

## Version française

Disponible sur internet le 26 septembre 2006

### 1. Introduction – Est-ce de l'asthme ?

La plupart des enfants asthmatiques deviennent symptomatiques avant l'âge de cinq ans. Cependant, assurer un diagnostic d'asthme entre deux et cinq ans, c'est-à-dire dans de nombreux pays dans la période préscolaire, risque de devenir une expérience éprouvante pour les parents, l'équipe soignante, le pédiatre ou le médecin généraliste et enfin et surtout pour l'enfant. La raison majeure est l'incertitude qui entoure le diagnostic d'asthme, les implications ultérieures pour l'enfant de diagnostic d'asthme confirmé, les problèmes thérapeutiques et à long terme qu'implique un diagnostic de non-asthme. La période préscolaire est en effet une période où peuvent survenir des changements majeurs ; la maladie peut influencer sur les décisions concernant la scolarité, l'éducation et même le style de vie de familles entières.

Il peut être difficile de porter le diagnostic d'asthme (défini par des épisodes récidivants de sifflements, de dyspnée, oppression thoracique et toux) avec certitude chez les jeunes enfants. À cet âge de nombreuses affections peuvent simuler l'asthme. Le degré d'hyperactivité bronchique évalué par un test à la méthacholine chez les nourrissons siffleurs n'est pas prédictif d'asthme quatre ans plus tard. L'incidence, la prévalence aussi bien que la durée des sifflements décroissent significativement avec l'âge. L'examen clinique est peu contributif à cet âge ; en effet, les symptômes majeurs que sont l'évasement costal ou d'autres déformations thoraciques sont très rares. Entre les épisodes d'asthme l'auscultation peut être normale. Le bien-être d'un enfant dont les épisodes d'asthme sont intermittents peut être parfaitement respecté.

Des arguments majeurs en faveur du diagnostic d'asthme sont apportés par l'allergie ou l'atopie. Les tests allergologiques sont utiles pour rechercher des facteurs étiologiques. L'allergie n'est pas indispensable au diagnostic d'asthme mais son absence chez l'enfant d'âge scolaire, malgré les symptômes évocateurs d'asthme, doit faire évoquer d'autres diagnostics. Les enfants dont les symptômes ont le plus de risque de persister sont ceux qui ont :

- une histoire positive d'asthme chez les apparentés au premier degré ;

- d'autres manifestations cliniques d'atopie (eczéma), l'éosinophilie, et (peut-être) un taux élevé d'IgE totales sériques (IgE).
- une sensibilisation IgE médiée à certains aliments chez le nourrisson et aux pneumallergènes usuels chez le jeune enfant.

Le plus courant des diagnostics différentiels qui doit être envisagé est celui de l'obstruction bronchique induit par une infection virale des voies aériennes supérieures. Est-ce que cette situation très fréquente mérite le nom d'asthme reste à déterminer ? Les autres affections pouvant ressembler à l'asthme en période préscolaire sont les anomalies anatomiques, la mucoviscidose, des déficits immunitaires, les dyskinésies ciliaires. Les autres hypothèses sont moins fréquemment évoquées.

### 2. Facteurs impliqués

L'histoire naturelle de l'asthme est sous la dépendance d'un certain nombre de facteurs chez les enfants âgés de deux à cinq ans.

#### 2.1. Facteurs génétiques

Ils sont importants. Récemment le *screening* du génome suivi du *cloning* de position et les associations à des gènes candidats ont montré que certains loci augmentent le risque d'asthme dans certaines populations. Malheureusement, à l'heure actuelle, ces études génétiques ne sont d'aucun soutien au diagnostic d'asthme.

#### 2.2. Allergie et exposition allergénique

Les voies aériennes des petits enfants sont facilement obstruées car leur diamètre est étroit. Chez l'enfant d'âge préscolaire, l'asthme est la conséquence d'une interaction entre la maturation du système immunitaire, la croissance et le développement de l'appareil respiratoire, le capital génétique de l'enfant et l'évaluation entre les facteurs génétiques et environnementaux. Une grande partie des enfants asthmatiques sont

atopiques comme en témoignent la prédisposition à synthétiser des IgE et l'existence de syndromes cliniques apparentés. Bien que le phénotype atopique soit fréquemment présent chez les nourrissons, il gagne en évidence chez les enfants d'âge préscolaire et scolaire et reste associé à l'asthme à tous les âges. Les individus atopiques ont tendance à avoir des taux d'IgE élevés et une réponse TH1/TH2 déséquilibrée envers les mitogènes, les allergènes et les virus. L'environnement atopique favorise l'émergence d'autres sensibilisations allergéniques et des réponses aberrantes aux infections virales.

