

Bronchiolite et asthme du nourrisson, de l'enfant et de l'adolescent



Dr Priscille BIERMÉ NEUVILLE
PH de pneumo-allergologie pédiatrique

Service Pr REIX

HFME

Cours DESC Mai 2021





Bronchiolite



Recommandations bronchiolite HAS novembre 2019

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

**Prise en charge du premier épisode
de bronchiolite aiguë chez le
nourrisson de moins de 12 mois**

Méthode Recommandations pour la pratique clinique

TEXTE DES RECOMMANDATIONS

Novembre 2019



Bronchiolite: épidémiologie

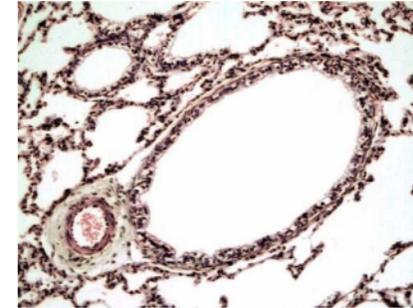
- Plus fréquente entre **2 et 8 mois**
- En France : chaque hiver **30 % des nourrissons** de moins de 2 ans
 - **460 000 cas par an**
 - Taux d'hospitalisation: **0,2 à 1,2 /1 000** selon les régions
 - Mortalité: 2,9/100 000 nourrissons de moins de 1 an en France en 2009
- **Epidémie saisonnière**: début: septembre, pic en décembre, fin en mars



Bronchiolite

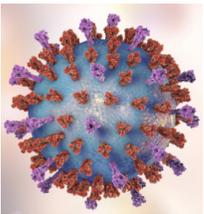
- **Maladie inflammatoire aiguë des bronchioles**

- Bronchioles:
 - Petites bronches membraneuses
 - Calibre <1mm
 - Ni cartilage, ni glande

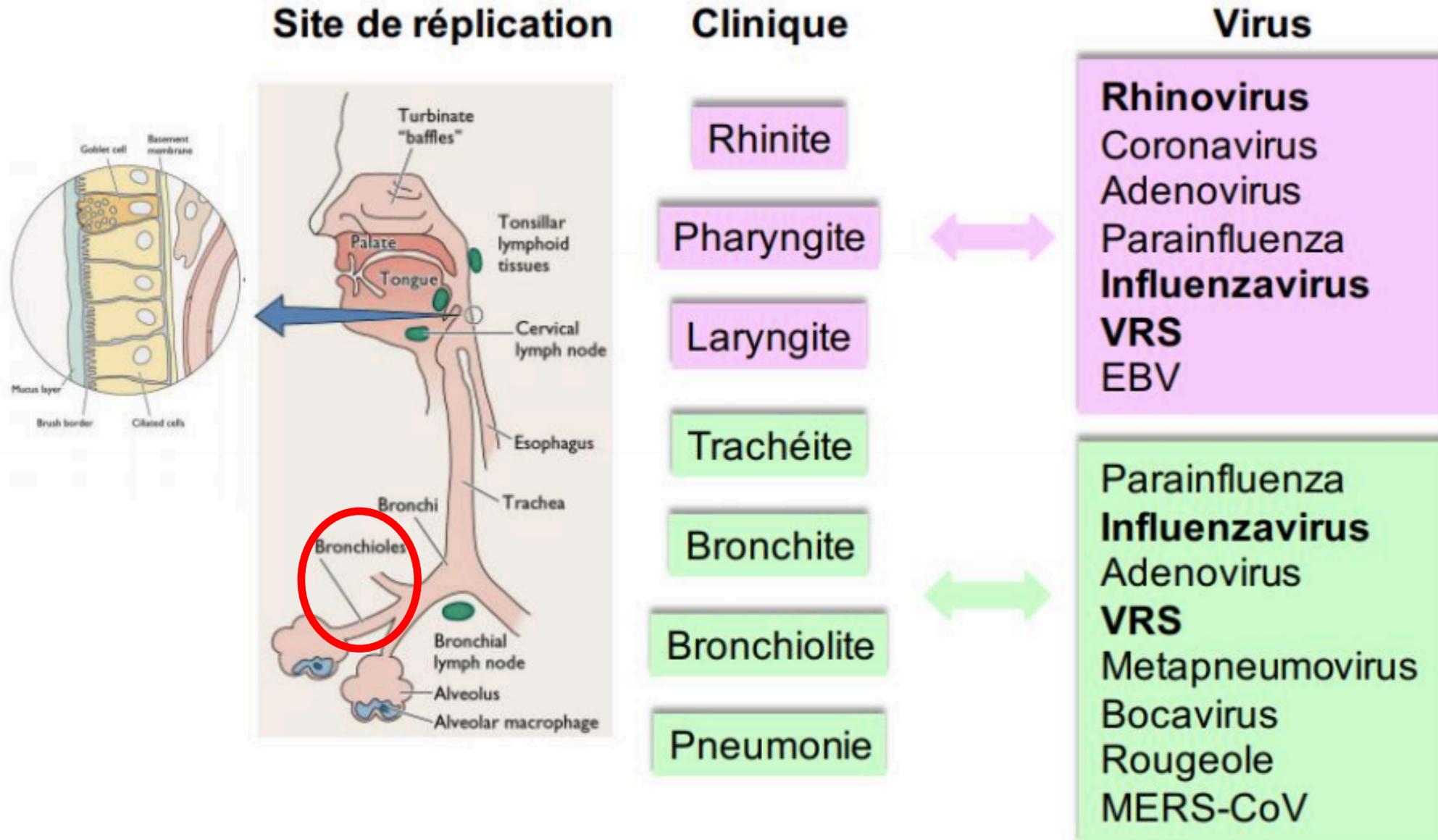


- **Causée par un virus**

- **VRS en cause dans 70 et 80 % des cas**
- + autres virus: les adénovirus, les virus influenzae, les virus parainfluenzae, les rhinovirus.
- **Mode de transmission**
 - **directe** : par la toux et les éternuements,
 - **Indirecte**: par les mains/matériel souillé: Le virus survit 30mn sur la peau, 6 à7h sur les objets



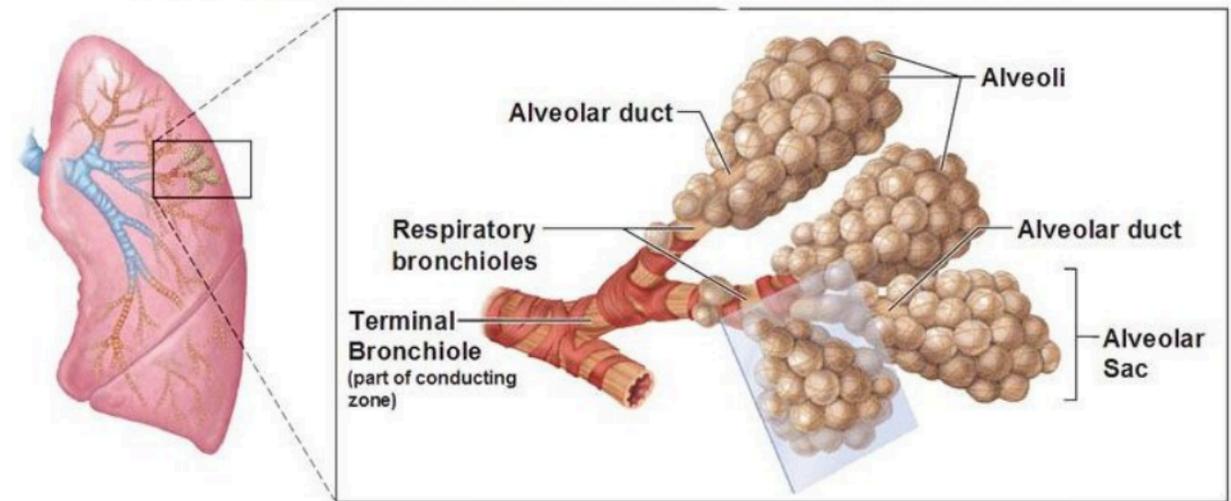
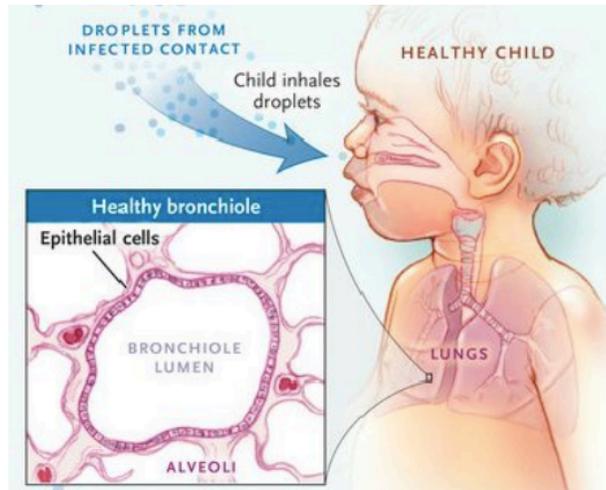
Bronchopathies virales





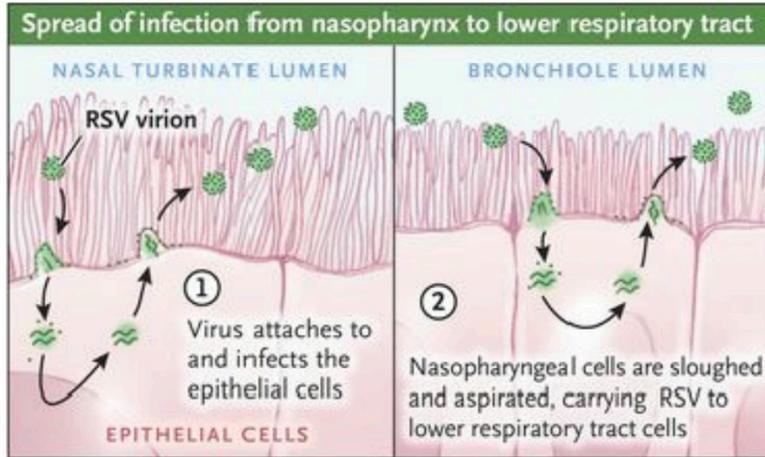
Bronchiolite: physiopathologie

- Atteintes des **voies aériennes inférieures**
(≠ rhinopharyngite isolée ; ≠ pneumopathie isolée)
Précédées et/ou accompagnées de signes généraux et rhinopharyngés

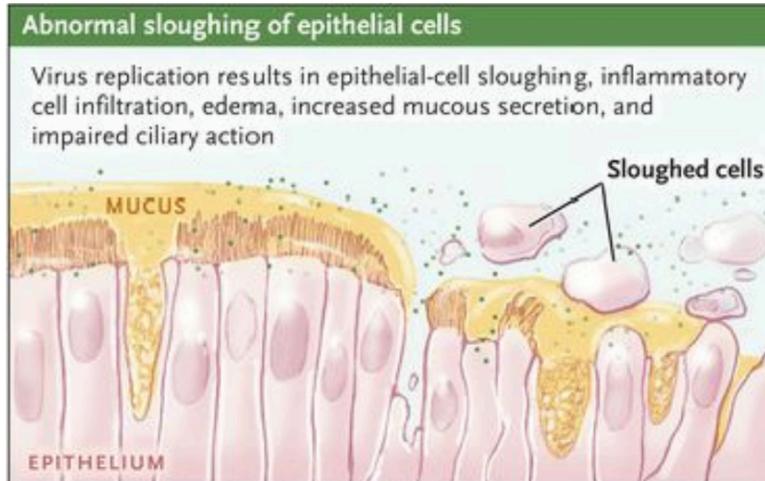




Bronchiolite: physiopathologie



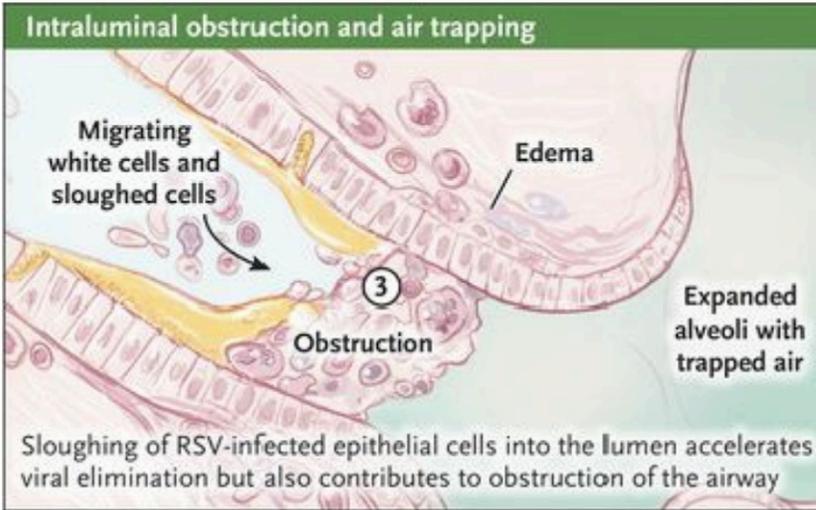
- **VRS infecte les cellules épithéliales naso pharyngées** → détruites et inhalés vers les VAI en transportant le VRS



