les HRV.

Une autre problématique est de comprendre si l'altération de l'immunité innée par une diminution de la production des interférons de type I (INF α , β) ou de type III (INF- λ) est une voie physiopathologique qui précède les infections à HRV. Deux études récentes ont stimulé *ex vivo* des cellules épithéliales humaines par les HRV et argumentent contre cette hypothèse. La première [3] montre que l'atopie et l'asthme modifient chacun et de façon indépendante l'immunité vis-à-vis du rhinovirus. En effet, la production d'interférons β et λ est diminuée chez les asthmatiques atopiques ou non atopiques mais aussi chez les atopiques non asthmatiques, comparés aux témoins. La production d'interférons par les cellules épithéliales est corrélée inversement avec les marqueurs de la voie Th2 et les taux d'IgE, et positivement avec l'altération des cellules épithéliales. D'autre part, les taux d'IgE sont corrélés avec la réplication virale. Ainsi, le déficit immunitaire inné pourrait être la conséquence des infections à HRV *per se* et non pas une caractéristique intrinsèque de l'asthme atopique. La deuxième étude [4] a infecté des cellules épithéliales de patients asthmatiques légers bien contrôlés par les rhinovirus, et celles-ci ne montrent pas d'anomalies de la réponse immunitaire innée.

PNEUMOLOGIE ET ALLERGOLOGIE

Ces auteurs mettent en avant deux hypothèses : soit le défaut de production d'interférons serait associé à la sévérité de l'asthme, soit le défaut de production d'interférons serait non spécifique à l'asthme mais la conséquence de l'inflammation des voies aériennes. Ce dernier argument est soutenu par une large étude [5] qui montre que les infections isolées à rhinovirus sont plus fréquentes chez les enfants ayant une pathologie respiratoire sous-jacente et n'est pas spécifique de l'asthme, le HRV de type C apparaissant le plus souvent impliqué.

QUE RETENIR ?

Les infections à rhinovirus seraient un marqueur d'asthme plutôt qu'une cause de l'asthme, et leurs interactions avec le terrain atopique ou les exacerbations pourraient relever de mécanismes différents. Cependant, bien que fréquents et sensibles à la corticothérapie orale, les méthodes de détection de ces virus ne sont pas encore accessibles en clinique courante.

Sous-estime-t-on la morbidité respiratoire chez les prématurés 33-35 semaines ?

Les grands prématurés sont largement reconnus comme étant à risque de pathologies respiratoires ultérieures et recourent fréquemment aux structures de soins. Mais qu'en est-il des 33-35 SA ? Une large étude néerlandaise a comparé, au cours de leur première année de vie et pendant la petite enfance, la morbidité respiratoire dans trois groupes de nouveau-nés : < 33 SA, 33-35 SA et à terme [6].

Dans la première année de vie, la morbidité respiratoire est la plus marquée chez les plus grands prématurés, mais celle des prématurés 33-35 SA est plus importante en termes de symptômes et de recours aux soins que chez les nouveau-nés à terme. Les différences de morbidité entre les deux groupes de prématurés s'estompent avec l'âge, mais restent plus

élevées à l'âge de 5 ans dans le groupe 33-35 SA que parmi les nouveau-nés à terme, avec respectivement 10 % vs 4 % d'asthme. De façon intéressante, ces auteurs identifient les antécédents d'asthme des parents, l'eczéma, le tabagisme passif et les événements respiratoires de la première année de vie – mais pas la ventilation assistée – comme les facteurs de risques de morbidité respiratoire. Ces facteurs de risque ne sont pas spécifiques car associés à l'asthme dans la population pédiatrique générale.