L'exposition aux allergènes domestiques pourrait bien constituer un facteur de risque d'asthme allergique. L'étude des cohortes suggère qu'il existe des liens entre sensibilisation et exposition aux allergènes domestiques chez le nourrisson, mais on ne peut démontrer que ce lien constitue une cause primaire d'asthme.

### 2.3. Polluants

Le tabagisme passif est le principal facteur de risque domestique et environnemental. Le tabagisme maternel durant la grossesse altère la croissance de l'appareil respiratoire chez l'enfant, ce qui peut être associé aux sifflements précoces du nourrisson. L'importance du tabagisme passif diminue ultérieurement mais reste toujours notable.

### 2.4. Facteur nutritionnel précoce

La valeur de l'allaitement maternel est indiscutable même si l'allaitement au sein ne semble pas prévenir le développement de l'asthme. Les études interventionnelles ont montré que l'utilisation de lait à hydrolyse poussée n'affecte pas non plus l'incidence de l'asthme. Dès l'âge de cinq ans, la nutrition ne joue qu'un rôle mineur dans le déclenchement ou le maintien de l'asthme.

### 2.5. Infections

L'exposition aux virus (tels l'hépatite A, les oreillons), aux mycobactéries ou aux parasites, pourrait avoir une activité préventive. Les résultats sont difficilement reproductibles et les études interventionnelles ne permettent pas de clarifier ce sujet. À l'heure actuelle, rien ne démontre que les vaccinations des premières années augmentent le risque d'atopie ou d'asthme.

### 2.6. Remodelage bronchique

L'épithélium bronchique joue un rôle majeur dans l'asthme en réagissant aux stimuli extérieurs et en intervenant sur les processus inflammatoires et de remodelage. Les biopsies bronchiques montrent que la barrière épithéliale est altérée chez les asthmatiques adultes et enfants. Les anomalies de structure sont moins bien caractérisées en pédiatrie. On a décrit des lésions de remodelage dans les sifflements post-viraux des enfants, mais les lésions de remodelage ne peuvent pas être

prises en évidence chez le nourrisson. Outre les études biopsiques, le lavage bronchoalvéolaire et les mesures indirectes d'inflammation comme le NO exhalé montrent également que l'inflammation bronchique est présente chez les jeunes enfants asthmatiques symptomatiques.

### 2.7. Facteurs déclenchants

Les facteurs déclenchants courants chez l'enfant d'âge préscolaire sont les infections, les allergènes, l'exercice physique, le tabac, les polluants, les irritants comme les vapeurs, les poussières, les produits chimiques comme les dérivés chlorés ou les composés organiques volatils. Une évaluation attentive d'un environnement intérieur et extérieur devrait être effectuée. Les conditions météorologiques, les facteurs émotifs, le régime devraient également être étudiés : dans certains cas, rares, ils peuvent avoir toute leur importance. Les liens entre facteurs déclenchants et phénotypes méritent également notre attention, car ils témoignent de leur hétérogénéité de l'asthme de l'enfant. Des recommandations fondées sur le phénotype pourraient ainsi améliorer les stratégies pronostiques et thérapeutiques, en particulier pour les asthmatiques difficiles à traiter.

### 2.8. Âge

L'âge a une influence capitale sur le phénotype de l'asthme avec ses spécificités physiopathologiques et ses liens avec l'exposition et l'histoire naturelle. Les groupes d'âges méritant d'être considérés sont :

- les nourrissons (0–2 ans) ;
- les enfants d'âge préscolaire (2–5 ans) ;
- les enfants d'âge scolaire (6–12 ans) ;
- les adolescents.

