



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2011) xxx-xxx

Revue critique
L'asthme sévère est souvent allergique chez l'enfant
Severe asthma is often allergic in children

J. Just

Centre de l'asthme et des allergies, hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, groupe hospitalier Trousseau – La-Roche-Guyon,
UPMC University Paris-06, 26, avenue du Dr-Arnold-Netter, 75012 Paris, France

Reçu le 21 juillet 2011 ; accepté le 21 juillet 2011

Résumé

Actuellement, c'est le non-contrôle de l'asthme malgré une pression thérapeutique élevée qui définit l'asthme sévère. Il existe cependant différents phénotypes d'asthmes sévères. Ces phénotypes sont distingués suivant que l'absence de contrôle est définie par : des exacerbations aiguës graves ; un syndrome obstructif persistant précoce, parfois lié au déclin trop rapide de la fonction respiratoire au cours de l'enfance ; l'association des deux types précédents, notamment en cas de corticorésistance partielle ou totale. Chez l'enfant, l'atopie est souvent responsable de ces phénotypes d'asthme sévère et également de la persistance de l'asthme au cours de l'enfance, puis à l'âge adulte.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Asthme ; Atopie ; Allergie ; Phénotypes de l'asthme

Abstract

Severe asthma is currently defined as asthma that is not controlled in spite of intensive therapy. Nevertheless, there are different phenotypes of severe asthma. The phenotypes are distinguished according to the way in which the absence of control is defined: by severe acute exacerbations; by an early, persistent obstructive syndrome, sometimes accompanied by a rapid decline of respiratory function during the course of infancy; by an association of the two preceding types, especially in cases with partial or total corticosteroid resistance. In children, atopy is often responsible for these severe asthma phenotypes, and also for the persistence of asthma through the course of infancy and then into adulthood.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Asthma; Phenotypes; Children; Atopy; Allergy

1. Introduction

L'asthme d'origine allergique est le phénotype le plus fréquent pendant l'enfance. Ce phénotype peut commencer à tous les âges mais, dans la majorité des cas, la sensibilisation allergénique se met en place dans la petite enfance [2]. De nombreux auteurs ont cherché à démontrer l'implication de l'atopie dans un phénotype particulier d'asthme sévère. Dans ces études, l'atopie a été diversement définie :

- par la sensibilisation aux différents allergènes à l'aide des tests cutanés ;
- par la positivité du dosage des immunoglobulines E spécifiques (IgEs) ;

- moins souvent par le dosage des IgE sériques totales [3] ;
- parfois encore par des arguments chronologiques entre l'exposition à l'allergène auquel le sujet est sensibilisé et la gravité des exacerbations aiguës [4].

Cependant, malgré des définitions multiples, l'impact de l'atopie sur la sévérité de l'asthme chez l'enfant est reconnu de façon consensuelle.

2. L'asthme sévère allergique avec exacerbations aiguës graves ou « exacerbateurs fréquents »

Les études montrent que l'asthme à risque d'exacerbations aiguës graves ou d'asthme difficile 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 une grande fluctuation de la fonction respiratoire entre les crises [5].

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

Ce phénotype d'asthme, à risque de crises aiguës potentiellement mortelles est associé de façon significative à un polymorphisme de l'IL-4 (cytokine impliquée dans la réponse IgE) [6]. Les rapports entre l'allergie et les exacerbations aiguës graves seraient liés à l'exposition directe à un allergène pour lequel le patient est sensibilisé, ce qui peut entraîner une exacerbation sévère. Cela est particulièrement décrit avec certains allergènes de l'air extérieur comme les moisissures (associées ou non à des pollens) ou encore en cas de sensibilisations allergéniques multiples.

Dans l'étude de O'Driscoll et al. [7], le risque d'hospitalisation est accru s'il existe des sensibilisations multiples, plus particulièrement en cas de sensibilisations aux moisissures (*Alternaria*, *Penicillium*, *Cladosporium* et *Candida*). L'exposition directe à des aéro-allergènes de l'environnement extérieur a été le plus souvent mise en évidence dans le cadre de véritables épidémies de crises d'asthme sévères. Récemment, il a été montré que le compte des pollens de graminées influence le nombre d'hospitalisations pour asthme, quel que soit l'âge [8].