Cette étude souligne le rôle intrinsèque du défaut de croissance pulmonaire chez ces prématurés [7]. Blanken *et al.* [8] ont évalué l'efficacité du palivizumab (Synagis) dans cette population des 33-35 SA, le coût de cette prophylaxie limitant son utilisation aux grands prématurés et/ou bronchodysplasiques, en France et dans de nombreux pays. Cette étude confirme l'efficacité du palivizumab dans la prévention des bronchiolites à VRS hospitalisées, mais qui restent peu nombreuses dans cette population étudiée. En revanche, le palivizumab préviendrait la survenue d'un asthme du nourrisson avec une fréquence de 20 % dans le groupe placebo vs 10 % dans le groupe traité. Ces résultats sont intéressants sur la survenue de symptômes récurrents, mais nécessitent d'être confortés pour permettre une bonne évaluation coût/bénéfice.

QUE RETENIR ?

Le pédiatre doit rester vigilant sur le devenir respiratoire des prématurés quel que soit le terme, et les mesures prophylactiques vis-à-vis du VRS pourraient réduire la récurrence des symptômes pendant la période de la petite enfance.

Métapneumovirus et bronchiolites aiguës du nourrisson

Le métapneumovirus (hMPV) est un paramyxovirus découvert en 2001,

épidémique qui représente la deuxième étiologie des bronchiolites aiguës du nourrisson et peut être détecté en routine par immunofluorescence. Une large étude épidémiologique américaine a été conduite chez 10 000 enfants de moins de 5 ans [9] et permet d'évaluer la fréquence des infections à hMPV à 6 % et 7 % parmi les hospitalisés et les consultants. La répartition du hMPV est plus homogène dans les différentes tranches d'âge, comparée aux autres virus, et il existe peu de co-infections virales. Parmi les hospitalisés, l'âge moyen est plus élevé chez les infectés à hMPV comparés aux autres enfants, soit 13 mois vs 6 mois. Ils sont plus souvent oxygénodépendants et ont un diagnostic de pneumonie plus fréquent à la sortie. On retrouve des facteurs associés à l'hospitalisation non spécifiques, tels la prématurité, un terrain asthmatique, le sexe masculin. Enfin, les épidémies qui sont hivernales et concomitantes du VRS sont variables d'une année sur l'autre.

QUE RETENIR ?

Les infections à hMPV concernent cependant 6 à 7 % des enfants de moins de 5 ans, en période épidémique hivernale où le VRS prédomine.

Le tabagisme passif dès le diagnostic de grossesse

Le tabagisme maternel pendant la grossesse augmente *per se* le risque d'asthme du nourrisson. Le rôle du tabagisme passif a été largement étudié et démontré comme favorisant la survenue d'infections virales et d'un asthme du jeune enfant. Deux larges études récentes ont montré que le tabagisme maternel pendant la grossesse augmentait le risque de développer un asthme du nourrisson. La première étude concerne 4 500 enfants et le tabagisme maternel pendant toute la grossesse multiplie par 2 le risque de siffler de façon récurrente à l'âge de 3 ans [10]. La seconde étude regroupe

8 cohortes, soit plus de 21 000 enfants [11]. L'exposition fœtale au tabagisme maternel augmente de 1,4 le risque d'avoir un asthme persistant à l'âge de 4-6 ans ; ce risque est identique lorsque la mère fume pendant la grossesse et la première année de vie, alors que l'exposition au tabac pendant la première année de vie mais pas pendant la grossesse n'a pas d'impact à moyen terme. Les mêmes constatations ont été rapportées par Carlsten *et al.* [12], que le tabagisme soit déclaratif ou démontré par un dosage de la cotinine dans le sang du cordon ombilical.

QUE RETENIR ?

Le tabac pendant la grossesse est un facteur de risque identifié de morbidité respiratoire pendant la petite enfance, et ce quel que soit le tabagisme passif ultérieur.

Que faut-il attendre de l'amygdalectomie dans les syndromes d'apnée du sommeil de l'enfant ?

