

Le nez de l'enfant asthmatique

Raphaël Chiron

**CRCM, départements de pédiatrie et des maladies
respiratoires, CHU Montpellier**



Quelles sont les questions? *...chez l'enfant*

- La rhinite est fréquente...
- La rhinite est fréquemment associée à l'asthme...
- La RA participe-t-elle
 - À la sévérité de l'asthme ?
 - Au contrôle de l'asthme ?
- Prédit-elle la sévérité de l'asthme??
- Le traitement de la rhinite améliore-il le contrôle de l'asthme?
- Préviend-il l'incidence de l'asthme??

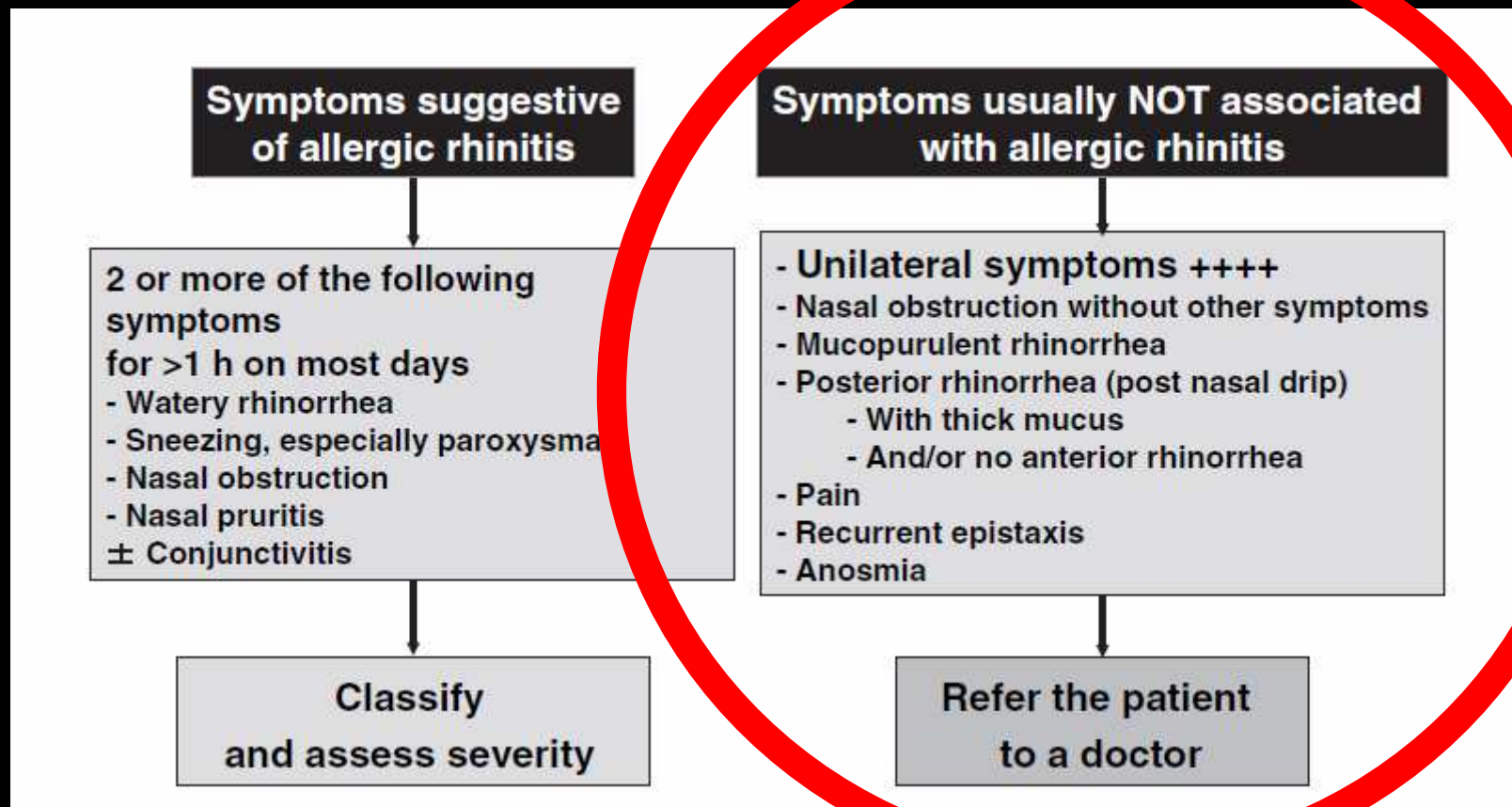


Définition de la rhinite

- Inflammation de l'épithélium nasal à l'origine de symptômes
 1. Rhinorrhée ant ou postérieure
 2. Éternuement
 3. Prurit
 4. Obstruction
- > 2 jours consécutifs pendant plus d'une heure
 - *International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. Allergy 1994*
- Intermittente ou persistante (4 j par sem; 4 sem)
- Légère ou Modérée/sévère (gêne au quotidien, effort, sommeil, absentéisme)

Review article

Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update
(in collaboration with the World Health Organization, GA²LEN*
and AllerGen**)



Complications/co-morbidités

- **Conjonctivite allergique**
- **Controverses sur le rôle de l'allergie dans l'otite séreuse**
- **Cause de toux chronique**
- **Obésité**
- **Troubles du sommeil et du comportement**
- **Troubles scolaires**
- **Coûts de santé**

- **Depuis plus de 10 ans, l'objectif principal de la prise en charge de l'asthme focalise sur le contrôle**
 - **en 2011, le contrôle n'est toujours pas acquis**
- **Recherche systématique des causes de mauvais contrôle**
 - **À part les causes environnementales, allergiques et les problèmes d'observance**
 - **La rhinite est reconnue comme étant une cause souvent négligée de perte de contrôle ou d'asthme difficile à traiter**

Bateman ED, et al. AJRCCM 2004

Gustafsson PM, et al. Int J Clin Pract 2006

Peroni DG, Pediatr Allergy Immunol 2007

1. Liens entre la rhinite et l'asthme: concept de l'unicité des voies aériennes

- **Prevalence de la rhinite chez les asthmatiques**
- **Frequence de l'HRB chez les rhinitiques**
- **Facteurs de risque d'asthme si rhinite**
- **Liens physiopathologiques**

2. L'asthme est il plus severe en cas de rhinite?

3. L'asthme est il moins bien controlé en cas de rhinite?

4. Le traitement de la rhinite améliore t il le contrôle de l'asthme?

5. Recommandations

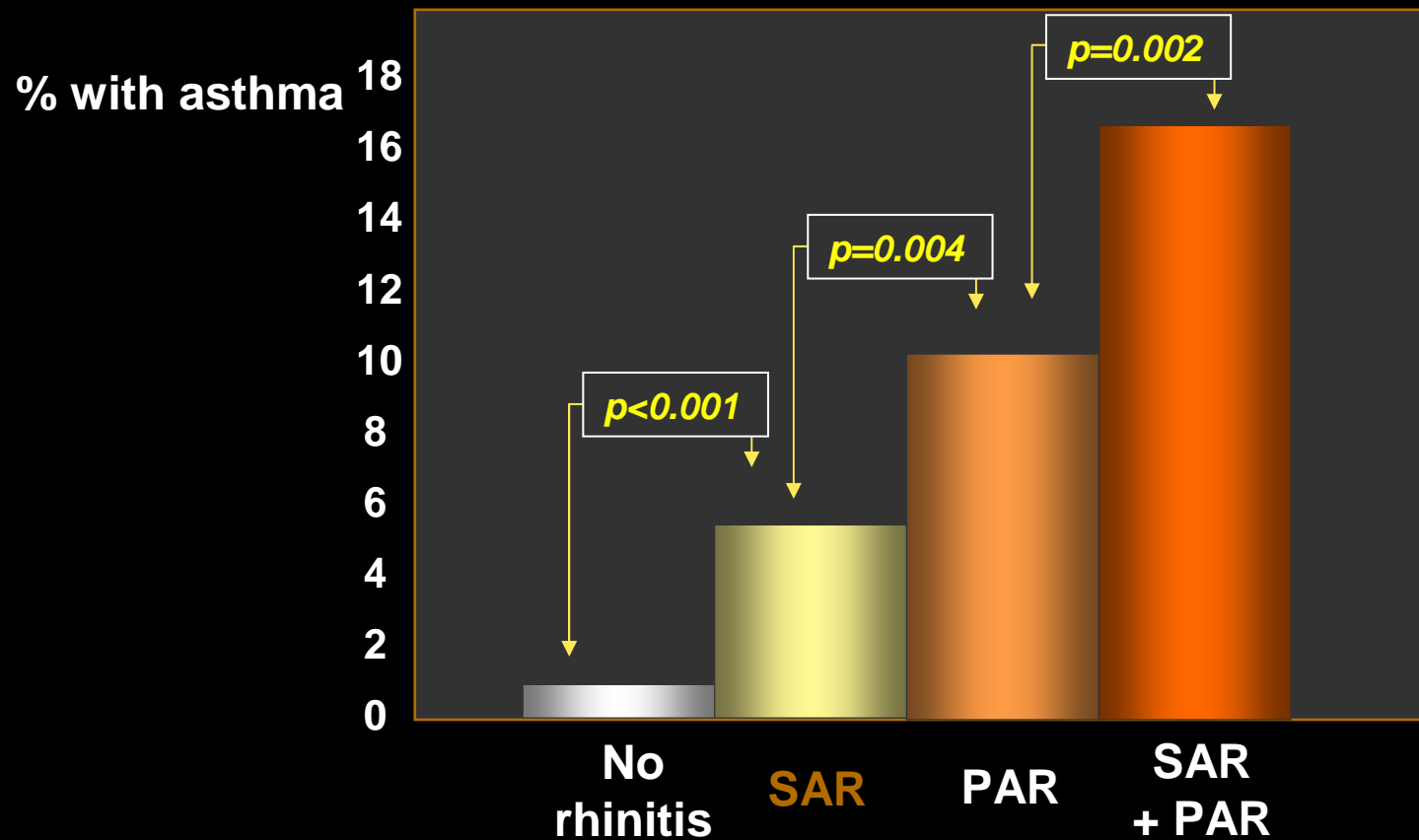
6. Traitements disponibles

Prévalence association asthme et rhinite

- **La prévalence de la RS est élevée: 10-15% des enfants** *Lundback, 1998, Lombardi 1996*
 - Rhinoconjunctivitis increased in all countries in ISAAC Phase One and at least 5 years after Phase One *Asher MI, Lancet 2006*
 - **Variable selon études**
- **L'asthme chez les rhinitiques = 20-40%**
- **Rhinite présente chez 30 à 90% des asthmatiques**
Leynaert 2000, Lundback 1998
 - 62% si asthme + atopie
 - 45% si asthme SANS atopie
- **Rhinite → facteur de risque d'asthme surtout si perannuelle** (*Sibbald B, Thorax 1991*)

