



Devenir des nourrissons asthmatiques : résultats de la cohorte des enfants malades à neuf ans

Nine-year follow-up of asthmatic infants

C. Delacourt *, M.-R. Benoist, S. Waernessickle, P. Rufin, J.-J. Brouard, M. Le Bourgeois,
J. de Blic, P. Scheinmann

Service de pneumologie pédiatrique, hôpital Necker-Enfants-malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

Disponible sur internet le 11 octobre 2005

Résumé

Le devenir clinique et fonctionnel respiratoire à moyen terme des nourrissons asthmatiques reste encore peu connu. Cent vingt-neuf nourrissons asthmatiques ont été inclus à l'âge de 16 ± 1 mois dans un suivi prospectif avec des évaluations complètes prévues à cinq, sept et neuf ans. Quatre-vingts nourrissons ont pu être suivis jusqu'à neuf ans.

Une faible minorité de nourrissons asthmatiques (19 %) ne présentent plus aucun épisode de wheezing après cinq ans, alors que 49 % gardent des manifestations continues, sans intervalle libre, au moins jusqu'à neuf ans. Il existe un lien étroit entre la symptomatologie présentée à cinq ans et le devenir à neuf ans. L'absence de récurrence entre cinq et neuf ans n'est observée essentiellement que chez les enfants déjà asymptomatiques à cinq ans alors que la très grande majorité (79 %) des enfants symptomatiques à cinq ans gardent des symptômes persistants à neuf ans. L'évolution clinique précoce, observée avant cinq ans, est étroitement liée à l'évolution fonctionnelle respiratoire : le VEMS, le VEMS/CVF ou le seuil de réactivité bronchique à la méthacholine sont d'autant plus bas à neuf ans que l'enfant avait un asthme symptomatique à cinq ans.

En conclusion, la grande majorité des nourrissons asthmatiques gardent des symptômes de sifflement entre cinq et neuf ans. Le profil fonctionnel respiratoire acquis au cours de l'évolution précoce de l'asthme du nourrisson reste stable après cinq ans, suggérant des phénomènes précoces de remaniements des voies aériennes.

© 2005 Publié par Elsevier SAS.

Abstract

The median-term clinical course and the evolution of pulmonary function in asthmatic infants is still not well known. The present report describes the results of a prospective study of 129 asthmatic infants who were first seen at an average age of 16 ± 1 months. The infants were re-evaluated when they had reached 5, 7 and 9 years of age; 80 (62%) were available for the final evaluation. At 5 years of age, 19% of the children no longer had episodes of wheezing. On the other hand, at 9 years of age 49% continued to have asthma regularly. There was a close association between the symptoms reported at 5 years of age and the patient's status at 9 years of age: it was mainly the children who were asymptomatic when seen at 5 years who subsequently had no asthmatic attacks between 5 and 9 years, whereas the large majority (79%) of those who wheezed at 5 years also wheezed at 9 years of age. The clinical course between inclusion and the 5th year follow-up visit was closely correlated with the subsequent evolution of the children's pulmonary function: for those who were still asthmatic at 5 years of age, the FEV1, FEV1/FVC and methacholine sensitivity were just as low at 9 years as it had been at 5 years of age. In conclusion, a large majority of asthmatic infants continue to be symptomatic between 5 and 9 years of age. The fact that the pulmonary function of asthmatic infants tends to remain stable after 5 years of age suggests that airway remodeling can occur at an early age.

© 2005 Publié par Elsevier SAS.

Keywords: Asthma; Infants; Airway remodelling; Asthma outcome

* Auteur correspondant. Service de pédiatrie, CHIC, 40, avenue de Verdun, 94000 Créteil, France.

Adresse e-mail : christophe.delacourt@chicreteil.fr (C. Delacourt).

Le devenir à long terme des nourrissons asthmatiques reste une interrogation constante des parents. En l'absence d'antécédents atopiques familiaux, notre réponse est souvent rassurante, fondée sur les études à moyen terme de nourrissons siffleurs. Il est en effet montré qu'environ 60 % de ces nourrissons siffleurs vont être asymptomatiques à l'âge de trois ans [1]. Toutefois, ces études concernent soit des enfants initialement hospitalisés pour une bronchiolite sévère [2,3], soit mélangent l'ensemble des nourrissons ayant présenté au moins un épisode de sifflement [4,5]. L'originalité de l'étude mise en place au sein de l'hôpital Necker reposait sur l'inclusion exclusive de nourrissons asthmatiques, c'est-à-dire ayant présenté au moins trois épisodes de wheezing avant l'âge de deux ans. Nos résultats initiaux rejoignaient toutefois les autres études, avec 60 % des enfants n'ayant présenté aucun sifflement entre quatre et cinq ans [6]. Le devenir à plus long terme des nourrissons siffleurs reste moins connu. Les données disponibles sont toutefois en faveur d'un risque important de persistance à moyen ou long terme des manifestations sifflantes chez les nourrissons ayant un wheezing toujours présent à l'âge préscolaire [2,5]. Surtout, les données récentes de la cohorte de Tucson montrent que des altérations fonctionnelles respiratoires sont mesurées à l'adolescence chez les anciens nourrissons siffleurs et que ce phénotype fonctionnel est présent dès six ans, évoquant des remaniements bronchiques précoces [5]. Ce processus précoce avait déjà été suggéré par des mesures de résistance à quatre ans [6,7]. Le devenir spécifique des nourrissons étiquetés « asthmatiques » reste inconnu. Notre cohorte a maintenant atteint l'âge de neuf ans. Il paraissait donc important de faire le point de leur devenir à cet âge.

