



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2013) xxx–xxx

Les nouveaux phénotypes de l'asthme du nourrisson et de l'enfant

New asthma phenotypes in infants and children

J. Just

Service d'allergologie, centre de l'asthme et des allergies, groupe hospitalier Trousseau - La Roche Guyon, 26,
avenue du Docteur-Arnold-Netter, 75012 Paris, France

Résumé

L'asthme est une maladie multiforme avec des phénotypes multiples différents en fonction de l'âge. 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. Chez les nourrissons, on distingue les asthmes viro-induit légers, les asthmes sévères infectieux corticorésistants et les asthmes allergiques exacerbateurs et corticorésistants. Chez l'enfant, les mono-allergiques légers, les pluri-allergiques sévères et exacerbateurs, et les obstructifs corticorésistants peu allergiques. Ces nouveaux phénotypes sont concordants avec les données de la littérature qui sont discutées dans cet article. Définir les phénotypes de l'asthme de l'enfant sera dans l'avenir la base d'une médecine personnalisée avec des thérapeutiques ciblées en fonction des phénotypes.

© 2013 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Asthme ; Enfant ; Nourrisson ; Allergie ; Exacerbation ; Phénotypes

Abstract

Asthma is a multifaceted disease with many phenotypes, differing as a function of age. Statistical analyses with or without an *a priori* hypothesis or non-supervised cluster analyses have resulted in a description of new asthma phenotypes in infants and children. In infants, one can distinguish mild virus-induced asthmas, severe corticosteroid-resistant infectious asthmas, and allergen-exacerbated corticosteroid-sensitive asthmas. In children, there are mild mono-sensitized allergic asthmas, severe exacerbated multi-sensitized asthmas, and corticosteroid-resistant mild obstructive asthmas. These new phenotypes are in agreement with the published literature discussed in the present article. Defining asthma phenotypes in infants and children will in the future be the basis of personalized medicine, with therapeutic targets as a function of phenotypes.

© 2013 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Asthma; Children; Infants; Allergy; Asthma exacerbations; Phenotypes

1. Introduction

L'asthme est la plus fréquente des maladies chroniques au cours de l'enfance.

Les études épidémiologiques mettent en évidence que dans la majorité des cas, les symptômes d'asthme apparaissent au cours de l'enfance et que pour les enfants qui restent symptomatiques à l'âge adulte, les altérations de la fonction respiratoire sont présentes dès la première décennie de la vie, et peut être même avant l'âge de trois ans.

L'asthme ne doit plus être appréhendé comme une maladie mais comme un complexe de multiples syndromes qui s'associent de façon variée chez le même individu [1]. Des facteurs génétiques et environnementaux peuvent influencer l'expression et la progression de cette maladie.

Classiquement, le diagnostic de l'asthme repose sur la récurrence d'épisodes combinant la toux, les sifflements et les gênes respiratoires. Le mécanisme physiopathologique sous-jacent associe une hyper-réactivité bronchique et une inflammation des voies aériennes. Cependant, parmi les différents phénotypes d'asthme, certains ont des caractéristiques physiopathologiques différentes. Mieux définir les différents phénotypes de l'asthme chez l'enfant, les mécanismes physiopathologiques liés aux

Adresse e-mail : jocelyne.just@trs.aphp.fr.

différents phénotypes permettrait de mieux définir des thérapeutiques ciblées en fonction des phénotypes.

