

Asthme difficile de l'enfant : un diagnostic moins invasif ?

Difficult asthma in children

J. de Blic

Service de pneumologie et d'allergologie pédiatrique, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris cedex 15, France

Disponible sur internet le 08 septembre 2005

Résumé

L'asthme difficile à traiter (DTA) représente un groupe hétérogène de situations caractérisées par la persistance de symptômes et/ou la détérioration de la fonction respiratoire malgré un traitement supposé optimal. L'exploration de l'asthme difficile permet d'éliminer les faux asthmes sévères et les défauts d'observance, de rechercher les facteurs aggravants et enfin d'évaluer les phénomènes inflammatoires et le remodelage des voies aériennes. Au-delà d'une meilleure compréhension de la physiopathologie et de l'histoire naturelle de l'asthme, l'évaluation de l'inflammation et du remodelage des voies aériennes devrait occuper dans les années à venir une place importante dans la décision et les choix thérapeutiques. Si cette évaluation repose encore sur des méthodes invasives, et donc difficilement renouvelables que sont le LBA et les biopsies bronchiques, il est indispensable de valider un certain nombre de mesures non invasives que sont NO exhalé, expectoration induite, condensât exhalé, TDM...

© 2005 Publié par Elsevier SAS.

Abstract

Difficult asthma in children is a heterogeneous disease characterized by persistence of symptoms and/or pulmonary function deterioration despite optimal treatment. Evaluation of patients with difficult asthma aims to exclude alternative diagnoses, poor compliance, consideration of aggravating factors and finally, investigation of inflammation and airway remodelling. In addition to leading to better understanding of the pathophysiology and natural history of asthma, the results of these investigations will help in the future management of children with difficult asthma. To date, bronchoalveolar lavage and endobronchial biopsy are the most well validated techniques for such evaluation, but non-invasive techniques such as exhaled NO, induced sputum, breath condensate, and perhaps CT scan need to be evaluated in children with difficult asthma.

© 2005 Publié par Elsevier SAS.

Mots clés : Asthme difficile ; Enfants ; Inflammation ; Remodelage des voies aériennes

Keywords: Difficult asthma; Children; Inflammation; Airway remodeling

L'asthme difficile à traiter (DTA) représente un groupe hétérogène de situations caractérisées par la persistance de symptômes et/ou la détérioration de la fonction respiratoire malgré un traitement supposé optimal [1]. Sa fréquence n'a jamais été évaluée chez l'enfant. On peut estimer qu'elle concerne environ 5 % des patients [2–4]. L'asthme difficile pose des problèmes aussi bien diagnostiques, thérapeutiques que pronostiques. Les travaux réalisés sur le liquide de lavage bronchoalvéolaire (LBA) et les biopsies de la muqueuse bronchique permettent de mieux en comprendre la physiopathologie. L'avènement de nouvelles techniques d'évaluation de

l'inflammation et du remodelage des voies aériennes par la mesure du NO expiré, l'expectoration induite et peut être la tomographie par ordinateur permettront peut-être à l'avenir de mieux cerner l'histoire naturelle et d'adapter la prise en charge thérapeutique.

1. Définitions de l'asthme difficile à traiter

Chez l'enfant il a été proposé comme définition de l'asthme difficile, la persistance d'exacerbations ou de symptômes d'asthme au moins trois jours par semaine ou la persistance d'une obstruction bronchique (VEMS < 75 % de la valeur

Adresse e-mail : j.deblic@nck.aphp.fr (J. de Blic).

théorique) malgré un traitement d'équivalent béclo méthasone supérieur ou égal à 800 µg/jour associé à des β2 de longue durée d'action (2βLA) [1]. Il paraît raisonnable aujourd'hui de prendre pour définition, celle proposée par l'*American Thoracic Society* [5] en 2000 et revue par S. Wenzel en 2005 [6]. Cette définition associe au moins un critère majeur (nécessité de doses élevées de corticoïdes inhalés « 1200 mcg de budésonide ou 880 mcg de fluticasone par jour », ou corticothérapie systémique), et au moins deux des critères mineurs suivants : traitement au long cours par β2LA, théophylline, ou antileucotriène, symptômes d'asthme nécessitant la prise quasi quotidienne de β2 de longue durée d'action, obstruction bronchique persistante avec VEMS < 80 % de la valeur théorique, variations nyctémérales de DEP > 20 %. Cette définition implique également trois notions : l'absence d'autre diagnostic, une prise en charge correcte des facteurs précipitants, une bonne adhérence au traitement.