Asthma prevalence in rhinitis patients

Leynaert et al, J Allergy Clin Immunol 2004



De la rhinite à l'HRB

- **HRB**

- **plus fréquente si rhinite vs pop générale**

- *Bresciani JACI 2001; Ramsdale JACI 1985; Annesi ERJ 1992; Leynaert JACI 1999*

- **Même en l'absence de symptôme d'asthme**

- *Ramsdale JACI 1985*

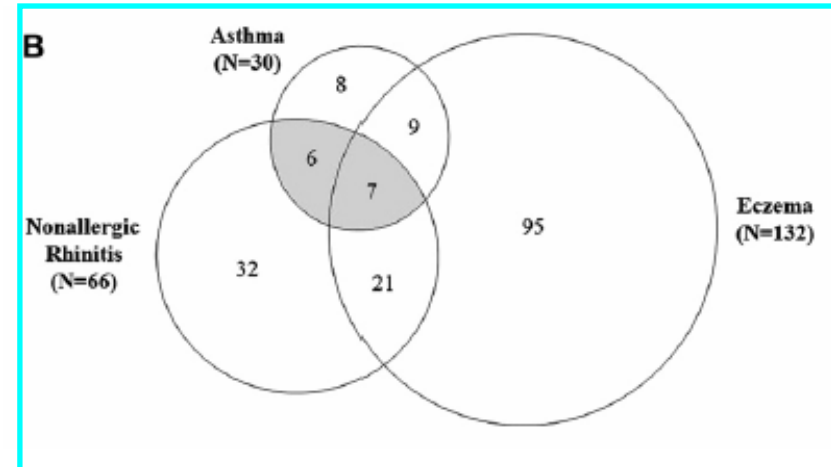
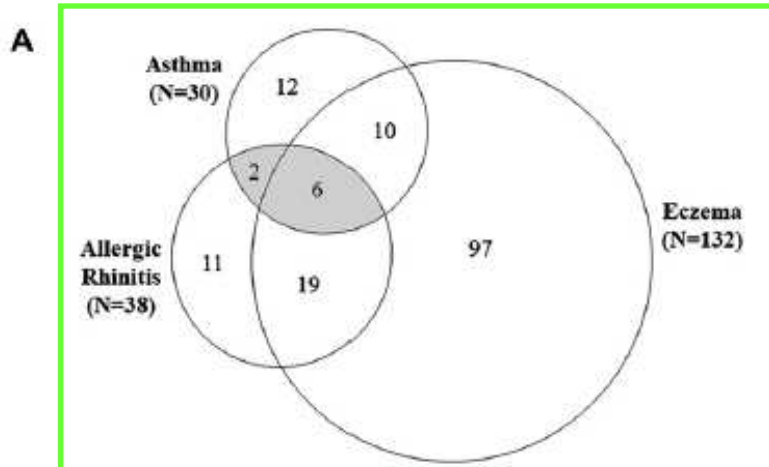
- **Surtout si rhinite perannuelle+sensibilis Dp** *Verdiani JACI 1990*

- **Liée à l'atopie?= controversé. Selon méthode d'évaluation de l' HRB?** *Annesi ERJ 1992; Koh JACI 1998*

- **HRB n'est pas prédictive de l'apparition d'un asthme** *Anibarro Ped All Imm1995*

Children with allergic and nonallergic rhinitis have a similar risk of asthma.

→ birth cohort study of 411 children born to mothers with asthma (COPSAC). Chawes BL, JACI 2010



Children with allergic and nonallergic rhinitis have a similar risk of asthma.

→ birth cohort study of 411 children born to mothers with asthma (COPSAC). Chawes BL, JACI 2010

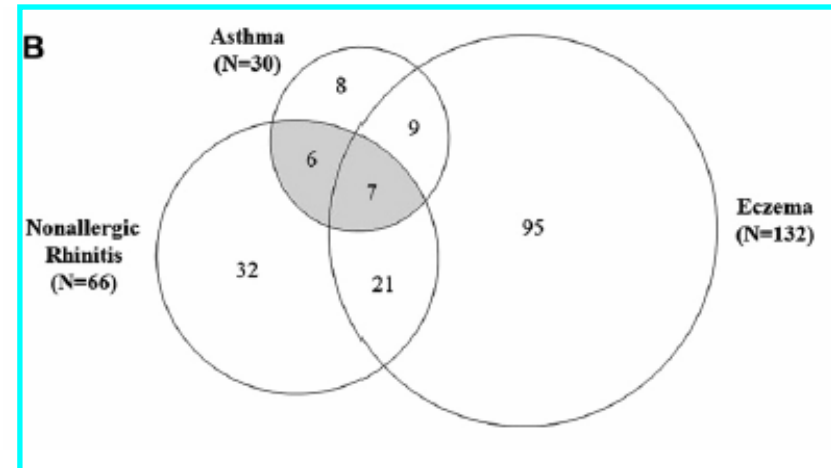
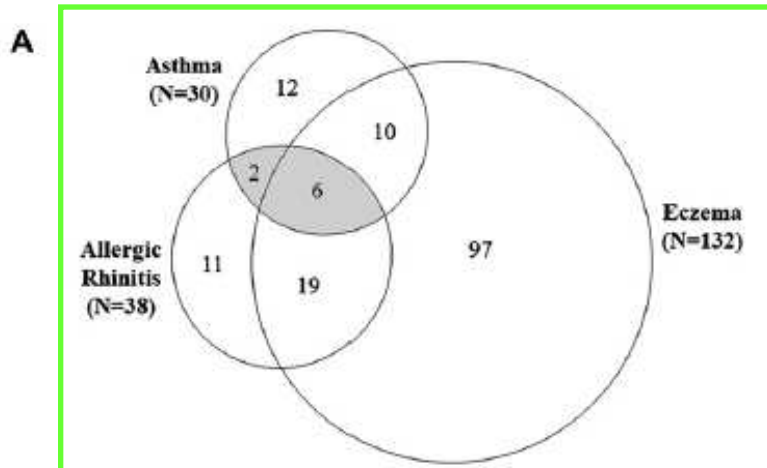


TABLE II. Comparisons of allergic rhinitis with and without asthma, nonallergic rhinitis with and without asthma, and controls

Rhinites Allergiques

Ont plus d'asthme (21% vs 5%; p .002)

■ FeNO (15.9 ppb vs 6.6 ppb; p < .001)
 ■ BHR cold dry air (23% vs 9%; p .008)

Rhinites non allergiques

Ont aussi plus d'asthme vs témoins (20% vs 5%; p 0.001)

Mais pas associé à
 une HRB air froid sec
 Un Noe élevé

‡The relative change in sRaw before and after bronchodilator.

§The relative change in sRaw before and after cold dry air hyperventilation.

- **Liens entre la rhinite et l'asthme: concept de l'unicité des voies aériennes**
 - Prevalence de la rhinite chez les asthmatiques
 - Frequence de l'HRB chez les rhinitiques
 - Facteurs de risque d'asthme si rhinite
 - Liens physiopathologiques
- L'asthme est il plus severe en cas de rhinite?
- L'asthme est il moins bien controlé en cas de rhinite?
- Le traitement de la rhinite améliore t il le contrôle de l'asthme?
- Recommandations
- Traitements disponibles

Chez l'enfant préscolaire

- **Fréquence de la rhinite infectieuse**
- **Fréquence des symptômes respiratoires/wheezing**
- **Prévalence de l'allergie respiratoire de 0 à 4 ans = 6%**
 - *Blackwell DL, 2003*
- **L'asthme peut précéder la rhinite chez le petit enfant**
 - *Kulig M, JACI 2000*
- **Après 6 ans, 40% des enfants ont une rhinite allergique**
 - *Wright AL, Pediatrics 1994*

La marche atopique

Nickel R, Pediatr Allergy Immunol 2002

Et études de cohorte: *Hahn EL, Bacharier LB. Allergy Clin North Am. 2005*

Keil T, et al. a GALEN initiative. Allergy 2006



➤ **Sensibilisation: 1ers signes dans les 6 premiers mois**

➤ Sensibilisation cutanée → migration Cell-T vers les voies aériennes

Spergel JM, JACI 2003

!!! Tous les sensibilisés ne développeront pas de manifestations allergiques

Kurukulaaratchy RJ. Allergy 2005, Bousquet J, Allergy 2006

✓ Allergie alimentaire souvent la 1ère sensibilisation

✓ Allergènes intérieurs

✓ Puis sensibilisation aux pollens (4 ans)

➤ En général, **rhinite** après 2 saisons polliniques

➤ **Asthme** 10 à 30% ds les 10 ans (surtt si Rhinite perannuelle)

Magnan 2000; hagy jaci 1976; danielsson allergy 1997

Luoma R, e al. 542 nn suivis 5 ans. Allergy 1983

De la rhinite NON allergique à l'asthme

- 30% des asthmatiques ne sont pas sensibilisés

Linneberg A et al. Allergy 2002

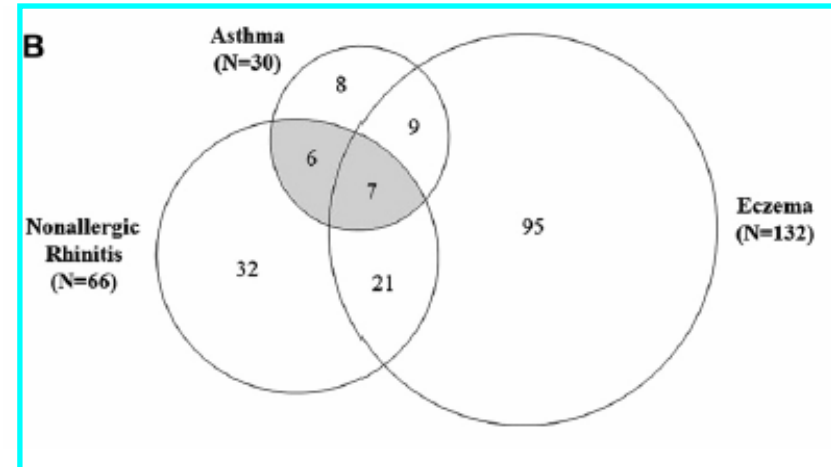
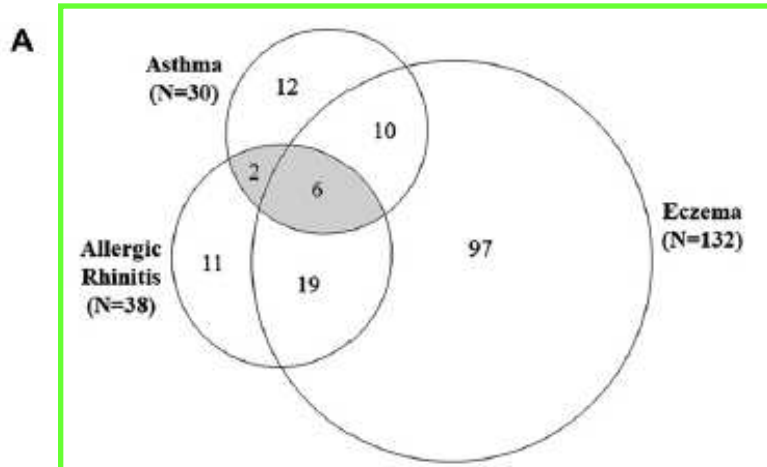
- Rhinite fréquente sans lien temporel
- Cas particulier de la triade de Vidal
 - RS → asthme → intol ASS → polypose

Romanet Manent Allergy 2002

- Chez l'enfant

Children with allergic and nonallergic rhinitis have a similar risk of asthma.