Chez les deux à cinq ans, l'élément phénotypique essentiel est la persistance des symptômes durant la dernière année. Si les symptômes disparaissent complètement entre les épisodes et s'ils sont habituellement provoqués par « un rhume », il est vraisemblable que l'enfant a un asthme induit par les virus. Les virus sont le principal facteur déclenchant à cet âge. En hiver, les symptômes peuvent être si fréquents qu'il n'y a pas de période asymptomatique.

La présence d'IgE spécifiques doit être recherchée pour savoir si elles sont cliniquement pertinentes. Si tel est le cas, ce sont les facteurs déclenchants allergiques qui définissent le phénotype. Sinon, on parlera d'asthme persistant ou épisodique de l'enfant.

## 3. Porter le diagnostic d'asthme chez les deux à cinq ans

Il n'y a ni outil spécifique ni marqueur de substitution pour affirmer le diagnostic d'asthme chez les nourrissons ou pendant la période préscolaire. C'est pourquoi, le diagnostic d'asthme doit être suspecté chez tout enfant ayant des épisodes répétés de sifflements et de toux. Souvent, ce diagnostic ne peut être

porté que par la surveillance au long cours et d'évaluation de la réponse aux traitements anti-inflammatoires ou bronchodilatateurs.

Le bilan allergologique est toujours nécessaire et a une grande influence sur le pronostic. Ce bilan contribue à améliorer la prise en charge thérapeutique. Il n'y a pas d'âge inférieur limite pour la pratique des prick tests. Les tests *in vitro* (RAST) nécessitent une méthode validée et doivent être corrélés à l'histoire clinique du patient. Les tests *in vitro* ont les mêmes indications que les prick tests. L'exploration standard concerne les acariens, l'alternaria, le bouleau, les graminées, le chat. Chez les plus jeunes (2–3 ans), l'enquête allergologique concerne également les aliments. À cet égard, les prick tests aux aliments peuvent apporter des renseignements de haute valeur, plus fiables que ceux apportés par les IgE spécifiques.

Les autres tests comme le NO, le condensat, la protéine cationique éosinophilique et la libération d'histamine peuvent témoigner de la présence de phénomènes inflammatoires ou allergiques, mais sont encore du domaine de la recherche. Mais, le NO est en train de prendre sa place dans la conduite et la surveillance du traitement de l'asthme.

L'exploration fonctionnelle respiratoire est difficile et longue chez le jeune enfant et en particulier avant l'âge de quatre ans. Il est théoriquement possible de mesurer le DEP dès l'âge de quatre à cinq ans, mais les résultats sont très dépendants des efforts de l'enfant. Le DEP est clairement moins fiable que la spirométrie classique.

#### 4. Prise en charge des enfants asthmatiques d'âge préscolaire

Cette prise en charge est fondée sur quatre axes stratégiques associés :

- éviction des allergènes et autres facteurs déclenchants ;
- pharmacothérapie adaptée ;
- immunothérapie spécifique ;
- programme d'éducation destiné au patient, aux parents, et soignants.

##### 4.1. Éviction des allergènes et autres facteurs déclenchants

Les effets des allergènes sur l'asthme sont liés à la fréquence et au degré d'exposition. L'exposition allergénique aboutit à la sensibilisation et au déclenchement de symptômes. L'exposition allergénique peut également induire une inflammation bronchique persistante qui abaisse le seuil déclenchant des autres facteurs. Certaines études suggèrent que l'éviction de certains allergènes (chat, chien, cobayes, chevaux) peut diminuer l'incidence des symptômes et prévenir la sensibilisation. Même si la sensibilisation ne peut être prévenue, l'éviction allergénique améliore les fonctions pulmonaires et diminue la sévérité des symptômes chez les enfants à haut risque. Il faut noter que l'éviction de pneumallergènes tels que les pollens est difficile et que l'éloignement d'un animal domestique peut ne produire ses effets bénéfiques qu'au bout de quelques

années en raison de la persistance prolongée des allergènes d'animaux. Il est bien entendu difficile d'éviter la pollution et les facteurs climatiques nocifs tels les orages : les parents doivent en être conscients et réagir en conséquence.

