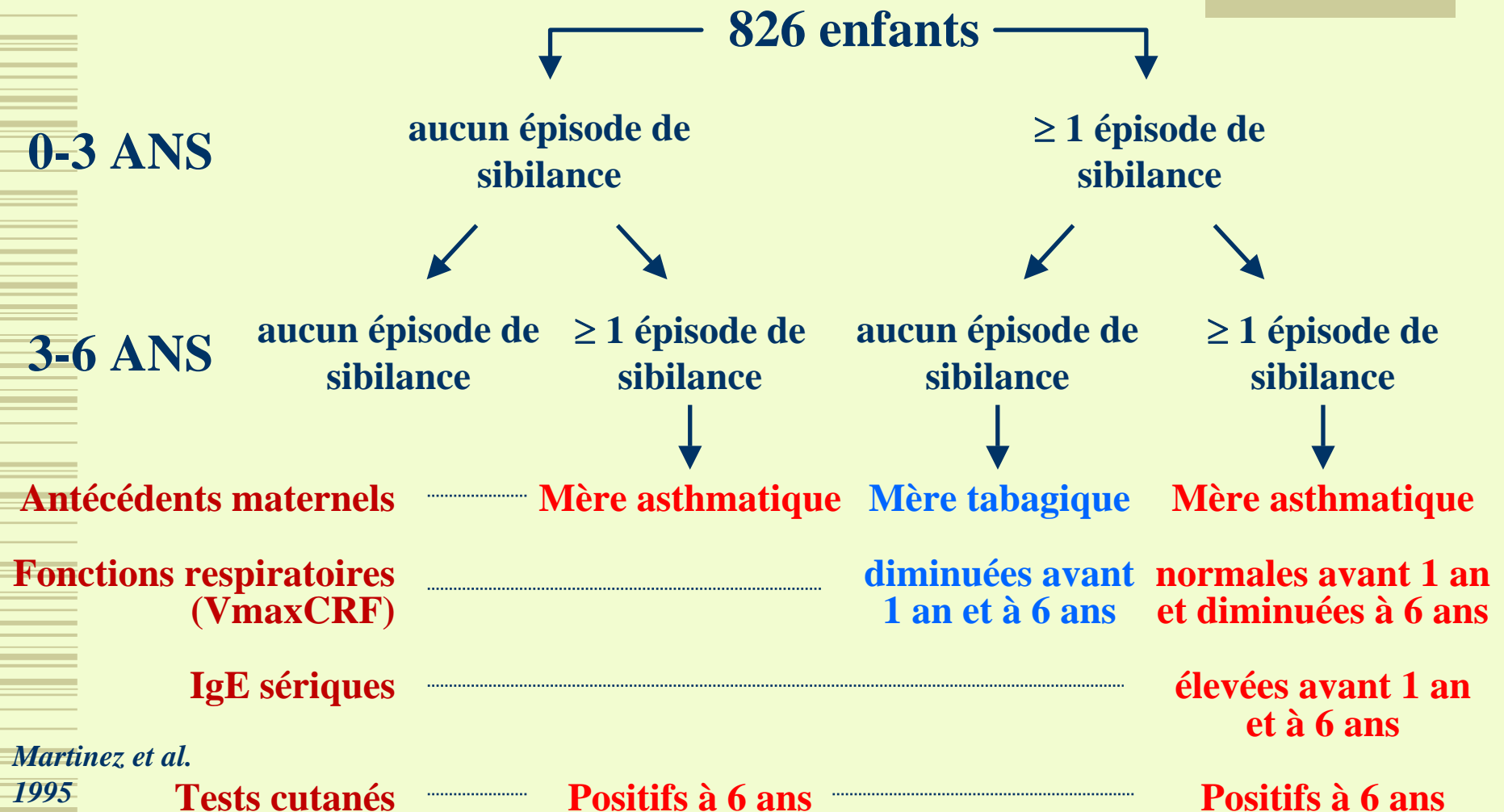


# Quelle prévention de l'asthme du nourrisson ?

Christophe Marguet  
Rouen

# ATOPIE ET PRONOSTIC D'UN ASTHME CHEZ LE NOURRISSON



*Martinez et al.*

1995

# LES OBJECTIFS

- ◆ Eviter les symptômes
  - La prévention des facteurs de risque
    - Virus
    - Atopie
- ◆ Traiter les symptômes
  - Traitements médicamenteux
- ◆ Préserver les fonctions respiratoires
  - Eviter le remodelage bronchique