→ birth cohort study of 411 children born to mothers with asthma (COPSAC). Chawes BL, JACI 2010



FDR d'asthme chez les rhinitiques

N=117

	OR	p
• Atopie	4.5	0.001
• Taux d'éosinophiles	3.7	0.03
• Asthme familial	4	0.01
• Allergènes domestiques	4.6	0.02

Magnan A. ERJ 1998

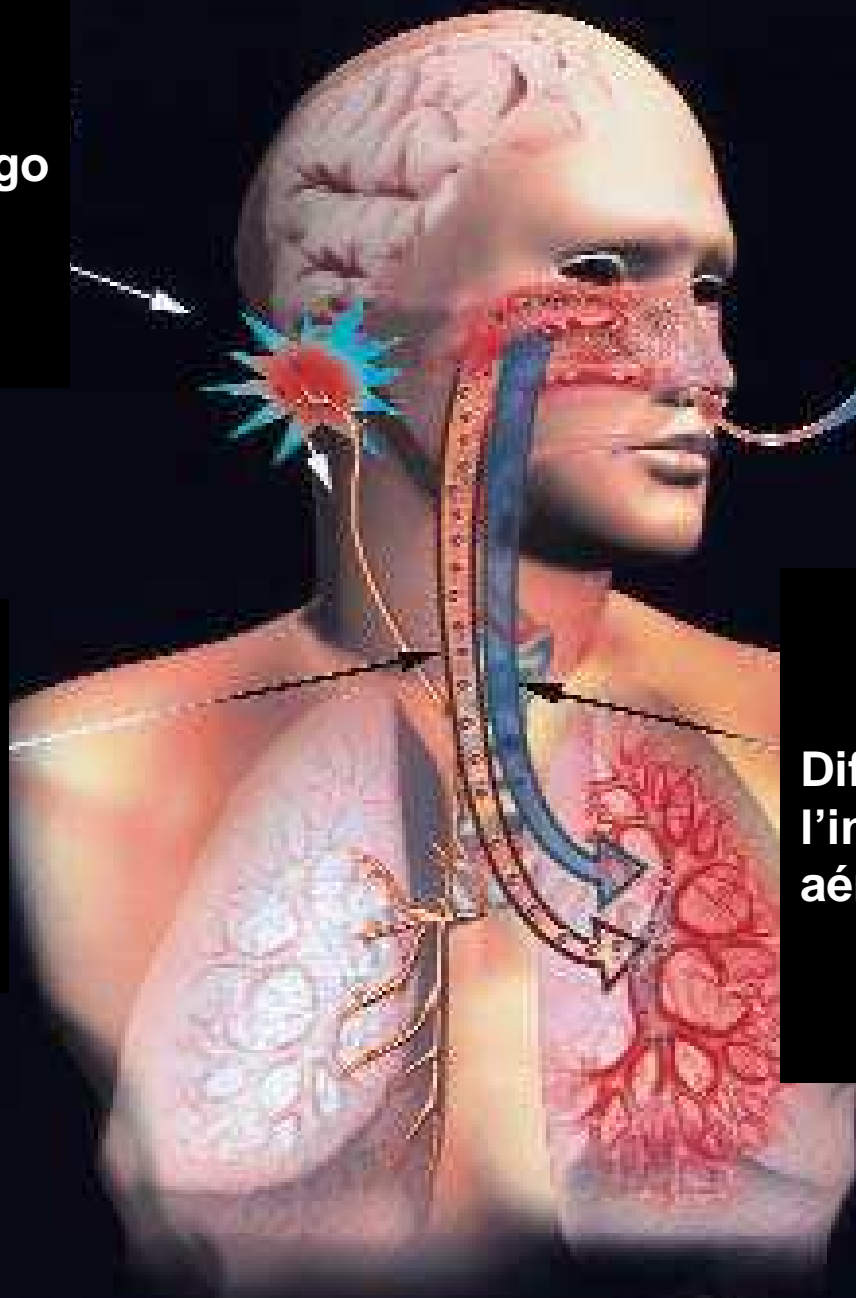
- **Liens entre la rhinite et l'asthme: concept de l'unicité des voies aériennes**
 - Prevalence de la rhinite chez les asthmatiques
 - Frequence de l'HRB chez les rhinitiques
 - Facteurs de risque d'asthme si rhinite
 - Liens physiopathologiques
- L'asthme est il plus severe en cas de rhinite?
- L'asthme est il moins bien controlé en cas de rhinite?
- Le traitement de la rhinite améliore t il le contrôle de l'asthme?
- Recommandations
- Traitements disponibles

**Réflexes naso-pharyngo
bronchiques**

- Réchauffement
- Humidification
- Filtration/particules
- NO

**Inhalation
Jetage postérieur**

**Diffusion de
l'inflammation des voies
aériennes supérieures**



Réflexe naso bronchique

Prouvé chez l'animal,
controversé chez
l'homme *Togias Allergy*
1999

- Réchauffement
- Humidification
- Filtration/particules
- NO

Inhalation
Jetage postérieur

Diffusion de
l'inflammation des voies
aériennes supérieures

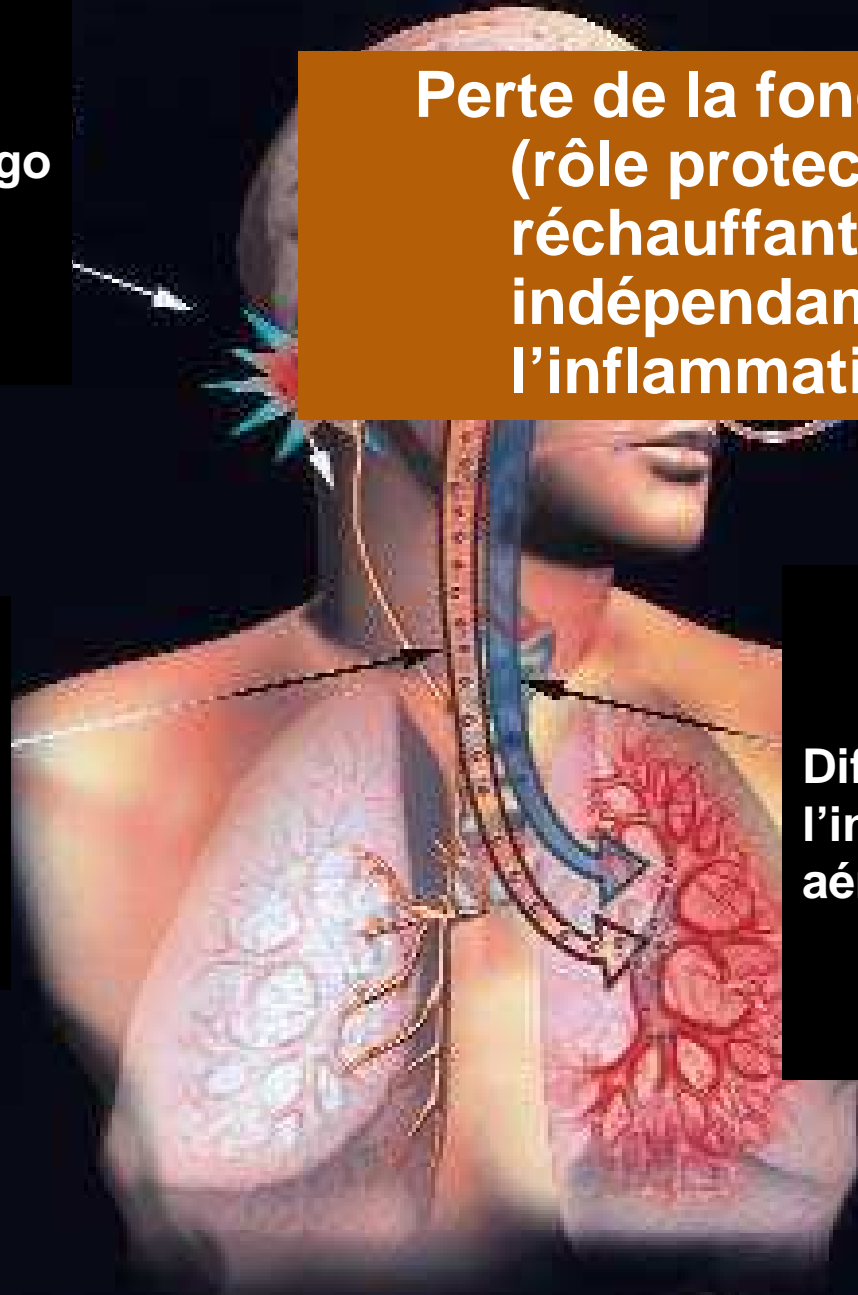


Réflexes naso-pharyngo
bronchiques

Perte de la fonction nasale
(rôle protecteur,
réchauffant, humidifiant);
indépendamment de
l'inflammation *Griffin JACI 1982*

Inhalation
Jetage postérieur

Diffusion de
l'inflammation des voies
aériennes supérieures



Réflexes naso-pharyngo
bronchiques

- Réchauffement
- Humidification
- Filtration/particules
- NO

Propagation de l'inflammation

Par les VA: jetage post?? Test
marquage neg ds les VA...

Bardin JACI 1990

Diffusion de
l'inflammation des voies
aériennes supérieures



Réflexes naso-pharyngo
bronchiques

- Réchauffement
- Humidification
- Filtration/particules
- NO

Inhalation
Jetage postérieur

Propagation de
l'inflammation

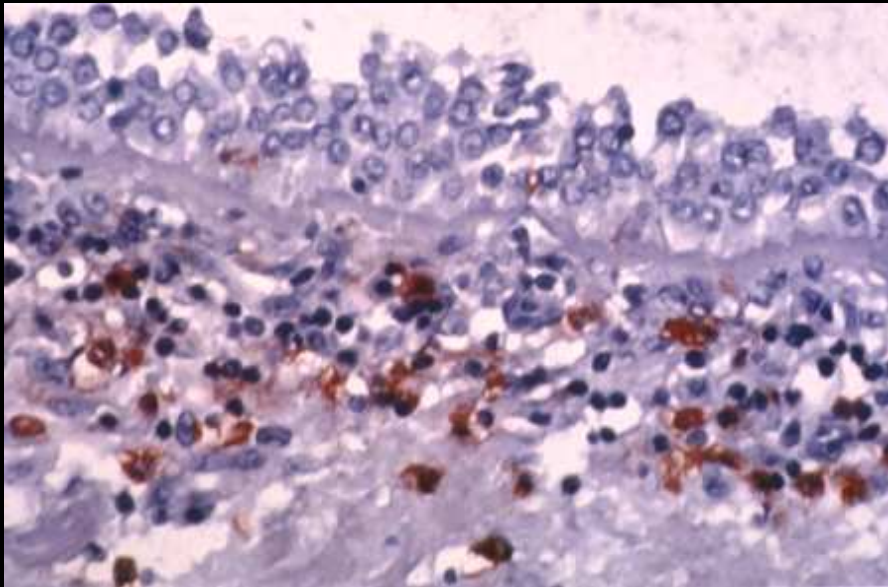
Par la circulation
sanguine+++ (éos,
IL5