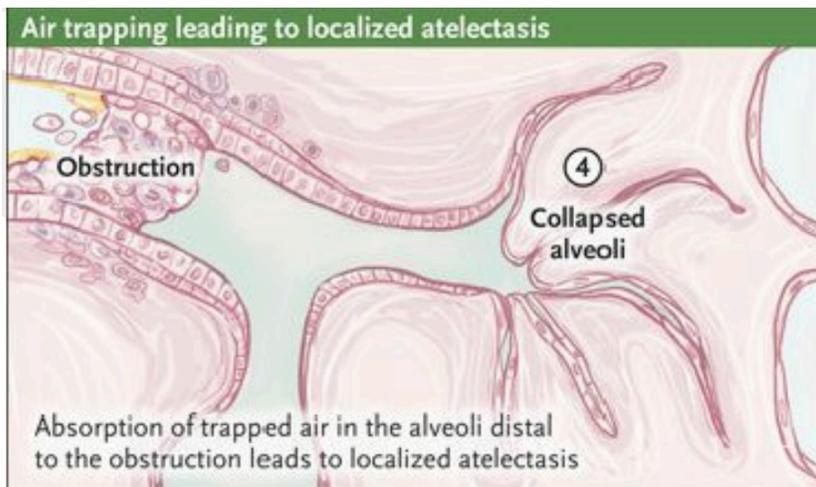
- **Réplication du virus** → **desquamation des cellules épithéliales**, infiltration cellules, **œdème muqueuse**, sécrétion de **mucus** et **altération de la mobilisation ciliaire**



Bronchiolite: physiopathologie



- **Desquamation des cellules épithéliales** infectées par le VRS dans la lumière
 - ➔ Accélération de **l'élimination virale**
 - ➔ **MAIS contribue à l'obstruction**



➔ **Risque d'atélectasie avec piégeage expiratoire**

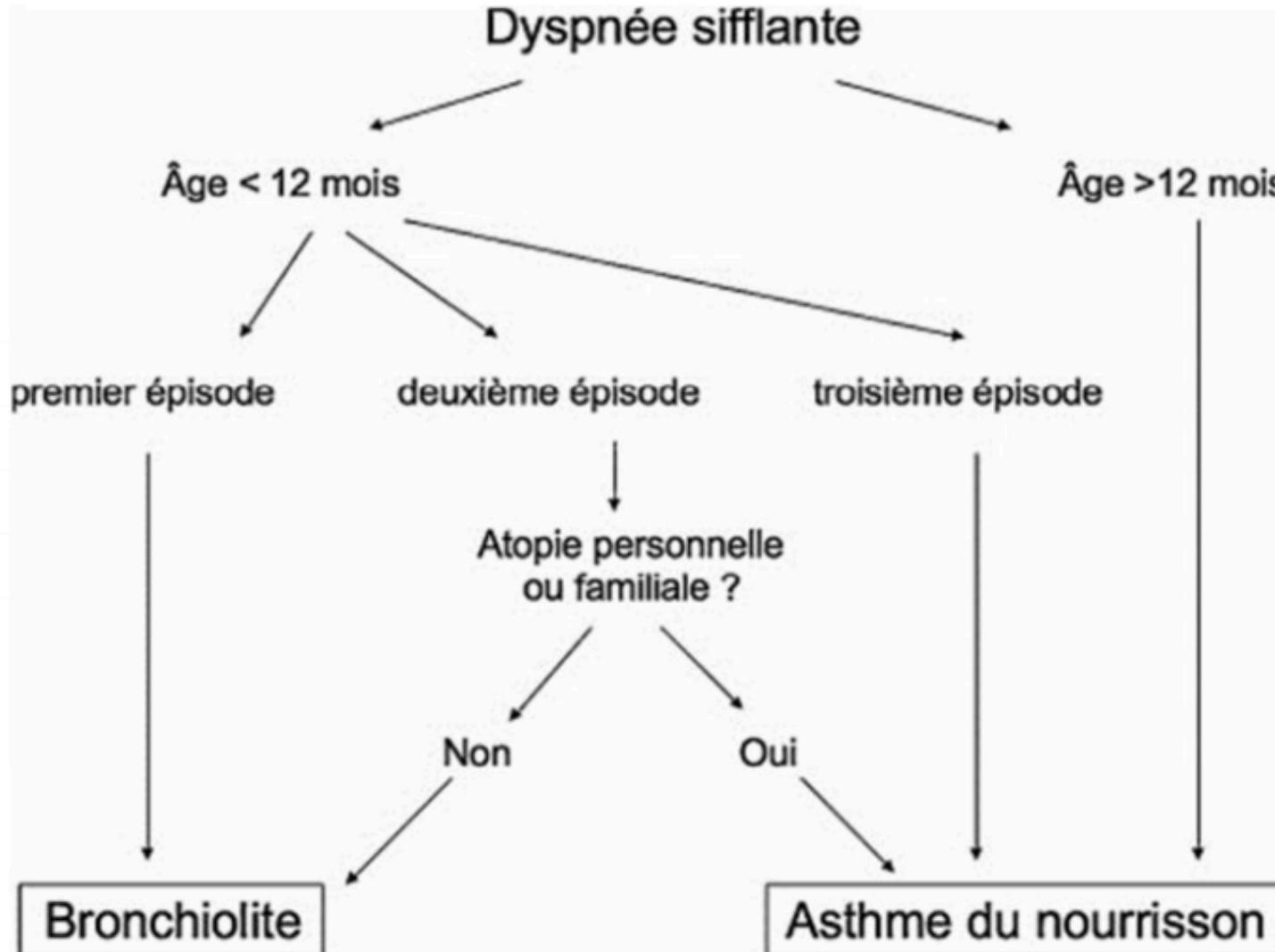


Bronchiolite: définition

- La définition d'une bronchiolite aiguë du nourrisson **retenue dans ces recommandations est la suivante :**
 - **premier épisode aigu de gêne respiratoire** (rhinite suivie de signes respiratoires : toux, sibilants et/ou crépitants, accompagnés ou non d'une polypnée et/ou de signes de lutte respiratoire)
 - **à toute période de l'année**
- Toujours évoquer les autres causes de détresse respiratoires (++ chez le nouveau-né: infection néonatale bactérienne précoce et tardive, insuffisance cardiaque, etc.).
- **Sont exclus** du champ de ces recommandations :
 - **enfants >12 mois**
 - **épisodes récurrents de gêne respiratoire sifflante**
- Devant un 2ème épisode rapproché, chez le nourrisson de moins de 12 mois, il sera nécessaire d'envisager d'autres diagnostics, de prendre en compte d'autres paramètres tels que l'âge, les antécédents (asthme, allergies), les symptômes associés.



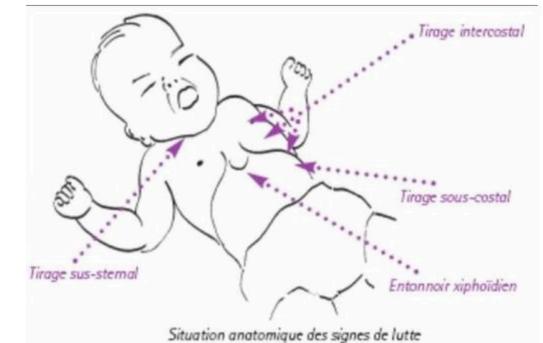
Bronchiolite et asthme du nourrisson





Bronchiolite : clinique

- Infection respiratoire haute : fièvre, rhinorrhée, 2 jours
- **Puis infection des VAI :**
 - signes fonctionnels:
 - dyspnée avec **polypnée**, 50-80/mn, signes de **détresse respiratoire** : tirage intense, battement des ailes du nez
 - **expiration bruyante et sifflante**
 - **toux sèche**
 - signes généraux:
 - fièvre 38°-38°5
 - signes physiques : cyanose inconstante, thorax distendu, hyper sonore
 - Anomalies de l'auscultation pulmonaire :
 - **bronchiolaire** : râles sibilants et freinage expiratoire (temps d'expiration augmenté)
 - **alvéolaire (= broncho-alvéolite)** : râles crépitants et/ou sous-crépita
 - Le silence auscultatoire est un témoin d'obstruction sévère



➔ identifier les critères cliniques de gravité ➔ hospitalisation?



Bronchiolite : critères de gravité

Bronchiolite aiguë du nourrisson (<12 mois) Check List pour l'évaluation initiale après désobstruction nasale et chez un enfant calme

✓ **Quel est l'état général ? Le comportement est-il altéré (modification du comportement, hypotonie, mauvaise impression clinique) ?**

✓ **Y a-t-il des critères de gravité ?**

Fréquence Respiratoire sur 1 minute (> 60/ min ou <30/min)

Fréquence cardiaque (>180/min ou <80/min)

Pauses respiratoires

Respiration superficielle

Signes de lutte respiratoire intenses : mise en jeu des muscles accessoires intercostaux inférieurs, sternocléidomastoïdiens, et un balancement thoraco abdominal, battement des ailes du nez.

Alimentation : < 50% de la quantité habituelle sur 3 prises consécutives ou refus alimentaire

SpO2 < 92%

✓ **Y a-t-il des critères de vulnérabilité ?**

< 2 mois d'âge corrigé

prématurité <36 SA

Comorbidités : cardiopathie congénitale avec shunt, pathologie pulmonaire chronique dont dysplasie broncho-pulmonaire, déficit immunitaire, pathologie neuromusculaire, polyhandicap

Contexte social ou économique défavorable

✓ Capacité de recours aux soins ne permettant pas un retour au domicile



Bronchiolite : formes cliniques

Forme clinique	Légère	Modérée	Grave
État général altéré (dont comportement)	Non	Non	Oui
Fréquence respiratoire (mesure recommandée sur 1 minute)	< 60/min	60-69/min	≥ 70/min ou < 30/min ou respiration superficielle ou bradypnée (<30/min) ou apnée
Fréquence cardiaque (>180/min ou <80/min)	Non	Non	Oui
Utilisation des muscles accessoires	Absente ou légère	Modérée	Intense
SpO2% à l'éveil en air ambiant	> 92%	90% < SpO2% ≤ 92%	≤ 90% ou cyanose
Alimentation*	>50%	< 50% sur 3 prises consécutives	Réduction importante ou refus
	*(à évaluer par rapport aux apports habituels : allaitement maternel et/ou artificiel et/ou diversification)		
Interprétation	Les formes légères sont définies par la présence de tous les critères	Les formes modérées sont définies par la présence d' au moins un des critères (non retrouvées dans les formes graves)	Les formes graves sont définies par la présence d' au moins un des critères graves

Signes devant faire reconsulter aux urgences, après avoir fait la DRP

- Il est fatigué, moins réactif ou très agité
- Sa respiration est devenue plus rapide
- Il devient gêné pour respirer et il creuse son thorax
- Il boit moins bien sur plusieurs repas consécutifs