1.1. Asthme du nourrisson

L'asthme à début précoce et l'asthme à début tardif ont un cursus évolutif différent. La cohorte de Tucson [2] a défini un phénotype d'asthme à début précoce durant les deux premières années de vie et persistant durant l'enfance. Ce sont des enfants qui ont eu au moins un épisode de maladie respiratoire sifflante dans les trois premières années de vie et qui continuent de siffler à six ans. Ces enfants ont une fonction respiratoire perturbée à l'âge de six ans, alors qu'elle était normale dans la petite enfance, était voisin de ceux des enfants n'ayant jamais sifflé. Des études longitudinales montrent que l'asthme à début précoce qui va persister durant l'enfance est une entité plus homogène que l'asthme à début tardif [3,4]. L'asthme à début précoce a une composante familiale forte et allergique plus fréquente [5], peut être modifié par l'exposition précoce à l'environnement délétère et souvent associé à une maladie plus sévère [6]. L'European Respiratory Task Force [7] a récemment publié un rapport recommandant qu'il faille 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 [8]. Bacharier et al. [9] ont décrit parmi les nourrissons siffleurs un phénotype distinct, « les siffleurs intermittents sévères », caractérisé par des épisodes sifflants peu fréquents mais sévères et peu de symptômes entre les épisodes respiratoires aigus sévères. Ce phénotype est associé à des manifestations allergiques incluant un eczéma, une sensibilisation allergénique et une éosinophilie sanguine.

En prenant en compte l'ensemble des paramètres pertinent dans la littérature pour définir l'asthme du nourrisson, nous avons identifié [10], 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 ; et enfin, (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 nourrisson® positif (dans 90 % des cas) et intermédiaire en termes de sévérité, plus fréquent chez le garçon (Fig. 1). Des paramètres environnementaux associés a priori à une condition socioéconomique 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. Ces clusters sont retrouvés ou concordant avec d'autres analyses en clusters de notre équipe [11–14].

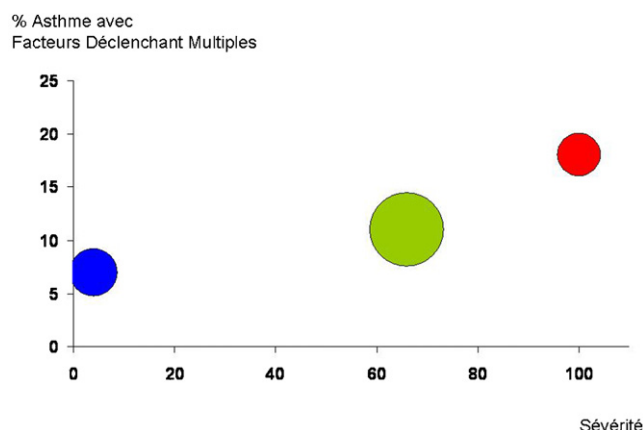


Fig. 1. Trois phénotypes d'asthme du nourrisson en fonction de la sévérité, l'atopie et les facteurs déclenchant multiples [10] (MTW : facteur déclenchant multiples de l'asthme ; Severity : sévérité de l'asthme en accord avec le GINA).

Cette différence physiopathologie dominée par l'atopie chez le garçon en concordance et les infections chez la fille avec une inflammation peu corticosensible en lien avec un environnement infectieux, pourrait conduire à une prise en charge thérapeutique différente plus orientée :

- vers une corticothérapie inhalée dans l'asthme atopique à facteurs déclenchant multiples ;
- vers un traitement dirigé vers l'inflammation viro-induite comme les anti-leucotriènes.

1.2. L'asthme de l'enfant d'âge préscolaire

Il existe différents phénotypes d'asthme sévère en fonction du risque d'exacerbations aiguës graves, du degré d'obstruction bronchique, de la réponse au traitement, de l'ancienneté de la maladie.

Les études montrent que l'asthme à risque d'exacerbations aiguës graves ou asthmes difficiles à contrôler s'associe plutôt à l'asthme d'origine allergique. Ces patients ont une fonction respiratoire le plus souvent normale entre les crises et ont une grande fluctuation de la fonction respiratoire entre les crises [15]. Chez l'adulte, il représente 40 % des asthmes sévères [16]. Ce phénotype d'asthme serait génétiquement déterminé, comme le montre l'association entre le polymorphisme de l'IL 4 (cytokine impliqué dans la réponse IgE) et les crises aiguës potentiellement mortelles d'asthme [17]. L'asthme d'origine allergique, un phénotype fréquent notamment durant l'enfance. De plus, l'allergie est associée au phénotype d'asthme persistant au cours de l'asthme au cours de l'enfance mais également à l'âge adulte. Récemment, nous avons montré chez des nourrissons asthmatiques que l'absence de sensibilisation allergique et d'hyperéosinophilie sanguine est associée à la rémission de l'asthme dans la petite enfance [18]. De la même façon, Simpson et al. [19] 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 :