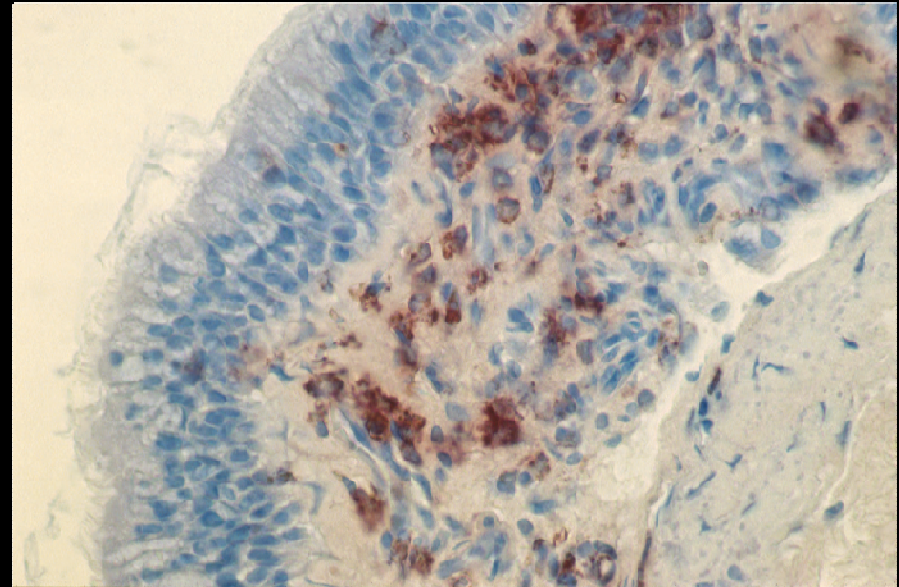
- 1. Inflammation nasale chez tous les asthmatiques?**
- 2. Inflammation bronchique si rhinite?**
- 3. Mêmes facteurs déclenchants?**

Eosinophils (EG2+cells) in biopsies of asthmatics

Bronchial mucosa



Nasal mucosa

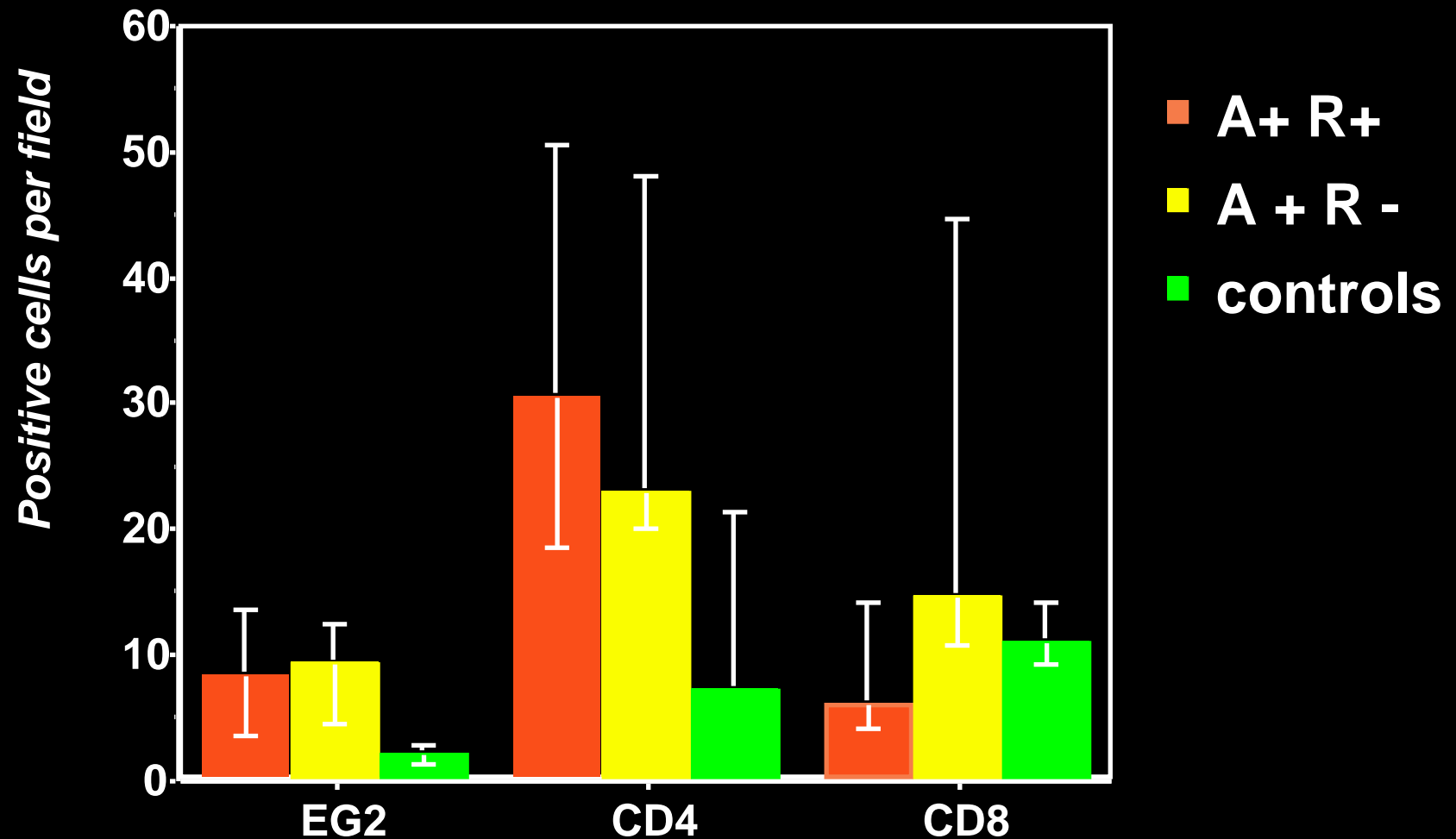


Chanez P *et al.* Am J Respir Crit Care Med 1999

Bousquet J *et al.* N Engl J Med 1990

Nasal biopsies in asthmatics

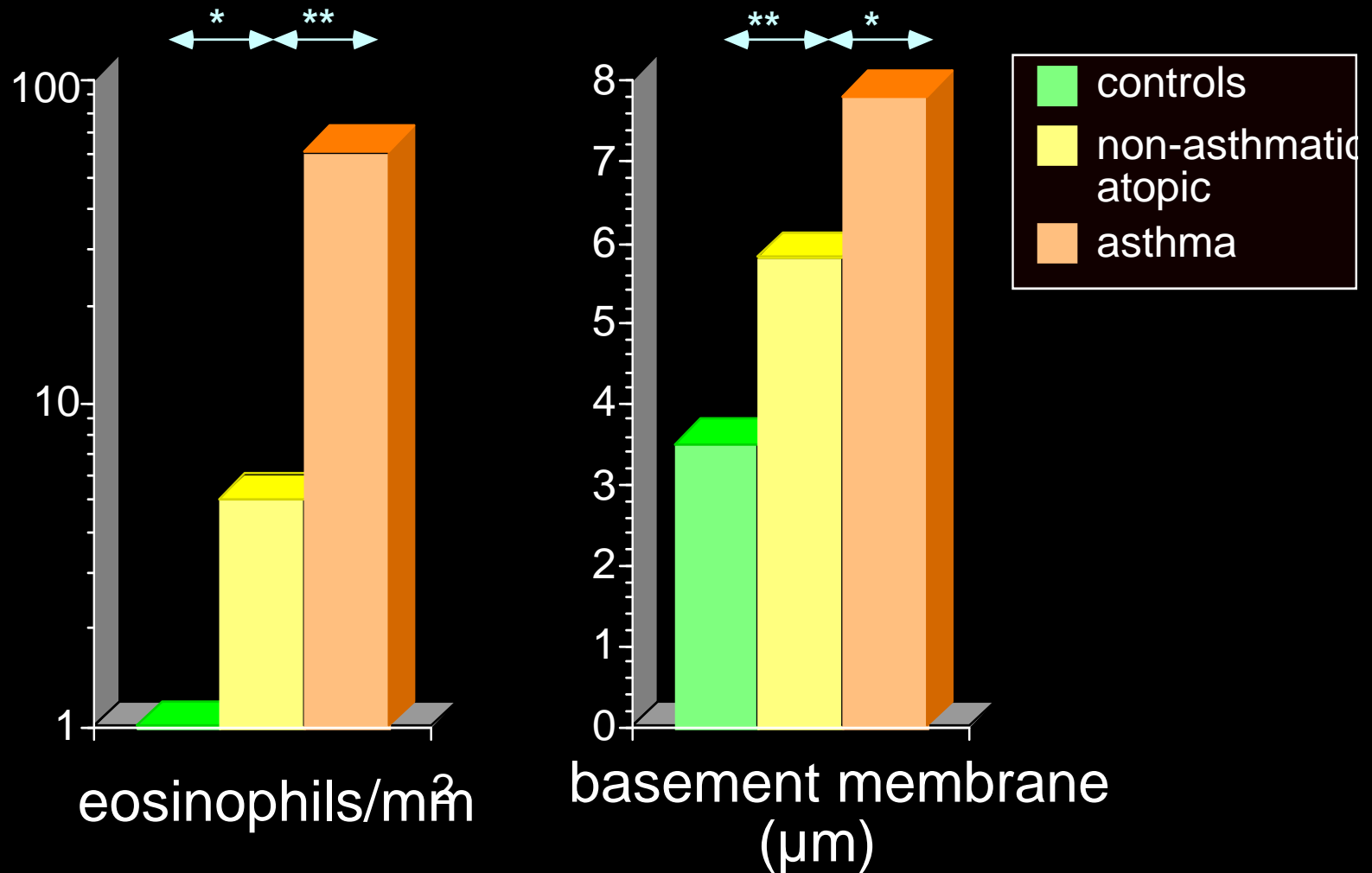
Gaga et al, Clin Exp Allergy 2000



- 1. Inflammation nasale chez tous les asthmatiques?**
- 2. Inflammation bronchique si rhinite?**
- 3. Mêmes facteurs déclenchants?**