2. Présentation clinique de l'asthme difficile chez l'enfant

L'asthme difficile chez l'enfant est hétérogène [7,8]. Plusieurs phénotypes peuvent être schématiquement retrouvés :

- persistance de symptômes pluriheptomadaires ou exacerbations fréquentes chez un enfant dont les fonctions respiratoires restent normales ;
- persistance des symptômes associés à un syndrome obstructif intercritique fixé, non réversible après un test aux corticoïdes ;
- présence d'un syndrome obstructif intercritique fixé chez un enfant peu ou pas symptomatique.

3. Physiopathologie de l'asthme difficile

La diversité des profils cliniques et fonctionnels respiratoires de l'asthme sévère rend difficile l'approche physiopathogénique et différents mécanismes sont susceptibles d'intervenir. Dans une publication récente S. Wenzel propose de distinguer les patients selon le type de cellules prédominant avec un phénotype « éosinophilique » et un phénotype « neutrophilique » [6].

Dans le groupe présentant une éosinophilie bronchique, l'épaississement de la membrane basale était plus important, les crises d'asthme suraigu plus fréquentes, l'obstruction périphérique plus intense [9]. D'autres études ont montré que la persistance des éosinophiles dans l'épithélium est associée à l'instabilité de l'asthme [10,11] et qu'il existe une corrélation entre le nombre de polynucléaires éosinophiles dans l'épithélium et la sévérité de l'asthme [12,13]. Par ailleurs, les biopsies réalisées chez des patients ayant un asthme corticorésistant montrent un infiltrat de type Th2 avec des éosinophiles, et la présence d'IL-4 et IL-5 [14].

Dans le « phénotype neutrophilique », il existe une augmentation (isolée ou associée à celle des éosinophiles) des

neutrophiles dans l'expectoration induite, le LBA ou les biopsies [13,15]. À l'inverse de l'éosinophile, la corticothérapie prolonge la survie du polynucléaire neutrophile par inhibition de l'apoptose [16] ce qui pourrait expliquer chez certains patients la moindre efficacité des corticoïdes. Quelque soit la raison de l'augmentation des neutrophiles, leur présence est associée à une augmentation de la métalloprotéinase MMP-9 dans le LBA [17].

À côté de ces deux grands groupes existe un phénotype « paucicellulaire » caractérisé par l'absence de cellules inflammatoires, et dont la pathogénie pourrait faire intervenir une inflammation distale prédominante non accessible aux études bronchoscopiques des anomalies structurales fixées [18].

Les différentes hypothèses physiopathogéniques de l'asthme difficile pourraient expliquer la multiplicité des phénotypes observés chez l'enfant. Ainsi, les asthmes caractérisés par un syndrome obstructif persistant non réversible après un test aux corticoïdes et peu symptomatiques pourraient correspondre à des asthmes « vieilliss », sans infiltration éosinophilique, avec des lésions importantes de remodelage des voies aériennes. À l'inverse, la persistance de manifestations cliniques pourrait témoigner d'une inflammation éosinophilique persistante, résistante aux corticoïdes, ou d'une inflammation neutrophilique.

4. Exploration de l'asthme difficile chez l'enfant

L'exploration de l'asthme difficile comprend trois temps essentiels : éliminer les faux asthmes sévères, rechercher les facteurs aggravants, évaluer les phénomènes inflammatoires et le remodelage.

4.1. Éliminer les faux asthmes difficiles

D'une façon générale toutes les affections qui s'accompagnent d'une obstruction des voies aériennes proximales (surtout chez le nourrisson) ou distales (quel que soit l'âge) peuvent simuler ou être associées à un asthme. Chez le grand enfant, les pièges diagnostiques les plus fréquents sont représentés par les séquelles graves de pneumopathies virales ou apparentées, la dysplasie bronchopulmonaire, la dysfonction des cordes vocales, la dyskinésie ciliaire primitive. L'histoire clinique, la tomographie thoracique, les explorations fonctionnelles respiratoires et l'endoscopie bronchique ou laryngée permettent de confirmer l'un ou l'autre diagnostic.

