SP2A

Société Pédiatrique de Pneumologie & Allergologie

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

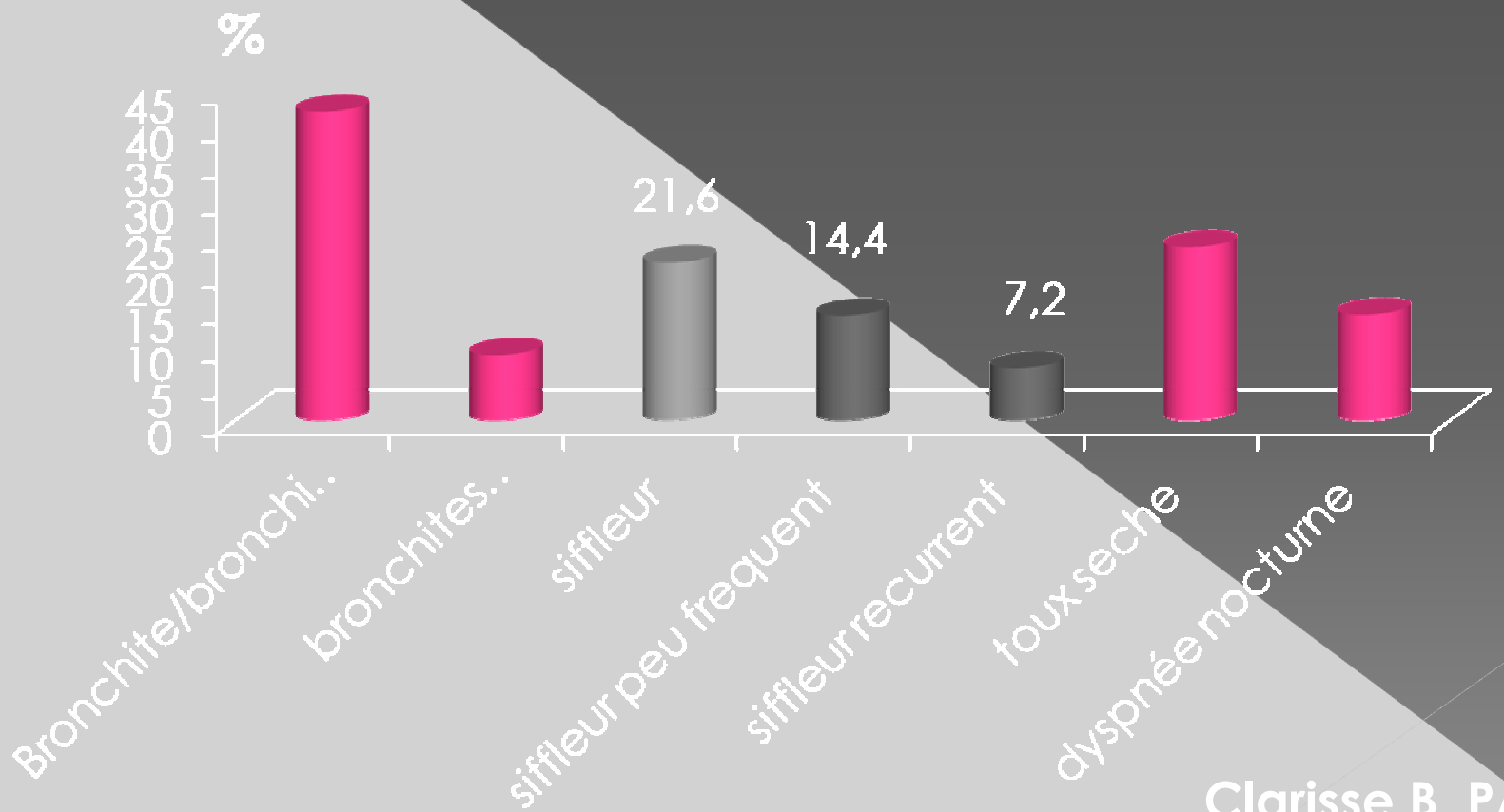
Définition et diagnostic de l'asthme du nourrisson :

Définition : pourquoi et laquelle ?

- Définition asthme
  - Clinique
  - Inflammation
  - Fonctionnelle
- Chez le nourrisson?
  - Clinique : oui
  - Inflammation : limité
  - Fonctionnelle : limitée

- Essentiel
  - Vocabulaire commun
    - ⊗ bronchites sifflantes, asthmatiforme etc…
  - Standardiser les démarches
    - Diagnostiques
    - Thérapeutiques
- Compatibles avec des phénotypes variés

Fréquence symptômes à 1 an cohorte Paris n=2698



Clarisse B PAI 2009

Un sous-diagnostic chez le nourrisson < 36 mois

- Etude Thales 2004 – 2007
  - Base de données de médecins libéraux prescripteurs
  - Diagnostic asthme ≅ 1,6% chez MG et pédiatre
- Etude ePIB assurance Maladie
  - 26168 enfants nés en 2004
  - Représentatifs
  - 14% ont reçu CSI avec pic entre 0 et 1 an
- Hospitalisations fréquentes
  - 0-12 mois 48/10 000 ; 12-24 mois 41/10 000 ; 10-14 ans 9/10 000 (INVS 1998-2002)
  - ≥ 15 000 séjours par an ≅ 25% des hospitalisations pour asthme (PMSI 2004-2006) avec risque de rehospitalisation. 7 décès

Les signes cliniques associés à l'asthme du nourrisson

	ICPed 1998 Warner	Sté Ped NZ 2005	BTS 2009	GINA 2007	NHLBI 2007	Practal l 2008	ERS Task force 2008
Toux							
Récurrente	+	+	+	+	+	+	
Nocturne	+	+	+	+	+	-	
Toux-sifflement	+		+	+	+	+	
Exercice	+		+	+	+	+	
Infections	+		+	+	+	+	
Allergène/tabac							
Examen clinique							
Sibilants	+	+	+	+	+	+	+

L'asthme de l'enfant de moins de 36 mois est défini de façon clinique

- comme tout épisode dyspnéique
  - avec râles sibilants, qui s'est produit au moins trois fois depuis la naissance et cela
  - quels que soient
    - l'âge de début,
    - la cause déclenchante
    - et l'existence ou non d'une atopie.
- **Ces épisodes de sifflements sont discontinus, avec des périodes asymptomatiques**
- **D'autres tableaux cliniques doivent faire évoquer un asthme (toux) sans retentissement sur état général**

Quelle démarche diagnostique?

- Basée sur la définition
- Récurrence des symptômes
- Survenue nocturne
- Absence de retentissement sur le développement
- La normalité de la Rx. de thorax

- Les antécédents d'allergie
  - Familiaux
  - personnels

Nourrisson
Siffleur

↓

Rx thorax
FACE insp/exp

↓

Absence de signes
d'alarme
Clinique ou radiologique

↓

" Asthme du
nourrisson " probable

↓

traitement

Efficace

Diagnostic
compatible

Echec

Investigations larges

Signes d'alarme
Clinique ou radiologique

ATCD
Prématurité
Réanimation néonatale
BDP
Cardiopathie Shunt G-D

Formes sévères
Formes inhabituelles :
Stridor
Dyspnée deux temps
Polypnée
Signes inter critiques
Déformation thoracique
Toux productive matinale
Bronchorrhée
Signes extra respiratoires associés
Cassure pondérale
Diarrhée chronique
Cardiopathie
Douleurs abdominales
Terrains particuliers
Trisomie 21-Atrésie œsophage…
Rx thorax anormale ou situs inversus

Sans orientation diagnostique

Orientation diagnostique

Investigations larges

Investigations ciblées

Diagnostics différentiels

Obstruction des voies aériennes proximales	
- **Dynamique** : malacie trachéale et/ou bronchique **- Mécanique :** o corps étranger inhalé o anomalie des arcs aortiques o kyste bronchogénique o sténose trachéale/ bronchique o tumeur/adénopathie/ granulome (tuberculose, mycobactérie atypique, corps étranger) o compression par une cavité cardiaque dilatée	**Fibroscopie**
Obstruction des petites voies aériennes	
- Mucoviscidose - Dysplasie bronchopulmonaire - Dyskinésie ciliaire primitive - Séquelle grave de virose (bronchiolite oblitérante)	**Investigations Ciblées/ TDM**
Pathologies d'aspiration	
Reflux gastro-oesophagien/Fistule oesotrachéale/Troubles de déglutition	
Cardiopathies congénitales	**Echo cœur**
-Shunt gauche-droit/Cardiomégalie	
Pneumopathies /OMA répétées	**IgGAM- Ac vaccinaux**

Quand initier un traitement ?