##### 4.2. Pharmacothérapie adaptée

Les objectifs principaux de la pharmacothérapie sont de contrôler les symptômes et de prévenir l'exacerbation en étant le moins iatrogénique possible. Les traitements sont prescrits de manière progressive en fonction de la sévérité et/ou de la fréquence des symptômes et en tenant compte de l'âge. Les traitements actuellement disponibles dans l'asthme bénin et modéré de l'enfant sont :

- les traitements symptomatiques (asthme bénin intermittent) ;
  - $\beta_2$  agonistes inhalés de courte durée d'action ;
  - autres bronchodilatateurs ;
- les traitements de fond (asthme bénin persistant) ;
  - corticoïdes inhalés ;
  - $\beta_2$  agonistes de longue durée d'action ;
  - antagonistes des récepteurs des leucotriènes ;
  - théophylline retard ;
  - corticoïdes oraux.

#### 7. Traitement symptomatique pour l'asthme bénin intermittent

##### 7.1. $\beta_2$ adrénergiques de courte durée d'action

Ce sont les médicaments de choix des crises d'asthme de l'enfant et de la prévention de l'asthme induit par l'exercice. Leur marge de sécurité est grande et la détermination de la dose optimale peut être difficile. Il faut déterminer la plus petite dose efficace capable de traiter la crise et de diminuer les effets secondaires tels la tachycardie, le vertige et la nervosité. Le salbutamol est le médicament le plus utilisé ; il est efficace et bien toléré chez les enfants âgés de deux à cinq ans. La terbutaline est le seul autre  $\beta_2$  adrénergique qui puisse se comparer au salbutamol ; ses indications sont les mêmes. Les  $\beta_2$  adrénergiques de courte durée d'action sont généralement bien tolérés et les craintes de décès associées à l'utilisation (à tout âge) de ces  $\beta_2$  de courte durée d'action n'ont pas été confirmées. Le risque de tremblements et de désordres hydroélectrolytes doit être pris en considération.

##### 7.2. Bromure d'ipratropium

Le bromure d'ipratropium est le seul autre bronchodilatateur méritant considération. Son association aux  $\beta_2$  adrénergiques efficaces chez l'enfant a donné des résultats ambigus chez les nourrissons de moins de deux ans. Les effets secondaires sont rares et les études plaident en faveur de sa prescription quand les  $\beta_2$  agonistes ne sont pas parfaitement actifs.

## 8. Les traitements de fond dans l'asthme bénin persistant

### 8.1. Corticoïdes inhalés

Les corticoïdes inhalés sont la pierre angulaire de la prise en charge de l'asthme persistant de l'enfant. Ils sont indiqués comme traitement initial (sous forme d'équivalent de 200 µg de dipropionate de béclométa-sone) quand le patient a souffert de symptômes d'asthme plus qu'une fois par semaine durant les six semaines précédentes. Il est difficile de prévoir la réponse, mais les corticoïdes inhalés semblent plus actifs en présence d'atopie et de syndrome obstructif. Si le contrôle de l'asthme est insuffisant au bout d'un à deux mois, il faut en chercher les causes. Éventuellement un traitement complémentaire, par β2 adrénergiques longue action ou antileucotriènes, devrait être envisagé. Cependant, il n'a pas été démontré qu'un traitement avec des associations fixes de β2 adrénergiques longue action et de corticoïdes inhalés est supérieur à des médicaments administrés isolément. Les β adrénergiques longue action ne sont pas recommandés avant l'âge de quatre ans. Les résultats les plus récents montrent que les corticoïdes inhalés ne modifient pas l'histoire naturelle de l'asthme, qui reprend son cours naturel à l'arrêt du traitement chez les enfants d'âge préscolaire.

Une expérience de plus de 20 ans montre qu'aux doses recommandées chez l'enfant asthmatique, la tolérance est bonne. Le budésonide (une inhalation quotidienne de 200–400 µg) prescrit pendant trois ans a montré un bon profil de tolérance chez des enfants âgés de plus de cinq ans porteurs d'un asthme bénin persistant récemment détecté. Cependant, à peine 40–50 % des patients continuent à inhaler leurs corticoïdes au bout de six mois de traitement, ce qui constitue un biais potentiel pour l'évaluation à long terme. Une candidose orale, un retentissement sur la croissance et l'axe hypophysosurrénalien peuvent survenir particulièrement aux doses plus fortes. Un traitement supérieur ou égal à 800 µg par jour pendant une période prolongée justifie un recours au spécialiste.