Signes devant faire appeler le 15

Je contacte le

15 si



- Il fait des pauses respiratoires

- Sa respiration devient lente et il reste très gêné pour respirer

- Il fait un malaise



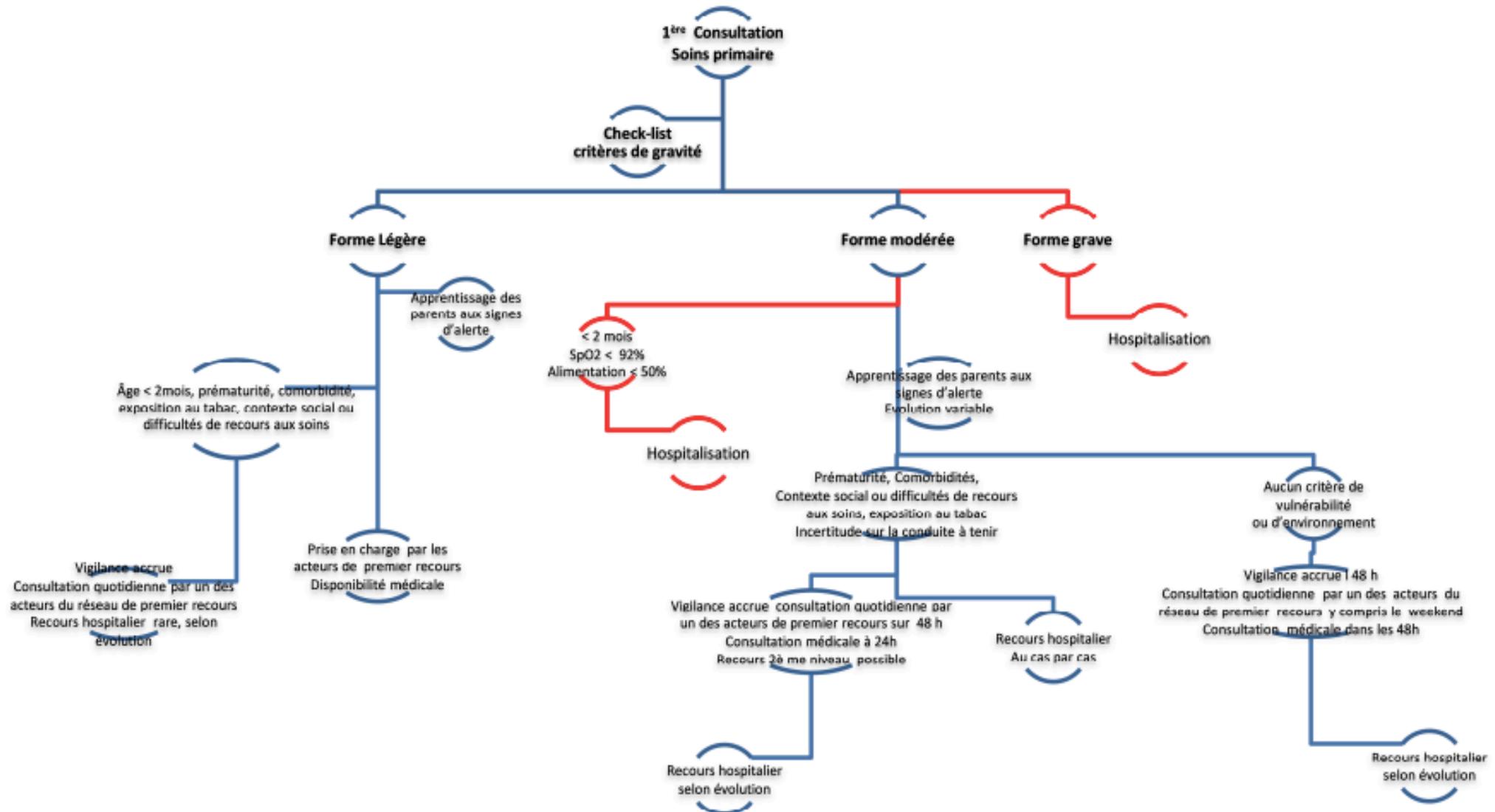
- Il devient bleu autour de la bouche

- Il refuse de boire les biberons ou de prendre le sein





Prise en charge du premier épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois





Bronchiolite: examens complémentaires

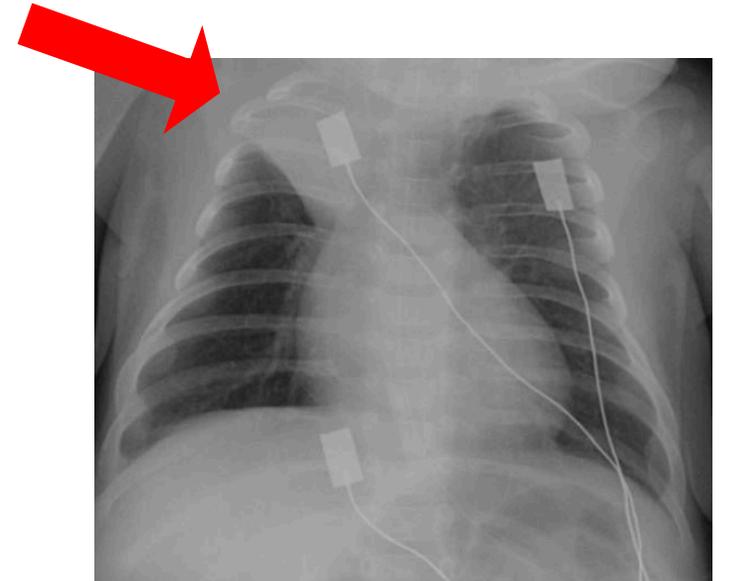
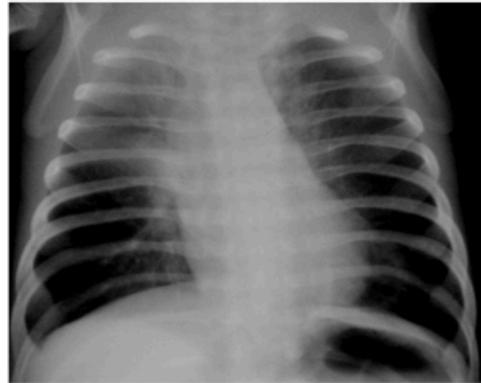
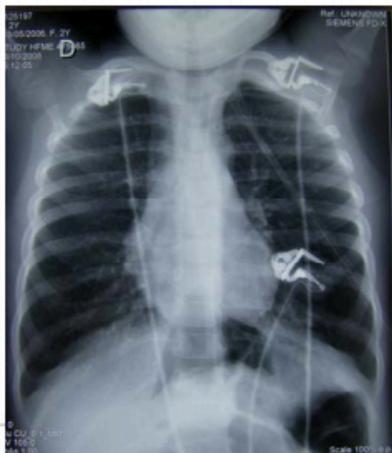
Examens complémentaires	
Diagnostic étiologique	
C	Le diagnostic étiologique n'est pas utile pour poser le diagnostic de bronchiolite aiguë (BA).
Examens biologiques	
B	Il n'est pas recommandé de prescrire des examens biologiques de façon systématique dans le cadre d'une bronchiolite aiguë du nourrisson, même fébrile.
Examens virologiques	
AE	La recherche systématique de virus n'est pas recommandée pour le diagnostic de BA.
AE	Chez le nouveau-né avec une fièvre bien tolérée et une BA, l'identification d'un virus peut limiter les examens complémentaires en milieu hospitalier.
AE	La recherche de virus est utile dans le cadre d'une veille épidémiologique.
C	La recherche de virus peut faciliter le cohorting des patients en milieu hospitalier.
C	La recherche des virus de la grippe en période épidémique (TDR ou autres) peut conduire à la prescription d'un anti viral spécifique.
Radiographie du thorax	
B	Il n'est pas recommandé de réaliser une radiographie thoracique de face de manière systématique, dans la prise en charge d'une BA, même fébrile.
B	Il n'est pas recommandé de pratiquer une radiographie thoracique de face chez un nourrisson avec une BA ne nécessitant pas une hospitalisation.
B	Il peut être discuté une radiographie thoracique de face dans les formes les plus graves ou à visée de diagnostic différentiel.
Gazométrie	
AE	Il peut être discuté une gazométrie (veineuse ou capillaire) dans les formes les plus graves.





Bronchiolite: examens complémentaires

- Aucun
- **Virologie/bactériologie des sécrétions pharyngées**: si hospitalisation: valeur *épidémiologique uniquement*
- **Radio pulmonaire** : si signes de gravité/hospitalisation/ ou recherche diag différentiel
 - normale/distension thoracique/foyer de surinfection/ atelectasie





Bronchiolite: traitement

- **DRP +++ au sérum physiologique**
- **Coucher en position dorsal non proclive** (*prévention MIN*)
- **Kiné respiratoire**
 - Drainage postural, vibration, clapping = contre indiquées
 - Augmentation de flux expiratoire (AFE) = **pas recommandée chez le nourrisson hospitalisé**
 - **A discuter chez l'enfant en cas de comorbidités** (ex : pathologie respiratoire chronique, pathologie neuromusculaire) ou **trouble de ventilation avec retentissement clinique significatif.**
 - Non recommandée en ambulatoire
- « Nécessaire d'évaluer les techniques de modulation de flux en soins primaires par une étude randomisée et son impact sur le recours hospitalier »





Bronchiolite: traitement

- **Oxygénothérapie:**

- **Formes graves :** cible > 94%.
- **Formes modérées:** si SpO2 ≤92%, cible > 92% à l'éveil et 90% au sommeil
- Cardiopathie: Cible: celle habituelle du patient ou de 92% par défaut

- Les critères de SpO2% utilisés pour prescrire la supplémentation en oxygène ne sont pas les mêmes que ceux utilisés pour le sevrage.

- **Surveillance des besoins en oxygène**

- Surveillance **continue** SpO2% :
 - formes graves + nourrissons recevant de l'oxygène
- Surveillance continue SpO2%, FR et FC
 - au moins 24h chez les hospitalisés avec forme modérée, ou âgés de moins de 2 mois
 - pas systématique chez les nourrissons hospitalisés sans oxygénothérapie

- **Cible recommandée pour le sevrage : 92%, état stable, sans comorbidité respiratoire et en l'absence de désaturations brutales fréquentes (> 3/heure)**



Bronchiolite: traitement

• Support ventilatoire

- Si **non amélioration/ aggravation sous oxygénothérapie standard** :
 - **lunettes à haut débit (LHD)** 2l/kg/min ou **CPAP** à 7cmH2O
 - LHD > oxygénothérapie pour **améliorer hématose dans formes modérées et graves**
 - Surveillance PCO₂, pH et retentissement hémodynamique (FC)
- Durée d'évaluation pour définir une non réponse : 24h, en l'absence d'aggravation.



Bronchiolite: traitement

- **Traitement médicamenteux**

- Pas de bêta-2mimétiques
- Pas de corticoïdes systémiques
- Pas de caféine même chez le nourrisson présentant des apnées
- Pas d'antibiotiques
 - même fébrile et/ou avec un foyer radiologique
- **Antibiothérapie justifiée par une infection bactérienne concomitante, documentée ou fortement suspectée**

- **Nutrition:**

- **Fractionner l'alimentation**
- **Allaitement maternel doit être poursuivi**
 - Si difficultés alimentaires: tirer le lait → biberons
- Si apport <50%: **alimentation entérale continue ou discontinue**
- Hydratation IV
 - 1ère intention si prise en charge vitale nécessaire
 - 2nde intention si échec AE.



Bronchiolite: critères de RAD

- **Critères de sortie**

- Amélioration clinique stable
- SpO2 en air ambiant au minimum de 92%
- **Autonomie alimentaire** avec une prise des apports supérieure à 50% des ingesta habituels.

- **Organiser le retour à domicile**

- **Consignes de surveillance sur un support écrit**
- **Courrier court + RV avec médecin dans les 24h à 72h**
- **Préciser qu'une toux légère peut être observée jusqu'à 4 semaines**

- S'assurer de la guérison au maximum **4 et 6 semaines avec normalisation complète de l'examen clinique**

- Persistance **toux quotidienne au-delà du délai** (nocturne ou diurne)
- Polypnée au repos, signes de luttés, auscultation anormale, ou retentissement pondéral:
 - **Avis spécialisé: poursuivre les investigations: dépister une bronchiolite oblitérante**





Bronchiolite: évolution

- **Évolution simple**
 - **Acmé atteinte en 2 à 4 jours**
 - Évolution ensuite le + souvent rapidement favorable
 - Disparition des signes d'obstruction en **8 à 10 jours**
 - **Toux résiduelle**, sèche, jusqu'à 10-15 jours
 - Désaturation jusqu'à 3-4 semaines (sommeil, enfants de petit poids)
 - Anomalies radiologiques en moins de 10 jours
- **Mortalité au stade aigu**
 - 0,005 à 0,2 % pour l'ensemble des « bronchiolites » à VRS
 - Mort subite ?
 - **1 à 3 % des formes hospitalisées**
- **Évolution à distance**
 - **Guérison dans la majorité des cas**
 - **Séquelles anatomiques : rares, mais à connaître!**
 - **Bronchiolite oblitérante**
 - **DDB localisée**
 - IRC obstructive
 - Exceptionnelles après VRS
 - Asthme



Prévention (VRS)

• Mesures communes

- **Arrêt du tabac chez les parents !!!!!**
- **Lavage des mains** (Stérilium® ou Purell®)
- Les gants sont inutiles
- Décontamination des objets (stéthoscope) et des surfaces après examen de chaque patient
- **Collectivité:**
 - Nourrissons à haut risque de bronchiolite grave: pas de fréquentation des collectivités en période épidémique
 - Eviter la fréquentation de la collectivité en phase aiguë de bronchiolite

• En période épidémique

- **Limitation des hospitalisations programmées**
- Éviter le partage du personnel avec les patients à risque
- Port du masque par le personnel médical et paramédical n'est pas conseillé sauf sujet symptomatique
- Port de surblouse
- Prévention médicamenteuse
 - **Anticorps monoclonaux anti-VRS**

Tabagisme	
A	Le tabagisme passif est un facteur de risque majeur de survenue d'une BA.
C	Le tabagisme passif augmente le risque d'un recours à l'hospitalisation et de transfert en réanimation.
A	Le tabagisme pendant la grossesse est un facteur de risque de développer une BA pendant la première année de vie.
C	Le tabagisme pendant la grossesse est un facteur de risque de gravité chez le prématuré ayant une BA.
A	Il est recommandé d'exclure tout tabagisme dans les lieux de vie et de transport du nourrisson.
AE	Il est recommandé de proposer un sevrage tabagique aux parents pour limiter l'exposition au tabac de ces nourrissons et réduire le risque récidive de BA. Il est recommandé au médecin lors de l'anamnèse de rechercher toutes les autres sources d'agression bronchique dans les lieux de vie du nourrisson (cannabis, cigarette électronique, poêle à bois...)