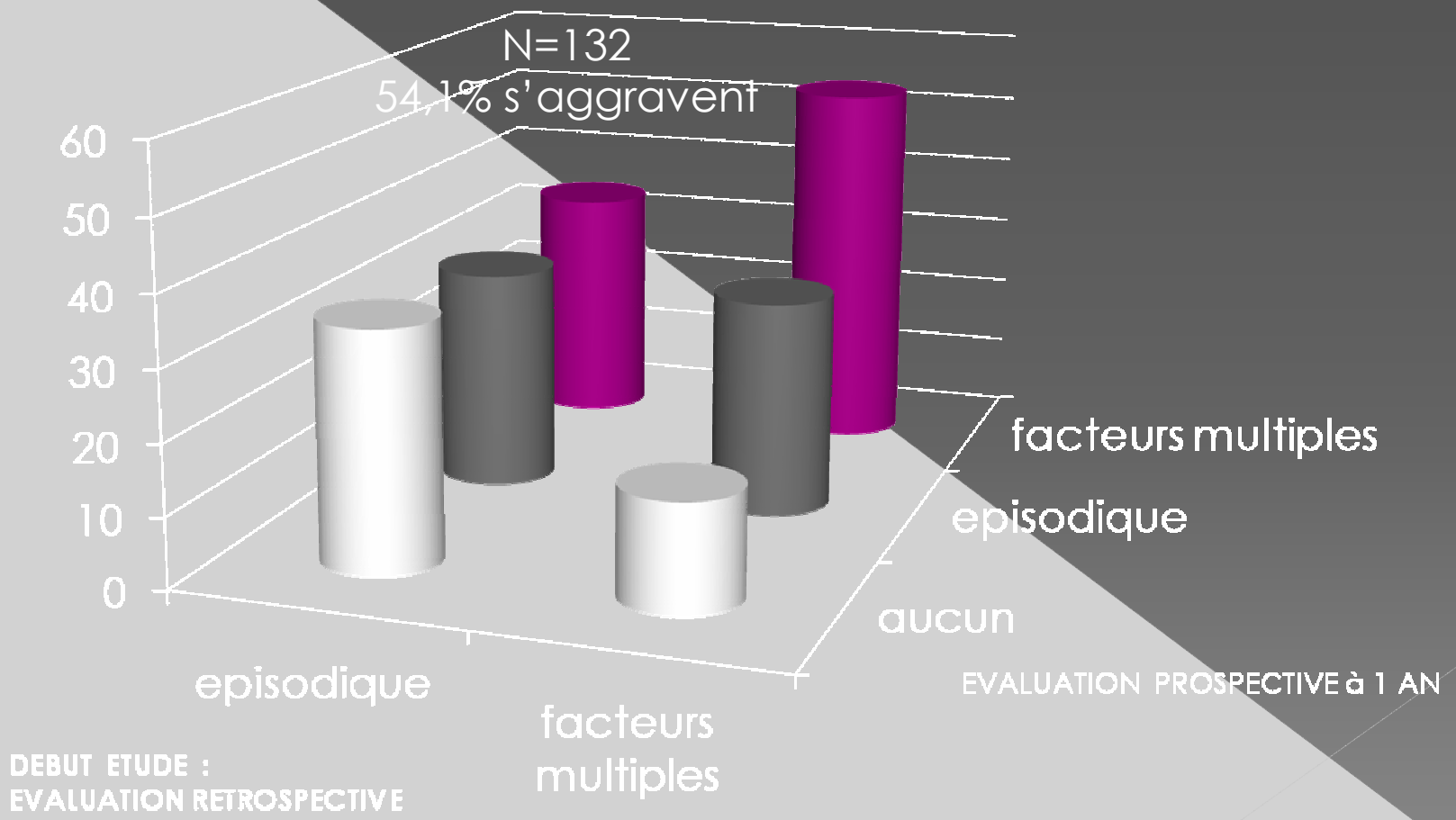
Ou comprendre les phénotypes….

Ou évaluer la sévérité

- siffleurs intermittents sans signes inter-critiques
  - Mais notion de fréquence liée de façon étroite avec le recours aux soins (Bacharier JACI 2007)
  - Rôle majeur (exclusif?) des virus : présence du rhume
- Siffleurs à facteurs déclenchant multiple
  - Épisodes sans infections
  - Comprend les formes sévères avec persistance des symptômes (la plupart des jours pendant les 3 derniers mois, Practall 2008)

ERS task Force (Brand ERJ 2008)

Instabilité du phénotype à 1 an chez des enfants 2-6 ans traités par 200µg(0-500)FLU



Schultz Acta paediatr 2009

Sévérité 0-4 ans NHLBI 2007

Composants de la sévérité		Classification de la sévérité de l'asthme (0-4 ans)			
		Intermittent	Persistant		
			Léger	Modéré	Sévère
Retentissement (interrogatoire sur les 2 à 4 dernières semaines)	Symptômes	≤ 2 jours/semaine	> 2 jours/semaine	Quotidiens	Tous les jours
	Réveils nocturnes	0	1 ou 2/mois	3 ou 4/mois	> 1 /semaine
	B2CA de secours	≤ 2 jours/ semaine	> 2 jours/semaine mais non quotidiens	Quotidiens	Plusieurs fois par jour
	Retentissement activités quotidiennes	Aucun	Oui	Modéré	Important
Risque	Exacerbations nécessitant CSO	0-1/an	≥ 2 exacerbations requérant CSO en 6 mois Ou ≥ 4 épisodes de *wheezing* /an durant > 1 jour ET facteur de risque d'asthme persistant		
		Considérer la sévérité et l'intervalle depuis dernière exacerbation			
		Des exacerbations de toutes sévérités peuvent arriver chez tous les patients			

Sévérité asthme nourrisson

symptômes	intermittent	Persistant léger-modéré	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
Avec retentissement vie quotidienne	aucun	Léger	important
BDCA	<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	

Index prédictif d 'asthme chez le nourrisson de 2-3 ans

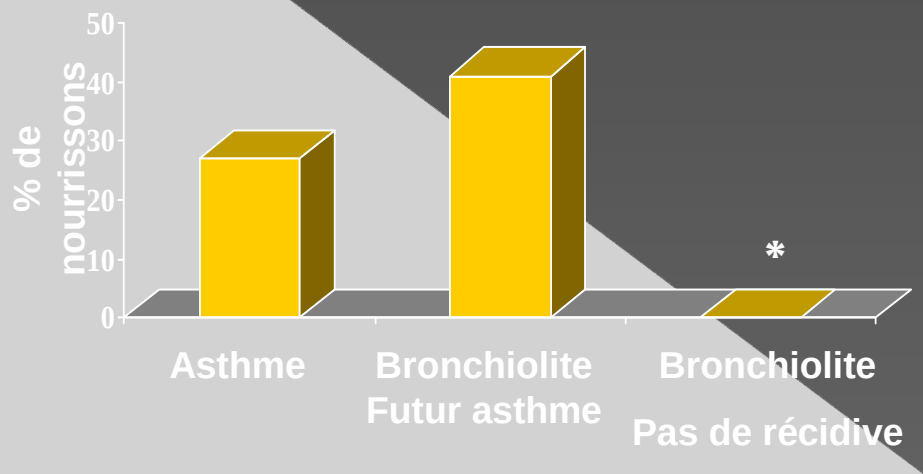
Guilbert TW JACI 2004

- des de sibilants (dont 1 AT)
- ET
- soit un critère majeur
  - parent avec asthme
  - eczéma diagnostiqué par le MT
  - Sensibilisation pneumo ou trophallergène
-
  - wheezing en dehors d 'un rhume
  - éosinophilie >= 4%
  - Rhinite allergique diagnostiquée par MT

Critères Castro-Rodriguez AJRCCM 2000 : idem sans sensibilisation

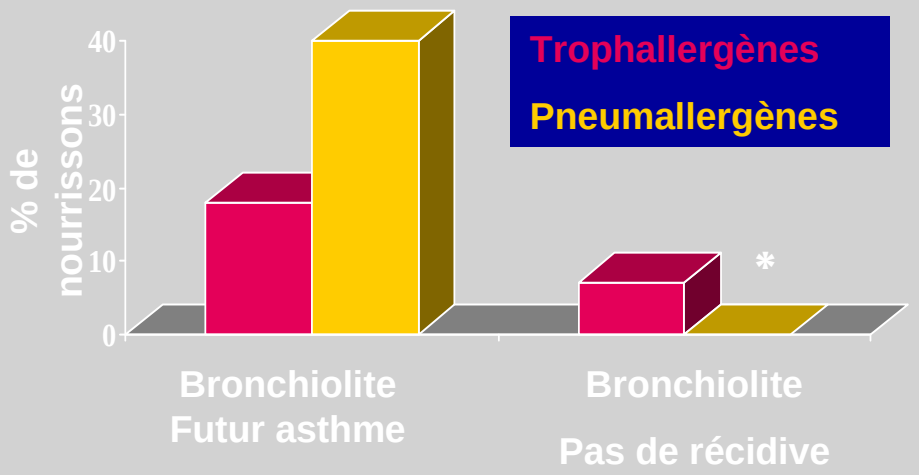
97% spécificité, VPN : 69%; VPP : 77% à 6 ans

Sensibilisation aux pneumallergènes et développement d'un asthme chez le nourrisson siffleur



67 nourrissons 1-25 mois hospitalisés pour détresse respiratoire + wheezing et suivis pendant 18 mois. TC acariens et chat.

(Delacourt et al. 1994)



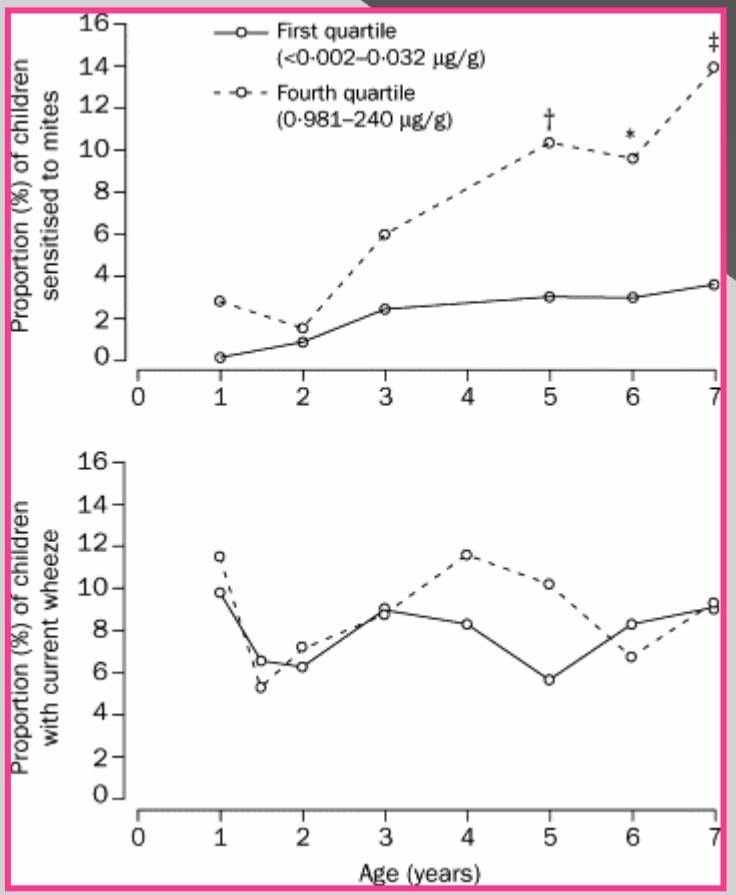
89 nourrissons 1-23 mois hospitalisés pour détresse respiratoire + wheezing et suivis pendant 3 ans.

