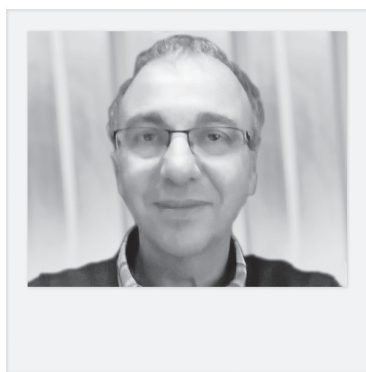


REVUES GÉNÉRALES

Pneumologie

Quoi de neuf en pneumologie pédiatrique ?

RÉSUMÉ : Les actualités sont riches et il est nécessaire de faire un choix. Parmi les dernières, on retiendra des études incluant un grand nombre de patients. Celles-ci apportent des arguments majeurs en faveur des bronchodilatateurs de longue durée d'action dans l'asthme de l'enfant, et confirment qu'ils sont bien tolérés. L'environnement, autre qu'allergique, joue un rôle dans la genèse de l'asthme : c'est par exemple le cas des endotoxines selon le mode de vie, d'un nouvel acteur qu'est *Mycoplasma pneumoniae*. À l'inverse, le paracétamol, pendant longtemps incriminé, peut désormais être administré aux asthmatiques. Les études de cohorte montrent que la croissance pondérale et l'âge gestationnel modifient la croissance pulmonaire et le devenir respiratoire pendant l'enfance et à l'âge adulte. Enfin, deux études originales confirment le rôle délétère des anti-inflammatoires non stéroïdiens sur les infections et la vulnérabilité des enfants ayant une atteinte neurologique.



→ **C. MARGUET**

Pneumologie et Allergologie pédiatrique,
Département de Pédiatrie médicale,
CHU, ROUEN

Traitement de l'asthme : formes combinées à un BDLA ou doublement des doses de corticoïdes inhalés

Deux études sont en faveur de l'ajout des bronchodilatateurs de longue durée d'action (BDLA) aux corticoïdes inhalés (CSI) : salmétérol (SML) à la fluticasone (FLU) ou formotérol (FT) au budésonide (BUD). Ces BDLA sont bien tolérés, réduisent les exacerbations et améliorent le contrôle chez l'enfant et l'adolescent. Ils sont recommandés dans l'asthme de l'enfant de plus de 4 ans dès le niveau 3 de la démarche ascendante du traitement.

Pour la Société française pédiatrique de pneumologie et allergologie (www.sp2a.fr), l'ajout de BDLA intervient très précocement et peut se discuter dès l'initialisation du traitement si les symptômes sont sévères. L'ajout des BDLA est justifié par leur synergie avec les CSI, permettant de réduire de moitié la dose délivrée de CSI.

Aux États-Unis, où les BDLA sont prescrits seuls, une polémique persiste sur l'augmentation de la morbidité et de la mortalité associées à ces molécules, et ce malgré des analyses et de nouvelles études rassurantes.

Stempel *et al.* [1] rapportent une étude, en intention de traiter, sur 27 semaines, chez 6 208 enfants âgés de 4 à 11 ans en intention de traiter, et randomisés en deux groupes : fluticasone seule ou fluticasone combinée au salmétérol. Ces enfants devaient être sous traitement depuis au moins 4 semaines, avoir fait une exacerbation dans l'année mais pas dans le mois précédent. La posologie proposée à la randomisation dépendait du contrôle de l'asthme : FLU 100 µg ou FLU 250 µg, seule ou combinée au SML.

L'objectif primaire était la tolérance évaluée par le délai de survenue de la première exacerbation grave. La tolérance était identique dans les deux groupes. On note dans cette étude une probabilité très faible de 0,08 % de

faire une exacerbation grave dans cette population, et réduite dans le groupe traité par une forme combinée.

Dans 4 sous-groupes, une analyse de toutes les exacerbations (7,2 à 15 % selon les groupes) a été réalisée. Ces sous-groupes ont été définis par l'état de contrôle, le traitement à l'entrée dans l'étude et l'effet d'ajout ou de maintien du salmétérol lors de la randomisation. Le résultat montre une réduction de 25 % des exacerbations lorsque le BDLA est maintenu chez les patients contrôlés, et chez les patients non contrôlés avec FLU 100 µg et traités dans l'étude avec un doublement de la posologie (FLU 250 µg). À l'inverse, l'ajout de salmétérol chez les patients contrôlés avec FLU 100 µg ou non contrôlés par FLU 250 µg ne modifiait pas le nombre d'exacerbations observé.