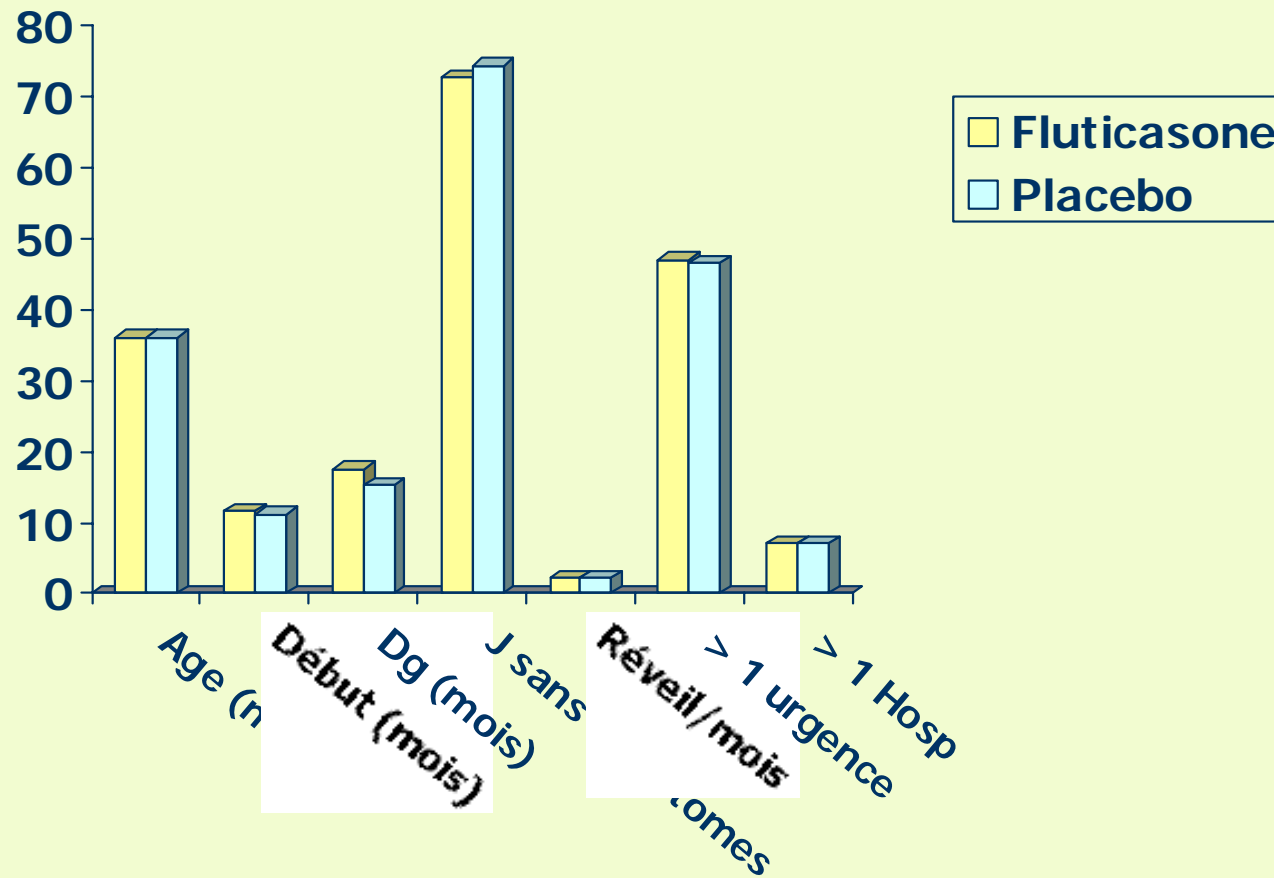
**LA CORTICOTHERAPIE PEUT  
ELLE PREVENIR L'ASTHME?**

## Traitement à long terme chez le jeune enfant *TW . Guilbert NEJM 2006*

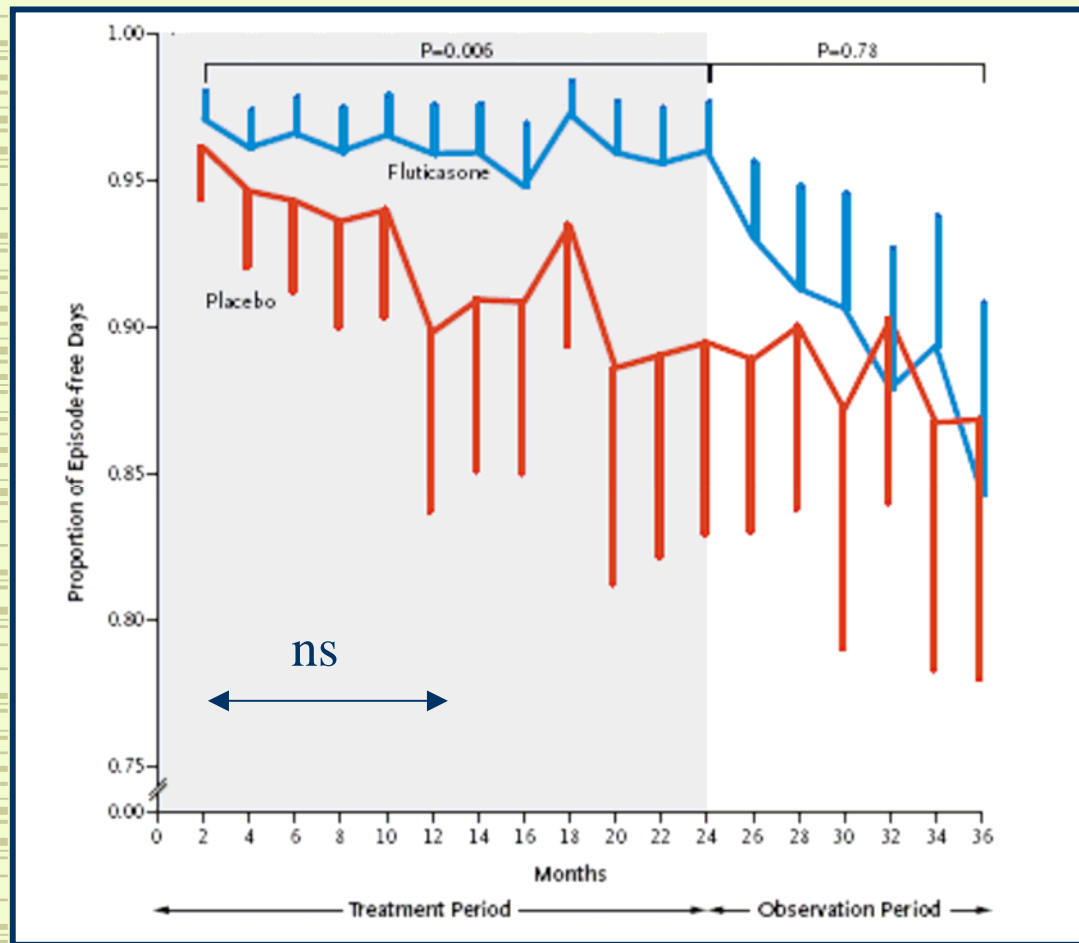
- ◆ Etude randomisée double aveugle
  - n=285 (âge moyen 30 mois)
  - peu symptomatique (légers)
  - Fluticasone 200µg/j vs Placebo
  - Durée 24 mois
  - Suivi clinique et téléphonique
  - Exacerbations (Plan d'action)
  - Résistance et réactance 5Hz par oscillation forcées.

# Population étudiée

*Guilbert NEJM 2006*



# Une efficacité à 2 ans du traitement actif

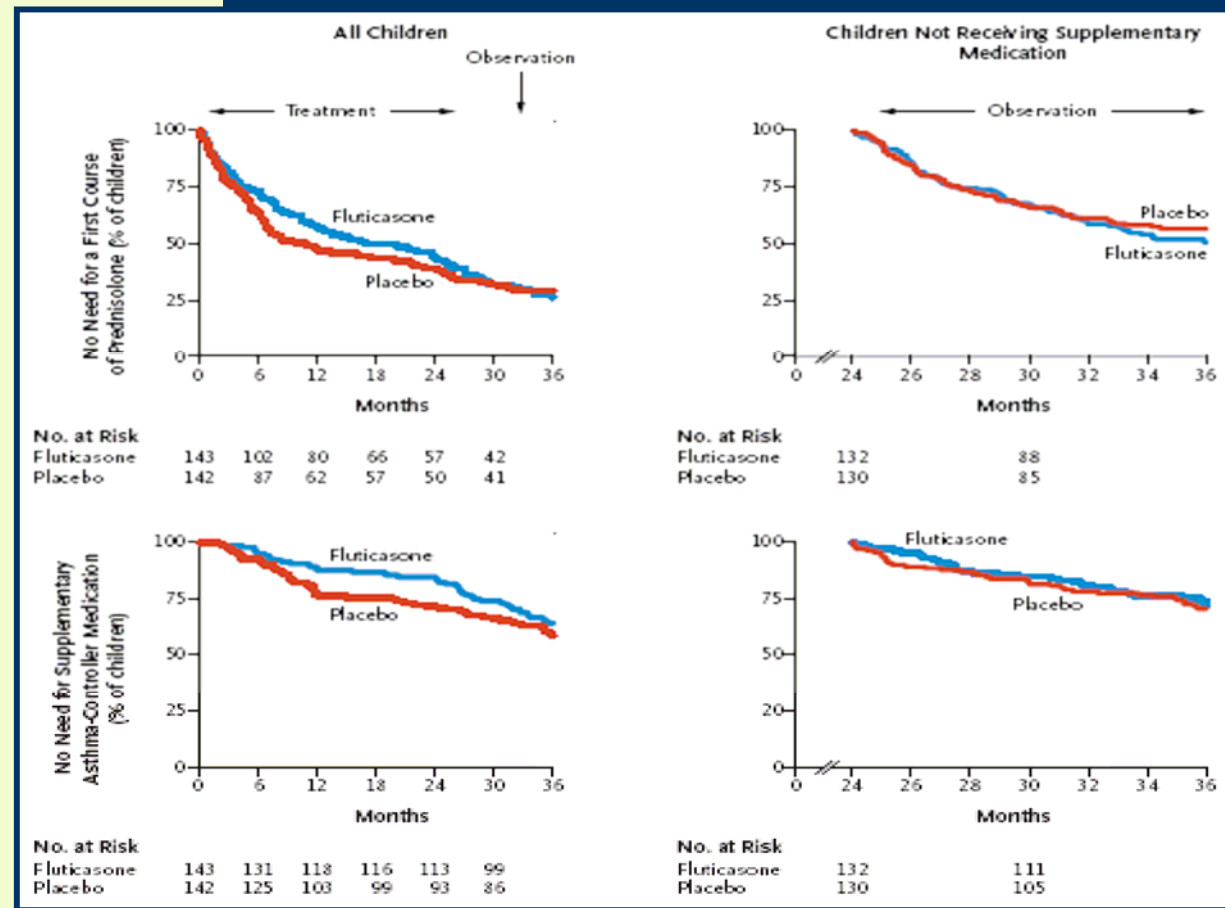


- **1 an**
  - Non significatif
- **2 ans**
  - Effet significatif
  - Réactance améliorée