TC pneumallergènes et trophallergènes, 8 mois plus tard.

(Reijonen et al. 2000)

Delacourt C

Faible valeur individuelle de l'allergie: cohorte à haut risque avec ≥ 2 parents atopiques (German Multicentre allergy study)



Lau S Lancet 2000

- Devenir à 11 – 1 3 ans
  - N = 441
  - 20% sensibilisés avant 3 ans
  - Facteurs de risque asthme persistant
    - Atopie des parents
    - Siffleur < 3ans + sensibilisation perannuelle < 3 ans
    - DA < 3 ans

Matricardi ERJ 2008

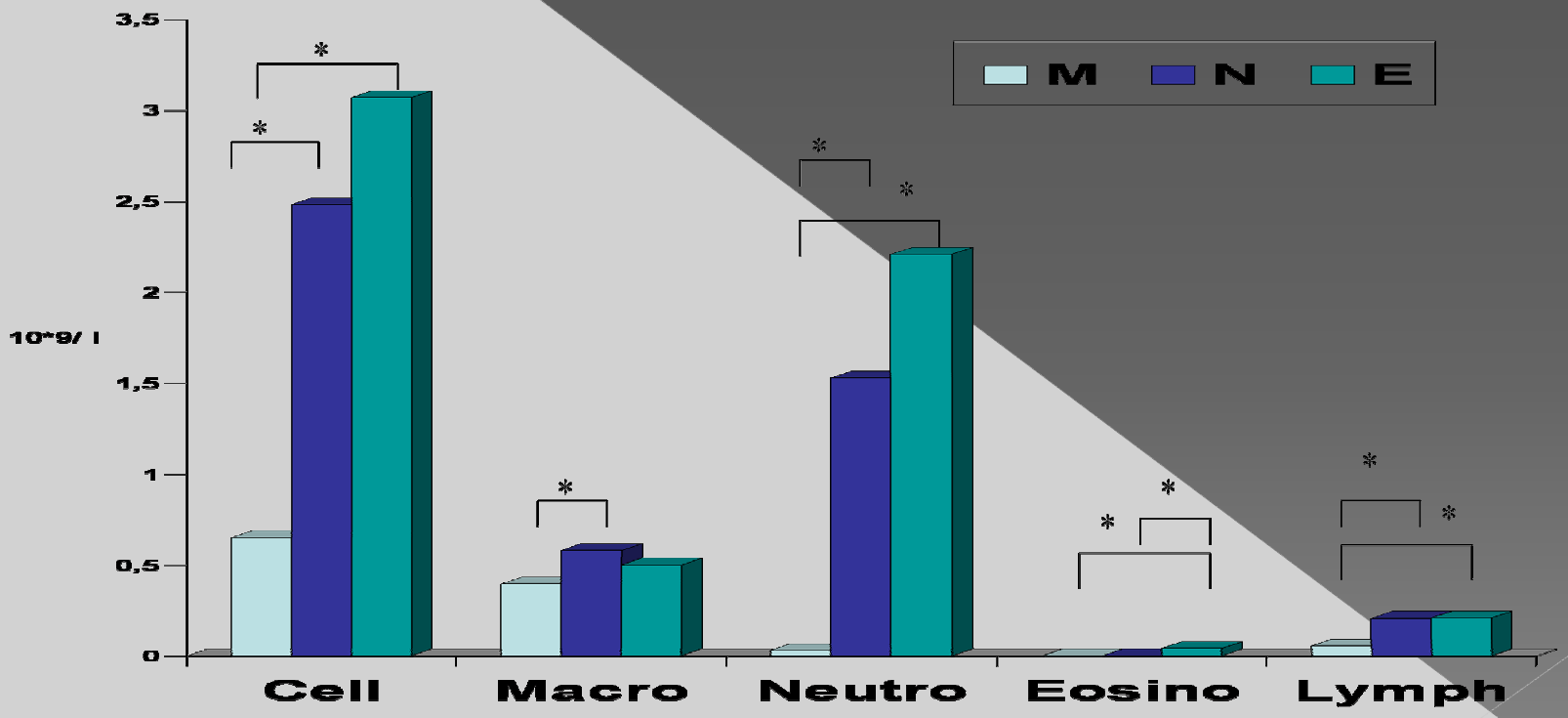
La place de l'allergie dans le diagnostic

- Enquête allergologique non systématique
  - Symptômes persistants
  - Signes respiratoires ou extra respiratoires évocateurs allergie
  - ATCD familiaux marqués

- Les investigations
  - Prick tests première intention
  - Tests multiallergénique : alternative a contrario
  - IgE totales ou sp : pas de 1ère intention

Comment traiter ?

Inflammation à polynucléaires neutrophiles



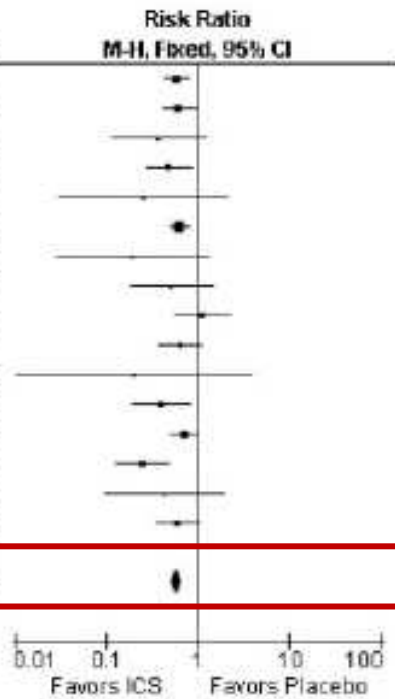
Bailly C, ERS 2010

Efficacité CSI chez le nourrisson et jeune enfant : Une analyse systématique

Castro-Rodriguez Pediatrics 2009

Study or Subgroup	ICS Events	ICS Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Baker et al[33]	89	386	37	95	15.1%	0.59 [0.43, 0.81]
Bisgaard et al[41]	36	156	30	81	10.0%	0.62 [0.42, 0.93]
Connett et al[25]	3	20	8	20	2.0%	0.38 [0.12, 1.21]
de Blic et al[27]	6	20	15	18	4.0%	0.48 [0.27, 0.85]
Gleeson et al[20]	1	39	4	39	1.0%	0.25 [0.03, 2.14]
Guilbert et al[9]	57	132	89	130	22.8%	0.63 [0.50, 0.79]
Kraemer et al[28]	1	9	8	14	1.6%	0.19 [0.03, 1.30]
Carlsen et al[41]	5	79	10	81	2.5%	0.51 [0.18, 1.43]
Murray et al[10]	16	101	14	99	3.6%	1.12 [0.58, 2.17]
Nielsen et al[34]	9	19	14	19	3.6%	0.64 [0.37, 1.11]
Noble et al[24]	0	24	2	24	0.6%	0.20 [0.01, 3.96]
Qacundah et al[43]	12	239	15	120	5.1%	0.40 [0.19, 0.83]
Roorda et al[35]	38	152	54	153	13.7%	0.71 [0.50, 1.00]
Shapiro et al[29]	12	134	16	44	6.1%	0.25 [0.13, 0.48]
Teper et al[42]	2	14	4	12	1.1%	0.43 [0.09, 1.94]
Wasserman et al[44]	25	219	21	113	7.0%	0.61 [0.36, 1.05]
Total (95% CI)		**1743**		**1062**	**100.0%**	**0.59 [0.52, 0.67]**
Total events	314		341			

Heterogeneity: Chi² = 16.63, df = 15 (P = 0.34); I² = 10%
Test for overall effect: Z = 8.15 (P < 0.00001)

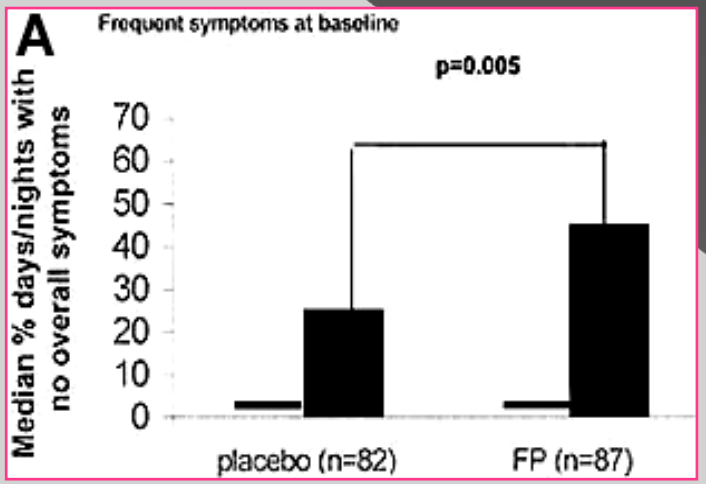


Outcome	*n*	Measure (95% CI)	*P*	I^2, %
Withdrawals caused by WAEs	2976	RR: 0.52 (0.43–0.63)	.0001	0
Mean change from baseline in symptom score	2288	SMD: 0.93 (0.49–1.37)	.0001	94
Mean change from baseline in albuterol use	1309	SMD: 0.63 (0.30–0.63)	.0001	80
Mean change from baseline in FEV¹, L	1242	WMD: 0.07 (0.05–0.09)	.0001	0
Mean change from baseline in PEF, L/min	766	WMD: 13.8 (5.34–22.4)	.0001	0

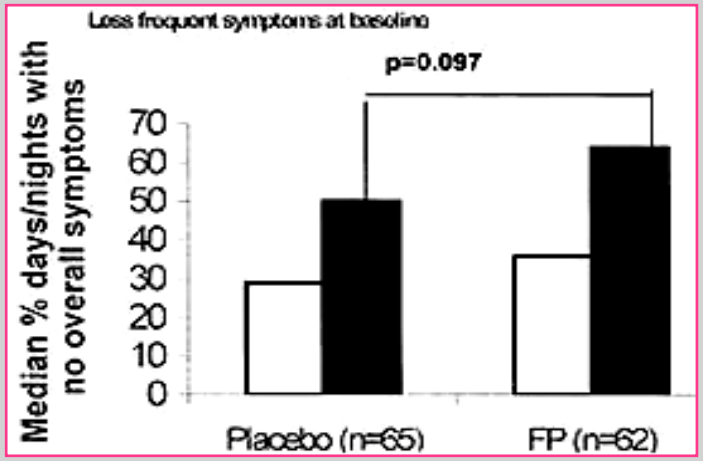
SMD indicates standardized mean difference; WMD, weighted mean difference.