>>> Une deuxième étude [2] a été construite sur un *design* proche avec l'association budésonide-formotérol vs budésonide, et les deux dosages de 80 µg et 160 µg de BUD par jour ont été administrés en rapport avec les posologies de CSI/CSI-BDLA reçues par les patients depuis 1 an. Ils devaient avoir eu 1 à 4 exacerbations dans l'année et aucune dans le mois précédant la randomisation. Cette étude a inclus 11 664 patients de plus de 12 ans, dont 1 268 âgés de 12-17 ans. De nouveau, la tolérance des formes combinées FT + BUD est excellente et identique à BUD. Dans cette étude, l'efficacité de l'association BUD-FT réduisait de 16 % le risque de faire une crise d'asthme pendant la période étudiée et améliorait le contrôle par rapport au BUD seul.

Ces deux études apportent des arguments forts pour l'utilisation des BDLA. Elles démontrent clairement la contribution des BDLA dans le contrôle de l'asthme et apportent indirectement un argument pour diminuer les doses de CSI avant de retirer le BDLA lors de la décroissance du traitement.

Asthme et environnement : où il est question de poussière, de bactérie ou de médicaments

1. Poussière agressive ou protectrice ?

La théorie hygiéniste a fait ses preuves, avec en particulier l'expression de l'asthme inverse au taux d'endotoxine dans l'environnement. La fréquence de l'asthme a été comparée entre les Amish qui ont une vie rurale traditionnelle, et les Huttites, qui ont une activité rurale moderne [3]. L'intérêt de ce choix tient au fait que ces populations ont des origines européennes communes. La prévalence de l'asthme et de l'allergie est de 5,2 % et 7,2 % chez les Amish et de 21,3 % et 33,3 % chez les Huttites.

L'originalité de cette étude, est d'avoir instillé en intranasal de la poussière de maison de chacune de ces communautés à des souris "allergiques" à l'ovalbumine, modèle classique. La poussière des Huttites exacerbait les symptômes alors que celle des Amish avait une action préventive, probablement par un effet direct sur l'immunité innée.

Ainsi, cette étude montre que, dans deux populations génétiquement proches, l'environnement modifie profondément l'immunité innée de ces personnes et a un impact sur la survenue de l'asthme et de l'allergie.

2. Mycoplasme, une bactérie asthmogène ?

Les infections virales sont largement reconnues comme un facteur associé aux exacerbations ou au non-contrôle de l'asthme. *Mycoplasma pneumoniae* (MP), germe intracellulaire au tropisme épithélial bronchique, est finalement peu associé aux exacerbations d'asthme en dehors de périodes épidémo-endémiques.

Une équipe taïwanaise [4] a repris une large base de données nationale entre 2000 et 2008. Les auteurs ont identifié 1 591 patients diagnostiqués avec une infection à MP et les ont comparés à 6 364 patients appariés selon l'âge, le sexe et l'année de l'infection.

Une infection à MP est trois fois plus fréquemment associée à un asthme chez les moins de 12 ans et chez les plus de 12 ans, avec un risque augmenté si l'infection est survenue depuis moins de 2 ans. Cette étude très complète permet de conclure sur une association du mycoplasme avec l'asthme qui est indépendante de l'atopie, de l'allergie ou d'antécédents d'asthme. Une persistance de toux, de sifflement après une infection à MP peut révéler ou causer un asthme et le traiter comme tel.

3. Le paracétamol peut-il être administré aux asthmatiques ?

Le paracétamol avait fait l'objet d'études épidémiologiques l'associant à l'augmentation de la prévalence de l'asthme, avec des discussions sur le rôle anti-inflammatoire ou l'association aux infections virales. Certaines études ont incriminé le paracétamol plus que l'ibuprofène dans la survenue à court terme d'exacerbations avec un risque multiplié par 1,79 [5].

Une étude randomisée a comparé 300 jeunes enfants de 40 mois en moyenne, traités par CSI [6]; un groupe recevant soit du paracétamol, soit de l'ibuprofène. La fréquence moyenne des exacerbations sur les 47 semaines de l'étude était faible, de 0,81 et 0,89 respectivement dans chacun des bras. Il n'y avait de différences entre les deux groupes ni dans le délai de survenue d'une exacerbation ni sur le contrôle de l'asthme.

Ainsi, les enfants recevant un des deux médicaments avaient plus d'infections virales et d'exacerbations, argumentant pour un lien fort entre les deux. Par

REVUES GÉNÉRALES

Pneumologie

conséquent, il n'y a aucun argument pour interdire ou éviter le paracétamol chez le jeune asthmatique qui est le plus exposé aux infections virales.

Cette étude ne répond pas aux risques d'exposition précoce ou anténatale qui ont également été mis en cause dans l'augmentation de l'asthme.