Les caractéristiques initiales de la cohorte ont déjà été largement décrites [6]. Brièvement, 129 nourrissons asthmatiques ont été inclus à l'âge de 16 ± 1 mois (moyenne \pm ESM). Cent douze ont été suivis jusqu'à cinq ans, date à laquelle notre première évaluation a été publiée [6]. Seulement 20 % des nourrissons asthmatiques étaient symptomatiques entre quatre et cinq ans, sans période asymptomatique d'au moins 12 mois au cours du suivi (« persistant-5 ans ») ; 20 % des enfants étaient symptomatiques entre quatre et cinq ans, mais avaient eu des périodes asymptomatiques d'au moins 12 mois avant quatre ans (« intermittent-5 ans ») ; enfin, 60 % des enfants n'avaient présenté aucun épisode de wheezing entre quatre et cinq ans (« asymptomatique-5 ans »). Sur le plan fonctionnel, nous avons montré que les nourrissons avec un asthme persistant avaient des valeurs plus basses de $V_{max-CRF}$ lors de l'inclusion, et également des valeurs plus élevées de sRaw à quatre et cinq ans. Un seuil significativement plus bas de réactivité bronchique à la métacholine était également mesuré chez les asthmatiques persistants, dès l'âge de 30 mois.

Ces enfants ont continué à être suivis jusqu'à neuf ans avec une évaluation fonctionnelle respiratoire à sept et neuf ans : mesure des résistances pléthysmographiques (sRaw), spirométrie (à neuf ans seulement), et mesure de la réactivité bronchique (définie par la dose de métacholine permettant un dou-

blement de sRaw). Quarante-vingts enfants ont un suivi complet jusqu'à l'âge de neuf ans. Aucune différence significative n'est observée sur les données recueillies à cinq ans, entre les enfants suivis jusqu'à neuf ans et les « perdus de vue » ($n = 32$).

À neuf ans, les enfants sont classés en trois groupes :

- au moins un épisode de wheezing entre cinq et sept ans *et* entre sept et neuf ans (« persistant-9 ans ») ;
- au moins un épisode de wheezing entre cinq et sept ans *ou* entre sept et neuf ans (« intermittent-9 ans ») ;
- aucun épisode de wheezing entre cinq et neuf ans (« asymptomatique-9 ans »).

1. Devenir clinique des nourrissons asthmatiques à neuf ans

La première surprise de nos résultats vient du faible nombre d'anciens nourrissons asthmatiques réellement asymptomatiques entre cinq et neuf ans : seulement 15 enfants (19 %) n'ont présenté aucun épisode de wheezing entre cinq et neuf ans. L'application d'un critère moins exigeant ne modifie pas fondamentalement ce constat : seulement 24 enfants (30 %) n'ont présenté aucun épisode de wheezing entre sept et neuf ans. Presque la moitié des enfants (49 %) ont même des manifestations persistantes, avec des épisodes de wheezing rapportés aussi bien entre cinq et sept ans qu'entre sept et neuf ans. Le dernier groupe (32 %) est constitué d'enfants gardant des manifestations intermittentes de wheezing, séparées de longues périodes asymptomatiques. Il existe un lien étroit entre la symptomatologie présentée à cinq ans et le devenir à neuf ans. La disparition totale et durable des symptômes à neuf ans n'est observée essentiellement que chez les enfants asymptomatiques à cinq ans. Par ailleurs, la très grande majorité (79 %) des enfants symptomatiques à cinq ans (intermittent ou persistant) gardent des symptômes persistants à neuf ans.