Réponses en fonction des symptômes

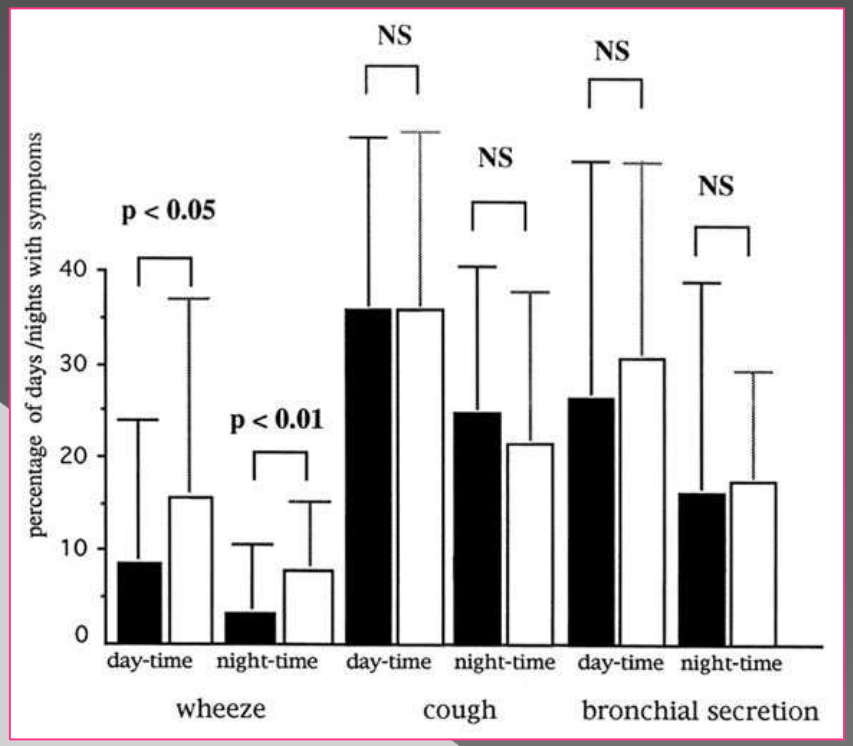
Symptômes fréquents



Symptômes peu fréquents



Roorda et al, JACI 2001

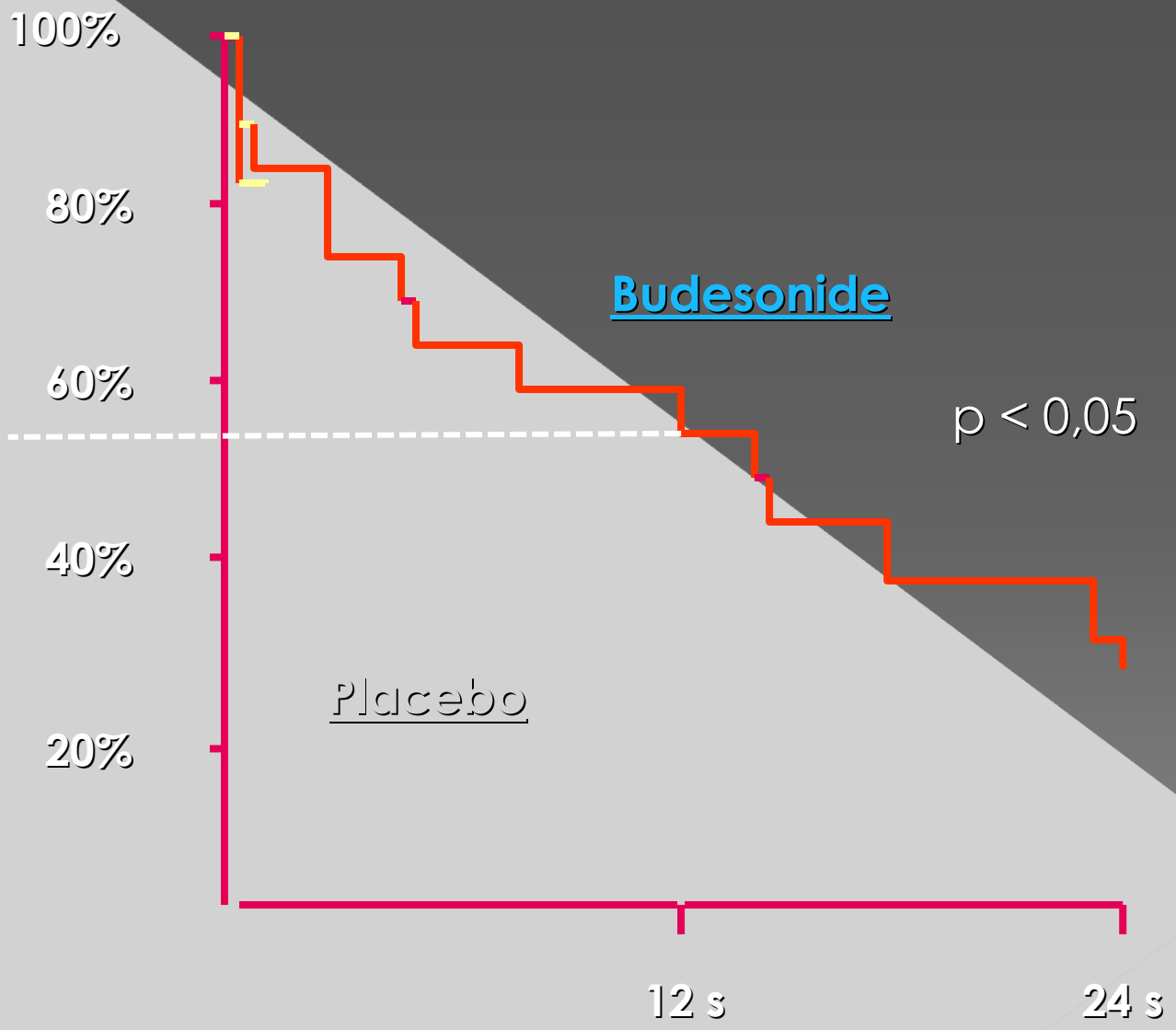


Réponse variable
en fonction des symptômes

de Blic 1996

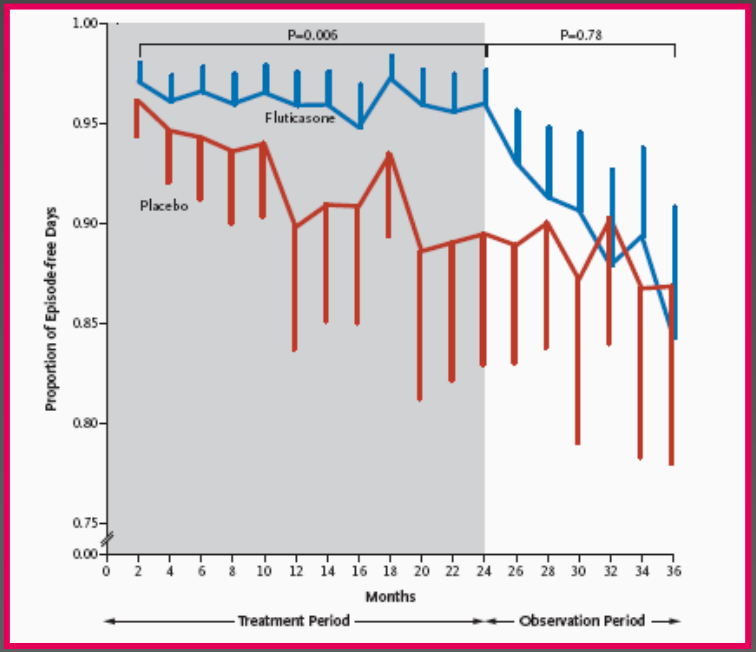
Effet rémanent sur les exacerbations

De Blic, JACI 1996



Facteurs associés à efficacité CSI

Guilbert NEJM 2006



Bacharier JACI 2009

- Les formes sévères
  - Recours aux urgences
  - Recours hospitalisation
  - Les plus symptomatiques
- Sensibilisés > 1 pneumallergène
- Garçons
- blancs

Enfants 2-3 ans : 200µg FLU vs Placebo 24 mois

Quelle stratégie?