Capital respiratoire précoce et devenir chez l'enfant et l'adulte

Le rôle des périodes anténatales et néonatales sur le devenir respiratoire chez l'enfant et à l'âge adulte est de mieux en mieux argumenté [7].

Le VEMS (débit des grosses bronches), la CVF (capacité vitale forcée évaluant un volume) et le DEM#75 % (débit des petites voies aériennes) de 24 938 enfants, issus de 24 cohortes, ont été analysés à un âge moyen de 8,5 ans en fonction du terme de naissance, du poids et de la taille de naissance (rapportés au terme), et de la croissance pondérale pendant les deux premières années [8].

La prématurité est associée à une diminution de ces trois paramètres en accord avec l'atteinte de la croissance bronchique et une réduction du calibre, qui se retrouve également à l'âge adulte.

Le petit poids de naissance est également associé à une réduction du calibre bronchique mais uniquement après 32 SA. À l'opposé, un plus gros poids de naissance est associé à un VEMS plus bas et à une CVF plus grande en accord avec un mécanisme de dysanapsis, soit un décalage entre une croissance pulmonaire plus rapide que la croissance bronchique.

L'atteinte des petites bronches (reflétée par le DEM 75 %) est également associée à un plus gros poids, uniquement chez

les nouveau-nés à terme, suggérant un mécanisme différent. Celui-ci pourrait se rapporter aux hypothèses liées à l'adiposité et à l'inflammation associée.

Cette étude confirme que la prématurité, le petit poids de naissance chez le nouveau-né à terme et une croissance pondérale précoce marquée sont des facteurs de risques associés à la survenue de sifflement pendant l'enfance. L'atteinte précoce des petites bronches apparaît comme le facteur de risque pathophysiologique le plus important, rappelant que la majorité des maladies bronchiques obstructives sont des atteintes des petites voies aériennes. Une illustration est la fréquence élevée (> 20 % d'hospitalisation avant 2 ans pour wheezing) chez les nourrissons nés avec une hernie diaphragmatique [9].

Ainsi, l'évolution des fonctions respiratoires à 23 ans dépend de l'histoire de l'enfance [10]. Celle-ci s'illustre par une étude longitudinale d'enfants asthmatiques, âgés de 5-12 ans et suivis jusqu'à l'âge de 23 ans, avec une mesure ultime de leurs fonctions respiratoires à cet âge [10] (Étude CAMP). Ces enfants étaient initialement inclus dans une étude thérapeutique randomisée en trois groupes : CSI vs placebo vs nédocromil. Seuls 25 % de ces jeunes adultes ont une évolution du VEMS régulière et normale, 25 % ont des fonctions normales avec un déclin précoce, et 50 % ont une croissance bronchique diminuée dont la moitié avec un déclin précoce. Parmi ces jeunes adultes, 11 % ont un diagnostic de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) précoce et font préférentiellement partie des groupes avec une croissance bronchique ralentie.

Cette étude apporte de nouveaux arguments relatifs à l'impact des pathologies obstructives légères ou modérées de l'enfance sur la survenue précoce de pathologies chroniques de l'adulte. Les interventions, si elles existent, devront

être précoces pour préserver le capital respiratoire.

Morbidité des pathologies sifflantes chez le nourrisson de moins de 2 ans

Cette étude a été conduite entre mars 2010 et décembre 2011 sur la base de données de la Sécurité sociale et a inclus 171 392 nourrissons sifflants de moins de 2 ans [11]. Les critères de récurrence se sont fondés sur l'administration répétée de médicaments pour l'asthme en moins de 6 mois, la chronicité sur une nouvelle administration du traitement précoce ou un signe de faible contrôle : ajout de BDLA, augmentation de la posologie des CSI, un passage des CSI en nébulisation, une cure de corticoïdes oraux (CO) ou une hospitalisation. 2/3 des nourrissons sifflants, soit 8,2 % de la population de cet âge, ont des sifflements récurrents, avec une moyenne d'âge de 13 mois et une prédominance chez les 6-12 mois (45 %).

Le suivi sur 6 mois montre que la majorité des exacerbations ont lieu en automne et en hiver, touchant presque 80 % de cette population, avec en moyenne 1,7 épisode et un intervalle de 42 jours entre deux épisodes. Presque 60 % d'entre eux reçoivent au moins une cure de CO, et 3,7 % sont hospitalisés. Les traitements par CSI sont fréquemment prescrits (68 % des nourrissons) et 11 % ont des nébulisations, mais la durée des traitements n'est pas connue.