Guilbert NEJM 2006

# Pas d'amélioration dans le délai d'apparition de la 1ère exacerbation

↘ ttt additionnel pendant la première année



**Valeur du critère exacerbation ? Rôle infectieux +++**

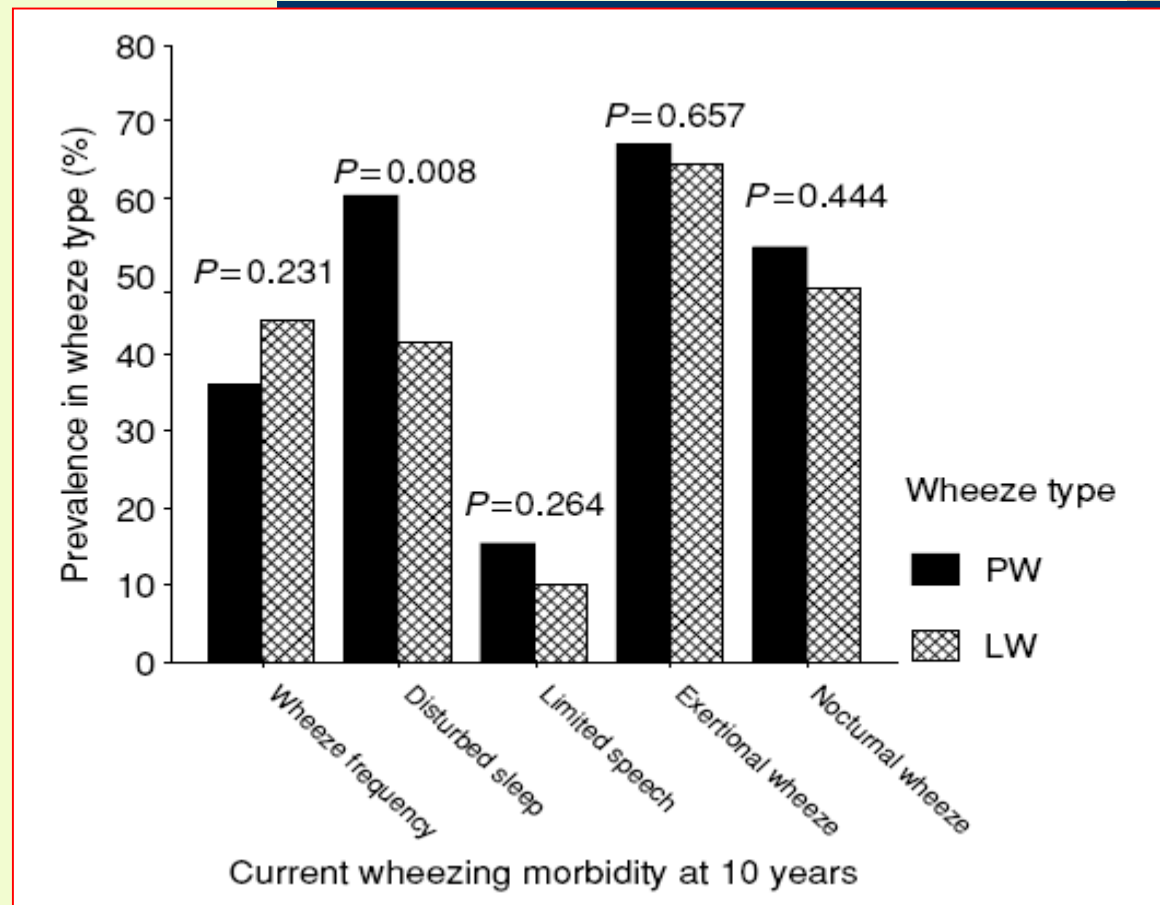
# Faut il traiter tous les nourrissons ?

## Réponses variables

*TW Guilbert NEJM 2006*

Période observation	FT	Placebo	
<b>Répondeurs</b>	n=67	n=54	
↘ Symptômes	46,3	66,7	
↗ Symptômes	53,7	33,3	2,32[1,1-4,9]
<b>Non Répondeurs</b>	n=65	n=76	
↘ Symptômes	30,8	27,6	
↗ Symptômes	69,2	72,4	0,86[0,4-1,8]

# Devenir à 10 ans de la cohorte de l'Ile de Wright (Kurukulaaratchy CEA2003)

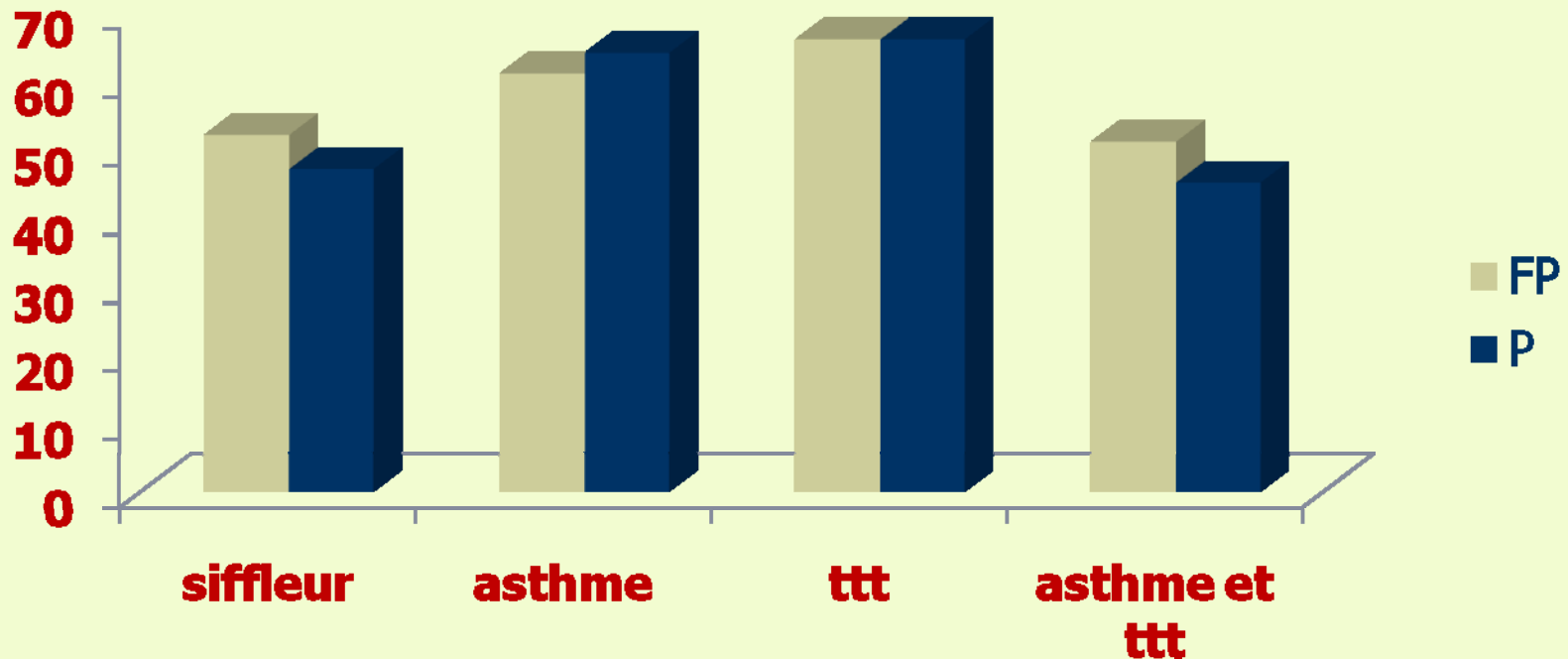


Différence symptômes entre phénotypes tardif et persistants

# Prévention secondaire de l'asthme par 100µg X 2 FP/J pendant ? Murray et al, Lancet 2006

- ◆ Un des parents atopiques
- ◆ Siffleurs soit > 2 épisodes de 24h ou 1 épisode de plus d' 1 mois de wheezing
- ◆ Post bronchiolite exclu!
- ◆ 200 (1,7ans) inclus, 173 suivis jusqu'à 5 ans
- ◆ FP : 200µg/j vs Placebo
- ◆ suivi mensuel avec décroissance si symptômes contrôlés et stop à 3 mois, si non contrôlés ajout en ouvert de FP 200µg/j et décroissance (durée exacte du traitement?), si non contrôlés sortie étude
- ◆ Contrôle : < 3b β2/j; < 3 réveils/s; < 2cs urgence, avis des parents sur toux et fréquence