Les objectifs du traitement de l'asthme : le contrôle

Le contrôle de l'asthme

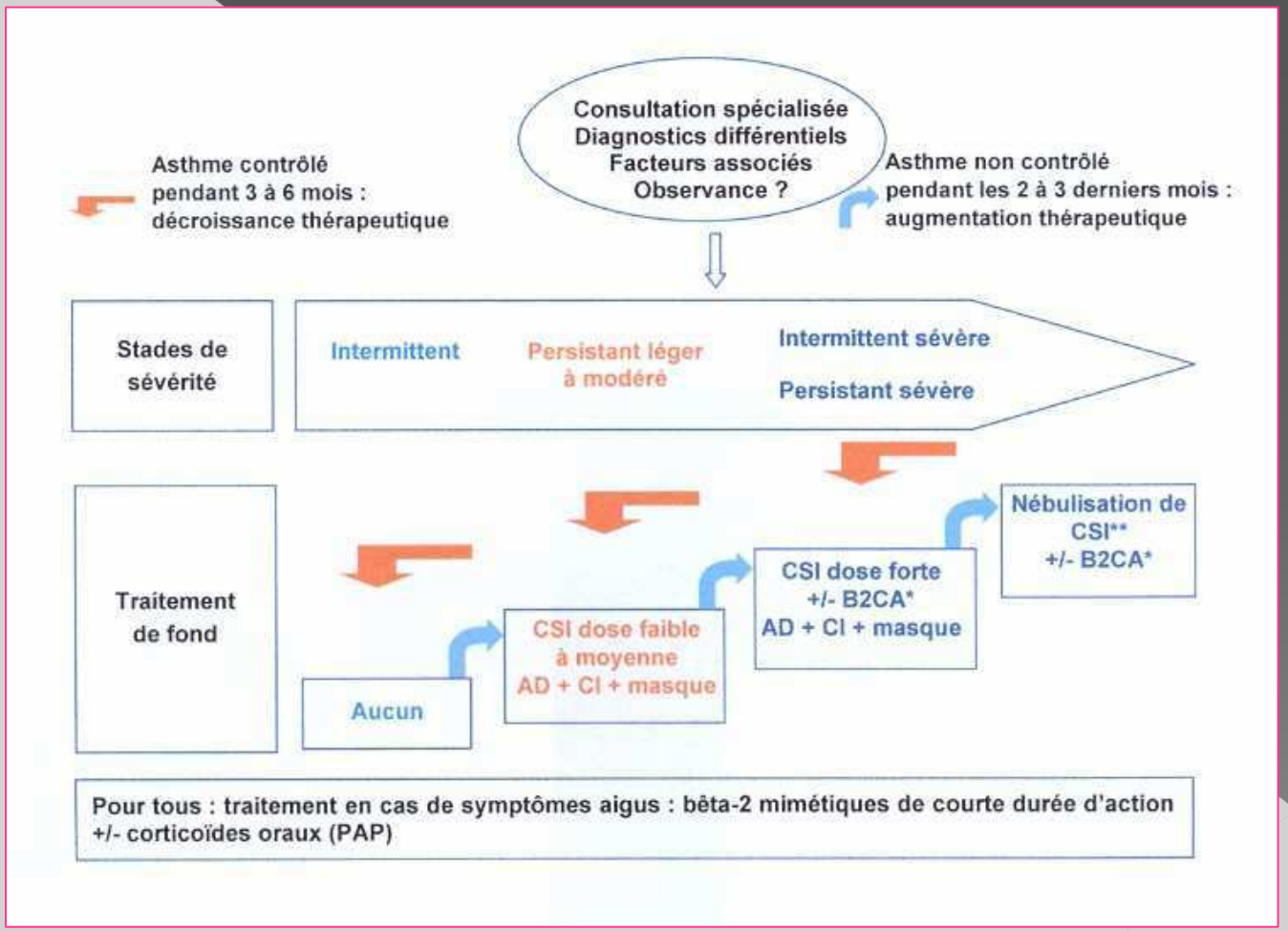
- absence de symptôme diurne et nocturne ;
- pas de besoin de BDCA
- Développement normal
- aucun absentéisme (crèche ou travail des parents)
- absence de recours aux soins pour asthme
- Tolérance 1 exacerbation dans l'année (virus)

3 situations pratiques

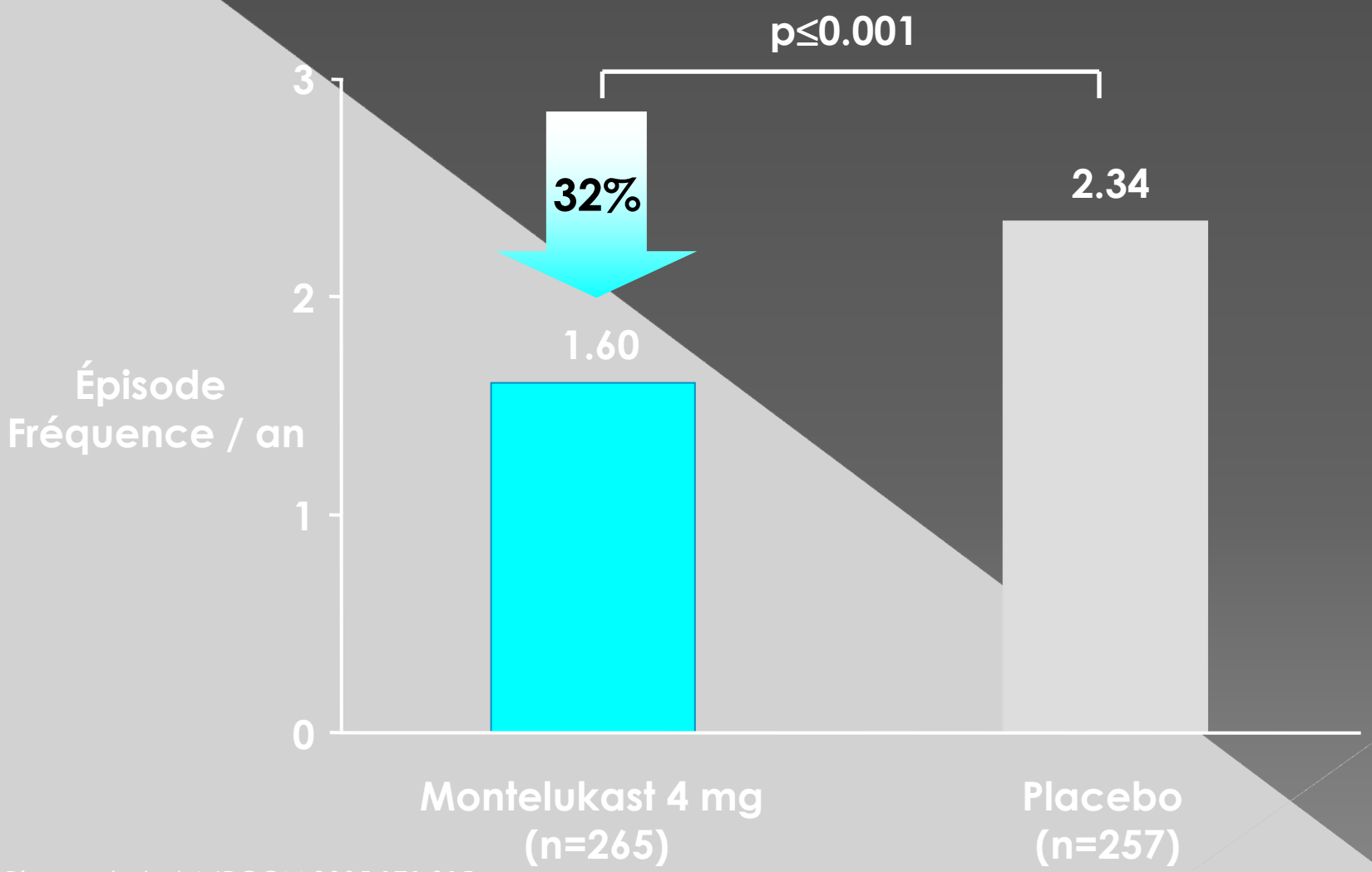
- le plus souvent asthme non contrôlé mais contrôlable :
  - observance insuffisante, erreur utilisation du dispositif
  - traitement insuffisant, ou facteur associé non contrôlé ;
- asthme mal contrôlé malgré un traitement optimisé :
  - remise en cause du diagnostic
  - Asthme difficile à traiter
- *asthme cliniquement contrôlé mais obstruction constatée aux EFR.*

De Blic, Deschildre les outils du suivi recommandations GRAPP RMR 2008

La conduite thérapeutique : basée sur le contrôle et des incertitudes



Montelukast et enfants pré-scolaires



Bisgaard et al AJRCCM 2005;171:315

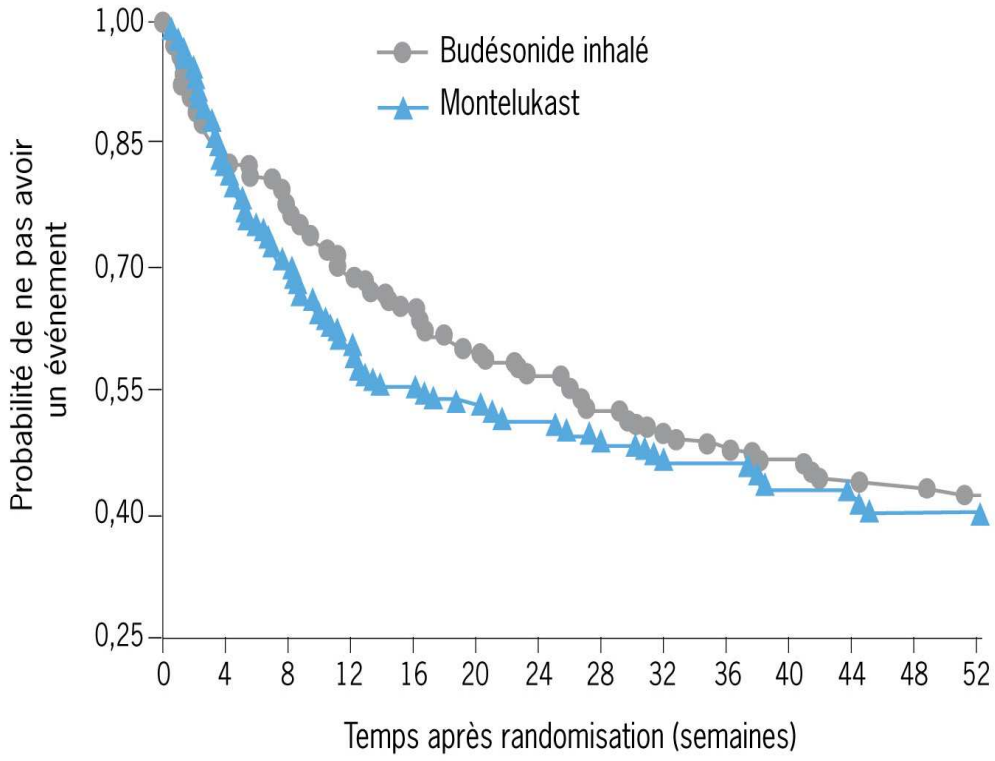
Montelukast 4 mg chez enfants de 2 à 5 ans
Szefler JACI 2007