Bronchiolite: prévention

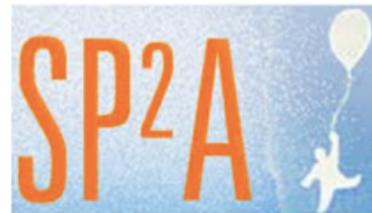
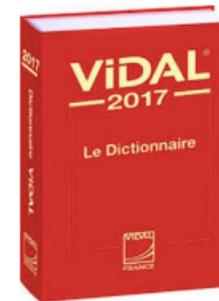
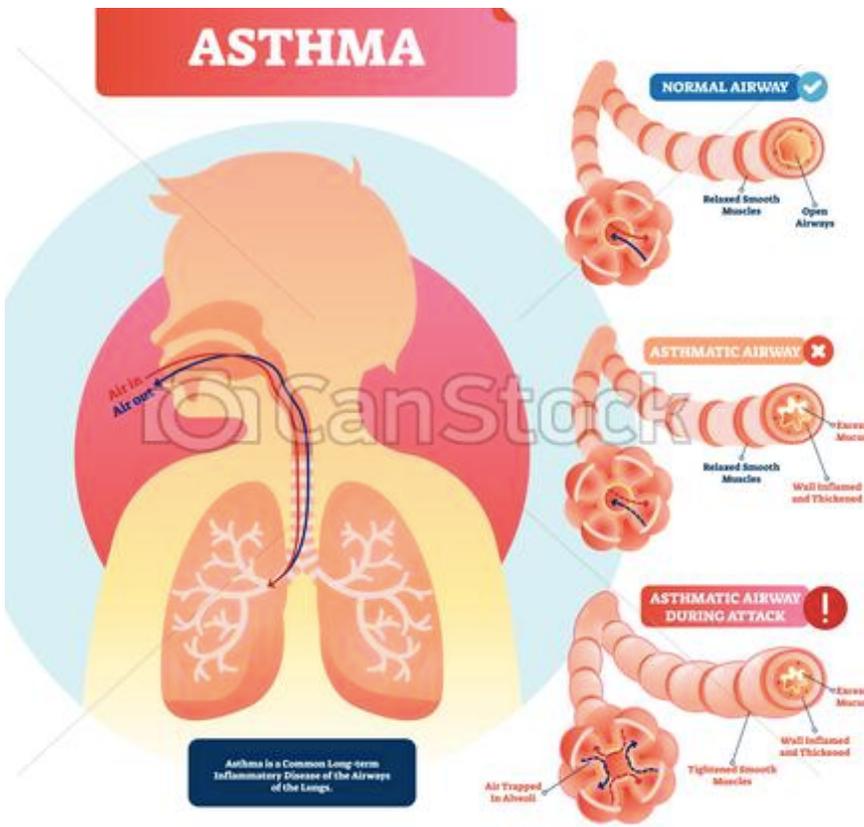
Synagis = Palivizumab = Anticorps monoclonal = prophylaxie contre le VRS

Prévention des infections respiratoires basses graves, dues au virus respiratoire syncytial, nécessitant une hospitalisation chez les enfants à risque élevé d'infection à VRS :

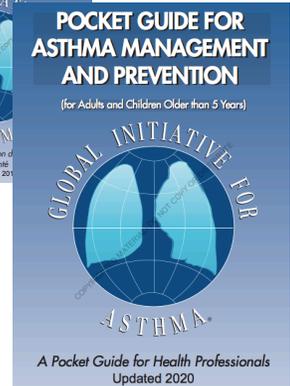
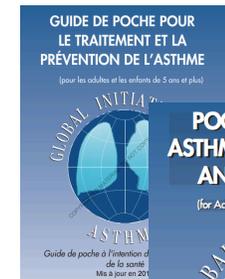
- Enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS,
- Enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois,
- Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique.



Asthme



Groupe de Recherche sur les Avancées en PneumoPédiatrie (GRAPP)



**Asthme de l'enfant
préscolaire = précoce <
6 ans**



1

**Asthme de l'enfant
scolaire: >6 ans**



2

Définition de l'asthme et caractéristiques cliniques

- **1ere maladie chronique de l'enfant**
- Prévalence:
 - 8% enfants d'âge scolaire
 - >20% enfants < 36 mois
- Une des **premières causes de consultation aux urgences pédiatriques**
- **Maladie inflammatoire chronique des voies aériennes**
 - **épisodes récidivants** variables en intensité et fréquence de dyspnée expiratoire
 - **sibilants, toux**, oppression thoracique
 - **Disparition des symptômes**
 - spontanée ou à l'aide de bronchodilatateurs
 - épisodes de **toux nocturne**, notamment en 2e partie de nuit *a fortiori s'il existe un terrain atopique personnel et/ou familial*
- **Facteurs déclenchants:**
 - infection virale
 - exposition allergénique
 - exposition à des polluants (tabac)
 - après **l'effort ou ses équivalents** (rires, pleurs)
 - stress, émotion

**Asthme de l'enfant
préscolaire = précoce <
6 ans**



1



Asthme de l'enfant <6 ans= du nourrisson à l'enfant préscolaire

1981



2009



2018

2019 2020

Tabachnik E & Levison H.
J Allergy Clin Immunol. 1981;67:339-47.



**Asthme du nourrisson
(< 2 ans)**

**Asthme de l'enfant de
moins de 36 mois**

**Asthme de l'enfant
< 6 ans**

Au moins 3 épisodes de wheezing, quels que soient l'âge de début, la cause déclenchante, ou le contexte atopique (après élimination des possibles diagnostics spécifiques de wheezing)

**Risque de sur-médicalisation des
symptômes transitoires viro-
induits**

**Nécessité de prendre précocement
en charge un asthme durable de
l'enfance**





Asthme pré-scolaire (< 6 ans)



2020

- **Chez un enfant < 6 ans qui présente des symptômes de toux et/ou sifflements:**
 - Repérer les enfants qui n'ont **pas d'asthme**
 - Repérer les enfants qui vont réellement **bénéficier d'un traitement antiasthmatique**

Deux écueils (GINA 2018, puis 2019 et 2020) :

Episodes récurrents de wheezing observés chez de nombreux enfants < 6 ans, habituellement viro-induits. Décider quand cette symptomatologie correspond au début d'un asthme est difficile



Les **classifications phénotypiques** classiques (viro-induit vs déclencheurs multiples ; transitoire vs persistant ...) **ne semblent pas permettre d'identifier des phénotypes stables**, et leur **utilité clinique n'est pas démontrée**



Symptômes évocateurs d'asthme chez l'enfant < 6 ans



2020-2021

- Un **diagnostic d'asthme chez un enfant pré-scolaire** avec des **symptômes sifflants** est d'autant plus probable que :
 - Sifflements ou toux à **l'effort, rire ou pleurs** en absence de contexte d'infection respiratoire
 - Présence **d'asthme ou d'autres maladies allergiques** chez parents **au 1er degré**
 - **Réponse favorable à traitement d'épreuve antiasthmatiques de 2-3 mois**, ou aggravation après interruption.

Particularités diagnostiques	
Éléments suggérant un asthme, enfant ≤ 5 ans	
Élément	Caractéristiques suggérant un asthme
Toux	Toux récidivante ou persistante, non productive, pouvant s'aggraver la nuit ou s'accompagner de sifflements ou gênes respiratoires. Toux à l'effort, le rire, les pleurs ou l'exposition à la fumée de tabac en l'absence de signes d'infection respiratoire
Sifflements	Sifflements récidivants, y compris la nuit ou lors des activités physiques, du rire, des pleurs ou de l'exposition au tabac ou à la pollution
Gêne respiratoire, dyspnée, essoufflement	Durant les activités physiques, le rire ou les pleurs
Limitation d'activité	Enfant qui court, joue ou rit moins que les autres ; fatigué à la marche (demande à être porté)
Antécédents	Autres maladies allergiques (dermatite atopique, rhinite) Asthme dans la famille proche
Traitement d'épreuve avec CSI et B2 CDA	Amélioration clinique pendant les 2-3 mois de traitement d'épreuve et aggravation à l'arrêt



Phénotypes: Asthme léger viro induit/ Asthme atopique à facteur déclenchant multiples (virus, pollution, allergènes)/ Asthme non atopique sévère/ Asthme hypersécrétant/ happy wheezer : sifflements persistants, sans retentissement sur l'état général ni sur l'activité sans toux ni dyspnée en intercritique



Arguments faisant mettre en doute le diagnostic d'asthme



2020-2021

- **Début précoce** (« depuis la naissance ... »)
- **Absence d'intervalles libres**
 - = **signes intercritiques** :
 - stridor, cornage
 - dyspnée aux deux temps
 - wheezing
 - **bronchorrhée**
- Absence d'association avec les déclencheurs usuels (virus)
- Vomissements associés
- Retentissement **staturο-pondéral**
- Fausses routes
- **Symptômes extra-respiratoires associés** (selles anormales, Stridor, Infections bactériennes ORL fréquentes, hippocratisme digital)
- **Echec de traitements** bien conduits
- **Anomalie radiologique**

FAUX
Asthme

Radio de thorax : examen fondamental dans la démarche diagnostique



Hyperclartés

Corps étranger

=> Piégeage expiratoire



**Emphysème
lobaire
congénital**



**Double arc
aortique**

Densités



Hernie diaphragmatique



Bronchectasies



Cardiomégalie/cardiopathie



Tuberculose



Principaux diagnostics différentiels



2020-2021

Diagnostic	Éléments caractéristiques
Infections respiratoires récidivantes	Toux prédominante, catharre nasal <10 jours ; sifflements légers ; pas de symptômes entre les épisodes infectieux
Reflux gastro-oesophagien	Toux pendant alimentation ; infections respiratoires récidivantes ; vomissements, en particulier après repas copieux ; mauvaise réponse au test thérapeutique par CSI
Corps étranger	Syndrome de pénétration (pendant l'alimentation ou en jouant) ; infections respiratoires ou toux récidivante ; signes en foyer
Trachéo-bronchomalacie	Respiration bruyante en pleurant, mangeant, ou durant les infections ORL ; toux rebelle ; rétraction inspi ou expiratoire ; les symptômes sont souvent présents dès la naissance ; mauvaise réponse au test thérapeutique par CSI
Tuberculose	Respiration bruyante et toux persistantes; fièvre rebelle aux antibiotiques usuels ; adénopathies médiastinales ; mauvaise réponse au test thérapeutique par CSI ; notion de contagé tuberculeux
Cardiopathie congénitale	Auscultation cardiaque pathologique ; cyanose durant l'alimentation, croissance anormale ; tachycardie, tachypnée, hépatomégalie ; mauvaise réponse au test thérapeutique par CSI

Diagnostic	Éléments caractéristiques
Mucoviscidose	Début de la toux peu après la naissance ; infections respiratoires récidivantes ; retard staturo-pondéral (malabsorption); selles anormales
Dyskinésie ciliaire primitive	Toux et infections respiratoires récidivantes ; otites chroniques et mouchage postérieur purulent ; mauvaise réponse au test thérapeutique par CSI ; situs inversus (dans un cas sur deux)
Anneau artériel	Respiration bruyante ; mauvaise réponse au test thérapeutique par CSI
Dysplasie bronchopulmonaire	Prématurité ; très petit poids de naissance ; ventilation prolongée ou oxygénothérapie ; difficultés respiratoires présentes dès la naissance
Déficit immunitaire	Fièvre et infections récidivantes (y compris non respiratoires); retard staturo-pondéral