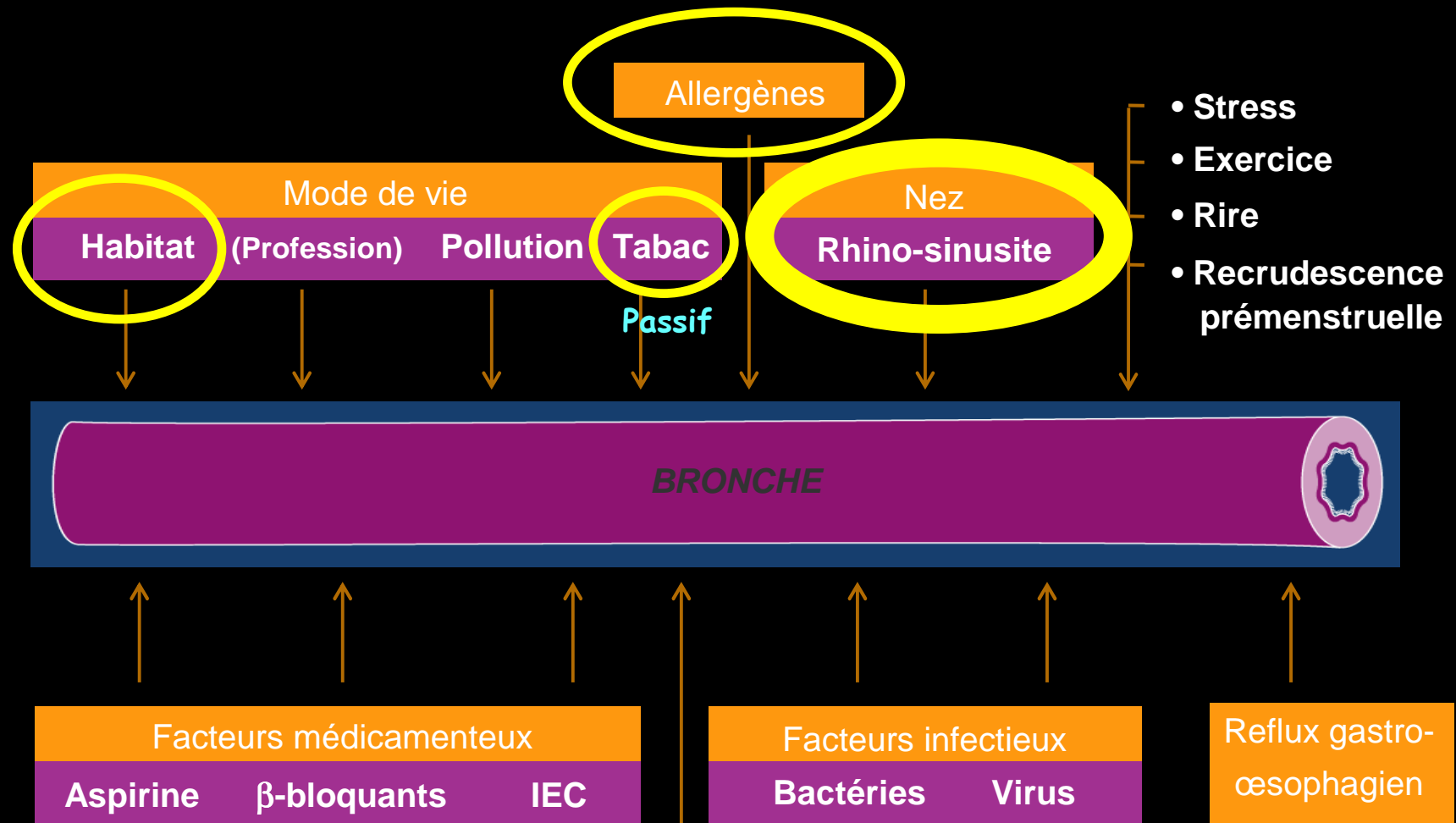
Bronchial inflammation in atopy

Djukanovic et al, Eur Respir J 1992



- 1. Inflammation nasale chez tous les asthmatiques?**
- 2. Inflammation bronchique si rhinite?**
- 3. Mêmes facteurs déclenchants?**

Recherche des facteurs déclenchant/favorisant



Mauvaise technique d'inhalation

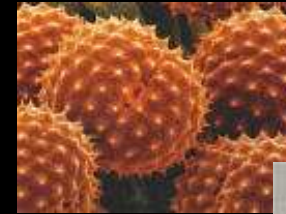
Mauvaise observance

+++

United airways

Rhinite allergique et asthme, mêmes facteurs déclenchants

- **Allergenes extérieurs**
 - Pollens
 - Moisissures
- **Allergenes intérieurs**
 - Acariens
 - Insectes (ex: blattes)
- **AINS (ex: aspirine)**
- **Virus**
- **Polluants, tabac**
- **Professionnels**



- **Liens entre la rhinite et l'asthme: concept de l'unicité des voies aériennes**
 - Prevalence de la rhinite chez les asthmatiques
 - Frequence de l'HRB chez les rhinitiques
 - Facteurs de risque d'asthme si rhinite
 - Liens physiopathologiques
- **L'asthme est il plus sévère en cas de rhinite?**
- L'asthme est il moins bien contrôlé en cas de rhinite?
- Le traitement de la rhinite améliore t il le contrôle de l'asthme?
- Traitements disponibles

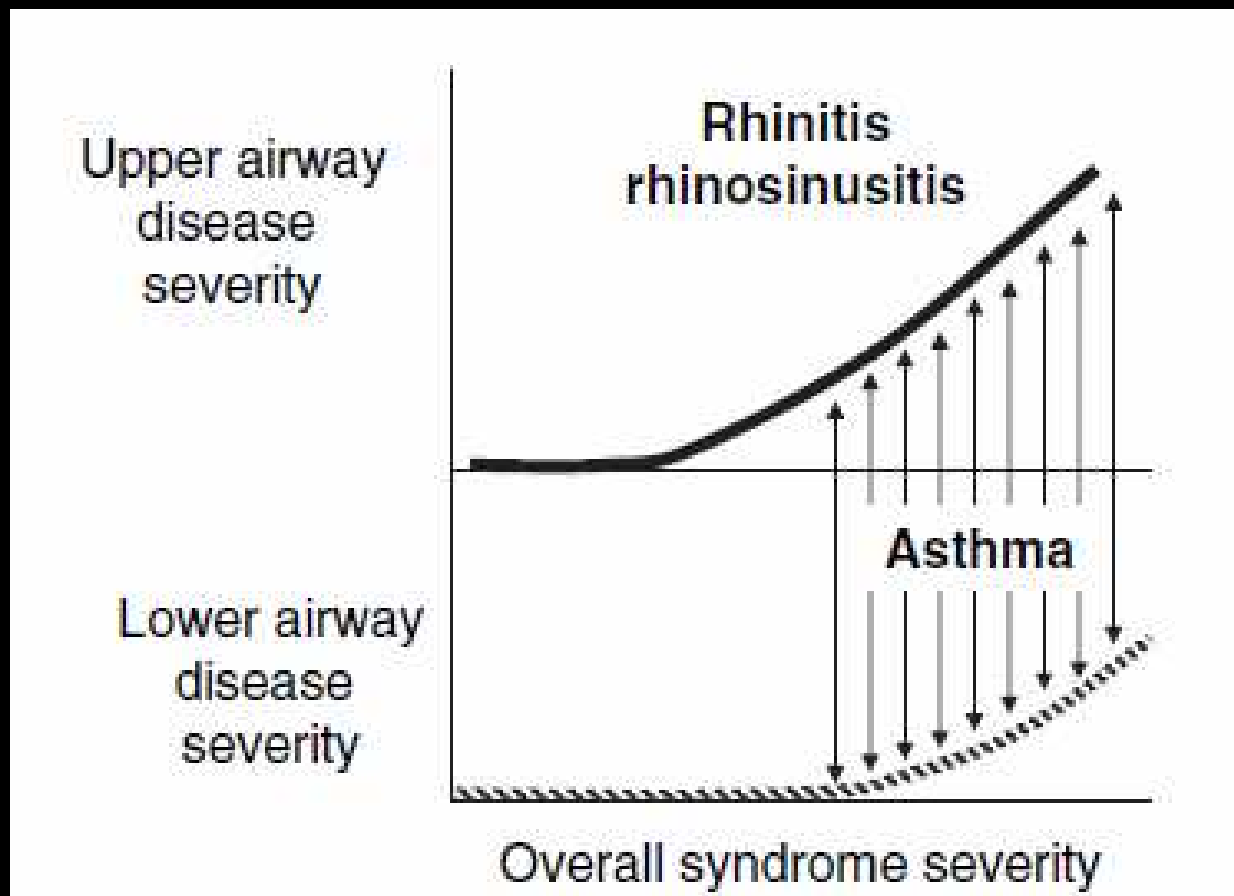
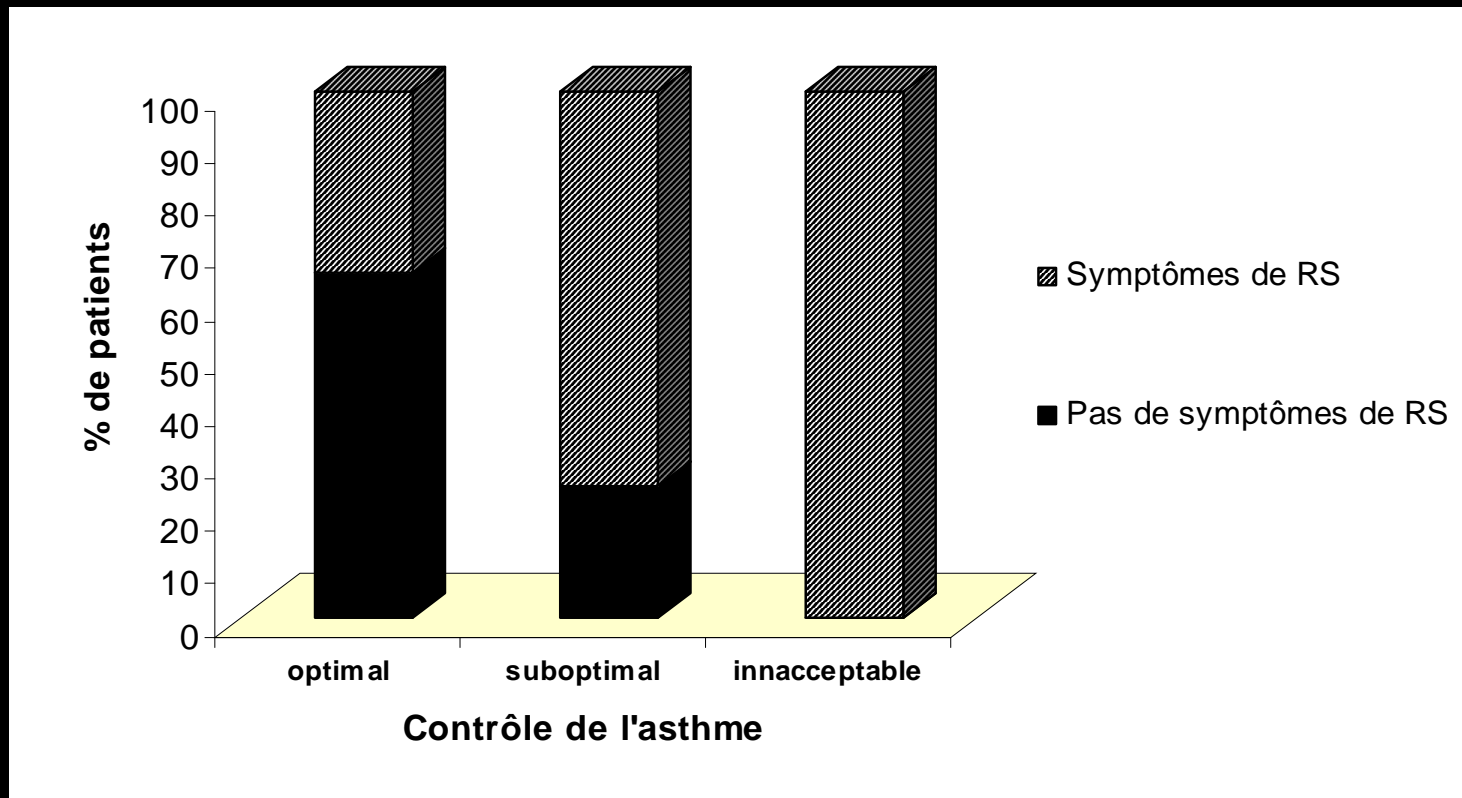


Figure 11. Links between rhinitis and asthma severity.

Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. JACI 2003

- **Liens entre la rhinite et l'asthme: concept de l'unicité des voies aériennes**
 - Prévalence de la rhinite chez les asthmatiques
 - Fréquence de l'HRB chez les rhinitiques
- **De la rhinite à l'asthme**
 - Facteurs de risque d'asthme si rhinite
 - Liens physiopathologiques
- **L'asthme est il plus severe en cas de rhinite?**
- **L'asthme est il moins bien contrôlé en cas de rhinite?**
- **Le traitement de la rhinite améliore t il le contrôle de l'asthme?**
- **Traitements disponibles**

Moins l'asthme est contrôlé, plus il y a des symptômes de rhinite



Chiron et al, 2007

Fort impact des symptômes de rhinite sur le contrôle de l'asthme

Variables	OR	IC 95%	p-values
Contrôle de la RS	6.45	[2.363-17.603]	0.0003
NOe	1.024	[1.007-1.041]	0.0058

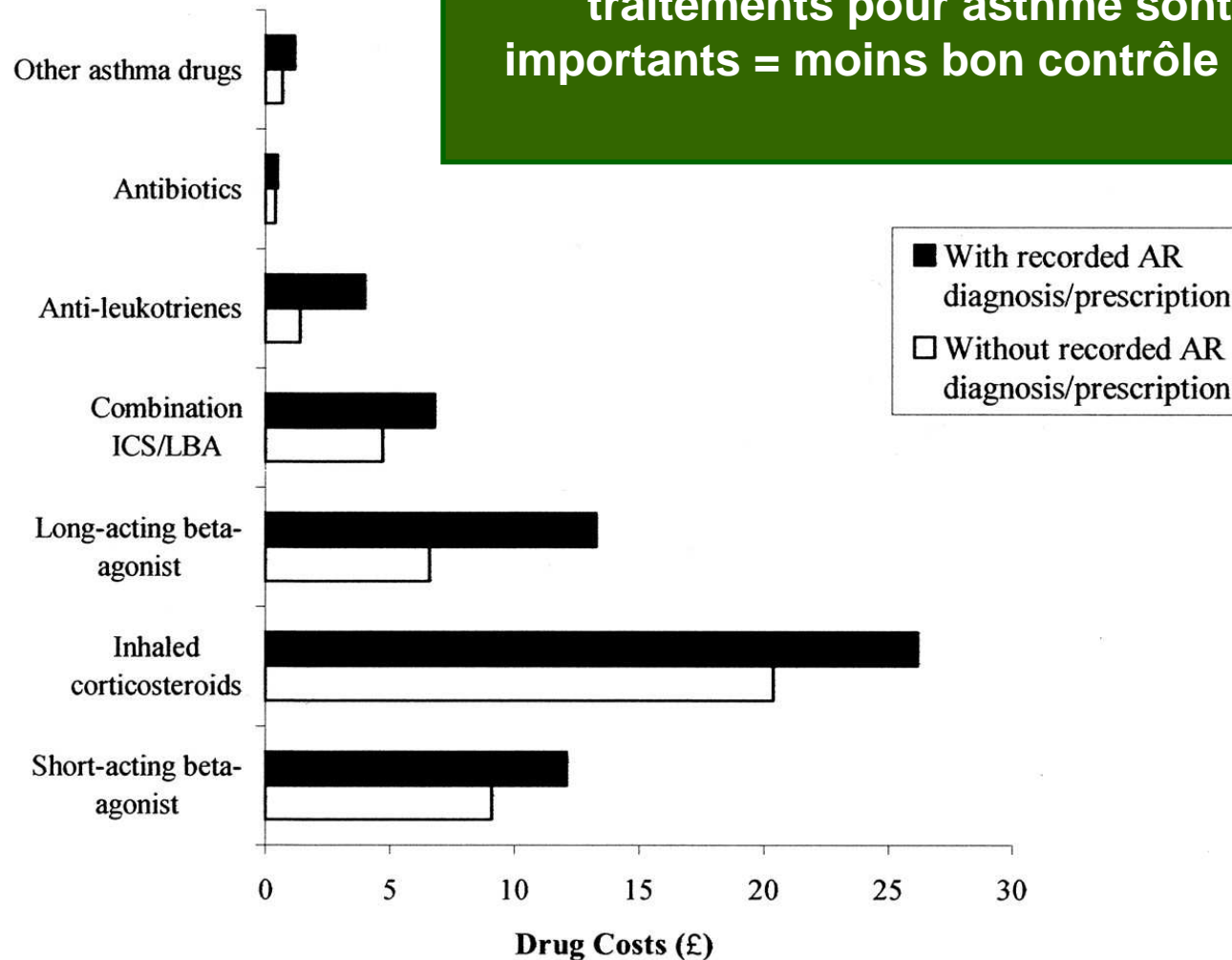
Relation entre les symptômes de RS, le NOe et le contrôle de l'asthme

Taux de NOe en PPB (médiane (interquartiles))	Sujets ayant un contrôle OPTIMAL ET SUBOPTIMAL de l'asthme n=99		p-value
	RS contrôlée	RS non contrôlée	
	14.6 (6.6-28)	23.3 (9.7-42.2)	0.045

*Taux de NOe pour un **asthme dont le contrôle est optimal** selon la présence d'une RS*

Cost of asthma drugs by drug class.

1412 children with asthma



Si rhinite associée, les recours aux traitements pour asthme sont plus importants = moins bon contrôle si rhinite

Thomas M et al. Pediatrics 2005

PEDIATRICS®

- **Liens entre la rhinite et l'asthme: concept de l'unicité des voies aériennes**
 - Prevalence de la rhinite chez les asthmatiques
 - Frequence de l'HRB chez les rhinitiques
 - Facteurs de risque d'asthme si rhinite
 - Liens physiopathologiques
- **L'asthme est il plus severe en cas de rhinite?**
- **L'asthme est il moins bien contrôlé en cas de rhinite?**
- **Le traitement de la rhinite améliore t il le contrôle de l'asthme?**
- **Traitements disponibles**

L'asthme va t il mieux quand on traite le nez?

- Logique de traiter la rhinite chez l'asthmatique
 - Raisons épidémio
 - Relations de cause à effet
- Les CSN diminuent les recours aux soins pour asthme Adams
JACI 2002; Corren JACI 2004
- Études montrent un effet limite des CSN sur l'amélioration de l'asthme. *Meta analyse Cochrane 2003*
- antiH1??
- Chirurgie = amélioration initiale ds l'année
 - Aggravation de l'asthme *Lamblin AJRCCM 2000*

TABLE III. Frequency (rate per 100 person-years) of asthma-related ED visits within different age groups according to upper airways treatment

Age, y (n)	Treatment category			
	Nasal steroid (+) (n = 2276)	Nasal steroid (-) (n = 11,568)	Antihistamine (+) (n = 3718)	Antihistamine (-) (n = 10,126)
6-17 (3888)	35 (6.9)	336 (9.9)*	43 (7.1)	328 (10.0)*
18-34 (5314)	36 (4.1)	342 (8.1)‡	99 (5.8)	279 (8.2)*
≥35 (4822)	27 (3.1)	255 (6.5)†	57 (4.1)	225 (6.6)†
All (13,844)	98 (4.3)	933 (8.1)‡	199 (5.4)	832 (8.2)‡

* $P < .03$.

† $P = .0001$.

‡ $P < .0001$.

TABLE IV. Frequency (rate per 100 person-years) and unadjusted odds ratios of an asthma-related ED visit according to upper airways treatment stratified by whether individuals were dispensed or were not dispensed oral inhaled corticosteroids for asthma.

Asthma treatment	Upper airways treatment					
	Nasal steroid (+)	Nasal steroid (-)	OR	Antihistamine (+)	Antihistamine (-)	OR
(+) ICS (n = 6110)	47 (6.8)	558 (10.3)	0.66*	103 (7.6)	505 (10.6)	0.72†
(-) ICS (n = 7734)	51 (3.2)	375 (6.1)	0.52‡	97 (4.1)	327 (6.1)	0.67†

ICS, Orally inhaled corticosteroids; (+), received medication; (-), did not receive medication.

* $P = .01$.

† $P = .001$.

‡ $P < .0001$.

Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma

Adams et al

J ALLERGY CLIN IMMUNOL

APRIL 2002

- **CSN = moins de risque d'hospitalisation pour asthme**

OR, 0.56; 95% CI, 0.42 to 0.76

- **Anti H₁ 2^{ème} génération =**

OR, 0.68; 95% CI, 0.40 to 1.14

- **CSN + AH₁ =**

OR, 0.22; 95% CI, 0.07 to 0.63

- **Liens entre la rhinite et l'asthme: concept de l'unicité des voies aériennes**
 - Prevalence de la rhinite chez les asthmatiques
 - Frequence de l'HRB chez les rhinitiques
- **De la rhinite à l'asthme**
 - Facteurs de risque d'asthme si rhinite
 - Liens physiopathologiques
- **L'asthme est il plus severe en cas de rhinite?**
- **L'asthme est il moins bien controlé en cas de rhinite?**
- **Le traitement de la rhinite améliore t il le contrôle de l'asthme?**
- **Traitements disponibles**

- **Peu ont l'AMM chez l'enfant préscolaire**
- **Extrapolation des données ado ou adultes**

→ Donc prudence

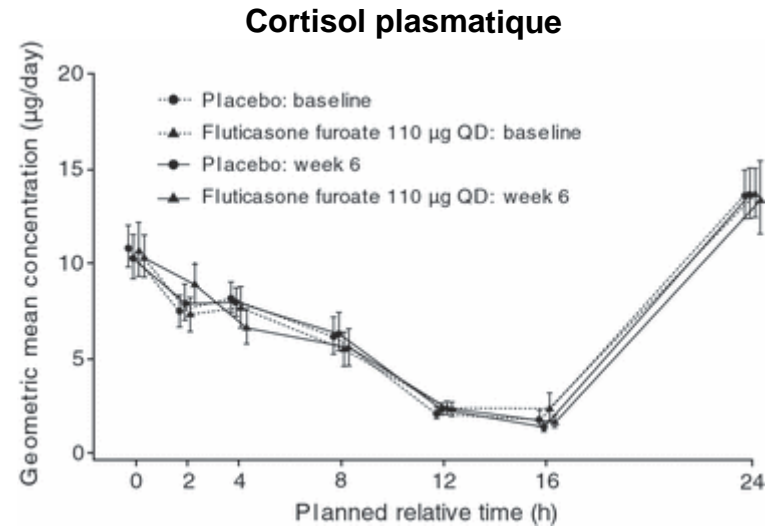
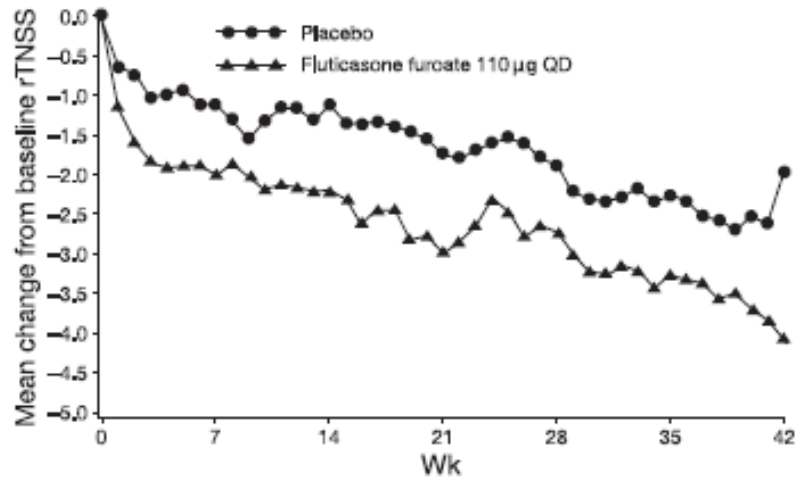
- **Bénéfice / risque sur la croissance et développement cognitif**
 - **Ex: éviter AH1 et corticoïdes d'ancienne génération**