## Fréquence de l'asthme identique à 5 ans (Critère principal)



Asthme plus fréquent dans les deux groupes d'enfants ayant reçu FP en ouvert (59%)

Pas de différence dans les fonctions respiratoires

---

## Echec de la Prévention secondaire de l'asthme par FP : **Prudence!**

Murray et al, Lancet 2006

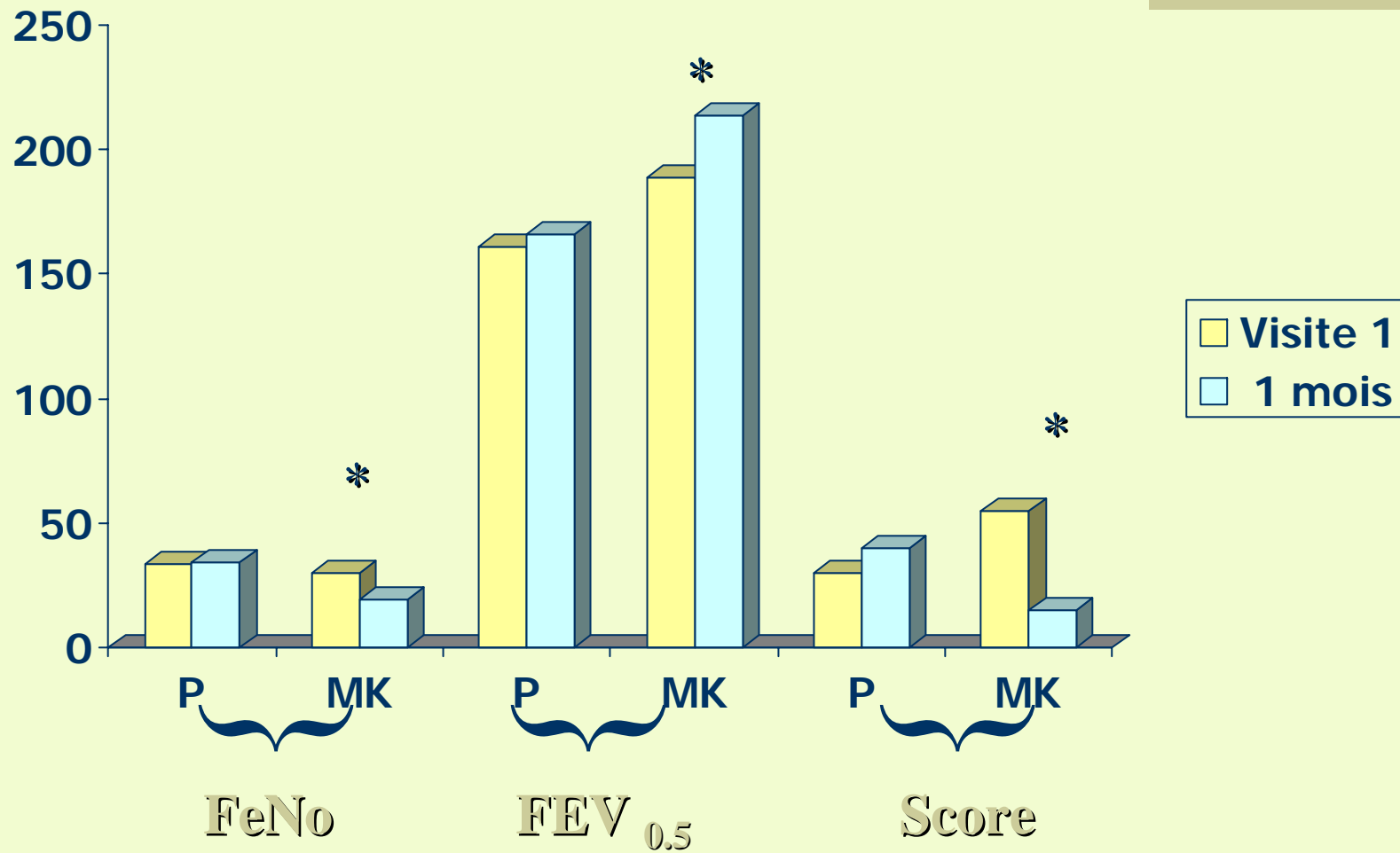
---

- ◆ Etude au design compliqué
- ◆ Critères d'inclusion très selectifs : pas de post bronchiolite
- ◆ Durée exacte du traitement ?
- ◆ Contrôle défini de façon discutable
- ◆ Enfants sous traités très probablement
- ◆ Débits exprimés en valeur brute ( DS ?)
- ◆ Pas de réversibilité mais valeur proche de la normale
- ◆ Plus de CSI, plus d'effet sur la taille (modeste)

# Montelukast ?

24 Nrs 10-27 mois. Evaluation à 1 mois

*Straub ERJ 2005*



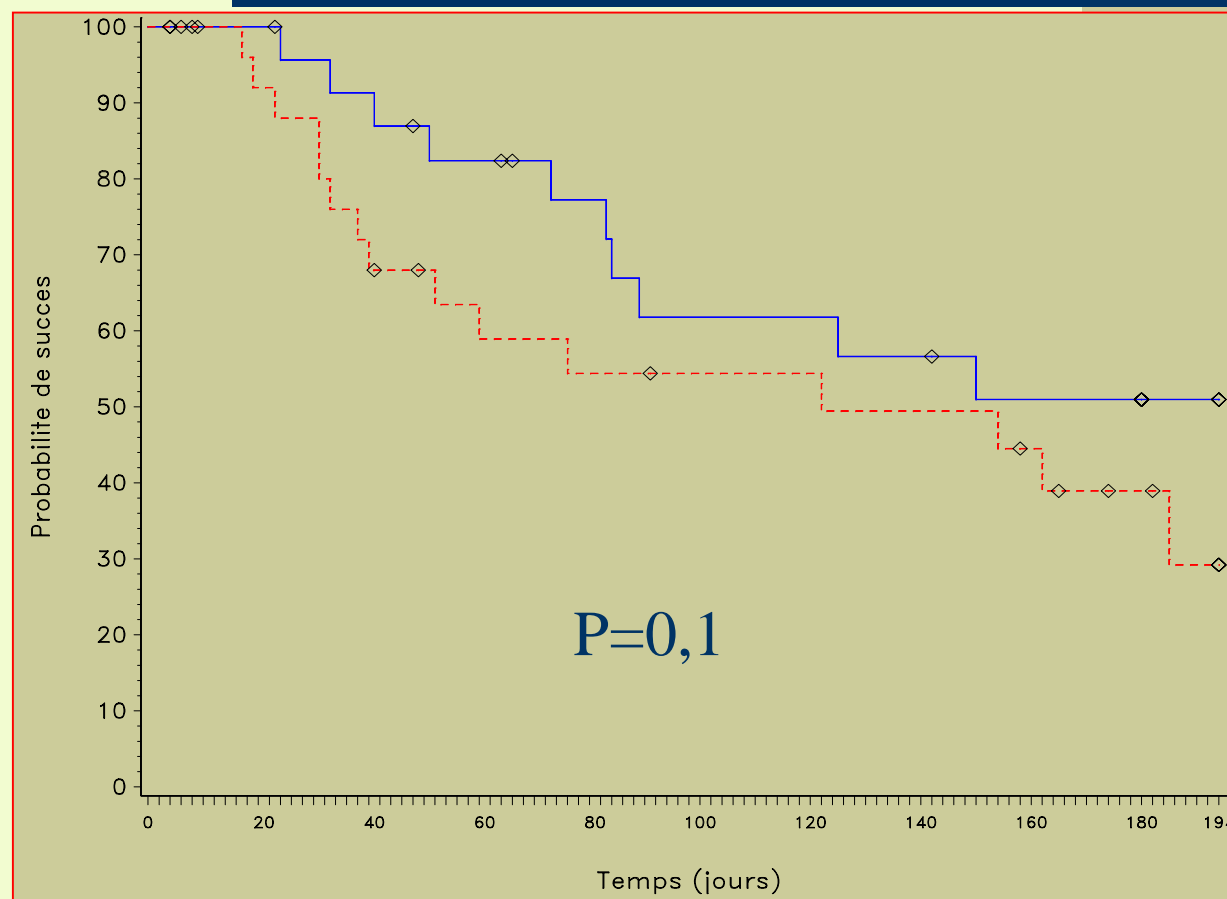
# Corticothérapie inhalée et prévention

- ◆ La corticothérapie inhalée a pour premier objectif le contrôle de l'asthme et l'amélioration de la qualité de vie.
- ◆ Continuer de traiter les enfants.
  - Mais l'amélioration de la définition des phénotypes permettra de mieux adapter les thérapeutiques et les durées de traitement
- ◆ Recommandations on-line sur le site [sp2a.fr](http://sp2a.fr)