Obstruction des voies aériennes proximales

- Dynamique
 - Dyskinésie (malacie) trachéale
 - Dyskinésie (malacie) bronchique
- Mécanique
 - Corps étranger inhalé
 - Anomalie des arcs aortiques
 - Kyste bronchogénique
 - Sténose trachéale
 - Sténose bronchique
 - Tumeur
 - Adénopathie
 - Granulome (tuberculose, mycobactérie atypique, corps étranger)
 - Compression par cavité cardiaque dilatée

Obstruction des petites voies aériennes

- Mucoviscidose
- Dysplasie bronchopulmonaire
- Dyskinésie ciliaire primitive
- Séquelle grave de virose (bronchiolite oblitérante)

Pathologie d'aspiration

- Reflux gastro-oesophagien
- Fistule œsotrachéale
- Troubles de déglutition

Cardiopathie congénitale

- Shunt gauche droit
- Cardiomégalie

Pneumopathies répétées en contexte d'immunodépression



Bilan complémentaire: avis spécialisé

Diagnostic différentiel

• Scanner thoracique avec injection

- DDB
- Malformations trachéo-broncho-pulmonaires
- Double arc aortique
- Compression extrinsèque
- CE



• Endoscopie bronchique + brosse ciliaire

- DCP
- Trachéo-bronchomalacie
- Tumeur
- Fistule oesotrachéale



• Test de la sueur

- Mucoviscidose



• Exploration immunité humorale (NFP, dosage pondérale Ig, sérologies vaccinales)

- Déficit immunitaire



Comorbidités

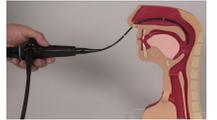
• Ph métrie

- Signes de RGO



• Examen ORL spécialisé (nasofibroscopie)

- Polypose
- Sinusite



• Exploration sommeil

- SAOS
- Hypoventilation alvéolaire





Examens complémentaires



2020-2021

• Tests cutanés aux pneumallergènes:

- **Enquête allergologique** chez tout asthmatique âgé de **plus de 3 ans (A)**
- **Prick-tests en première intention** dans le bilan allergologique (B)
 - Répéter les PT si asthme persiste dans l'enfance ou si évolution clinique non favorable (avis d'experts)
 - Confronter le résultat d'un PT à un allergène aux donné de l'interrogatoire et de la clinique(B)
- Réalisés **par l'allergologue**
- Piqûre à travers **l'épiderme** au travers de la goutte de l'extrait allergénique avec une pointe en plastique
- Lecture **immédiate en 20 minutes**
- **Fiables, sensibles et reproductibles**
- **Coût faible**





Quels pneumallergènes testés ?

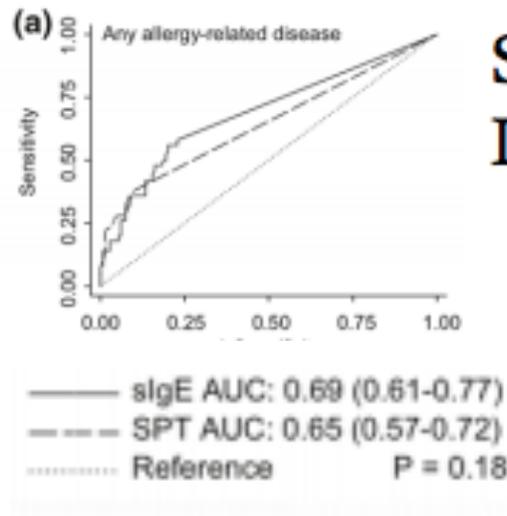
- Selon l'âge et la périodicité des symptômes
- Avant 3 ans : si point d'appel
 - acariens (DP, DF) ; chat
- Après 3 ans : batterie
 - acariens (DP, DF)
 - chat, chien
 - 5 graminées
 - Bétulacées, oléacées, cupressacées
 - Moisissures
 - Ambroisie, armoise
 - Blatte





Chez l'enfant à partir de 3 ans: rechercher une sensibilisation allergénique

- Test de dépistage à réponse globale:
 - But: **meilleur marqueur prédictif de l'évolution vers un asthme atopique**
 - Indication: chez tout asthmatique > 3 ans, même en absence de symptômes suspects d'allergie
- **Une sensibilisation à 2 ans = prédictif d'une maladie allergique à 6 ans**



SPT OR = 6.5 (95% CI 2.3–18.6)
IgE OR = 4.1 (95% CI 1.9–9.0)

Anne Dorthea Rø PAI 2015



Asthme de l'enfant < 6 ans : quel pronostic à long terme ?

- **Histoire naturelle : complexe**, peu prédictible pour un enfant donné !
- Risque de symptômes persistants à l'âge adulte:
 - moins élevé si asthme précoce viro-induit que si asthme à début plus tardif
- Attention: **apparente disparition des symptômes avec la croissance** = rémission mais risque de rechute plusieurs années plus tard
- **Atopie** et **hyperréactivité bronchique** = 2 principaux facteurs associés au risque de persistance et de rechute



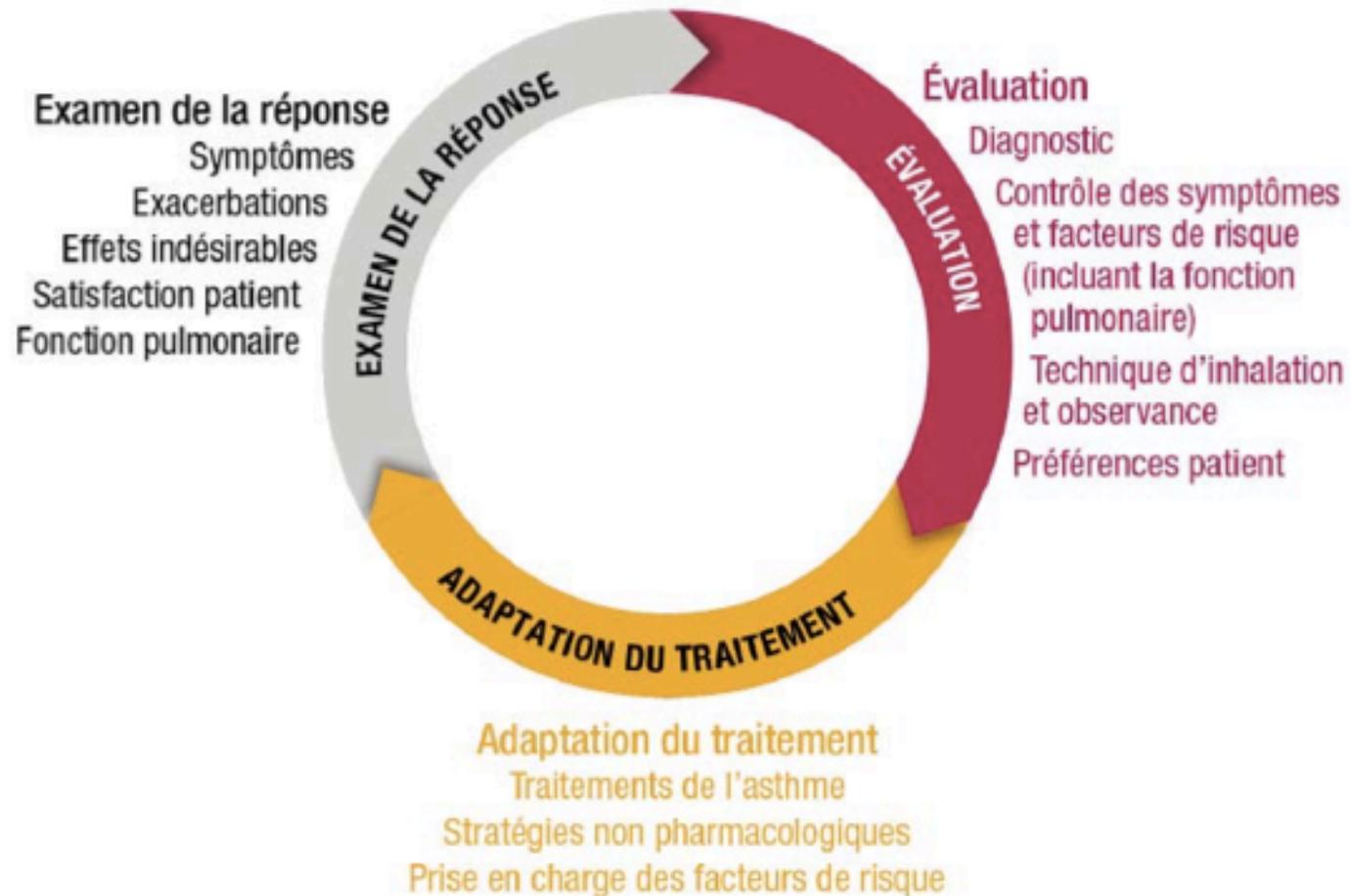
Principaux facteurs de persistance de l'asthme à rechercher



2020-2021

- **Tabagisme passif** dans la petite enfance
- **Sensibilisation allergénique précoce** (avant 3 ans) et persistante aux pneumallergènes domestiques (acariens, chat, chien)
- Sensibilisation aux **trophallergènes**
- **Atopie parentale**
- **Obstruction bronchique** et HRB aux EFR
- Fréquence des **manifestations respiratoires dans la petite enfance**

Evaluation du contrôle de l'asthme





Evaluation du contrôle de l'asthme < 6 ans: maîtrise de l'asthme



2020-2021

Bonne maîtrise

Maîtrise partielle

Aucune maîtrise

• **Au cours des 4 dernières semaines, le patient a-t-il?**

*Symptômes diurnes >1 fois / semaine (qqs min)

*1 réveil nocturne ou toux nocturne attribuable à l'asthme

*Traitement de recours >1 fois / semaine

*Limitation de son activité physique (course, jeux)

Non à tout

1-2 « oui »

3-4 « oui »

→ **Maîtrise déficiente des symptômes = facteur de risque de**

❖ **poussée / exacerbation**

❖ **altération de la fonction respiratoire**

❖ **effets indésirables de médicaments**

Facteurs de risque de perte de contrôle de l'asthme

1

**Observance/
mauvaise
technique
d'inhalation**



**Environnement
: tabac,
polluants
allergènes**

**Asthme
sévère
véritable,
résistant au
traitement**



**Comorbidités
non allergiques
non contrôlées
:RGO, obésité,
SAOS, rhinite
chronique**

**Facteurs
psychosociaux**

**Comorbidités
allergiques
non
contrôlées :
RCA, allergie
alimentaire**



Facteurs de risque de mauvaise évolution de l'asthme < 6 ans:



2020-2021

Facteurs de risque d'exacerbations

- Asthme **non contrôlé**
- Utilisation **fréquente de bronchodilatateurs**
- **Mauvaise adhérence**, technique d'inhalation défectueuse
- Début de la **saison "à risque" de l'enfant** (particulièrement si automne)
- **Expositions**: tabagisme, pollution intérieure, allergènes
- Problèmes **psycho-sociaux** ou **socio-économiques** importants
- **≥ 1 exacerbation sévère dans l'année précédente**

Facteurs de risque d'obstruction fixée:

- Asthme sévère avec plusieurs hospitalisations
- ATCD bronchiolites



Quand débuter un traitement de fond dans l'asthme pré-scolaire



2020-2021

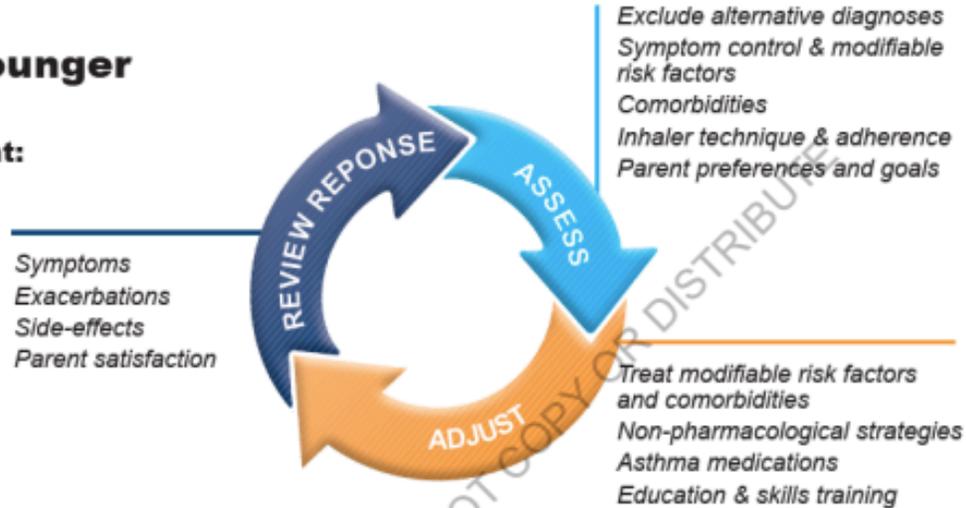
- **Symptômes concordant avec le Dg d'asthme ET :**
 - insuffisamment contrôlés
 - ou ≥ 3 exacerbations dans l'année
 - **Symptômes non concordant avec Dg d'asthme MAIS**
 - sifflements fréquents toutes les 6-8 semaines
- **Essai d'un ttt de fond** pour confirmer que les symptômes sont en rapport avec de l'asthme = **TEST THÉRAPEUTIQUE**
- **Commencer par CSI à faibles doses**