Au total, 39 % de ces nourrissons appartiennent à un des trois groupes de sévérité définis par plus de 4 exacerbations (84,1 %), plus de 3 cures de CO (30,1 %) ou au moins 1 hospitalisation (14,1 %), avec un chevauchement entre les groupes. On note que 8,2 % de ces nourrissons sont diagnostiqués lors d'une première hospitalisation, et qu'il existe une surreprésentation (jusqu'à 20 %), de familles à la CMU [11]. Ainsi,

cette étude confirme que la récurrence des épisodes de sifflement chez l'enfant a un impact fort sur la santé des jeunes enfants, qui sont fréquemment exposés à des cures de corticoïdes oraux et à des exacerbations. Cela devrait, d'une part, motiver une amélioration de la prise en charge qui reste insuffisante et, d'autre part, doit être mieux prise en compte par les autorités de santé.

Anti-inflammatoires non-stéroïdiens, personnes vulnérables et infections respiratoires

1. Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) et pleurésies purulentes

Le risque de complications des infections traitées par AINS a été largement débattu et les études descriptives vont toutes dans le même sens. Une étude française cas-témoins multicentrique [12] a comparé 83 enfants hospitalisés pour pleurésie purulente à 83 enfants du même secteur d'habitation avec une infection virale. Dans cette étude effectuée entre 2006 et 2009, le pneumocoque est la première cause des pleurésies purulentes avec les sérotypes 1, 3 et 19, non compris dans le Prevenar à 7 valences. L'analyse des traitements montre que les antibiotiques donnés dans les 72 heures après le début de l'infection et durant plus de 6 jours ont un effet protecteur de 70 %. Une prise d'AINS durant un jour augmente quant à elle le risque de pleurésie purulente par 2,8.

Paradoxalement à d'autres études, aucune interaction entre antibiotiques et AINS n'a été retrouvée.

Cette étude confirme l'effet négatif des AINS sur l'évolution des infections pulmonaires bactériennes même si, actuellement, le vaccin à 13 valences a considérablement réduit la prévalence des pleurésies purulentes.

2. Les enfants ayant une pathologie neurologique sévère sont régulièrement hospitalisés pour cause de morbidité respiratoire

Une étude américaine a analysé deux bases de données de santé et confirme la forte prévalence d'hospitalisation de ces enfants, qui varie de 17 à 58/1 000 enfants selon les causes neurologiques [13]. L'épilepsie est celle rapportée dans la moitié des cas, puis le polyhandicap dans au moins 49 % des cas. Le fait d'avoir une comorbidité comme une scoliose, mais aussi des troubles des sens, majore ce risque d'hospitalisation.

Ainsi, les préadolescents et adolescents de 10 à 18 ans ont 15 fois plus de risques d'être hospitalisés pour cause respiratoire que les enfants sans problèmes neurologiques. Enfin, l'épidémiologie montre que les pics d'hospitalisations ont lieu en hiver et au printemps, suivant ceux des virus.

Cette étude confirme le facteur de risque que représente une affection neurologique sévère et doit faire envisager des mesures de prévention et de protection.

Bibliographie

1. STEMPEL DA *et al.* Safety of Adding Salmeterol to Fluticasone Propionate in Children with Asthma. *N Engl J Med*, 2016;375:840-849.

2. PETERS SP *et al.* Serious Asthma Events with Budesonide plus Formoterol vs. Budesonide Alone. *N Engl J Med*, 2016;375:850-860.
3. STEIN MM *et al.* Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children. *N Engl J Med*, 2016;375:411-421.
4. YEH JJ *et al.* Incident asthma and Mycoplasma pneumoniae: A nationwide cohort study. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;137:1017-1023.
5. LESKO SM *et al.* Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children. *Pediatrics*, 2002;109:E20.
6. SHEEHAN WJ *et al.* Acetaminophen versus Ibuprofen in Young Children with Mild Persistent Asthma. *N Engl J Med*, 2016;375:619-630.
7. MARTINEZ FD. Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*, 2016;375:871-878.
8. DEN DEKKER HT *et al.* Early growth characteristics and the risk of reduced lung function and asthma: A meta-analysis of 25,000 children. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;137:1026-1035.
9. BENOIST G *et al.* Risk of Readmission for Wheezing during Infancy in Children with Congenital Diaphragmatic Hernia. *PLoS One*, 2016;11:e0155556.
10. McGEACHIE MJ *et al.* Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. *N Engl J Med*, 2016;374:1842-1852.
11. BELHASSEN M *et al.* Recurrent Wheezing in Infants: A Population-Based Study. *Medicine*, 2016;95:e3404.
12. LE BOURGEOIS M *et al.* Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug without Antibiotics for Acute Viral Infection Increases the Empyema Risk in Children: A Matched Case-Control Study. *J Pediatr*, 2016;175:47-53.
13. HAVERS F, FRY AM *et al.* Hospitalizations Attributable to Respiratory Infections among Children with Neurologic Disorders. *J Pediatr*, 2016;170:135-141.

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