En 2002, à Cambridge, au Royaume-Uni, à la suite d'un violent orage à la fin du mois de juillet, un nombre élevé d'hospitalisations a été observé pour crise d'asthme, dont un décès [9]. L'analyse de ces patients hospitalisés a mis en évidence une sensibilisation allergénique conjointe à *Alternaria alternata* et aux pollens, par rapport au groupe d'asthmatiques sans manifestation sévère en période orageuse, sensibilisés uniquement aux pollens [8]. Ces pollens, comme certaines moisissures (*Didymella exitialis*, *Sporobolomyces*, *Alternaria*) sont retrouvés dans l'atmosphère au début de l'été. Ces allergènes sont plus importants dans l'atmosphère au cours de phénomènes climatiques particuliers, tels que les orages, avec chute de température, augmentation de la pression atmosphérique et de l'humidité, et/ou des pluies diluviennes qui seraient responsables de la rupture des grains de moisissures, libérant des particules allergéniques inframicro-niques [10].

La relation entre multisensibilisation allergénique et sévérité de l'asthme a été observée dans l'étude de Carroll et al. [11] : dans une cohorte de 400 enfants de sept à 18 ans, un score élevé de tests cutanés positifs aux aéro-allergènes est associé à un risque augmenté d'hospitalisations, d'utilisation de corticoïdes et d'altération de la fonction respiratoire.

Plus récemment, Simpson A. et al. [12] ont montré une association très significative entre le risque d'hospitalisation pour crises aiguës graves après l'âge de trois ans et une multisensibilisation allergénique précoce (OR 9,2 [4,6–24], $p < 0,001$).

3. L'asthme sévère allergique, avec anomalies de la fonction respiratoire, ou « asthme obstructif »

Naqvi et al. [13] montrent, chez des enfants âgés de huit à 18 ans, qu'un taux élevé d'IgE (> 100 UI/mL), en comparaison à un groupe ayant un taux d'IgE plus bas, est associé :

- à un asthme plus sévère attesté par des hospitalisations plus fréquentes.

L'étude TENOR [3] (qui porte sur une cohorte d'asthme sévère observée pendant trois ans) montre que le taux des IgE totales (chez l'enfant mais pas chez l'adulte) est corrélé à la gravité clinique de l'asthme.

Une étude plus ancienne avait déjà montré une corrélation significative entre l'élévation des IgE totales et le degré d'hyperréactivité bronchique [14].

Ces études ont été à la base de l'hypothèse que l'IgE est une cible moléculaire pour le traitement de l'asthme sévère et pour la conception du traitement par anti-IgE [15].

Chez l'adolescent, l'intensité de l'hyperréactivité bronchique est corrélée à différents marqueurs d'atopie, dont le taux d'IgE totales, les IgG₄ spécifiques des acariens et l'éosinophilie sanguine, différentes interleukines (IL) de la lignée Th-2 comme IL-5 ou l'IL-13 [16]. De la même façon, une étude réalisée chez des enfants âgés de cinq à 15 ans montre que deux marqueurs d'atopie (prick-tests positifs et IgE totales élevées) sont associés à une fonction respiratoire dégradée et à un asthme sévère évalué par des crises fréquentes et graves [17].

La relation entre l'atopie et l'altération de la fonction respiratoire est également retrouvée chez l'enfant d'âge préscolaire. Ainsi, Lowe et al. [18] montrent chez une cohorte d'enfants suivis depuis la période néonatale, une altération de la fonction respiratoire à l'âge de trois ans chez les enfants sensibilisés aux pneumallergènes, même en l'absence de symptôme respiratoire.

« Ces résultats suggèrent donc l'effet péjoratif du phénotype atopique associé à l'asthme sur la fonction respiratoire. L'exposition prolongée à l'allergène peut provoquer une instabilité de la maladie asthmatique, responsable de symptômes plus sévères et plus difficilement contrôlés. Ces exacerbations sévères favoriseraient un déclin plus rapide de la fonction respiratoire [19]. »