Approche thérapeutique par palier chez l'enfant < 6 ans

Children 5 years and younger

Personalized asthma management:
Assess, Adjust, Review response



Asthma medication options:
Adjust treatment up and down for individual child's needs

PREFERRED CONTROLLER CHOICE

Other controller options

RELIEVER

CONSIDER THIS STEP FOR CHILDREN WITH:

	STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4
PREFERRED CONTROLLER CHOICE		Daily low dose inhaled corticosteroid (ICS) (see table of ICS dose ranges for pre-school children)	Double 'low dose' ICS	Continue controller & refer for specialist assessment
Other controller options		Daily leukotriene receptor antagonist (LTRA), or intermittent short courses of ICS at onset of respiratory illness	Low dose ICS + LTRA Consider specialist referral	Add LTRA, or increase ICS frequency, or add intermittent ICS
RELIEVER	As-needed short-acting β_2 -agonist			
CONSIDER THIS STEP FOR CHILDREN WITH:	Infrequent viral wheezing and no or few interval symptoms	Symptom pattern not consistent with asthma but wheezing episodes requiring SABA occur frequently, e.g. ≥ 3 per year. Give diagnostic trial for 3 months. Consider specialist referral. Symptom pattern consistent with asthma, and asthma symptoms not well-controlled or ≥ 3 exacerbations per year.	Asthma diagnosis, and asthma not well-controlled on low dose ICS Before stepping up, check for alternative diagnosis, check inhaler skills, review adherence and exposures	Asthma not well-controlled on double ICS

Pas de LABA avant 4 ans



Traitement asthme pré-scolaire: modalités d'administration

- **Deux modalités d'administration (HAS) chez l'enfant <36 mois :**

- avec chambre d'inhalation adaptée (avec masque facial)
- nébulisation avec un générateur pneumatique



- **Chambre d'inhalation (GINA):**

- <4 ans: spray avec chambre d'inhalation et **masque facial**
- 4-5 ans: chambre d'inhalation mais essai de passage à une interface exclusivement buccale (**embout buccal**)



Age	Preferred device	Alternate device
0–3 years	Pressurized metered dose inhaler plus dedicated spacer with face mask	Nebulizer with face mask
4–5 years	Pressurized metered dose inhaler plus dedicated spacer with mouthpiece	Pressurized metered dose inhaler plus dedicated spacer with face mask, or nebulizer with mouthpiece or face mask



Chambres d'inhalation



Ablespacer



Aerochamber plus



Babyhaler



L'Espace



Arrow ou Flo +



Funhaler



Inhaler



Itinhaler



Optichamber diamond



Tipshaler



Vortex

Masque Coccinelle 0 à 2 ans



Les produits avec AMM chez l'enfant < 6 ans

• Corticoïdes inhalés

- **Fluticasone spray 50µg** : à partir d'un an
- **Béclométasone spray 50µg ou 250µg** : pas de précision de limite inférieure d'âge
- **Budésonide nébulisation** : pas de précision de limite inférieure d'âge
- **Beclométasone nébulisation** : pas de précision de limite inférieure d'âge

• Bronchodilatateurs longue durée d'action

- **Salmétérol** (spray combiné fluticasone/salmétérol) : **à partir de 4 ans**

• Antagoniste des récepteurs aux leucotriènes

- **Montelukast** : sachet de granulés (4 mg) **à partir de 6 mois**

  HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ	Doses « faibles à moyennes » (µg/j)	Doses « fortes » (µg/j)	Doses maximales (µg/j)
Béclométasone AD*	250-500	> 500	1 000
Budésonide AD*	200-400	> 400	800
Fluticasone AD*	100-200	> 200	400
Budésonide nébulisé		1 000-2 000	NA
Béclométasone nébulisée		800-1 600	NA



Equivalences de doses des CSI



2020-2021

CSI	Dose quotidienne (mcg)
Béclométasone dipropionate (HFA)	100
Béclométasone dipropionate (nébulisé)	400
Budesonide (pMDI + spacer)	200
Budesonide (nébulisation)	500
Fluticasone propionate (HFA)	100
Ciclesonide	160

→ En pratique: FLIXOTIDE 50: 2 bouffées matin et soir = PULMICORT 0.5mg matin et soir en nébulisation

Education thérapeutique des parents et enfants



- Explications basiques sur l'asthme et les **facteurs influençant les exacerbations**
- Formation à la **technique d'inhalation** et l'utilisation des nébuliseurs
- **Adhésion** au traitement prescrit
- **Plan d'action personnalisé** en cas de crise d'asthme à remettre aux parents: **PAI pour l'école**



© SH - Association SPARADRAP

- Programmes d'éducation thérapeutique





Exacerbations d'asthme < 6 ans

- **Augmentation aiguë** ou subaiguë de sibilants et oppression thoracique
- Augmentation de la **toux, en particulier au sommeil**
- **Asthénie, diminution de la tolérance à l'effort**
- **Réduction des activités** quotidiennes, en particulier de l'alimentation
- **Pauvre réponse** au traitement d'urgence
- Une rhinite précède fréquemment les symptômes = **viro induit**

Symptoms	Mild	Severe*
Altered consciousness	No	Agitated, confused or drowsy
Oximetry on presentation (SaO ₂)**	>95%	<92%
Speech†	Sentences	Words
Pulse rate	<100 beats/minute	>180 beats/minute (0–3 years) >150 beats/minute (4–5 years)
Respiratory rate	≤ 40/minute	>40/minute
Central cyanosis	Absent	Likely to be present
Wheeze intensity	Variable	Chest may be quiet

*Any of these features indicates a severe asthma exacerbation. **Oximetry before treatment with oxygen or bronchodilator.

† The normal developmental capability of the child must be taken into account.



Traitement des exacerbations < 6 ans



2020

Evaluation gravité de l'exacerbation

Légère ou modéré:

Essoufflé, agité
Sat > 92%
FC < 180/min (0-3 ans), < 150 (3-5 ans)

Traitement:

SALBUTAMOL 02 bouffées avec chambre d'inhalation ou 2.5 mg en nébulisation
À répéter **toutes les 20 min pendant 1 h**
obj sat > 94%

Surveillance rapprochée pendant 1-2 heures:

Transfert aux SC si: pas de réponse au salbutamol en 1-2 heures, signes de sévérité, augmentation FR, désat

Poursuite du traitement si besoin

Surveillance rapprochée
Si récidence des symptômes dans les 3-4 heures=
Salbutamol en bouffées toutes les heures
Prednisolone 2mg/kg PO (max 20 mg si < 2 ans et 30 mg si < 5 ans)

Suivi:

S'assurer de la possibilité de poursuivre le traitement à domicile
/ **reconsidérer le ttt de fond / s'assurer de la bonne prise des ttt inhalés / poursuite prednisolone 3-5 jours / nouvelle cs à 2 semaines / explication du plan d'action**

Sévère:

Impossibilité de parler / boire
Cyanose
Confusion
FR>40/min
Sat < 92%
Silence auscultatoire
FC > 180/min (0-3 ans), > 150/min (3-5 ans)

Urgent

Transfert en SC

Salbutamol 2.5 mg en nébulisation, toutes les 20 min
O2 aux lunettes pour sat > 94%
Prednisolone 2mg/kg PO(max 20 mg si < 2 ans et 30 mg si < 5 ans)
+/- ipratropium bromide en nébulisation toutes les 20 min

Sulfate de Mg nébulisation si > 2 ans pour crise sévère ou IV 40 mg/kg sur 20 min

Aggravation ou mauvaise réponse au ttt

amélioration

amélioration

Asthme de l'enfant scolaire: >6 ans



2





Asthme chez l'enfant > 6 ans: définition



2020-2021



→ L'asthme est une **maladie hétérogène**, habituellement caractérisée par une **inflammation chronique des voies aériennes**.

Elle est définie par

- **symptômes respiratoires** tels que respiration sifflante, essoufflement, oppression thoracique et toux, **variables dans le temps et en intensité, et**
- **diminution variable des débits aériens**.

→ Importance de l'enquête clinique

→ Importance des explorations fonctionnelles respiratoires



Critères diagnostiques pour asthme > 6ans



2020-2021



- **1: variabilité des symptômes respiratoires:**
 - Sifflement, dyspnée, oppression thoracique, toux
 - Souvent associés
 - Variation dans le temps et en intensité
 - **Recrudescence en 2^{ème} partie de nuit**
 - Déclenchés par: **effort**, rires, variations météorologiques, allergènes, **infections virales**
- **2: variabilité du trouble ventilatoire obstructif: (spirométrie)**
 - Réversibilité significative du **VEMS: >12% et + 200 ml après BD**
 - Augmentation du VEMS de >12% après 4 semaines d'anti-inflammatoires



Facteurs de risque de mauvaise évolution de l'asthme



2020-2021



Facteurs de risque d'exacerbations

- Utilisation **fréquente de bronchodilatateurs**
- **Mauvaise adhérence**, technique d'inhalation défectueuse
- **VEMS bas** (surtout si <60%)
- **Réversibilité persistante après bronchodilatateur**
- Début de la **saison "à risque" de l'enfant** (particulièrement si automne)
- **Expositions**: tabagisme, pollution intérieure, allergènes
- Problèmes **psycho-sociaux** ou **socio-économiques** importants
- **Comorbidités** : obésité, rhinosinusite, allergie alimentaire vraie
- **Eosinophile** sanguine ou expectoration
- **≥ 1 exacerbation sévère dans l'année précédente**

Facteurs de risque d'apparition d'une limitation fixe du débit expiratoire:

- Prématurité, faible PDN
- Absence de traitement CSI
- Expo tabac / polluants
- VEMS bas
- Hypersécrétion bronchique chronique
- Eo dans crachats ou sang



Examens complémentaires



- Radiographie du thorax de face **SYSTEMATIQUE**
- En **inspiration** et expiration
 - cliché en expiration si doute sur asymétrie, **réalisée en période intercritique**
 - **Doit être normale**
 - Recherche diagnostic différentiel: cardiomégalie / double arc aortique / malfo pulm





Examens complémentaires

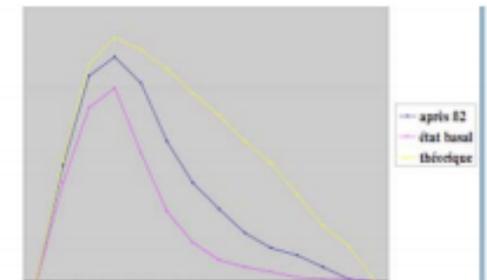
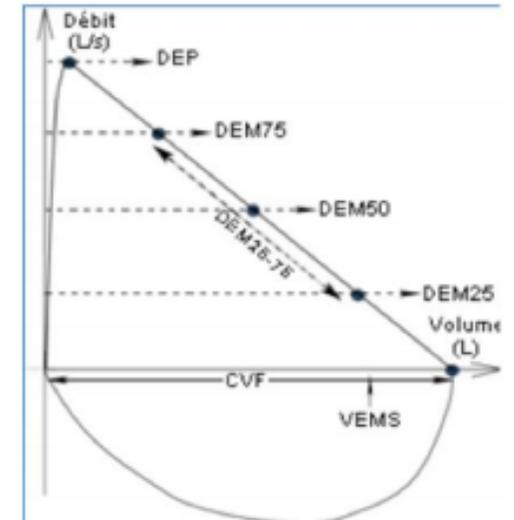
• Explorations fonctionnelles respiratoires:

• Boucle débit volume

- Objectif : connaître l'obstruction de base éventuelle et sa réversibilité sous bronchodilatateur
- **Confirme l'existence d'une limitation du débit aérien**
 - Objective, au moins une fois, la réduction du rapport VEMS/CVF (VEMS/CVF normalement > 0,90 chez l'enfant).
 - **Confirme la réversibilité excessive** sous bronchodilatateur (augmentation prévue > 12 % chez l'enfant)
- **Intérêt du suivi par EFR**
 - 3 mois après l'initiation de traitement
 - Et après chaque modification du traitement

A noter : chez l'enfant, fréquence des EFR normales, même en cas d'asthme sévère. Un test à la méthacholine peut alors être indiqué (5,6)

- Entre 3 et 6 ans: résistances des voies aériennes
- > 6ans: comme l'adulte, avec **manœuvres d'expiration forcée**

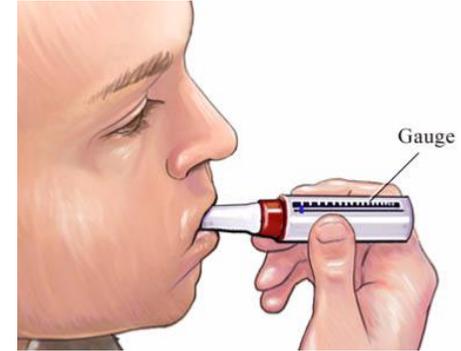




Examens complémentaires

- Variabilité du Peak flow

- Mesure du **DEP** après une inspiration maximale
- **Auto surveillance** chez l'adolescent
- Normes: en fonction âge et taille (*cf ci après*)
- Importance de connaître sa limite inférieure pour adapter son traitement de crise/ fond en fonction du protocole fait par le médecin



- Test à la métacholine:

- Inhalation de métacholine
- **> diminution du VEMS de 20 %**
- Augmentation des résistances des voies aériennes x 3
- ➔ diagnostic d'une **hyperréactivité bronchique**

Peack flow: auto-surveillance: mesure du DEP



DEP: Débit Expiratoire de Pointe en L/MM
 MINI WRIGHT et norme KNUDSON (1976 & 1983)

FILLES de Moins de 20 ANS

2. Age : 10 ans

Taille	105	110	115	120	125	130	135	140	145
de	168	183	197	212	227	241	256	271	286
à	134	146	157.6	170	182	193	205	217	229
de	134	146	157.6	170	182	193	205	217	229
à	101	110	118.2	127	136	145	154	163	172
Inf à	101	110	118.2	127	136	145	154	163	172

5. Age : 13 ans

Taille	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175
de	270	284	299	314	329	343	358	373	387	402
à	216	227	239.2	251	263	274	286	298	310	322
de	216	227	239.2	251	263	274	286	298	310	322
à	162	170	179.4	188	197	206	215	224	232	241
Inf à	162	170	179.4	188	197	206	215	224	232	241

8. Age : 16 ans

Taille	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175
de	398	313	327	342	357	371	386	401	416	430
à	318	250	261.6	274	286	297	309	321	333	344
de	318	250	261.6	274	286	297	309	321	333	344
à	239	188	196.2	205	214	223	232	241	250	258
Inf à	239	188	196.2	205	214	223	232	241	250	258

GRANDES TAILLES

1. : 180 cm

Age	11	12	13	14	15	16	17
de	398	407	417	426	436	445	454
à	318	326	333.6	341	349	356	363
de	318	326	333.6	341	349	356	363
à	239	244	250.2	256	262	267	272
Inf à	239	244	250.2	256	262	267	272

→ de 100 à 80% du DEP THEORIQUE :
 fonctions respiratoires normales ou bien corrigées

→ de 80 à 60% du DEP THEORIQUE:
 consulter un médecin, car instauration ou ajustement thérapeutique nécessaire

→ Moins de 60% du DEP THEORIQUE: appeler immédiatement d'un médecin pour la mise en place d'un traitement de la crise

3. Age : 11 ans

Taille	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175
de	251	266	280	295	310	324	339	354	368	383
à	201	213	224	236	248	259	271	283	294	306
de	201	213	224	236	248	259	271	283	294	306
à	151	160	168	177	186	194	203	212	221	230
Inf à	151	160	168	177	186	194	203	212	221	230

6. Age : 14 ans

Taille	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175
de	279	294	309	323	338	353	367	382	397	411
à	223	235	247	258	270	282	294	306	318	329
de	223	235	247	258	270	282	294	306	318	329
à	167	176	185	194	203	212	220	229	238	247
Inf à	167	176	185	194	203	212	220	229	238	247

9. Age : 17 ans

Taille	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175
de	307	322	337	351	366	381	396	410	425	440
à	246	258	270	281	293	305	317	328	340	352
de	246	258	270	281	293	305	317	328	340	352
à	184	193	202	211	220	229	238	246	255	264
Inf à	184	193	202	211	220	229	238	246	255	264

2. : 185 cm

Age	11	12	13	14	15	16	17
de	413	422	431	441	450	460	469
à	330	338	345	353	360	368	375
de	330	338	345	353	360	368	375
à	248	253	259	265	270	276	281
Inf à	248	253	259	265	270	276	281

1. Age : 9 ans

Taille	105	110	115	120	125	130	135	140	145
de	159	173	188	203	217	232	247	261	276
à	127	138	150	162	174	186	198	209	221
de	127	138	150	162	174	186	198	209	221
à	95.4	104	113	122	130	139	148	157	166
Inf à	95.4	104	113	122	130	139	148	157	166

4. Age : 12 ans

Taille	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175
de	260	275	290	304	319	334	348	363	378	383
à	208	220	232	243	255	267	278	290	302	306
de	208	220	232	243	255	267	278	290	302	306
à	156	165	174	182	191	200	209	218	227	230
Inf à	156	165	174	182	191	200	209	218	227	230

7. Age : 15 ans

Taille	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175
de	389	303	318	333	347	362	377	391	406	421
à	311	242	254	266	278	290	302	313	325	337
de	311	242	254	266	278	290	302	313	325	337
à	233	182	191	200	208	217	226	235	244	253
Inf à	233	182	191	200	208	217	226	235	244	253

Peack flow: auto-surveillance: mesure du DEP



DEP: Débit Expiratoire de Pointe en L/MM

MINI WRIGHT et norme KNUDSON (1976 & 1983)

HOMMES et GARCONS

2. Age : 10 ans

Taille	110	115	120	125	130	135	140	145	150	155
de	131	154	178	201	224	248	271	295	318	341
à	105	123	142.4	161	179	198	217	236	254	273
de	105	123	142.4	161	179	198	217	236	254	273
à	78.6	92.4	106.8	121	134	149	163	177	191	205
Inf à	78.6	92.4	106.8	121	134	149	163	177	191	205

5. Age : 13 ans

Taille	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185
de	301	324	348	371	395	418	441	465	488	512
à	241	259	278.4	297	316	334	353	372	390	410
de	241	259	278.4	297	316	334	353	372	390	410
à	181	194	208.8	223	237	251	265	279	293	307
Inf à	181	194	208.8	223	237	251	265	279	293	307

8. Age : 16 ans

Taille	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185
de	331	354	378	401	425	448	471	495	518	542
à	265	283	302.4	321	340	358	377	396	414	434
de	265	283	302.4	321	340	358	377	396	414	434
à	199	212	226.8	241	255	269	283	297	311	325
Inf à	199	212	226.8	241	255	269	283	297	311	325

GRANDES TAILLES

1. : 190 cm

Age	12	13	14	15	16	17
de	525	535	545	555	565	575
à	420	428	436	444	452	460
de	420	428	436	444	452	460
à	315	321	327	333	339	345
Inf à	315	321	327	333	339	345

→ de 100 à 80% du DEPTHEORIQUE :

fonctions respiratoires normales ou bien corrigées

→ de 80 à 60% du DEP THEORIQUE:

consulter un médecin, car instauration ou ajustement thérapeutique nécessaire

→ Moins de 60% du DEP THEORIQUE:

appel immédiat d'un médecin pour mise en place d'un traitement de la crise

3. Age : 11 ans

Taille	110	115	120	125	130	135	140	145	150	155
de	141	164	188	211	234	258	281	305	328	351
à	113	131	150	169	187	206	225	244	262	281
de	113	131	150	169	187	206	225	244	262	281
à	84.6	98.4	113	127	140	155	169	183	197	211
Inf à	84.6	98.4	113	127	140	155	169	183	197	211

6. Age : 14 ans

Taille	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185
de	311	334	358	381	405	428	451	475	498	522
à	249	267	286	305	324	342	361	380	398	418
de	249	267	286	305	324	342	361	380	398	418
à	187	200	215	229	243	257	271	285	299	313
Inf à	187	200	215	229	243	257	271	285	299	313

9. Age : 17 ans

Taille	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185
de	341	364	388	411	435	458	481	505	528	552
à	273	291	310	329	348	366	385	404	422	442
de	273	291	310	329	348	366	385	404	422	442
à	205	218	233	247	261	275	289	303	317	331
Inf à	205	218	233	247	261	275	289	303	317	331

2. : 195 cm

Age	12	13	14	15	16	17
de	549	558	568	578	588	598
à	439	446	454	462	470	478
de	439	446	454	462	470	478
à	329	335	341	347	353	359
Inf à	329	335	341	347	353	359

1. Age : 9 ans

Taille	110	115	120	125	130	135	140	145	150	155
de	121	144	168	191	214	238	265	285	308	331
à	96.8	115	134	153	171	190	212	228	246	265
de	96.8	115	134	153	171	190	212	228	246	265
à	72.6	86.4	101	115	128	143	159	171	185	199
Inf à	72.6	86.4	101	115	128	143	159	171	185	199

4. Age : 12 ans

Taille	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185
de	291	315	338	361	385	408	432	455	478	502
à	233	252	270	289	308	326	346	364	382	402
de	233	252	270	289	308	326	346	364	382	402
à	175	189	203	217	231	245	259	273	287	301
Inf à	175	189	203	217	231	245	259	273	287	301

7. Age : 15 ans

Taille	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185
de	321	344	368	391	415	438	461	485	508	532
à	257	275	294	313	332	350	369	388	406	426
de	257	275	294	313	332	350	369	388	406	426
à	193	206	221	235	249	263	277	291	305	319
Inf à	193	206	221	235	249	263	277	291	305	319



Examens complémentaires



• Test cutanés aux pneumallergènes:

- **Enquête allergologique** chez tout asthmatique **âgé de plus de 3 ans (A)**
- **Prick-tests en première intention** dans le bilan allergologique (B)
 - Répéter les PT si asthme persiste dans l'enfance ou si évolution clinique non favorable (avis d'experts)
 - Confronter le résultat d'un PT à un allergène aux données de l'interrogatoire et de la clinique(B)
- Réalisés **par l'allergologue**
- Piqûre à **travers l'épiderme** au travers de la goutte de l'extrait allergénique avec une pointe en plastique)
- Lecture **immédiate en 20 minutes**
- Fiables, sensibles et reproductibles
- Coût faible





Quels pneumallergènes testés ?



- Selon l'âge et la périodicité des symptômes
- **Après 3 ans: batterie**
 - acariens (DP, DF)
 - chat, chien
 - 5 graminées
 - Bétulacées, oléacées, cupressacées
 - Moisissures
 - Ambroisie, armoise
 - Blatte





Rechercher des comorbidités allergiques



- **....Car l'allergie est une maladie évolutive**
- **Rhinite allergique**
- **Nouvelles sensibilisations** allergéniques aux pneumallergènes
 - TC de 170 patients avec asthme RA DA enre 2005-2007 répétés 3 ans après

Table 3 Changes in skin tests according to diseases

	Allergic rhinitis n: 84	Asthma n: 151
Stable (%)	43 (51.2)	100 (66.2)
Development of new sensitization (%)	29 (34.5)	35 (23.2)
Loss of sensitization (%)	12 (14.3)	16 (10.6)

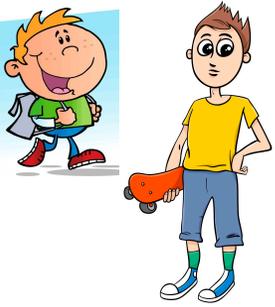
Table 5 Factors affecting change in sensitivity

	Odds ratio	%95 confidence interval	P
The development of new sensitivity			
Family atopy	5.88	1.7-20.6	0.005
The presence of allergic rhinitis	20.91	3.4-130.4	0.001
Elevation of immunoglobulin E	7.97	1.6-39.9	0.012
Loss of sensitivity			
Multiple allergens sensitivity	7.97	1.6-54.6	0.035

• *Mahmut Dogru, Allergology International 2014*

- **Dermatite atopique:** disparition avant 7 ans/réapparition à l'adolescence
- **Oesophagite à éosinophiles:**
 - dysphagie, impactions alimentaires attention aux comportements d'évitement (verre d'eau à chaque bouchée)
- **Sd oral aux fruits crus chez les patients ayant une allergie pollinique**

Evaluation du contrôle de l'asthme >6 ans



Bonne maîtrise

Maîtrise partielle

Aucune maîtrise

• Au cours des 4 dernière semaines, le patient a-t-il?