- un asthme persistant à l'âge de huit ans ;
- avec des antécédents d'hospitalisations pour crise ;
- et une mauvaise fonction respiratoire.

Dans une cohorte d'enfants suivie de façon prospective de l'âge de neuf à 26 ans [20] parmi les facteurs de risque de persistance et de rechute de l'asthme de l'enfance vers l'âge adulte, on retrouve la sensibilisation aux acariens (odds ratio, 2,41 ; $p = 0,001$ et 2,18 $p = 0,01$; pour la persistance et la rechute de l'asthme à l'âge adulte respectivement).

1.3. L'asthme sévère avec des anomalies de la fonction respiratoire ou obstructif

Les études longitudinales sur le devenir de l'asthme de l'enfant à l'âge adulte montrent qu'il existe une relation entre le déficit précoce de la fonction respiratoire et la persistance de l'asthme suggérant que les anomalies de la fonction respiratoire sont présentes tôt dans la vie.

Ainsi, l'étude australienne [21] étudie la fonction respiratoire de sujets suivis de l'âge de sept à 42 ans. Les enfants ayant un asthme sévère associé à une obstruction bronchique, ont une obstruction bronchique persistante à l'âge adulte. Cela suggère que le déficit de la fonction respiratoire, des adultes présentant un asthme sévère, se met en place tôt dans la vie. Le déclin plus rapide de la fonction respiratoire qui caractérise ce phénotype serait également génétiquement déterminé [22].

Une autre explication alternative donnée à ces anomalies précoces de la fonction respiratoire serait pour certains une altération de la fonction respiratoire qui pourrait précéder l'expression des premiers symptômes respiratoires faisant de cette perturbation fonctionnelle plus une cause qu'une conséquence de l'asthme. Ainsi, plus récemment, l'équipe de Martinez [23] montre qu'une fonction respiratoire mauvaise après la naissance est un risque de syndrome obstructif à l'âge adulte.

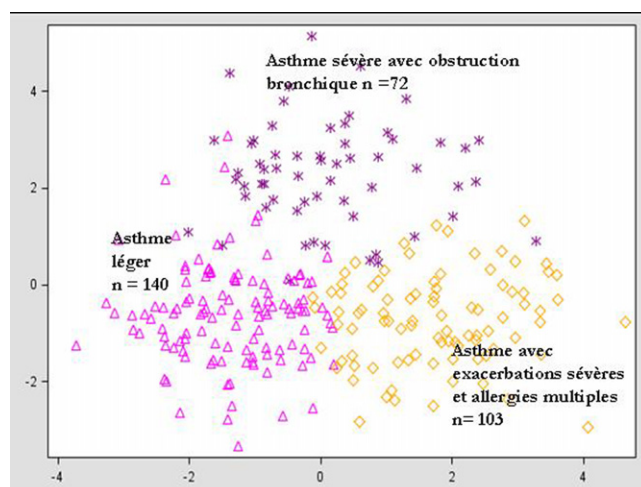


Fig. 2. Trois Phénotypes de l'asthme de l'enfant selon la sévérité (exacerbateur ou obstructif) et le statut allergique [24] : asthme léger, asthme avec exacerbations sévères et allergies multiples, asthme sévère avec obstruction bronchique.

Prenant en compte, nous avons décrit chez des enfants âgés de six à 12 ans, en comparaison à 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, et un asthme sévère avec plus de remodelage (VEMS plus bas) plutôt intrinsèque avec une inflammation neutrophilique (Fig. 2) [24].