Notre étude identifie ainsi l'asthme du nourrisson comme un facteur de risque important de wheezing persistant à neuf ans. Cela est tout particulièrement vrai pour le sous-groupe de nourrissons asthmatiques conservant des manifestations d'asthme à l'âge préscolaire : environ 80 % des « persistants-5 ans » de notre étude ont des manifestations persistantes à neuf ans. Ces chiffres sont très proches des résultats de la cohorte de Tucson, montrant que 70 % des nourrissons siffleurs avec manifestations persistantes à six ans restent symptomatiques à huit ans [5]. Notre étude montre également que 75 % des nourrissons asthmatiques étiquetés « asymptomatiques » à cinq ans vont redevenir symptomatiques entre cinq et neuf ans. Ce risque semble nettement plus important que dans d'autres études. Ainsi, dans l'étude de Tucson, seulement 20 % des nourrissons siffleurs sans récurrence à l'âge préscolaire seront symptomatiques à huit ans [5]. Des différences d'analyse peuvent contribuer à cette apparente contradiction. Beaucoup de nourrissons asthmatiques ne gardent que des manifestations intermittentes et peuvent traverser des périodes

des asymptomatiques prolongées, d'une à deux années. Dans ces conditions, l'analyse de la prévalence des manifestations sur l'année passée, comme dans l'étude de Tucson, sous-estime le pourcentage d'enfants gardant des symptômes intermittents, en les classant abusivement asymptomatiques. En voulant évaluer la proportion de nourrissons asthmatiques ayant une disparition « réelle » et durable de toute manifestation de wheezing, nous n'avons étiqueté « asymptomatiques » que les enfants n'ayant eu aucun épisode de wheezing entre cinq et neuf ans. Si nous ne considérons que les asthmes persistants, plus proches de l'analyse de la cohorte de Tucson, nous retrouvons effectivement que seulement 30 % des nourrissons asthmatiques, asymptomatiques à cinq ans, ont des manifestations persistantes de wheezing à neuf ans. Par ailleurs, l'étude de Tucson ne prend pas en compte le nombre d'épisodes de wheezing présentés avant deux ans, mélangeant des épisodes isolés et de réels asthmes du nourrisson. Nos différences peuvent également suggérer que la répétition des épisodes de wheezing avant deux ans représente un risque accru de persistance à moyen terme des manifestations sifflantes.

2. Devenir fonctionnel des nourrissons asthmatiques à neuf ans

Le résultat le plus marquant de notre étude concerne le lien étroit entre l'évolution clinique précoce, observée avant cinq ans, et l'évolution fonctionnelle respiratoire. Le VEMS, et surtout le VEMS/CVF, sont d'autant plus bas à neuf ans que l'enfant avait un asthme symptomatique à cinq ans. Ce profil fonctionnel obstructif est précocement acquis, puisque la mesure répétée des résistances spécifiques des voies aériennes par pléthysmographie (sRaw) à cinq, sept et neuf ans, montre une différence significative entre les trois groupes, stable avec le temps. L'asthme du nourrisson représente donc également un facteur de risque important d'altérations fonctionnelles précoces et fixées. L'étroite corrélation observée entre les résistances mesurées à neuf ans et le V_{\max}^{CRF} mesuré à l'inclusion chez les nourrissons asthmatiques suggère même une acquisition très précoce du phénotype fonctionnel respiratoire. Ces données sont très concordantes avec celles de Morgan et al. [5] ou de Brussee et al. [7].

Notre étude apporte également des informations nouvelles. Ainsi, la stabilité du profil fonctionnel acquis à cinq ans est indépendante de l'évolution clinique entre cinq et neuf ans, suggérant une susceptibilité plus grande des bronches

du nourrisson aux processus de remaniements observés dans l'asthme. Ce phénomène pourrait notamment expliquer nos résultats concernant la réactivité bronchique. Nous montrons clairement que tous les nourrissons asthmatiques gardent une hyperréactivité bronchique à la métacholine et qu'ils stabilisent leur niveau de réactivité bronchique après le développement de leur asthme. Leur niveau de stabilisation est dépendant de leur évolution clinique précoce et ne se modifie plus ensuite, quelle que soit l'évolution symptomatique après cinq ans. Le seuil de réactivité bronchique à la métacholine est donc dépendant de facteurs acquis précoces, qui sont fixés et ne sont pas capables de se reproduire ultérieurement.

3. Conclusion

La grande majorité des nourrissons asthmatiques gardent des symptômes de sifflement entre cinq et neuf ans. Le profil fonctionnel respiratoire acquis au cours de l'évolution précoce de l'asthme du nourrisson reste stable après cinq ans, indépendamment de l'évolution clinique entre cinq et neuf ans.

Références

- [1] Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133–8.
- [2] Piippo-Savolainen E, Remes S, Kannisto S, Korhonen K, Korppi M. Asthma and lung function 20 years after wheezing in infancy: results from a prospective follow-up study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:1070–6.
- [3] Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: 1501–7.
- [4] Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Holgate ST, Arshad SH. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. *Eur Respir J* 2003;22:767–71.
- [5] Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Gilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first six years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005.
- [6] Delacourt C, Benoist MR, Waernessyckle S, Rufin P, Brouard JJ, de Blic J, et al. Relationship between bronchial responsiveness and clinical evolution in infants who wheeze: a four-year prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1382–6.
- [7] Brussee JE, Smit HA, Koopman LP, Wijga AH, Kerkhof M, Corver K, et al. Interrupter resistance and wheezing phenotypes at 4 years of age. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:209–13.