- **Objectif:** Comparer budésonide à forte dose (0.5 mg/j) à Singulair selon une hypothèse de supériorité, sur la survenue d'exacerbations chez des enfants
- **Population** : Enfants de 2 à 8 ans souffrant d'asthme persistant léger ou d'épisodes de sifflements récidivants
- **Critère Principal :** Délai de la première prise d'un autre traitement de l'asthme pour exacerbation légère à sévère (définie comme une prise supplémentaire de budesonide ou le recours au CSO).

Montelukast 4 mg chez des enfants de 2 à 5 ans
Szefler JACI 2007

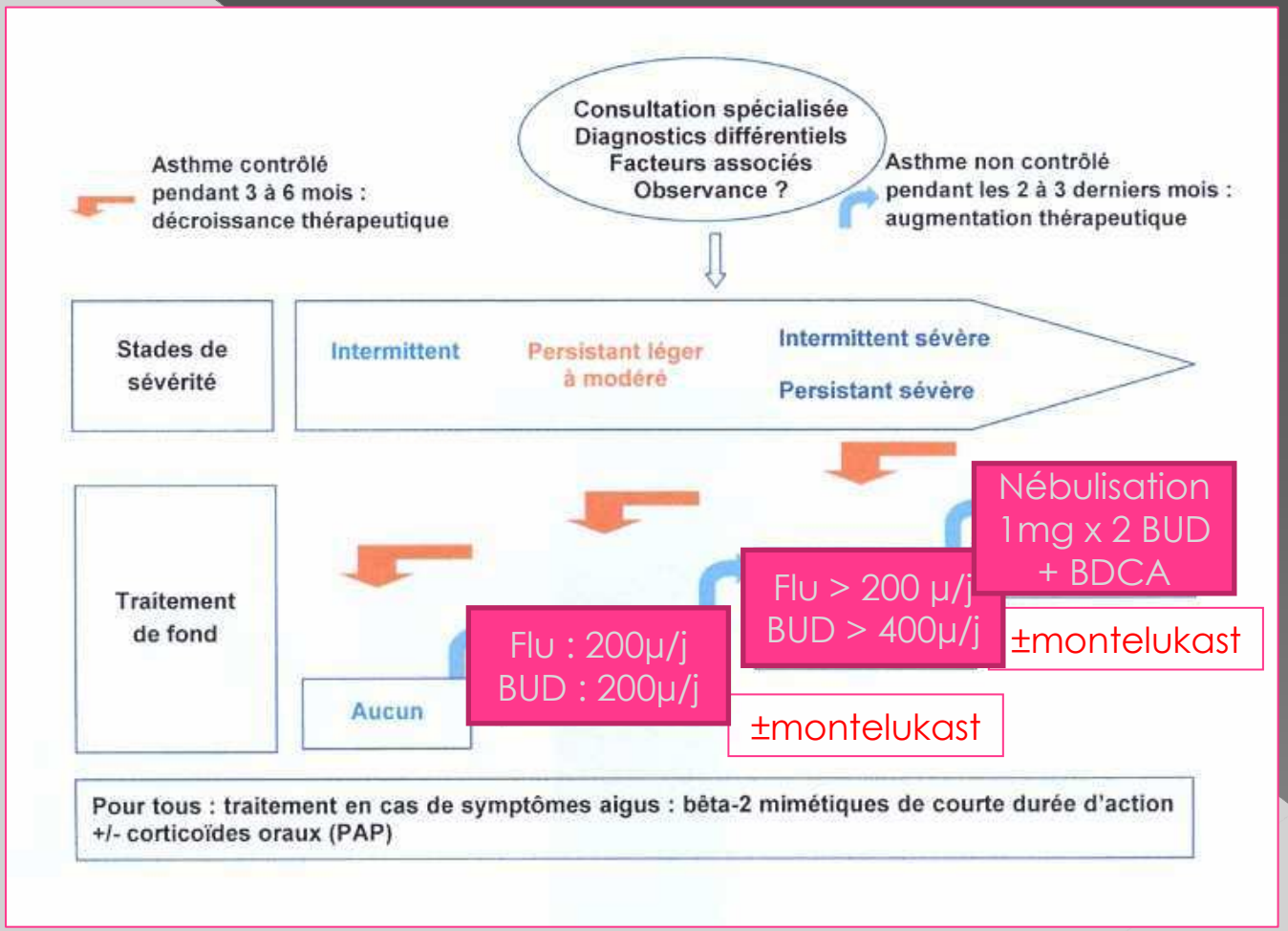
Critère principal : Délai de la première prise d'un autre traitement de l'asthme pour exacerbation légère à sévère

- Pas de supériorité démontrée du budésonide vs Singulair
- **Les 2 traitements ont entrainé un contrôle satisfaisant des symptômes de l'asthme dans cette population**
- **Profil de tolérance favorable pour les 2 traitements**



Courbe de Kaplan-Meier du délai de survenue de l'événement d'aggravation (escalade de la dose de budésonide, addition de budésonide ou traitement par corticoïde oral) tout au long des 52 semaines de l'étude

La conduite thérapeutique : basée sur le contrôle et des incertitudes



Les facteurs aggravants et/ou associés doivent être recherchés

- le contrôle de l'environnement
  - tabac et autres irritants, pollution extérieure
  - exposition aux allergènes ?
- les mesures d'hygiène sont recommandées en période d'infection virale saisonnière
- la vaccination antigrippale chez l'enfant asthmatique > 6 mois
  - de 0 à 6 mois : vaccination antigrippale de l'entourage
- le traitement systématique d'un RGO n'est pas recommandé en l'absence de signe digestif évocateur.
- Le surpoids non démontré chez le nourrisson

Conclusion

- Recommandations
  - Standardiser nos pratiques
  - Nombreux aspects nécessitant des études
    - Épidémiologiques
    - Thérapeutiques en fonction phénotypes
    - Contrôle et devenir en fonction du traitement
- Asthme du nourrisson
  - Sous-diagnostiqué
  - Certainement mal traité

Disponible sur www.
sp2a.fr

Facteurs associés à une meilleure réponse FLU vs Placebo n=285 Bacharier JACI 2009

- PEAK study : 100µg Flu x 2/j 2 ans
  - > 4 episodes
  - + 1 critère majeur : asthme parent ou DA ou Allergie respiratoire
  - Ou 2 critères mineurs : eosinophilie > 4% ; sifflement sans rhume, AA
- Les plus symptomatiques, garçons, caucasiens et gravité (Cs urgences)
  - sont les meilleurs répondeurs
  - Sont ceux qui rechutent à l'arrêt du traitement

Faut il être tenté par les traitements intermittents pour l'asthme intermittent ?

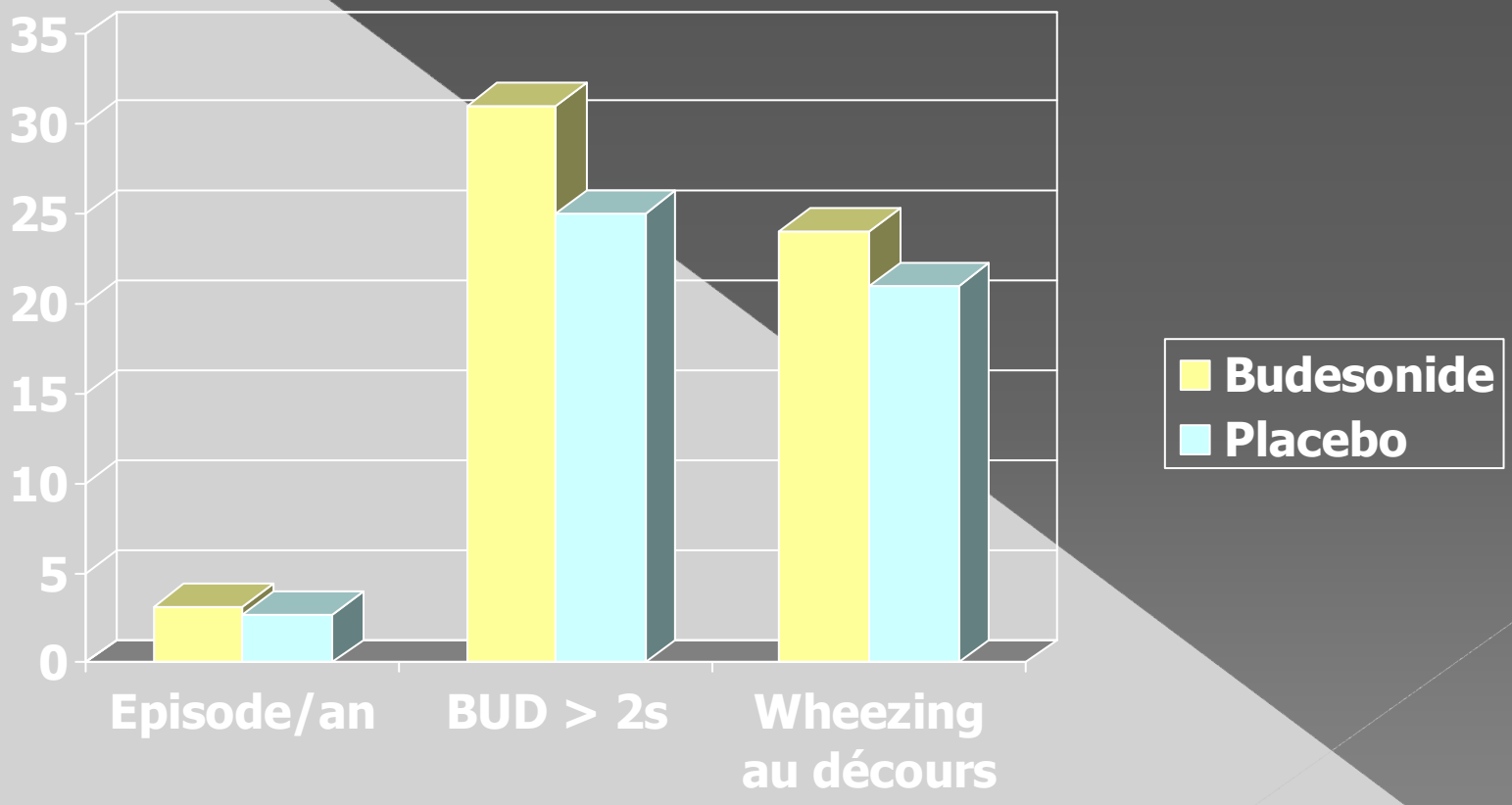
AUCUNE PREUVE D'EFFICACITE :