L'amygdalectomie est recommandée en première intention dans les syndromes d'apnées du sommeil et ne nécessite pas d'enregistrement préalable lorsque celles-ci sont hypertrophiques à l'examen clinique. Cependant, il est parfois difficile d'obtenir cette intervention. Marcus *et al.* [13] ont mené une large étude randomisée dans le syndrome d'apnée du sommeil chez 464 enfants âgés de 5 à 9 ans, ayant un index apnée-hypopnée à 2. Les enfants bénéficiaient soit d'une amygdalectomie précoce, soit d'une surveillance clinique. Le critère principal était d'évaluer l'amélioration cognitive, souvent constatée dans les maladies respiratoires de l'enfant qui perturbent le sommeil. Cette étude ne montre pas d'effet de l'amygdalectomie sur le développement neuro-cognitif, mais heureusement et chez 80 % une normalisation du sommeil, du comportement, des symptômes et

de la qualité de vie. Cette étude nous rappelle la nécessité d'évaluer les traitements en regard des effets attendus ; en revanche, elle échoue pour expliquer les effets cognitifs observés dans les apnées du sommeil.

Montelukast et salbutamol dans l'asthme du nourrisson et du jeune enfant

Le traitement de l'asthme du nourrisson et du jeune enfant : le montelukast en monothérapie n'a pas d'effet bénéfique chez les 6-24 mois, et le salbutamol est suffisant dans le traitement des exacerbations légères des 4-6 ans.

>>> Une étude finlandaise randomisée *versus* placebo a évalué 8 semaines de traitement par le montelukast en monothérapie [14]. Ces nourrissons avaient un asthme persistant non contrôlé et l'évaluation était clinique (journées sans symptômes), fonctionnelle (Vmax CRF, FeNO) et biologique (éosinophiles sanguins). Aucun effet n'a été constaté sous traitement, et les auteurs rappellent que dans ces formes d'asthme du nourrisson persistant, la corticothérapie inhalée est le traitement de fond recommandé.

>>> La deuxième étude [15], menée en Grèce, analyse l'évolution naturelle clinique (score de symptômes), fonctionnelle (VEM_{0,5}) et inflammatoire (FeNO) d'enfants âgés de 4-6 ans, sans traitement de fond, ayant un épisode léger de sifflements traité uniquement par salbutamol. Ces auteurs montrent d'une part qu'il existe une obstruction et une inflammation lors de ces épisodes viraux, et une guérison également clinique, fonctionnelle et de l'inflammation obtenue en 10 jours.

Ces résultats suggèrent un monitoring possible de ces épisodes et l'identification des enfants dont la guérison n'est pas obtenue à 10 jours comme pouvant relever d'une prise en charge plus intensive.

QUE RETENIR ?

La corticothérapie inhalée reste le traitement de choix pour l'asthme persistant ou intermittent sévère du nourrisson, et le montelukast en monothérapie dont c'est la première étude ne répond pas à la nécessité du contrôle. À l'inverse, le surtraitement doit être évité, et l'asthme intermittent léger requiert dans la majorité des cas un traitement à la demande. Il importe donc de bien évaluer le contrôle, méthode simple et reproductible.

L'omalizumab dans la vraie vie : un traitement efficace de l'asthme sévère de l'enfant allergique non contrôlé

L'omalizumab (Xolair) dans l'asthme sévère de l'enfant à partir de 6 ans : anticorps monoclonal humanisé bloquant l'action des IgE, l'omalizumab est une molécule coûteuse dont l'AMM est restreinte en Europe et en France pour l'asthme allergique sévère non contrôlé. Les études randomisées, réalisées aux États-Unis, associaient des enfants ayant un asthme modéré ou sévère, et son rapport coût/bénéfice a été discuté. Une étude observationnelle multicentrique française a inclus 100 enfants et adolescents [16], dont le profil des patients était relativement homogène, polyallergique, avec des taux d'IgE moyen très élevés (1 125 kUI/L), des fortes posologies de corticoïdes inhalés, des exacerbations fréquentes et des fonctions respiratoires relativement conservées.