2. Conclusion

Selon les situations phénotypiques rencontrées (aiguës ou chroniques), le moment de la vie (enfance, petite enfance), l'association ou non à l'atopie, la signature inflammatoire de l'asthme est variable et probablement dans le futur la prise en charge thérapeutique.

Déclaration d'intérêts

J. Just est expert pour Novartis, ALK and Merck ; est oratrice pour AstraZeneca, Novartis, ALK, Merck and Shering-Plough.

Références

- [1] Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006;368:804–13.
- [2] 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;332:113–8.
- [3] Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Does environment mediate earlier onset of the persistent childhood asthma phenotype? *Pediatrics* 2004;113:345–50.
- [4] Morgan WJ, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1253–8.
- [5] Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:101–8.
- [6] Zeiger RS, Dawson C, Weiss S. Relationships between duration of asthma and asthma severity among children in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:376–87.
- [7] Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008;32(4):1096–110.
- [8] Schultz A, Devadason SG, Savenije OEM, Sly PD, Le Souëf PN, Brand PLP. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr* 2010;99(1):56–60.
- [9] Bacharier LB, Phillips BR, Bloomberg GR, Zeiger RS, Paul IM, Krawiec M, et al. Severe intermittent wheezing in preschool children: a distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(3):604–10.
- [10] Just J, Gouvis-Echraghi R, Couderc R, Guillemot-Lambert N, Saint-Pierre P. Novel severe wheezy young children phenotypes: boys atopic multiple-trigger and girls nonatopic uncontrolled wheeze. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(1):103–110.e8.
- [11] Gouvis-Echraghi R, Saint-Pierre P, Besharaty AA, Bernard A, Just J. Exhaled nitric oxide measurement confirms 2 severe wheeze phenotypes in young children from the Trousseau Asthma Program. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(4):1005–7.
- [12] Herr M, Just J, Nikasinovic L, Foucault C, Le Marec AM, Giordanella JP, et al. Risk factors and characteristics of respiratory and allergic phenotypes in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(2):389–96.

- [13] Herr M, Just J, Nikasinovic L, Foucault C, Le Marec AM, Giordanella JP, et al. Influence of host and environmental factors on wheezing severity in infants: findings from the PARIS birth cohort. *Clin Exp Allergy* 2012;42(2):275–83.
- [14] Rancière F, Clarisse B, Nikasinovic L, Just J, Momas I. Cough and dyspnoea may discriminate allergic and infectious respiratory phenotypes in infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23(4):367–75.
- [15] Chan, Leung DY, Szeffler SJ, Spahn JD. Difficult-to-control asthma: clinical characteristics of steroid-insensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:594–601.
- [16] Moore W, Everett D, Busse WW, et al. Validation of the ATS definition of severe asthma in the severe asthma research program. San Diego, CA, USA: American Thoracic Society Annual Meeting; 2006 [A473].
- [17] Sandford AJ, Chagani T, Zhu S, et al. Polymorphisms in the IL4, IL4RA, and FCER1B genes and asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106: 135–40.
- [18] Just J, Nicoloyanis N, Chauvin M, Pribil C, Grimfeld A, Duru G. Lack of eosinophilia can predict remission in wheezy infants? *Clin Exp Allergy* 2008;38(5):767–73.
- [19] Simpson A, Tan VYF, Winn J, Svensén M, Bishop CM, Heckerman DE, 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(11): 1200–6.
- [20] Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414–22.
- [21] Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne asthma study: 1964–1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:189–94.
- [22] Jongepier H, Boezen HM, Dijkstra A, et al. Polymorphisms of the ADAM33 gene are associated with accelerated lung function decline in asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:757–60.
- [23] Martinez F, et al. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007;370:758–64.
- [24] Just J, Gouvis-Echraghi R, Rouve S, Wanin S, Moreau D, Annesi-Maesano I. Two novel, severe asthma phenotypes identified during childhood using a clustering approach. *Eur Respir J* 2012;40(1): 55–60.