LA REPONSE EST NON….

Traitement inhalé intermittent chez le nourrisson siffleur

- Cohorte de Copenhague (DK)
- 284 nourrissons :
  - 10,7 mois
  - 80% garçons
  - Dermatite atopique : 40%
  - TC positifs : 9%
- Traitement sur 3 ans
  - 2 semaines après un épisode sévère
  - BUD 400µg vs Placebo
    - Le droit d'ajouter 2 semaine supplémentaires

Absence d'efficacité sur le nombre d'épisodes et le raccourcissement des symptômes



Traitement intermittent par 750µg x 2 Flu /j pendant 10 jours efficace sur épisodes viraux

FM Ducharme NEJM 2009; 360:339-53

	FLU (n=62)	P (n=67)	OR pour Flu
IVAI (n)	521	526	
Cures CO (n)	43 (8%)	93 (18%)	0,49[0,3-0;83]
Exacerbation (n)	466	488	
≥ 1 visite urgente	107	146	
≥ 1 hospitalisation	10	15	
≥ 1 cure CO	24(39%)	43 (64%)	0,35[0,17-0,72]
Arrêt étude prématurée	12 (19%)	23 (34%)	0,46[0,2-1,03]
Durée des symptômes (J) Oral Journal quotidien	 5,66 4	 6,88 5	 0,82[0,71-0,95]* 0,85[0,72-1,01]
Utilisation beta-2 (nb de jours)	5	6	0,85[0,74-0,98]*
Qualité de vie (score)	5,77	5,23	0,49[0,10-0,89]*

* Différence entre Flu et placebo

Conclusion

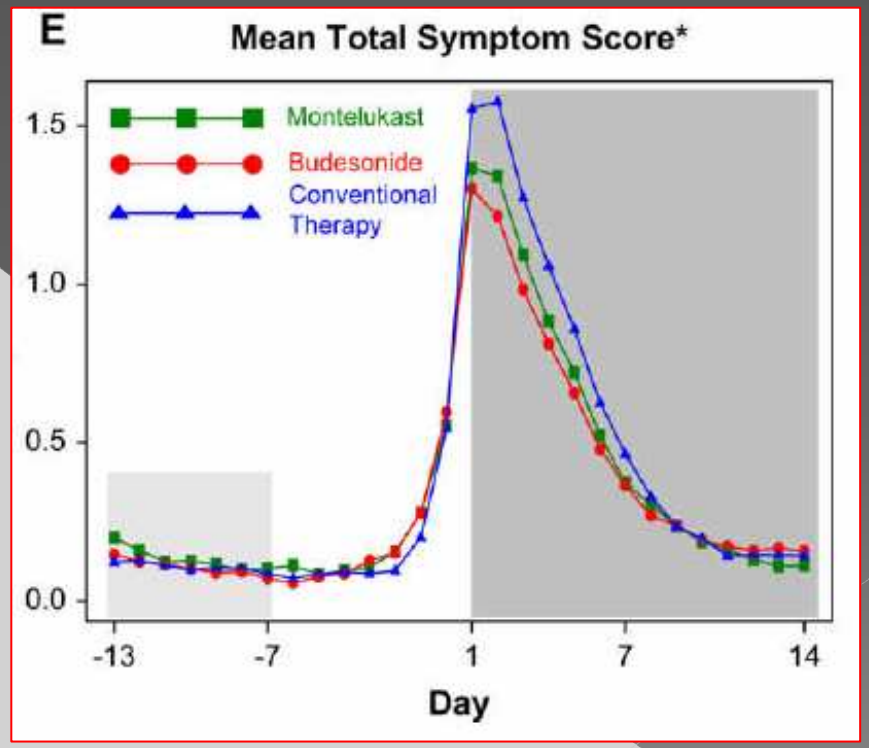
- Efficacité de ce traitement
  - 750µg X 2 /j pendant 10 jours
  - Moins de cures de CO, de journées de beta-2
  - Pas de modification de recours médicaux ou hospitaliers
- **Limitation d'application de ce protocole**
  - **Gain de taille et de poids plus faible dans le groupe FLU que placebo**
- Réserves liées à l'étude
  - Protocole thérapeutique arbitraire
    - (doses moindre ?)
  - peu de patients.

MLK dans asthme intermittent[2]
Bacharier JACI 2008

- N=238
  - Âge : 12 – 56 mois
  - Bud 1mg x 2 vs MLK 4 mg vs Placebo
  - + albuterol
  - 7 jours
  - 12 mois
- Asthme intermittent
  - Sévère à modéré

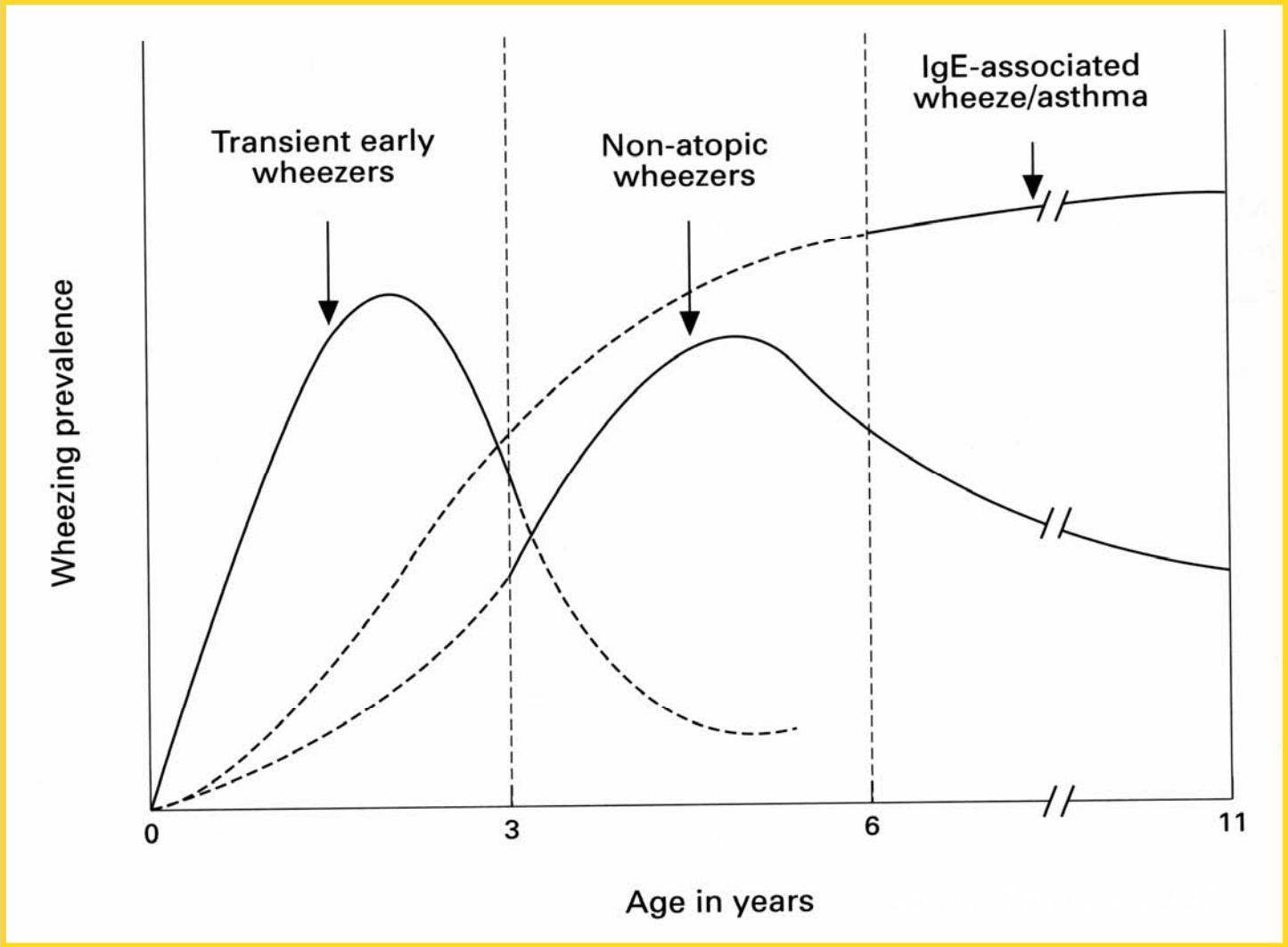
Efficacité modérée

- Placebo
  - vs MLK p=0,003
  - Vs BUD p=0,01
- Analyse / index prédictif asthme
  - Significatif quand index +