# **INTERVENTION SUR LE FACTEUR VIRAL ?**

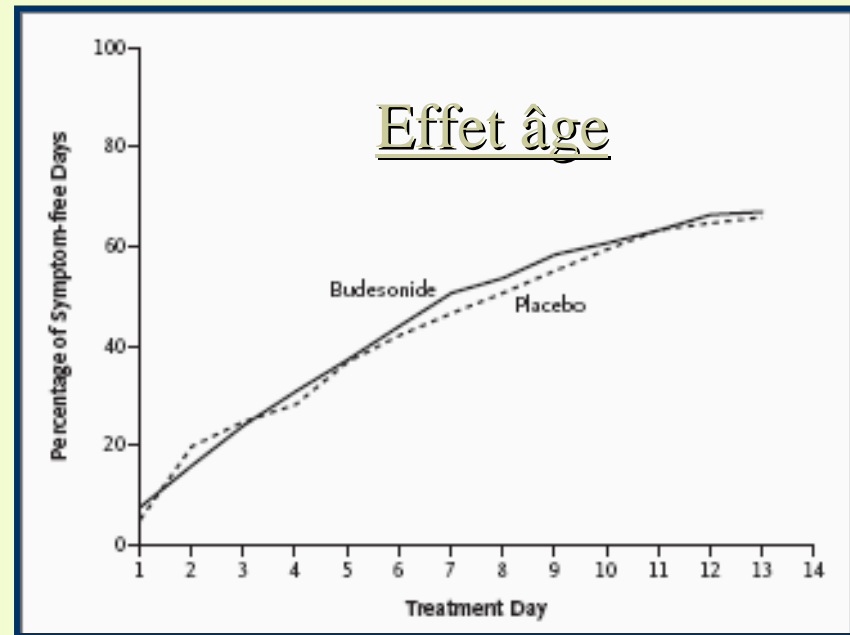
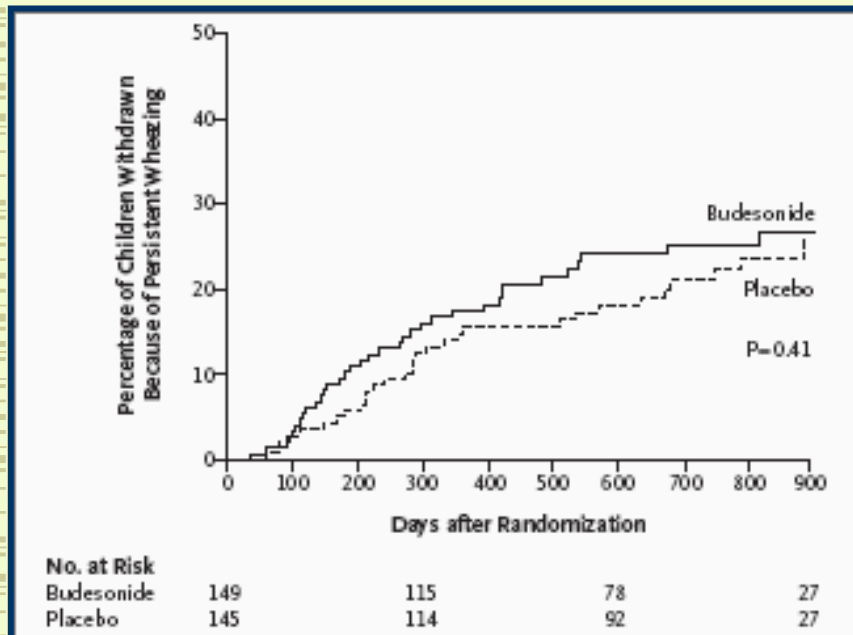
# Peu d'efficacité de la Corticothérapie inhalée en post bronchiolite



———— BDP (N=25) - - - - - Placebo (N=29)

BDP 250 $\mu$ g 2bX2 vs Placebo 3 mois postbronchiolite

# Traitement intermittent par Corticoïdes inhalée des épisodes sibilants 400µg BUD vs P 14 jours âge 10 mois



**% enfants sortis étude pour Wheezing persistant**

**% de journées sans symptômes**

Pas différence dans l'évolution sur 3 ans

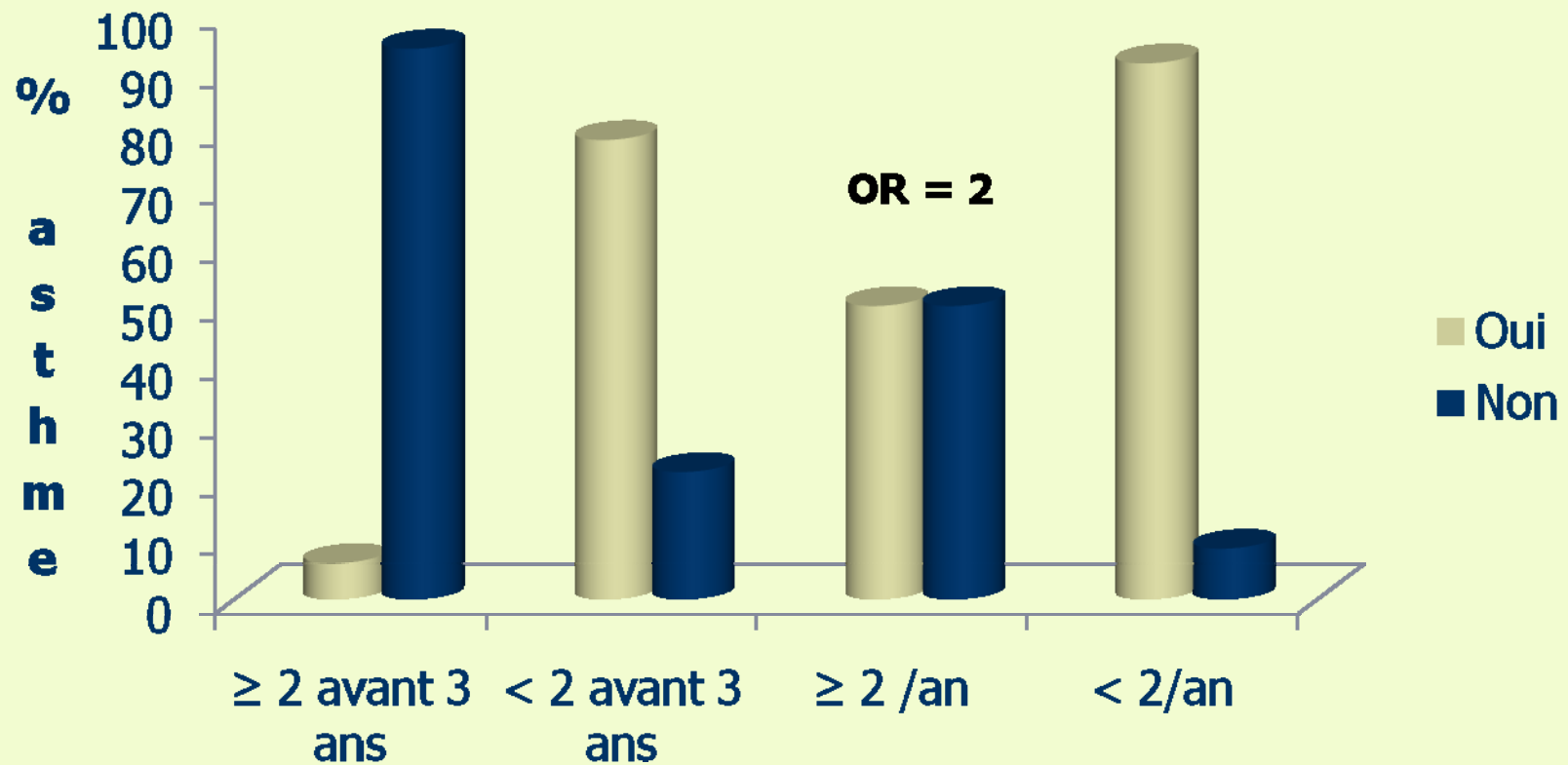
20% sortis d'étude pour traitement de fond