### 8.2. Antileucotriènes

Ils sont moins efficaces que les corticoïdes inhalés à faibles doses. Les antileucotriènes constituent une alternative pour les patients qui ne peuvent pas ou qui ne veulent pas utiliser les corticoïdes inhalés. Le montelukast est proposé comme traitement alternatif chez les enfants de plus de deux ans atteints d'asthme bénin ou modéré insuffisamment contrôlé par les β2 agonistes seuls. En effet, le montelukast assure une broncho-protection, diminue l'inflammation bronchique mesurée par le NO chez certains enfants d'âge préscolaire atteints d'asthme allergique. Actuellement, il n'est pas démontré de manière formelle que les antileucotriènes constituent un traitement de première intention dans l'asthme bénin ou modéré. Le montelukast est bien toléré et de prescription facile, c'est le seul antagoniste leucotriène largement disponible et il pourrait représenter un premier choix thérapeutique. Il apparaît de plus en plus que le montelukast et les autres antileucotriènes consti-

tuent de plus en plus un traitement de première intention dans l'asthme bénin à modéré induit par les virus.

### 8.3. β2 adrénergiques de longue durée d'action

Ils ont l'AMM pour les enfants âgés de plus de quatre-cinq ans en association aux corticoïdes inhalés. Leur efficacité démontrée chez l'adulte est moins bien documentée chez l'enfant. Les préoccupations concernant leur tolérance ont été émises récemment. Les β2 adrénergiques de longue durée d'action ne se conçoivent qu'associés aux corticoïdes inhalés quand ceux-ci sont indiqués. La FDA a même émis un avis public de précaution. Certaines études suggèrent que l'usage régulier des β2 adrénergiques de longue durée d'action s'accompagne de l'augmentation des exacerbations d'asthme et du risque d'hospitalisation chez l'enfant. Céphalées et troubles gastro-intestinaux sont les effets secondaires le plus souvent rencontrés, les éruptions cutanées ou les symptômes pseudo-grippaux sont beaucoup plus rares.

## 9. Théophylline orale

Ses indications sont devenues très limitées dans l'asthme de l'enfant. Certaines études font état de l'intérêt de la théophylline à petites doses chez certains enfants dont l'asthme reste non contrôlé malgré les corticoïdes inhalés, β2 adrénergiques longue action ou antileucotriènes. L'index thérapeutique est étroit, ce qui justifie des dosages sanguins réguliers.

## 10. Techniques d'inhalation

La technique d'inhalation de choix, pour les corticoïdes inhalés et les β2 agonistes, est l'aérosol doseur + chambre d'inhalation ou l'inhalateur de poudre sèche. Cependant, les nébulisations peuvent s'avérer utiles en cas de réponse insuffisante, de crises d'asthme sévère ou pour des raisons de préférence personnelle ou de confort. Contrairement aux adultes, les enfants de moins de quatre à cinq ans sont incapables d'utiliser les inhalateurs de poudre ou des aérosols doseurs isolés. Il faut donc avoir recours au nébulisateur et aux aérosols doseurs attachés à une chambre d'inhalation munie de valves. Le Tableau 1 montre le choix des techniques d'inhalation en fonction de l'âge. Dans la crise d'asthme aiguë, les aérosols doseurs couplés à une chambre d'inhalation sont au moins aussi efficaces que les nébulisations, en ce qui concerne les β2 adrénergiques. Pour le traitement au long cours, il faut choisir la technique adaptée à l'âge qui nécessite le moins de coopération, semble la mieux acceptée et qui a la meilleure efficacité clinique et le meilleur rapport coût/bénéfice.