L'asthme difficile à traiter par défaut de traitement, de compliance et/ou d'éducation à la maladie, est certainement le problème le plus fréquent en pratique courante : mauvaise appréciation de la sévérité de la maladie et/ou corticophobie, mauvaise compréhension des traitements, des modalités de prise, non recours aux soins ... Le bon contrôle de l'asthme rend désormais indispensable les programmes d'éducation asthmatique dans la prise en charge.

4.2. Rechercher un facteur aggravant méconnu et/ou non traité

Les principaux facteurs aggravants à rechercher sont représentés par :

- le reflux gastro-œsophagien : il est volontiers associé à la maladie. Le reflux pourrait jouer un rôle d'entretien et d'instabilité de l'asthme ;
- les pathologies de la sphère ORL : rhinite mal traitée, sinusite, polypes ;
- la persistance d'expositions allergéniques à domicile ou en classe [19,20]. La présence d'*alternaria* pourrait être impliquée dans certains asthmes aigus graves [21]. Des enquêtes alimentaires sont parfois nécessaires, à la recherche d'absorption d'allergènes « masqués » ;
- le tabagisme parental.

4.3. Évaluer les phénomènes inflammatoires et/ou de remodelage des voies aériennes

L'évaluation de l'inflammation dans l'asthme difficile de l'enfant fait appel à des méthodes directes ou indirectes.

4.3.1. Évaluation directe

L'évaluation directe repose sur le LBA et les biopsies endobronchiques réalisés au cours de l'endoscopie. Pour des raisons éthiques évidentes, les données chez l'enfant restent limitées. Peu de données sont issues du lavage bronchoalvéolaire, il n'y a pas de corrélation entre l'éosinophilie du LBA et la sévérité de l'asthme alors qu'il existe une corrélation pour la neutrophilie [22]. En fait l'étude de l'inflammation repose aujourd'hui encore essentiellement sur les biopsies bronchiques. Deux études ont été publiées chez des enfants ayant un asthme difficile à traiter [23,24]. Dans le travail de Payne et al. [23] qui a inclus 31 enfants qui avaient un asthme difficile à traiter, les biopsies endobronchiques ont montré qu'il existait une corrélation entre le taux d'éosinophiles intraépithéliaux et le NO exhalé et que cette corrélation était plus forte chez les enfants symptomatiques. Dans le travail de de Blic et al., qui a concerné 28 enfants ayant un asthme difficile à traiter avec une obstruction bronchique intercritique persistante, le nombre de polynucléaires éosinophiles et de polynucléaires neutrophiles intraépithéliaux était significativement plus élevé chez les enfants qui avaient un asthme symptomatique par rapport aux enfants peu symptomatiques [24]. Au cours de l'asthme, les phénomènes de réparation succèdent et/ou alternent avec les réactions inflammatoires. Ce phénomène de réparation conduit à terme au développement de lésions de remodelage qui associent une fibrose sous-épithéliale se traduisant essentiellement par un épaississement de la membrane basale, une augmentation de la masse musculaire par hyperplasie-hypertrophie, une hyperplasie myofibroblastique, une hyperplasie des glandes de la muqueuse et une prolifération des cellules caliciformes [25]. C'est l'épaississement de la membrane basale qui est le marqueur de remodelage des voies aériennes qui a été le plus

étudié aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Les quelques études réalisées chez l'enfant montrent cependant que l'épaississement de la membrane basale ne dépend pas de l'âge, de la sévérité ou de l'ancienneté de l'asthme ni de la fonction respiratoire [24,26,27].

4.3.2. Évaluation indirecte

La mesure du NO expiré peut être une approche non invasive de l'inflammation et du remodelage des voies aériennes. Les relations avec l'inflammation sont soutenues par les corrélations retrouvées entre l'infiltration éosinophilique et le NO expiré [23,28]. Les relations avec les anomalies structurales des voies aériennes (il existe une relation entre l'épaisseur de la membrane basale et le débit bronchique de NO [28]) observées au cours de l'asthme peuvent être la conséquence des multiples rôles intra- et extracellulaires du NO. En effet le NO a un effet relaxant [29] et antiprolifératif [30,31] sur le muscle lisse bronchique et son augmentation retrouvée dans l'asthme difficile et, corrélée à l'épaisseur de la membrane basale [28] peut refléter une réponse adaptative au remodelage des voies aériennes. Par ailleurs un travail récent dans l'asthme sévère de l'adulte montre une corrélation entre la concentration alvéolaire du NO et l'inflammation distale évaluée par l'éosinophilie du LBA (mais non dans l'expectoration induite ou le lavage bronchique) [32].