Glucocorticostéroïdes par instillation nasale (CSN)

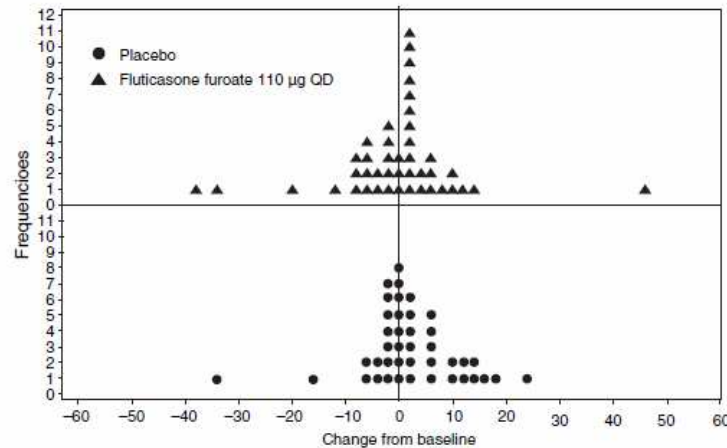
- Les plus efficaces
- Effets secondaires rares mais très craints par les parents → doivent être considérés
- Nouvelle génération
 - Moins d'absorption (biodisponibilité <30%)
 - Toujours rechercher la dose minimale efficace
 - Éviter ceux qui ont une biodisp élevée (betaméthasone)

- Léger ralentissement de la croissance avec **béclo** intranasal 1 an
- Pas de conséquence à 1 an avec **fluticasone propionate, mometasone furoate ou triamcinolone acetonide**
- Pas d'effet sur l'axe hypothalamo-hypophysaire

Fluticasone furoate nasal (une prise par jour) 42 semaines ne freine pas l'axe HH chez des enfants (2-11 ans) ayant une rhinite allergique



Change from baseline in 24-h UC excretion (µg/dl/day) after 6 wk of treatment (UC population).



- **Fluticasone furoate >6 ans**
- **Mometasone furoate >3 ans**
- **Fluticasone propionate > 4 ans**
- **Les autres > 5 ans**

Anti histaminiques (AH1)

- Galéniques orales préférées chez les petits enfants (vs instillation nasale)
- **1^{ère} génération:**
 - effets neuro cognitifs (sommolence, fatigue)
 - Hyperactivité paradoxale, insomnie, irritabilité chez les très petits (?? l'allergie également...)
 - interactions avec le cytochrome P450

- **2nde génération:**

- Études chez des scolaires ARIA 2010:

- strong recommendation / low-quality evidence

- Cetirizine, levocetirizine et fexofenadine by-passent le foie

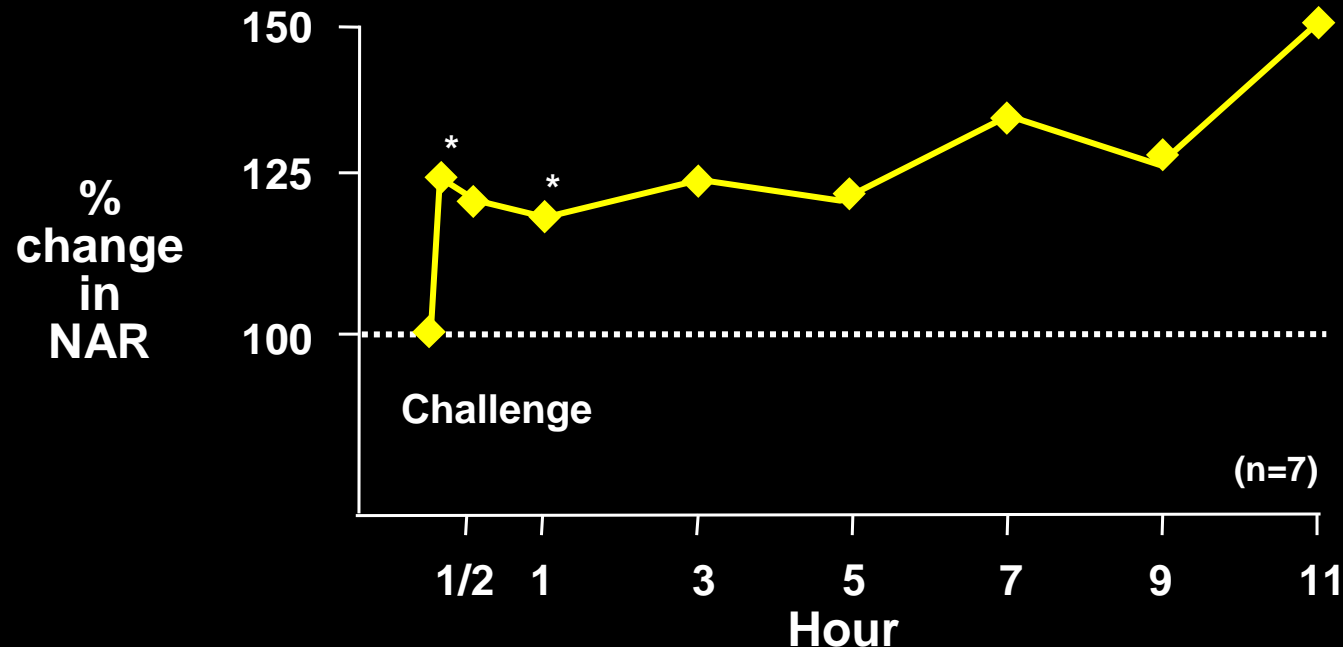
- Les plus étudiés chez l'enfant: cetirizine, levocetirizine et loratadine

- **Anti H1 intra nasaux (levocabastine et azelastine Allergodil®)**

- Rapidité d'action
 - Peu d'ES
 - Utiles chez l'enfant une atteinte isolée ponctuelle
 - AMM>6ans

Cysteinyl Leukotrienes Are Important Mediators of Nasal Obstruction

Okuda et al, Ann Allergy 1988



- LTD₄ was approximately 5000 times more potent than histamine in mediating nasal responses

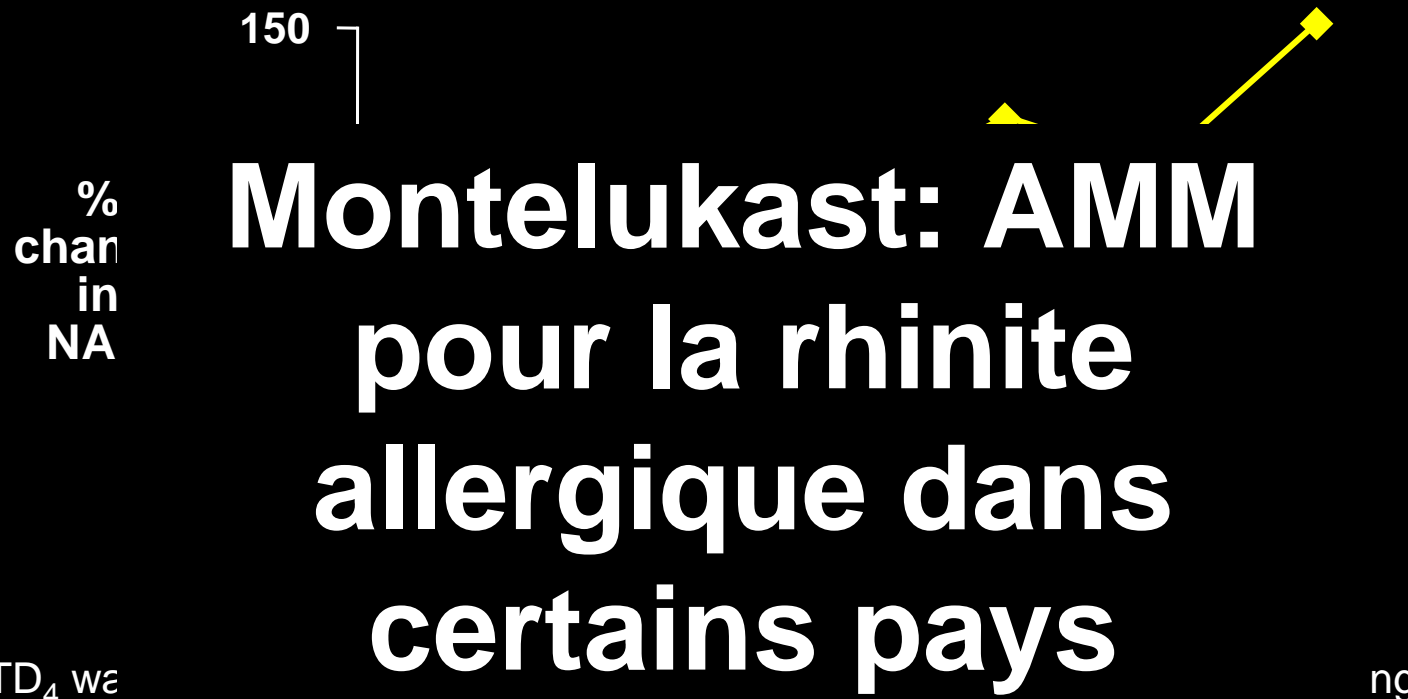
Study to examine the clinical significance of LTD₄ versus antigen and histamine in adult patients (mean age 25.0–26.4 in each group). Nasal provocations were carried out with serially increasing doses of LTD₄, histamine, or antigen.

*p<0.05 vs. baseline

NAR=nasal airway resistance

Cysteinyl Leukotrienes Are Important Mediators of Nasal Obstruction

Okuda et al, Ann Allergy 1988



- LTD₄ we nasal re

Study to examine the clinical significance of LTD₄ versus antigen and histamine in adult patients (mean age 25.0–26.4 in each group). Nasal provocations were carried out with serially increasing doses of LTD₄, histamine, or antigen.