Bacharier JACI 2008

Phénotypes de l'asthme de l'enfant : une constatation retrospective



ATOPIE ET PRONOSTIC D'UN ASTHME CHEZ LE NOURRISSON

Martinez et al. 1995

826 enfants

0-3 ANS	**aucun épisode de sibilance**	**≥ 1 épisode de sibilance**

3-6 ANS	**aucun épisode de sibilance**	**≥ 1 épisode de sibilance**	**aucun épisode de sibilance**	**≥ 1 épisode de sibilance**
		15%	19,9%	13,7%
ATCD maternel		asthme	tabac	**asthme**
Vmax CRF			↘< 1 an et à 6 ans	**↘< 1 an et↘ à 6 ans**
IgE sérique				**↗< 1 an et↗ à 6 ans**
TC		+ à 6 ans		+ à 6 ans

Evolution à 10 ans

Persistance asthme

- ✓>2 Infections resp à 2 ans
  - ✓OR=1,99
- ✓Asthme parents fratrie
  - ✓OR=2,31
- ✓Papule TC > 3mm à 4 ans
  - ✓OR=5,73
- ✓Symptômes récurrents nasaux
  - ✓OR=0,43

A au moins sifflé
417/1034=40,3%
Ile de Wight

- Précoces< 5ans =80,6%
- Précoces et non tardifs=62,8%
- Précoces et tardifs=37,2%

Tardifs (10ans)=49,4%

A au moins sifflé
348/936=37,2%
Etude MAS

- Précoces< 5ans =84,8%
- Précoces et non tardifs=77,3%
- Précoces et tardifs=22,7%

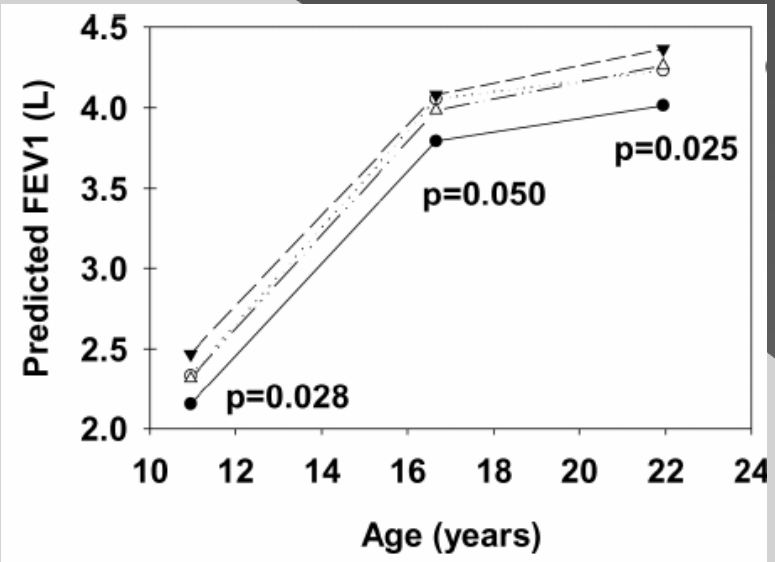
Tardifs=34,5%

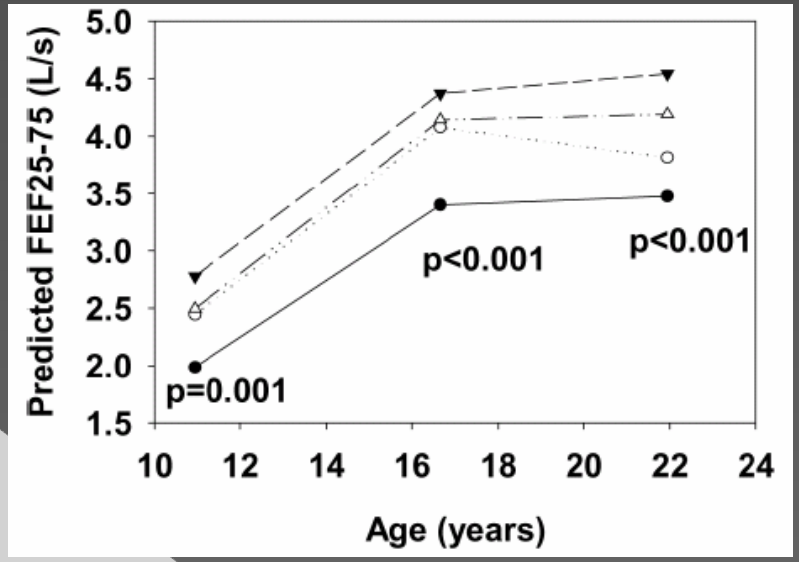
Persistance asthme

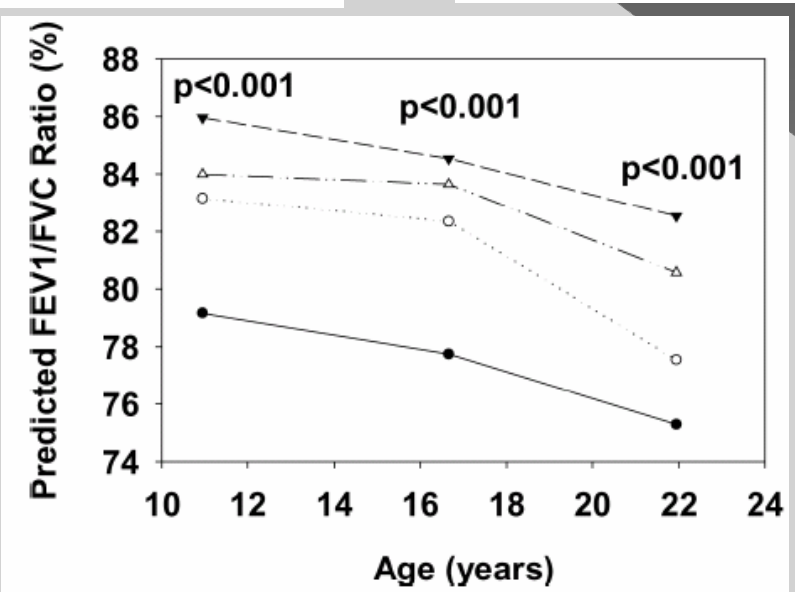
- ✓>2 Infections resp à 2 ans
  - ✓OR=1,01
- ✓Asthme parents fratrie
  - ✓OR=1,68
- ✓IgE sp > 3mm à 3ans
  - ✓OR=5,73
- ✓> 2 rhumes à 1 an
  - ✓OR=0,34

Matricardi ERJ 2010

Fonctions respiratoires du nourrisson prédisent celles à l'âge adulte Stern Lancet 2007





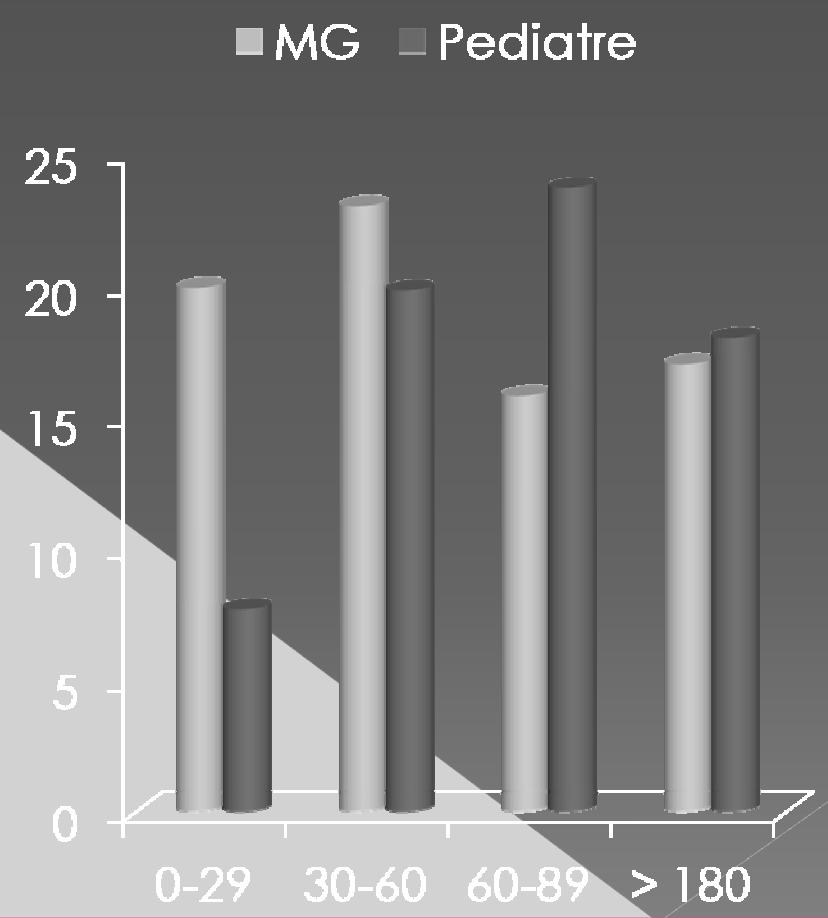


Stern Lancet 2007

Indépendant
ATCD asthme
allergie,
fréquence
Sifflement,
Sexe et âge

Pratiques thérapeutiques

- Etude ePIB
  - 14% CSI
  - 73,2% ≥ 3 médicaments
  - 73% 2 ordonnances/an
  - 20% coût pour tranche d'âge



Durée prescription CSI Etude Thales 2007
88j MG vs 104 pediatre 2 ordonnances /an