L'expectoration induite reste peu développée chez l'enfant en raison surtout de la lourdeur technique. Il existe une corrélation entre le pourcentage d'éosinophiles et la sévérité de l'asthme [33].

Il existe également très peu de données sur l'analyse du condensât exhalé. L'air condensé recueilli dans un tube réfrigéré ou glacé provient à la fois de l'arbre trachéobronchique et de la cavité buccale. Divers marqueurs de l'inflammation peuvent être mesurés : interleukines, oxydants, leucotriènes, pH. [34,35].

Enfin, les progrès dans la résolution spatiale ont permis l'utilisation de la tomographie par densitométrie (TDM) thoracique dans l'asthme. Chez l'adulte il existe une relation entre l'épaississement bronchique et la sévérité de la maladie et le degré d'obstruction bronchique. Certaines études retrouvent une corrélation avec des marqueurs de *remodeling* et/ou d'inflammation [36,37], d'autres non [38]. Chez l'enfant un travail récent a montré que l'épaississement bronchique évalué par le nombre de bronches visibles sur trois coupes prédéfinies était corrélé à l'épaississement de la membrane basale ainsi qu'au débit bronchique de NO [39]. Ces données suggèrent que la TDM pourrait être une aide à l'évaluation des remaniements structuraux associés à l'asthme, même si actuellement la TDM est surtout une aide au diagnostic différentiel.

5. Conclusion

L'asthme difficile chez l'enfant nécessite toujours de poser d'abord certaines questions :

- est-ce bien un asthme ?

- Le traitement est-il bien adapté, pris, compris, et accepté par les parents ?
- Les facteurs aggravants sont-ils identifiés et pris en compte ?

La réponse à ces questions permet de réduire au minimum les vrais asthmes difficiles. L'histoire naturelle de l'asthme suggère que la majorité des asthmes difficiles a débuté très tôt, au cours des premières années de vie, et que le déficit ventilatoire obstructif observé chez l'adulte se constitue dans l'enfance [4]. Au-delà d'une meilleure compréhension de la physiopathologie et de l'histoire naturelle de l'asthme, l'évaluation de l'inflammation et du remodelage des voies aériennes devrait occuper dans les années à venir une place importante dans la décision et les choix thérapeutiques. Si cette évaluation repose encore sur des méthodes invasives, et donc difficilement renouvelables, que sont le LBA et les biopsies bronchiques, il est indispensable de valider un certain nombre de mesures non invasives que sont NO exhalé, expectoration induite, condensât exhalé, TDM...