Pas d'effet de la mise en évidence d'un virus sur le résultat.

# Corticothérapie inhalée ?

- ◆ Améliorer les phénotypes des bronchiolites
  - Par rapport à leur évolution
  - En fonction des facteurs de risque d'asthme du nourrisson
- ◆ Réévaluer la corticothérapie inhalée précoce
  - C'est-à-dire avant 3 épisodes

# Faible prévalence de l'asthme à 7 ans des nourrissons ayant sifflé au moins une fois et à risque atopie



Fréquence et sexe male facteurs de risque asthme à 7 ans

# LES MESURES DE PREVENTION VIRALE

- ◆ Les vaccins du futur ?
  - Rôle majeur du VRS et du rhinovirus
  - Vaccin contre la grippe
    - Faible prévalence dans le cadre des infections initiales
  
- ◆ Le Synagis® chez le prématuré

# Echec Prévention par les anti-H1 loratidine et Infections VAS Grimfeld CEA 2004



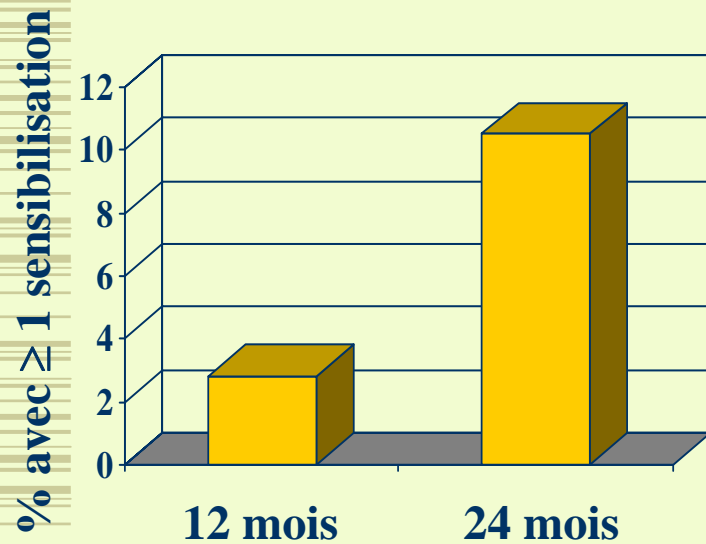
Question secondaires : épisodes de sibilants:  
«3,7 vs 4,3 /an p= 0,047



**ATOPIE, ALLERGIE :  
LES MESURES DE PRÉVENTION  
SONT ELLES EFFICACES SUR  
L'ASTHME DU NOURRISSON?.**

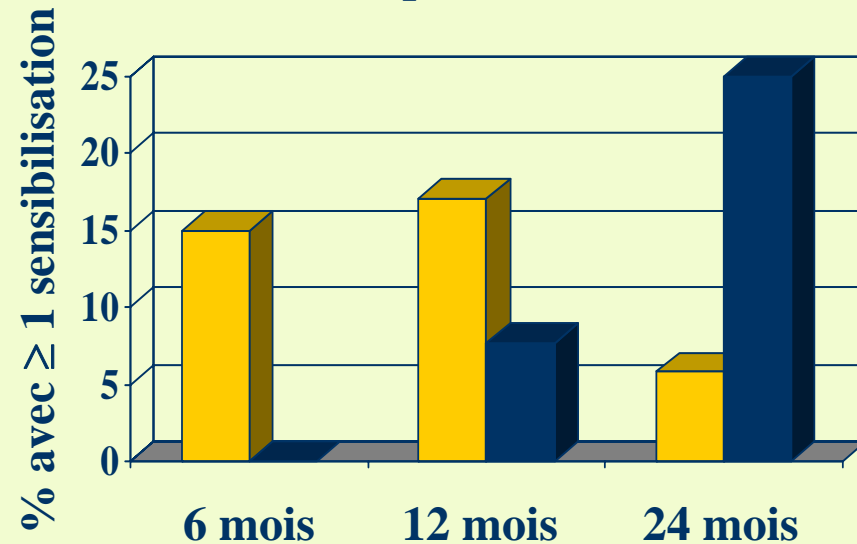
# Fréquence des sensibilisations allergéniques chez le nourrisson

609 nourrissons suivis prospectivement. Test cutanés mesurés à 12 et 24 mois (acariens, chat, pollens)



Forster et al. 1996

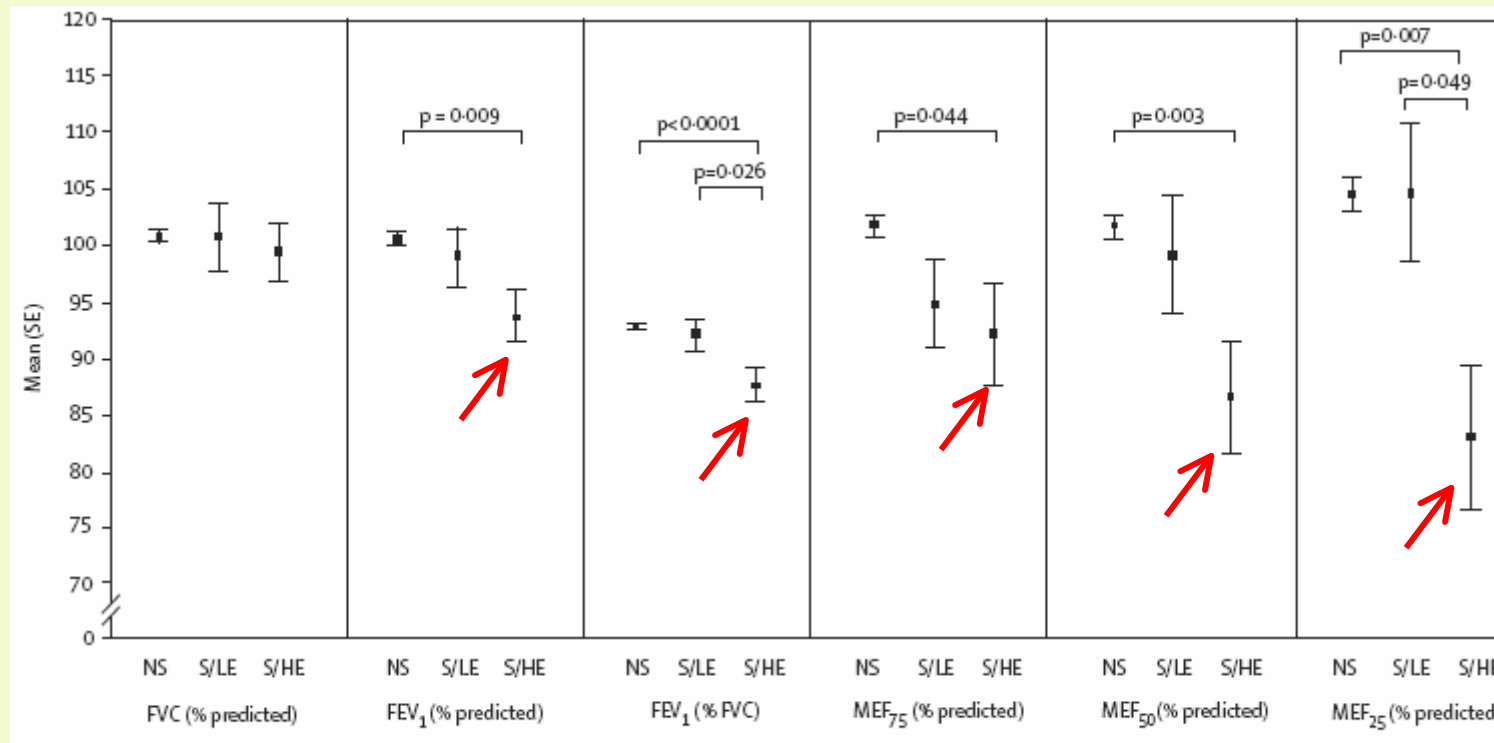
100 nourrissons avec ≥ 1 parent atopique, suivis prospectivement. Tests cutanés à 3, 6, 12 et 24 mois (acariens, chat, chien, pollens, œuf, lait)