Les études longitudinales, sur le devenir de l'asthme de l'enfant jusqu'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, une étude australienne [20], qui étudie la fonction respiratoire de sujets suivis de l'âge de sept à 42 ans, montre que chez des enfants souffrant d'asthme sévère avec une obstruction bronchique, l'obstruction bronchique persiste à l'âge adulte, ce qui 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, serait également génétiquement déterminé avec des polymorphismes des gènes intervenant dans le remodelage tissulaire [21]. Cependant, des marqueurs atopiques seraient liés à un déclin plus rapide de la fonction respiratoire. Pour exemple, les poly-allergiques représentent un phénotype particulier d'asthme sévère avec une fonction respiratoire plus perturbée. Ainsi, les enfants atteints de dermatite atopique et d'asthme ont une fonction respiratoire plus perturbée que les enfants ayant un asthme sans dermatite atopique [22]. Un sous-groupe de ces

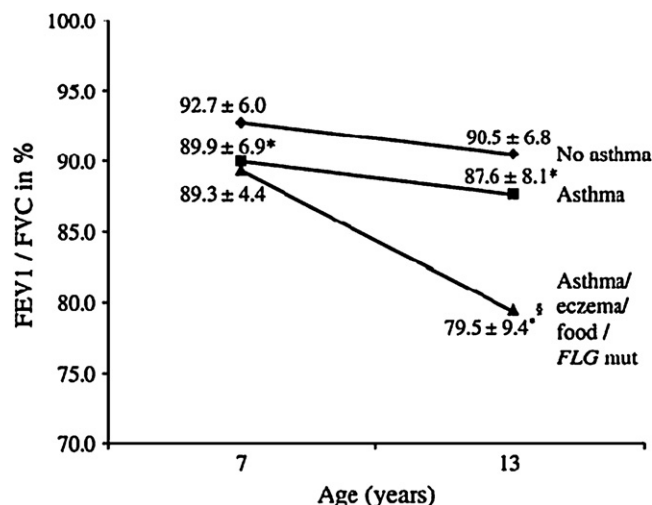


Fig. 1. Phénotype de l'asthme et de la fonction respiratoire.
D'après Marenholz I. et al. [22].

patients atteints de dermatite atopique, avec une sensibilisation aux trophallergènes et certains polymorphismes de la filaggrine, sont caractérisés par une fonction respiratoire plus altérée à la puberté. Ce phénotype représente 8,1 % des enfants asthmatiques et 19,1 % des enfants asthmatiques atteints de dermatite atopique durant la petite enfance (Fig. 1).

La mesure de l'oxyde nitrique (NO) dans l'air expiré est un nouveau test fonctionnel respiratoire et constitue un marqueur de l'inflammation des voies aériennes. Ce marqueur est élevé chez les sujets asthmatiques [23]. Van Amsterdam et al. [24] montrent que le taux de NO dans l'air expiré s'accroît avec le nombre de tests cutanés allergologiques positifs et qu'il est plus élevé chez les enfants sensibilisés à des allergènes de l'air intérieur en comparaison à ceux sensibilisés à des allergènes de l'air extérieur [25].

« Ces études mettent ainsi en exergue le rôle du terrain atopique sur le niveau de l'inflammation bronchique et donc sur le risque à long terme de remodelage bronchique. »

4. L'allergie est associée au phénotype d'asthme persistant au cours de l'asthme de l'enfant 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 à début précoce [26]. Dans une cohorte d'enfants, suivie de façon prospective de l'âge de neuf à 26 ans [27], 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).

5. Asthme avec corticorésistance partielle ou totale [27]

L'asthme corticorésistant est un phénotype d'asthme sévère plus rare chez l'enfant, et qui serait moins lié à l'atopie. Ainsi,

Bossley C.J. et al. ont colligé des tests aux corticoïdes visant à décrire l'efficacité d'une corticothérapie orale à fortes doses chez ces enfants asthmatiques âgés de plus de huit ans sur les symptômes cliniques et les altérations de la fonction respiratoire. Une cortico-sensibilité complète est retrouvée chez uniquement 11 % de leur population. Une éosinophilie élevée dans le liquide de lavage alvéolaire est associée à une normalisation de la fonction respiratoire, témoignant de la cortico-sensibilité de ce phénotype a priori plus en liaison avec l'allergie. À l'inverse, chez les patients obstructifs, la moins bonne réponse aux corticoïdes se retrouve chez les patients les plus obstrués.

6. Conclusion

Dans l'enfance, l'asthme sévère est plus souvent associé aux crises aiguës sévères, à l'atopie allant de pair avec une cortico-sensibilité. À l'inverse, à l'adolescence, le phénotype d'asthme sévère rejoint celui de l'adulte, avec une prédominance du sexe féminin, l'absence de phénotype atopique, et des antécédents de pneumonie.