### 10.1. Médicaments nouveaux, médicaments à venir chez l'enfant asthmatique d'âge préscolaire

Les premières études menées chez l'adulte avec la mométasone, un nouveau corticoïde inhalé, suggère que l'inhibition de l'axe hypotalamohypophysosurrénalien serait moindre qu'avec

Tableau 1  
Systèmes d'inhalation selon l'âge

Système d'inhalation	Âge	Technique d'inhalation
Nébuliseur	Tous les âges	Respiration à volume courant
Aérosol doseur	0–2 ans	5–10 respirations à volume courant au travers d'une chambre d'inhalation non électrostatique (petit volume) avec masque facial après déclenchement
	3–7 ans	5–10 respirations à volume courant au travers d'une chambre d'inhalation non électrostatique (petit ou large volume) avec embout buccal après déclenchement
	> 8 ans	Inhalation lente maximale avec maintien de la respiration pendant dix secondes, au travers d'une chambre d'inhalation non électrostatique (petit ou large volume) avec embout buccal après déclenchement
Poudre sèche inhalée	> 5 ans	Inhalation rapide et profonde avec maintien de la respiration pendant dix secondes après déclenchement

les corticoïdes inhalés classiques. Cependant, d'autres études, particulièrement chez l'enfant, sont nécessaires. La ciclésionide est, grâce à sa nouvelle formulation, activée dans les poumons. La ciclésionide peut être utilisée chez les enfants et les adolescents de plus de 12 ans, mais la littérature pédiatrique est encore insuffisante. L'omalizumab (anti-IgE) empêche les IgE sériques libres de s'attacher aux mastocytes et aux autres cellules effectrices, inhibant ainsi l'inflammation IgE médiée. Aucune étude n'a été publiée sur l'utilisation des anti-IgE chez l'enfant d'âge préscolaire.

### 10.2. Immunothérapie spécifique

L'immunothérapie spécifique consiste à administrer des doses progressivement croissantes d'allergène(s) pendant des périodes de temps prolongé jusqu'à ce que la protection contre les symptômes allergiques liés à l'exposition naturelle à cet allergène soit obtenue. Cette immunomodulation est le seul moyen d'intervenir sur la marche de l'asthme allergique (atopique). Il n'y a pas de données sur l'immunothérapie sous-cutanée chez les enfants de deux à cinq ans. Des données préliminaires suggèrent que l'immunothérapie sublinguale serait efficace avant l'âge de cinq ans. Cependant, une revue générale a conclu que l'immunothérapie sublinguale n'avait qu'une efficacité clinique faible à modérée chez les enfants atteints d'asthme persistant bénin à modéré, âgés d'au moins quatre ans et monosensibilisés aux acariens. Cette même analyse n'a pas pu trouver d'intérêt à l'immunothérapie sublinguale dans la rhinite allergique saisonnière contrairement aux recommandations de l'étude ARIA. La venue prochaine de comprimés permettra d'envisager l'immunothérapie sublinguale antigaminées chez les deux à cinq ans.

## 11. Éducation

L'éducation constitue un élément essentiel de la prise en charge. Il faut la débiter à une phase précoce de la maladie. Idéalement le programme d'éducation devrait être déterminé au moment du diagnostic. De plus, l'asthme devrait être inclue dans les programmes de formation médicale continue. Les parents et plus largement ceux qui s'occupent directement de l'enfant devraient bénéficier de bons programmes d'éducation et d'instruction dès le début de la maladie.

## 12. Perspectives et clés du futur

Le diagnostic d'asthme entre l'âge de deux à cinq ans, malgré certaines incertitudes liées en particulier à l'absence de mesures objectives comme l'exploration fonctionnelle respiratoire ou le suivi non invasif de l'inflammation bronchique, peut être posé avec une certaine certitude. Le diagnostic sera plus précis que pendant les deux premières années de vie où les infections virales ont induit une symptomatologie asthmatiforme. Le diagnostic est conforté par la démonstration de l'allergie qui apparaît bien comme le facteur dominant de persistance des symptômes et de traitement à long terme. Fort heureusement l'arsenal thérapeutique incluant le montelukast oral et les corticoïdes inhalés est à notre disposition. Il y a peu de thérapeutiques véritablement novatrices en vue pour ce groupe d'âge, mais les nouveaux corticoïdes inhalés et l'immunothérapie spécifique sont prometteurs. La période préscolaire est une période clé pour le développement ultérieur de l'asthme. Il reste à démontrer que le traitement de l'asthme, initié pendant ou avant la période préscolaire, modifiera véritablement l'histoire naturelle de la maladie.