Références

- [1] McKenzie S. Difficult asthma in children. *Eur Respir Rev* 2000;10:18–22.
- [2] Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ* 1996;312:1195–9.
- [3] Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J* 1998;12:1209–18.
- [4] Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne asthma study: 1964–1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:189–94.
- [5] American Thoracic Society. Proceedings of the ATS Workshop on refractory asthma. Current understanding, recommendations and unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2341–51.
- [6] Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:149–60.
- [7] Ranganathan SC, Payne DN, Jaffe A, McKenzie SA. Difficult asthma: defining the problems. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:114–20.
- [8] Payne DN, Wilson NM, James A, Hablas H, Agrafioti C, Bush A. Evidence for different subgroups of difficult asthma in children. *Thorax* 2001;56:345–50.
- [9] Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1001–8.
- [10] Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kava T, Haahtela T. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985;121:599–606.
- [11] Poston RN, Chanez P, Lacoste JY. Immunohistochemical characterization of the cellular infiltration in asthmatic bronchi. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:918–21.
- [12] Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990;323:1033–9.
- [13] Louis R, Lau LC, Bron AO, Roldaan AC, Radermecker M, Djukanovic R. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:9–16.
- [14] Sher ER, Leung DY, Surs W, Kam JC, Zieg G, Kamada AK, et al. Steroid-resistant asthma. Cellular mechanisms contributing to inadequate response to glucocorticoid therapy. *J Clin Invest* 1994;93:33–9.
- [15] Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1532–9.
- [16] Cox G. Glucocorticoid treatment inhibits apoptosis in human neutrophils. Separation of survival and activation outcomes. *J Immunol* 1995;154:4719–25.
- [17] Cundall M, Sun Y, Miranda C, Trudeau JB, Barnes S, Wenzel SE. Neutrophil-derived matrix metalloproteinase-9 is increased in severe asthma and poorly inhibited by glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1064–71.
- [18] Benayoun L, Druilhe A, Dombret MC, Aubier M, Pretolani M. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1360–8.
- [19] Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990;323:502–7.
- [20] Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, Baker D, Slavin RG, Gergen P, et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997;336:1356–63.
- [21] O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP, Somers MJ, O'Connell EJ, Ballard DJ, et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991;324:359–63.
- [22] Just J, Fournier L, Momas I, Zambetti C, Sahraoui F, Grimfeld A. Clinical significance of bronchoalveolar eosinophils in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:42–4.
- [23] Payne DN, Adcock IM, Wilson NM, Oates T, Scallan M, Bush A. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1376–81.
- [24] de Blic J, Tillie-Leblond I, Tonnel AB, Jaubert F, Scheinmann P, Gosset P. Difficult asthma in children: an analysis of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:94–100.
- [25] Elias JA. Airway remodeling in asthma. Unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S168–71.
- [26] Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, Bandi V, Guntupalli KK, Bush A, et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:78–82.
- [27] Barbato A, Turato G, Baraldo S, Bazzan E, Calabrese F, Tura M, et al. Airway inflammation in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:798–803.
- [28] Mahut B, Delclaux C, Tillie-Leblond I, Gosset P, Delacourt C, Zerah-Lancner F, et al. Both inflammation and remodeling influence nitric oxide output in children with refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:252–6.
- [29] Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev* 2004;84:731–65.
- [30] Hamad AM, Johnson SR, Knox AJ. Antiproliferative effects of NO and ANP in cultured human airway smooth muscle. *Am J Physiol* 1999;277:L910–L918.
- [31] Patel HJ, Belvisi MG, Donnelly LE, Yacoub MH, Chung KF, Mitchell JA. Constitutive expression of type I NOS in human airway smooth muscle cells: evidence for an antiproliferative role. *FASEB* 1999;13:1810–6.
- [32] Berry M, Hargadon B, Morgan A, Shelley M, Richter J, Shaw D, et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J* 2005;25:986–91.
- [33] Gibson PG, Simpson JL, Hankin R, Powell H, Henry RL. Relationship between induced sputum eosinophils and the clinical pattern of childhood asthma. *Thorax* 2003;58:116–21.

- [34] Rosias PP, Dompeling E, Hendriks HJ, Heijns JW, Donckerwolcke RA, Jobsis Q. Exhaled breath condensate in children: pearls and pitfalls. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:4–19.
- [35] Bodini A, Peroni D, Vicentini L, Loiacono A, Baraldi E, Ghiso L, et al. Exhaled breath condensate eicosanoids and sputum eosinophils in asthmatic children: a pilot study. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15: 26–31.
- [36] Kasahara K, Shiba K, Ozawa T, Okuda K, Adachi M. Correlation between the bronchial subepithelial layer and whole airway wall thickness in patients with asthma. *Thorax* 2002;57:242–6.
- [37] Vignola AM, Paganin F, Capieu L, Scichilone N, Bellia M, Maekel L, et al. Airway remodelling assessed by sputum and high-resolution computed tomography in asthma and COPD. *Eur Respir J* 2004;24: 910–7.
- [38] Little SA, Sproule MW, Cowan MD, Macleod KJ, Robertson M, Love JG, et al. High resolution computed tomographic assessment of airway wall thickness in chronic asthma: reproducibility and relationship with lung function and severity. *Thorax* 2002;57:247–53.
- [39] De Blic J, Tillie-Leblond I, Emon S, Mahut B, Dang Duy TL, et al. HRCT scan and airway remodeling in children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* (sous presse).