Les principaux résultats montrent une efficacité rapide avec une diminution de 72 % des exacerbations et surtout une amélioration du contrôle dans 86 % des patients avec une diminution de 30 % de la corticothérapie inhalée. La tolérance et l'acceptabilité sont bonnes. En revanche, aucun facteur discriminant les répondeurs des non répondeurs n'a pu être mis en évidence. À l'inverse, une étude réalisée chez les adolescents et les adultes avec un asthme sévère

PNEUMOLOGIE ET ALLERGOLOGIE

allergique a montré que les patients avec des marqueurs Th2 élevés (FeNO, éosinophiles, périostine sérique) étaient meilleurs répondeurs que lorsque ces marqueurs étaient bas.

En conclusion, l'utilisation de l'omalizumab est un recours thérapeutique efficace dans l'asthme sévère, (poly) allergique et exacerbeur de l'enfant.

QUE RETENIR ?

Il est important de reconnaître certain phénotype d'asthme sévère non contrôlé pour améliorer la qualité de vie de ces enfants en leur proposant un traitement ciblé anti-IgE.

Bibliographie

1. LUKKARINEN M, LUKKARINEN H, LEHTINEN P *et al.* Prednisolone reduces recurrent wheezing after first rhinovirus wheeze: a 7-year follow-up. *Pediatr Allergy Immunol*, 2013;24:237-243.
2. ÇALIŞKAN M, YURY A, BOCHKOV YA *et al.* Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood-onset asthma. *N Engl J Med*, 2013;368:1398-1407.
3. BARALDO S, CONTOLI M, BAZZAN E *et al.* Deficient antiviral immune responses in childhood: distinct roles of atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2012;130:1307-1314.
4. SYKES A, MACINTYRE J, EDWARDS MR. Rhinovirus-induced interferon production is not deficient in well controlled asthma. *Thorax*, 2013 *in press*.
5. LAUINGER IL, BIBLE JM, HALLIGAN EP *et al.* Patient characteristics and severity of human rhinovirus infections in children. *J Clin Virol*, 2013;58:216-220.
6. VRIJLANDT EJ, KERSTJENS JM, DUIVERMAN EJ *et al.* Moderately preterm children have more respiratory problems during their first 5 years of life than children born full term. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013;187:1234-1240.
7. BONT L, BLANKEN M. Viral respiratory burden in moderate-to-late preterm infants. *Early Hum Dev*, 2013;89S1:s37-s39.
8. BLANKEN MO, ROVERS MM, MOLENAAR JM *et al.* Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med*, 2013;368:1791-1799.
9. EDWARDS KM, YUWEI Z, GRIFFIN MR *et al.* Burden of human metapneumovirus in young children. *N Engl J Med*, 2013;368:633-643.
10. DUIJTS L, JADDOE VW, VAN DER VALK RJ *et al.* Fetal exposure to maternal and paternal smoking and the risks of wheezing in preschool children: the Generation R Study. *Chest*, 2012;141:876-885.
11. NEUMAN Å, HOHMANN C, ORSINI N *et al.* Maternal smoking in pregnancy and asthma in preschool children: a pooled analysis of eight birth cohorts. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012;186:1037-1043.
12. CARLSTEN C, DIMICH-WARD H, DYBUNCIO A *et al.* Cotinine versus questionnaire: early-life environmental tobacco smoke exposure and incident asthma. *BMC Pediatrics*, 2012;12:187.
13. MARCUS CL, MOORE RH, ROSEN CL *et al.* A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea. *N Engl J Med*, 2013;368:2366-2376.
14. PELKONEN AS, MALMSTRÖM K, SARNA S *et al.* The effect of montelukast on respiratory symptoms and lung function in wheezy infants. *Eur Respir J*, 2013;41:664-670.
15. KONSTANTINOU GN, XEPAPADAKI P, MANOUSAKIS E *et al.* Assessment of air-flow limitation, airway inflammation, and symptoms during virus-induced wheezing episodes in 4- to 6-year-old children. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;131:87-93.
16. DESCHILDRE A, MARGUET C, SALLERON J *et al.* Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a one year real life survey. *Eur Respir J*, 2013, *in press*.

L'auteur a déclaré avoir des conflits d'intérêts avec Novartis, MSD.