Déclaration d'intérêts

Board d'expert dans le laboratoire Novartis.

Références

- [2] Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006;368(9537):763–70.
- [3] Borish L, Chipps B, Deniz Y, Gujrrrathi S, Zheng B, et al. Total serum IgE levels in a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95(3):247–53.
- [4] O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP, Somers MJ, O'Connell EJ, et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991;324(6):359–63.
- [5] Ayres JG, Miles JF, Barnes PJ. Brittle asthma. *Thorax* 1998;53(4):315–32.
- [6] Sandford AJ, Chagani T, Zhu S, Weir TD, Bai TR, et al. Polymorphisms in the IL4, IL4RA, and FCER1B genes and asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(1 Pt1):135–40.
- [7] O'Driscoll BR, Hopkinson LC, Denning DW. Mold sensitization is common amongst patients with severe asthma requiring multiple hospital admissions. *BMC Pulm Med* 2005;5:4.
- [8] Erbas B, Chang JH, Dharmage S, Ong EK, Hyndman R, et al. Do levels of airborne grass pollen influence asthma hospital admissions? *Clin Exp Allergy* 2007;37(11):1641–7.
- [9] Pulimood TB, Corden JM, Bryden C, Sharples L, Nasser SM. Epidemic asthma and the role of the fungal mold *Alternaria alternata*. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(3):610–7.
- [10] Amato G, Liccardi G, Frenguelli G. Thunderstorm-asthma and pollen allergy. *Allergy* 2007;62(1):11–6.
- [11] Carroll WD, Lenney W, Child F, Strange RC, Jones PW, et al. Asthma severity and atopy: how clear is the relationship? *Arch Dis Child* 2006;91(5):405–9.
- [12] Simpson A, Tan VY, Winn J, Svensén M, Bishop CM, 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, 1):1200–6.
- [13] Naqvi M, Choudhry S, Tsai HJ, Thyne S, Navarro D, et al. Association between IgE levels and asthma severity among African American, Mexican and Puerto Rican patients with asthma *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(1):137–43.

- [14] Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991;325(3 Pt1):1067-71.
- [15] Owen CE. Immunoglobulin E. role in asthma and allergic disease: lessons from the clinic. *Pharmacol Ther* 2007;113(1):121-33.
- [16] Hollams EM, Devereux M, Serralha M, Suriyaarachchi D, Parsons F, et al. Elucidation of asthma phenotypes in atopic teenagers through parallel immunophenotypic and clinical profiling. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(3):463-70.
- [17] Gürkan F, Davutoglu M, Bilici M, Sincar N, Haspolat K. Pulmonary functions in atopic and nonatopic asthmatic children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2002;30(2):70-3.
- [18] Lowe LA, Woodcock A, Murray CS, Morris J, Simpson A, Custovic A. Lung function at age 3 years: effect of pet ownership and exposure to indoor allergens. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(10):996-1001.
- [19] O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(1):19-24.
- [20] Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Gruber C, Niggemann B, 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(5):925-31.
- [21] Jongepier H, Boezen HM, Dijkstra A, Howard TD, Vonk JM, et al. Polymorphisms of the ADAM33 gene are associated with accelerated lung function decline in asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34(5):757-60.
- [22] Marenholz I, Kerscher T, Bauerfeind A, Esparza-Gordillo J, Nickel R, et al. An interaction between filaggrin mutations and early food sensitization improves the prediction of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(4):911-6.
- [23] Sakai T, Sugiyama N, Hirai K, Muramatsu R, Hagiwara S, et al. Consistently high levels of exhaled nitric oxide in children with asthma. *Pediatr Int* 2010;52(5):801-5.
- [24] van Amsterdam JG, Bischoff EW, Hady M, Opperhuizen A, Steerenberg PA. The prevalence of allergic sensitisation in immigrant children in The Netherlands. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133(3):248-54.
- [25] Craig TJ, King TS, Lemanske Jr RF, Weschler ME, Icitovic N, et al. Aeroallergen sensitization correlates with PC(20) and exhaled nitric oxide in subjects with mild-to-moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(3):671-7.
- [26] 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.
- [27] Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349(1):1414-22.