Trophallergènes  
Pneumallergènes

Rhodes et al. 2002

# Exposition < 3 ans aux allergènes favorise altération des fonctions respiratoires à 7 ans.



NS = non sensibilisé

S/LE = sensibilisé Dp ou chat faible exposition

S/HE = sensibilisé Dp ou chat haute exposition

**MAS study; Illi S lancet 2006**

# Interaction virus et atopie sur évolution asthme à 5 ans.

**TABLE III.** Predictors of current wheeze at 5 years of age in relation to time of atopic sensitization

Type of ARI	Never atopic OR (95% CI) P value	Atopic by age of 2 years OR (95% CI) P value	Atopic after 2 years OR (95% CI) P value
Whole population regardless of ARI history	0.4 (0.2-0.8) 0.006*	3.1 (1.5-6.4) 0.05	2.9 (1.4-5.8) 0.05
Any wheezy LRI in first year	1.4 (0.4-5.1) 0.6	3.4 (1.2-9.7) 0.02	0.5 (0.1-3.5) 0.5
No. of wheezy LRI ( <i>linear model</i> )	1.1 (0.5-2.8) 0.8	2.4 (1.2-4.7) 0.01	0.9 (0.2-4.1) 0.9
0	Comparison group	Comparison group	Comparison group
1	1.6 (0.4-6.9) 0.5	1.9 (0.7-5.5) 0.2	(≥1) 0.5 (0.1-3.4) 0.5
≥2	1.0 (0.1-9.1) 1.0	7.1 (1.3-38.4) 0.02	NA
Any febrile infections in first year	1.2 (0.4-3.8) 0.8	1.2 (0.8-1.8) 0.4	1.8 (0.3-9.6) 0.5
Any febrile URI	1.3 (0.4-4.1) 0.7	0.9 (0.5-1.5) 0.9	1.4 (0.3-7.1) 0.7
Any febrile LRI	1.0 (0.2-3.8) 1.0	4.2 (1.5-11.8) 0.006	1.3 (0.2-9.9) 0.8
Any wheezy or febrile LRI	1.0 (0.3-3.4) 1.0	3.9 (1.4-10.5) 0.007	0.7 (0.1-3.9) 0.7
Any wLRI associated with rhinovirus or RSV	0.8 (0.2-4.0) 0.8	4.1 (1.3-12.6) 0.02	0.9 (0.1-6.4) 0.9
Any wLRI associated with rhinovirus	1.6 (0.3-8.7) 0.6	3.2 (1.1-9.5) 0.03	2.1 (0.3-18.5) 0.5
Any wLRI associated with RSV	1.6 (0.3-8.7) 0.6	3.6 (1.0-13.3) 0.06	Insufficient number

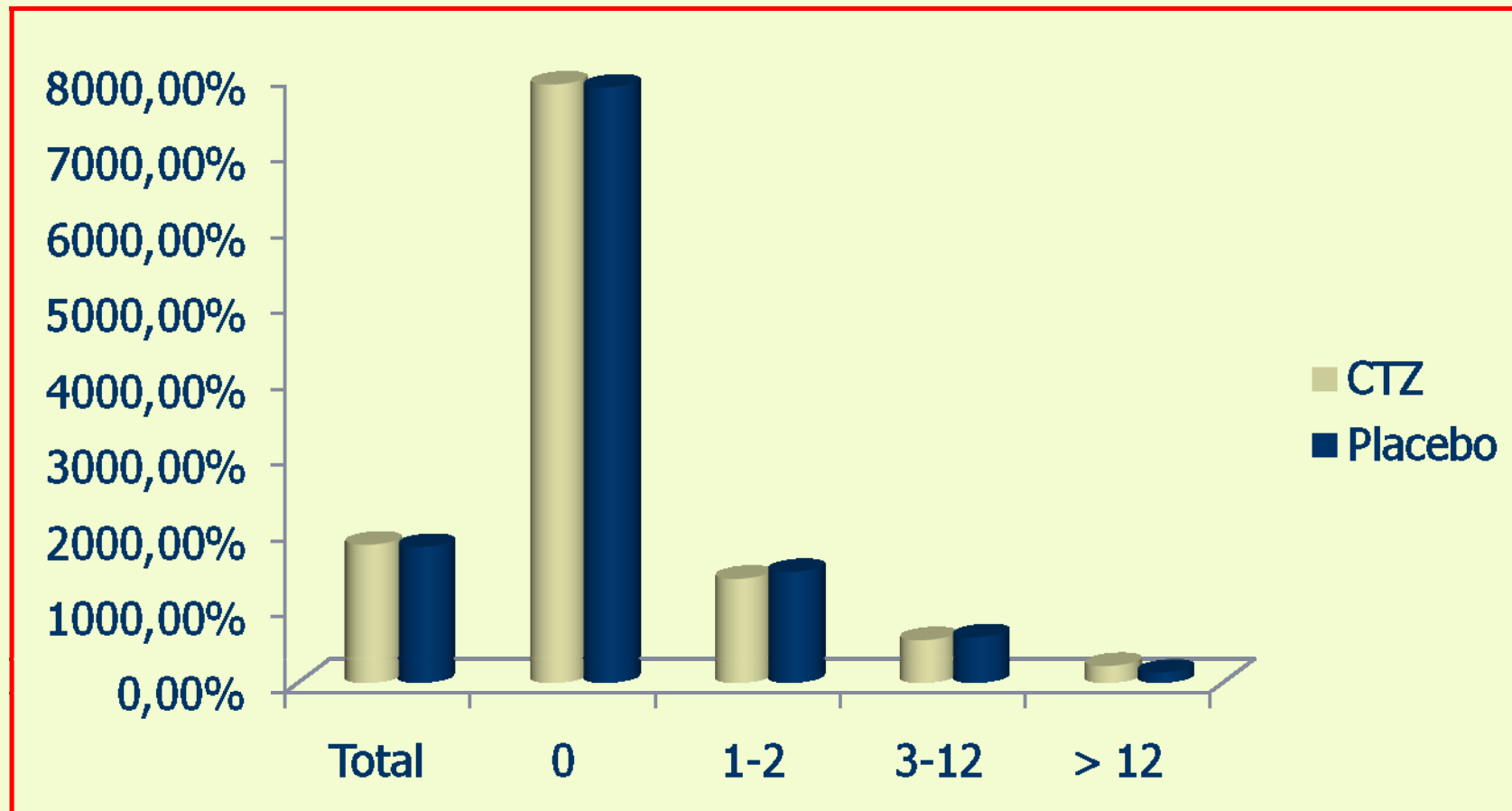
n=198 suivi 0-5 ans

Kusel JACI 2007

# Exposition précoce Dp et endotoxines et devenir de l'asthme du nourrisson

- ◆ 440 nnés de mère atopique
- ◆ Suivi à 7 ans
- ◆  $\geq 1$  wheezing
- ◆  $\geq 1$  TC ou IgE<sub>sp</sub> à 6 ans
- ◆ Mesure Dp :
  - seuil  $> 2\mu\text{g/g}$  significatif
  - Concerne 25%
- ◆ Mesure endotoxine
  - Réparti en quartile
- ◆ TC Dp +
  - OR=2,1 si exposition DP
- ◆  $\geq 1$  TC +
  - Indépendant exposition DP
  - OR = 0,4 si exposition endotoxine  $\geq 2^{\text{ème}}$  quartile
- ◆ Sifflement entre 1-6ans
  - OR = 1,23 si endotoxine  $\nearrow$
  - Indépendant atopie
- ◆ Sifflement tardif
  - OR = 5 si exposition DP  $> 10\mu\text{g/g}$
  - **mais 9% de la cohorte !**