*p<0.05 vs. baseline

NAR=nasal airway resistance

- **Decongestionnants oraux ??**
 - → Hyperactivité, insomnie chez l'enfant
-
- **Disodium cromoglycate**
 - Beaucoup d'étude
 - Très bien tolérés
 - Moins efficaces que les CSN ou AH1
 - Plusieurs prises quotidiennes (ad 6/j)
 - Pas mieux pour le Nedocromil sodium
- **NaCl nasal** en lavage améliore la ventilation nasale et la qualité du sommeil
 - *Garavello W, Int Arch Allergy Immunol 2005*
-
- **Éviter la polymédication intranasale**

Autres prises en charges

- **Éducation**
- **Éviction allerg.**
- **Pas de tabac**

- **Les Anti-IgE (Xolair®) efficaces dans l'asthme et la rhinite**

Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision

Jan L. Brożek, MD, PhD,^a Jean Bousquet, MD, PhD,^{b,c,d} Carlos E. Baena-Cagnani, MD,^e Sergio Bonini, MD,^{f,g} G. Walter Canonica, MD,^h Thomas B. Casale, MD,ⁱ Roy Gerth van Wijk, MD, PhD,^j Ken Ohta, MD, PhD,^k Torsten Zuberbier, MD,^l and Holger J. Schünemann, MD, PhD, MSc^a *Hamilton, Ontario, Canada, Montpellier, France, Córdoba, Argentina, Rome, Naples, and Genoa, Italy, Omaha, Neb, Rotterdam, The Netherlands, Tokyo, Japan, and Berlin, Germany*

sublingual allergen-specific immunotherapy

- In children with AR
 - caused by pollens → conditional recommendation , moderate-quality evidence
 - caused by house dust mites → not recommended outside rigorously designed clinical trials (conditional recommendation, very low-quality evidence).
 - high value on small reduction in nasal symptoms and a relatively low value on avoiding adverse effects and resource expenditure
- Recommendation in children **with persistent AR only in the context of clinical research** places a relatively high value on avoiding adverse effects and resource expenditure and a relatively low value on possible small reduction in nasal symptoms.
- **Local adverse effects are relatively frequent (35%)**



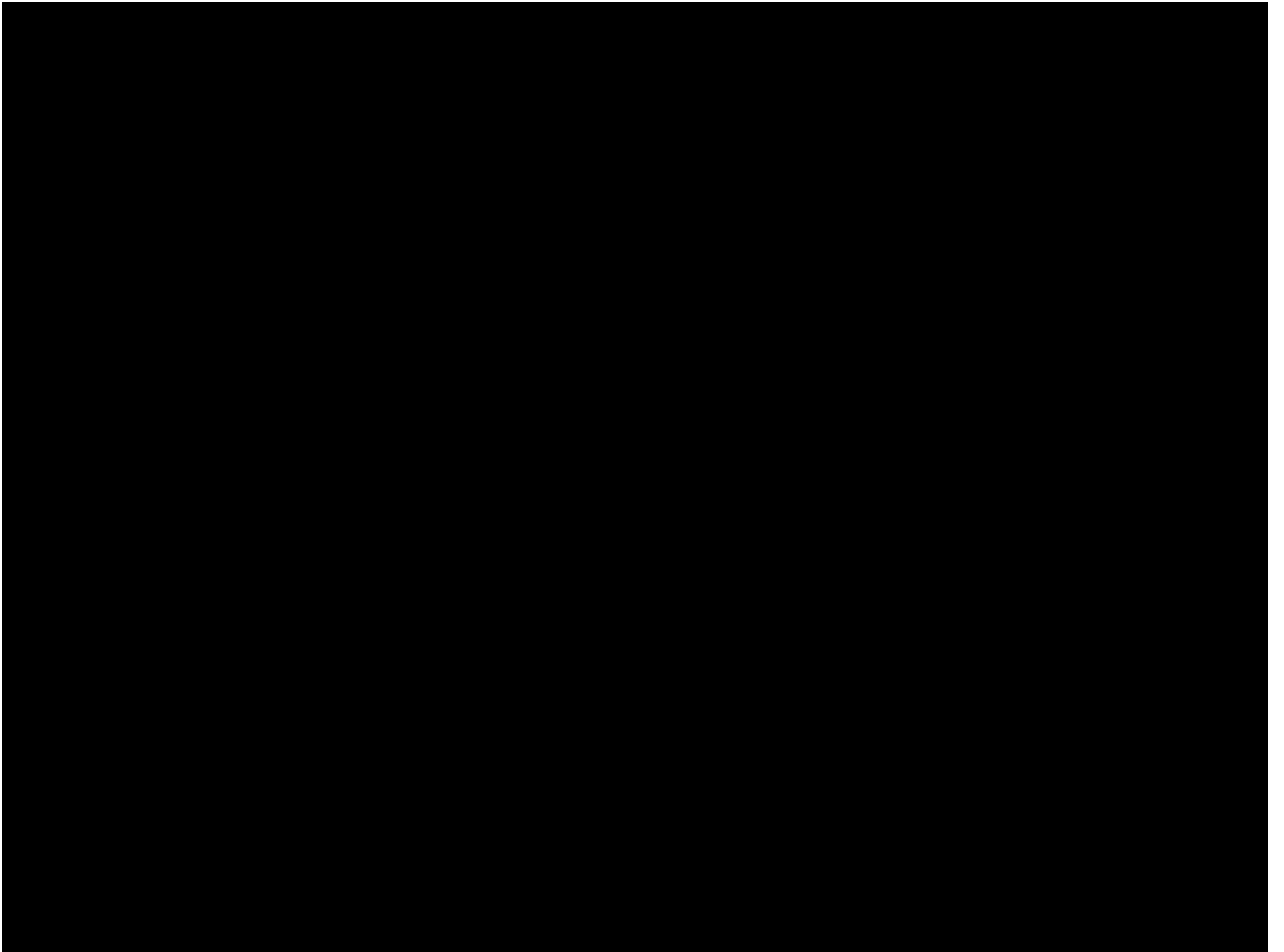
Recommendations

- 1- Patients with persistent rhinitis should be evaluated for asthma**
- 2- Patients with persistent asthma should be evaluated for rhinitis**
- 3- A strategy should combine the treatment of upper and lower airways in terms of efficacy and safety**



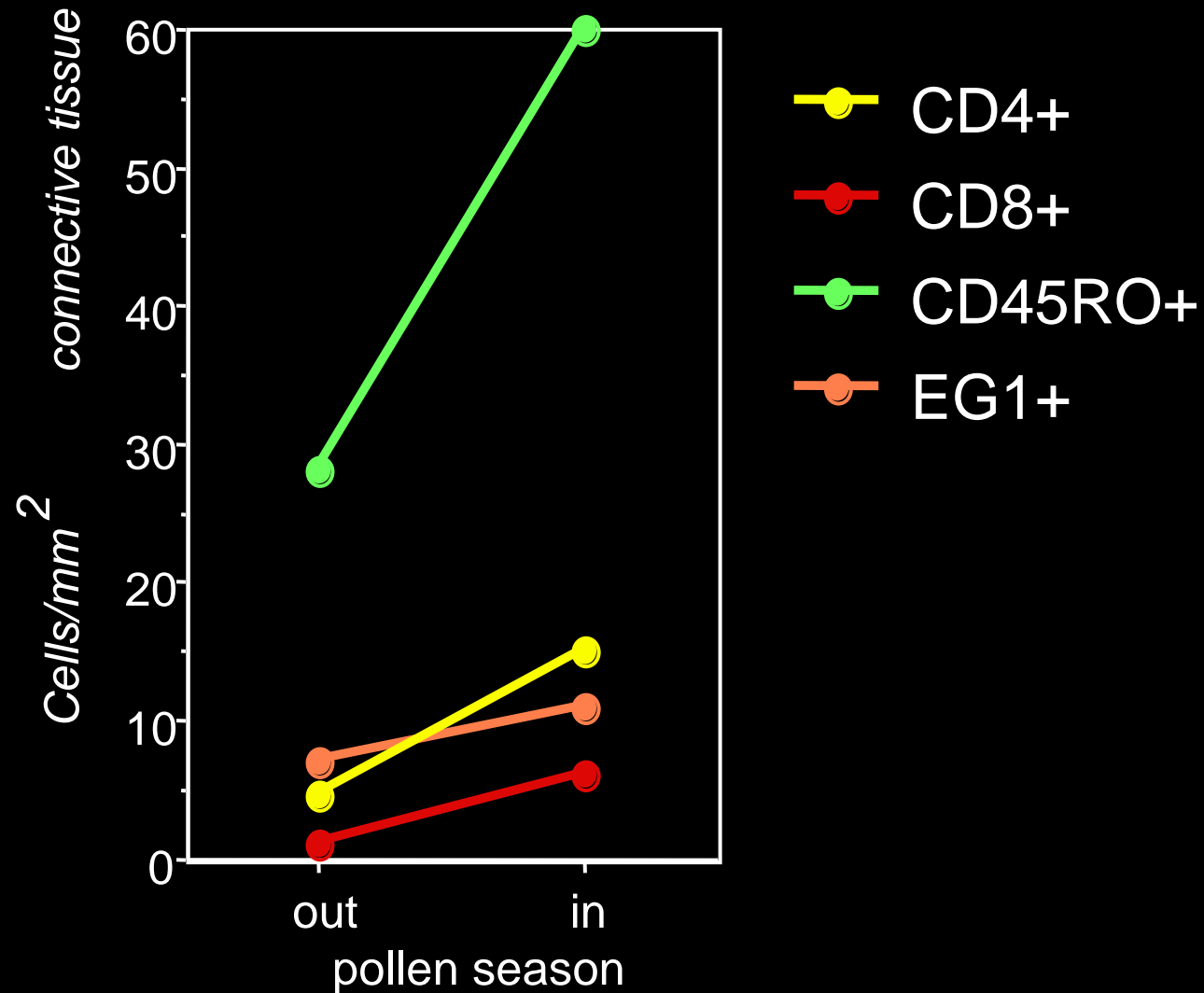
Perspectives

- **Mesurer l'impact des traitements de la rhinite**
- **Mieux connaître la pharmacocinétique chez les préscolaires**
- **Mieux (plus?) traiter tôt la rhinite**
- **Désensibilisation encourageante**



Bronchial biopsies in patients with SAR

Chakir et al, Allergy Clin Immunol 2000



Bronchial inflammation in rhinitis

- **Bronchial mucosa in atopic nonasthmatic patients**
- **increase in the basement membrane size and a moderate eosinophilic inflammation**
 - *Chakir J, Lab Invest 1996; Djukanovic R, ERJ 1992; Boulet LP, Chest 1997; Brown JL, Clin Exp Allergy 2007; Marcucci F, Respir Med 2007*
 - **eosinophilic inflammation**
 - **remodeling of the lower airways**
 - **bronchial responsiveness**
 - **cough reflex sensitivity**
 - **Hara J, Int Arch Allergy Immunol 2006**
- **Pollen → HRB, IL-5 expression (inflammation bronchique)**
 - **Chakir J, JACI 2000**

Bidirectional relationship between nasal and bronchial inflammation

Endobronchial allergen challenge can induce nasal and bronchial hyperreactivity

Gross G, *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002

Harvey RP, *JACI* 1996