# Absence d'efficacité des housses sur la fréquence du wheezing chez des nourrissons à risque (SPACE)



# Faible effet de la cetirizine® sur la prévention Dermatite atopique

Idem si sévère ou si IgEsp Dp ou Graminées +  
Moins de corticothérapie locale

Diepgen PAI 2002

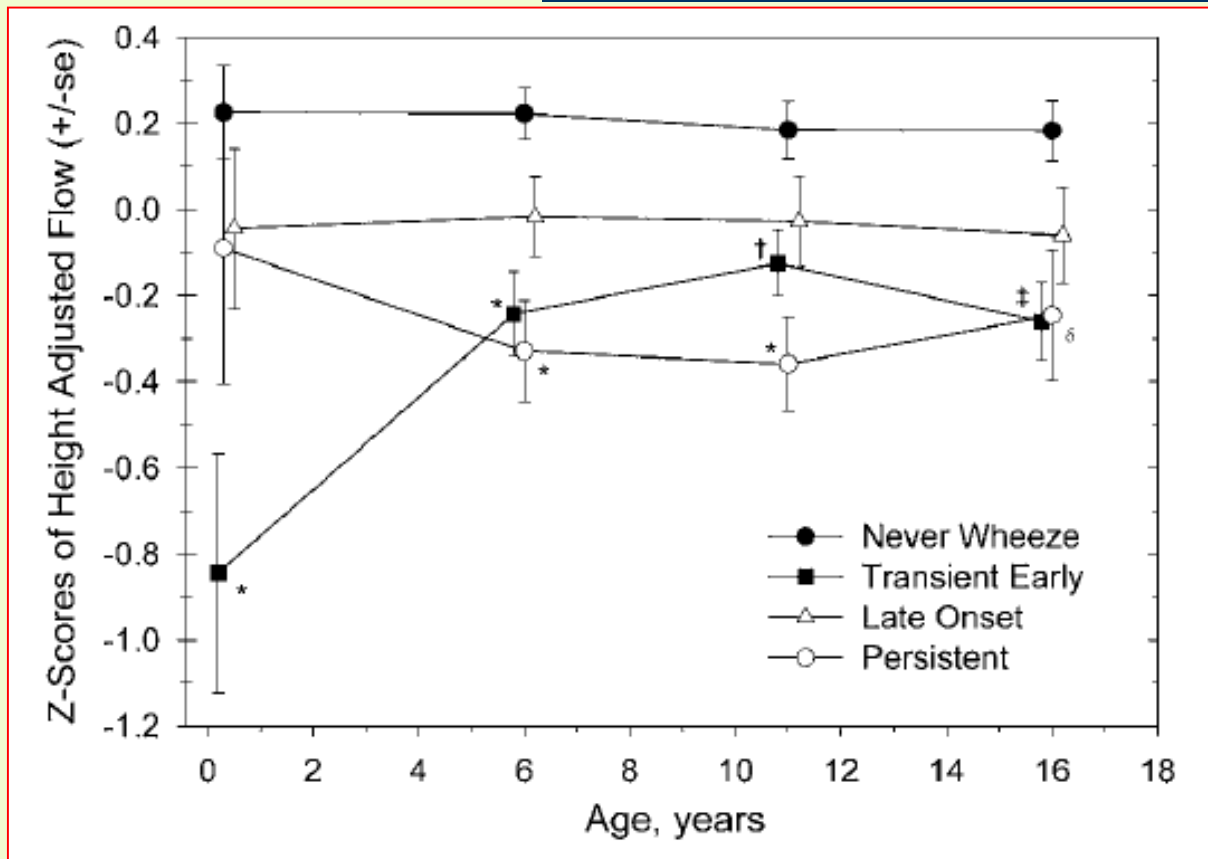
Influence négative de l'allaitement  
maternel sur l'asthme à 9 ans  
Mandhane JACI 1997 2007





**EFFICACITE SUR LES EFR ?**

# Altération des Fonctions Respiratoires Tout avant 3 ans ?



Wayne JM  
AJRCCM 2005

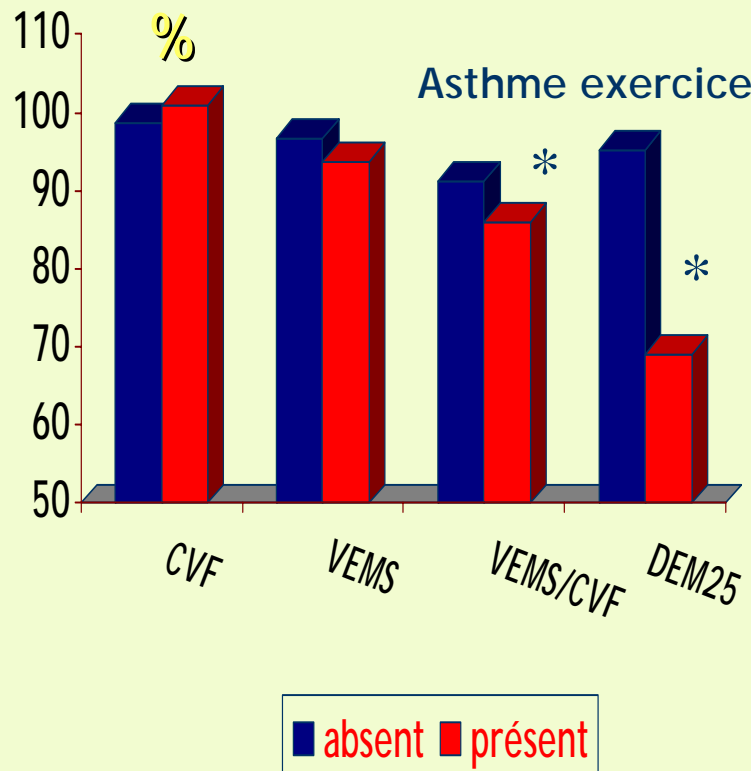
**Débits diminués chez les transitoires et persistant**  
**Pas de variation entre 6 ans et 16 ans quel que soit le phénotype**

# Facteurs influençant les EFR à 7 ans

MAS study : Lau S ERJ 2003

*Patients symptomatiques*

*Asthme transitoire*



- ◆ EFR non altérée
- ◆ Tabagisme
- ◆ Nombre épisodes > 3
  - Altération relative
  - CVF, VEMS, DEM<sub>50</sub>

Nombre d'épisodes, réveils nocturnes, gêne élocution, rhume : NS

## CONCLUSION

- ◆ Pas de réponses actuellement mais des questions
- ◆ Place de la prévention primaire ?
  - Sur l'atopie chez les nourrissons à risque
    - Antécédents maternels d'atopie
- ◆ Qu'attendre de l'allaitement maternel ?
- ◆ Traitement optimal de l'asthme du nourrisson ?
  - Durée du traitement ?
  - Intérêt du montelukast dans les infections des VAI virales ?

---

# Influence Allaitement Maternel sur l'asthme à 9 ans

## Mandhane JACI 2007 (cohorte Sears)

---



A 13 ans, lien avec l'atopie défini par TC Dp +