*Symptômes diurnes >2 fois / semaine

*1 réveil nocturne attribuable à l'asthme

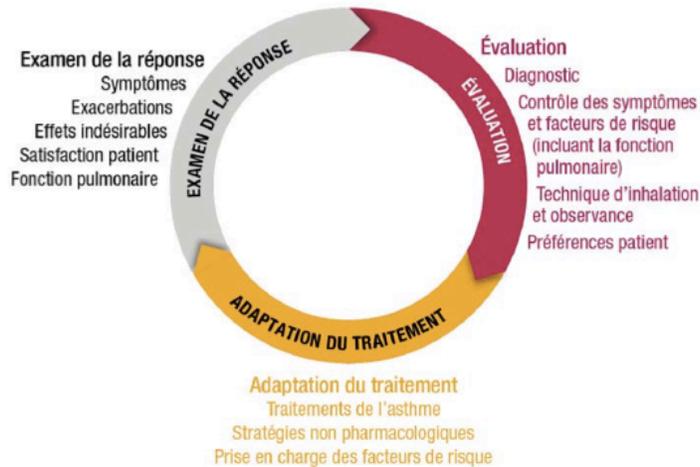
*Traitement de recours >2 fois / semaine

*Limitation de son activité physique

Non à tout

1-2 « oui »

3-4 « oui »



→ **Maîtrise déficiente des symptômes = facteur de risque de**

❖ **poussée / exacerbation**

❖ **altération de la fonction respiratoire**

❖ **effets indésirables de médicaments**

Facteurs de risque de perte de contrôle de l'asthme

1

**Observance/
mauvaise
technique
d'inhalation**



**Environnement
: tabac,
polluants
allergènes**

**Asthme
sévère
véritable,
résistant au
traitement**



**Comorbidités
non allergiques
non contrôlées
:RGO, obésité,
SAOS, rhinite
chronique**

**Facteurs
psychosociaux**

**Comorbidités
allergiques
non
contrôlées :
RCA, allergie
alimentaire**



Quand débuter un traitement de fond dans l'asthme > 6 ans



2020-2021



- **Traitement de fond doit être envisagé chez tout enfant asthmatique de plus de 6 ans, car :**
 - CSI = grande efficacité sur les symptômes et les exacerbations
 - **Même asthme léger peut faire des exacerbations graves**
 - **CSI à faible dose: diminution des exacerbations, hospitalisations et mortalité**
 - Inflammation possible des voies aériennes, même en cas de symptômes mineurs
 - **Bénéfice fonctionnel respiratoire d'autant + important que traitement précoce même à dose faible**

→ **BUT: Améliorer la qualité de vie, réduire le risque de décès lié à l'asthme, les exacerbations, l'altération de la fonction respiratoire et les ES des traitements**

→ **Alliance thérapeutique**



La plupart des patients a besoin d'un traitement à faible dose de CSI



Traitement de l'asthme léger



• Changements ++ dans le GINA 2019:

- Pas de BDCA à la demande seul comme ttt initial
- Tous les **enfants >12 ans et adultes** asthmatiques doivent **recevoir un traitement de contrôle contenant des CSI pour diminuer le risque d'exacerbation grave et maîtriser les symptômes:**

• Asthme léger pour adolescent > 12 ans et adulte:

- CSI-formotérol à faible dose à la demande/ ou CSI + BDCA à la demande
- CSI ou CSI-BDLA tous les jours et BDCA à la demande ou
- Thérapie d'entretien et de secours: CSI-formotérol



• Recherche sur 12 ans:

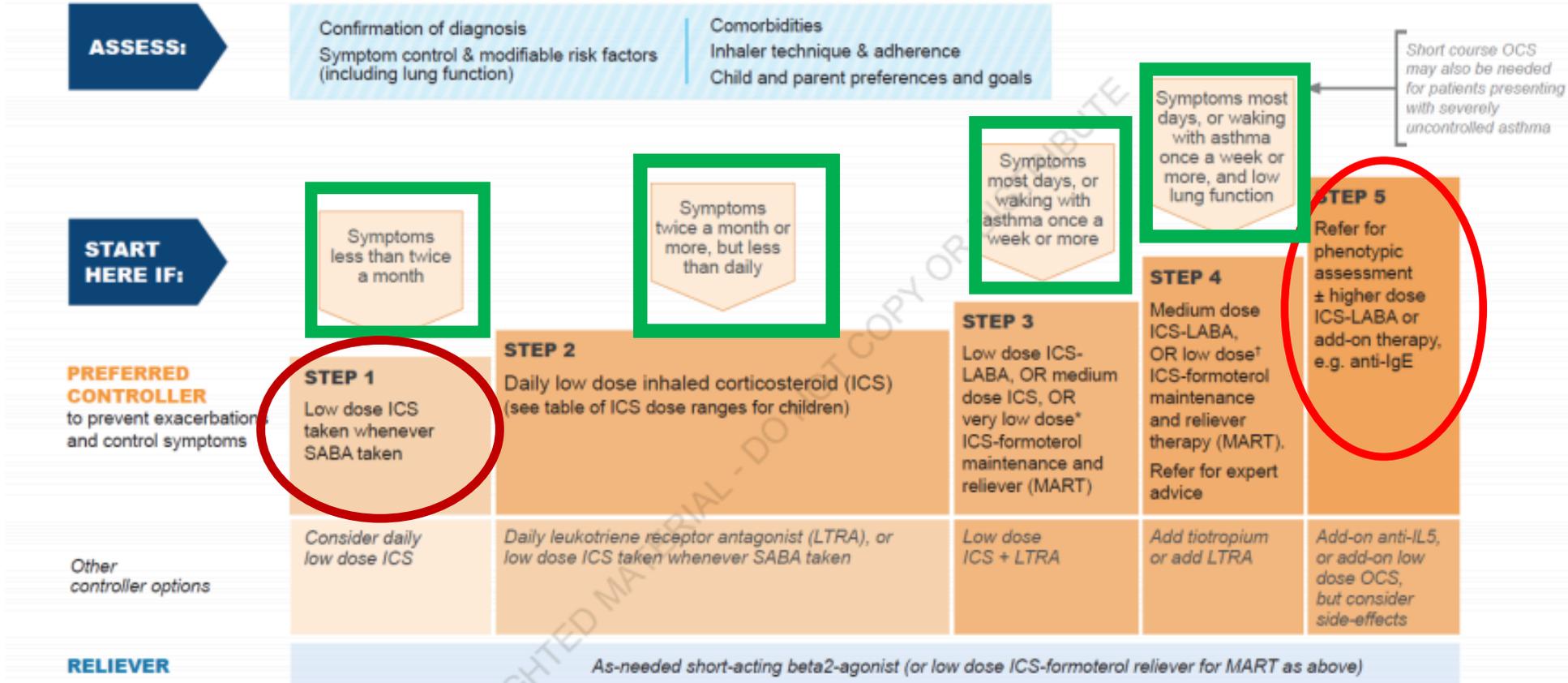
- Inflammation des VAI observée chez la plupart des patients, même si symptômes intermittents ou peu fréquents
- **BDCA seuls à la demande:** soulagement rapide des symptômes **mais associé à un risque accru d'exacerbation grave et réduction de la fonction pulmonaire.**



Stratégie thérapeutique asthme 6-11 ans

STARTING TREATMENT

Children 6–11 years with a diagnosis of asthma



*Very low dose: BUD-FORM 100/6 mcg

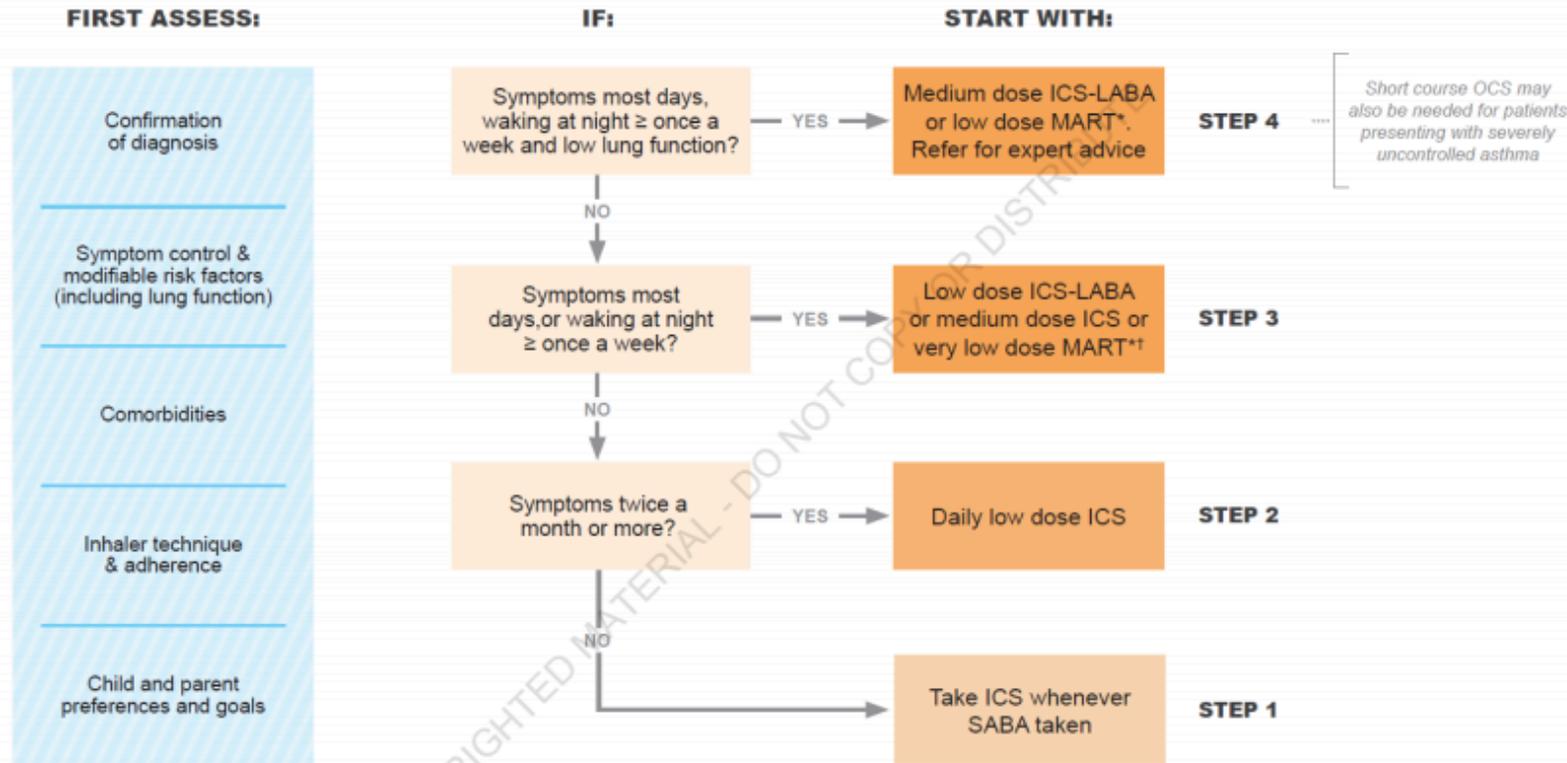
†Low dose: BUD-FORM 200/6 mcg (metered doses).

BUD-FORM: budesonide-formoterol; ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long-acting beta₂-agonist; LTRA: leukotriene receptor antagonist; MART: maintenance and reliever therapy with ICS-formoterol; OCS: oral corticosteroids; SABA: short-acting beta₂-agonist



Stratégie thérapeutique asthme 6-11 ans

SUGGESTED INITIAL CONTROLLER TREATMENT in CHILDREN 6-11 years with a diagnosis of asthma



* Low dose: BUD-FORM 200/6 mcg; †Very low dose: BUD-FORM 100/6 mcg (metered doses)
MART= maintenance and reliever therapy (ICS-formoterol as both maintenance and reliever)

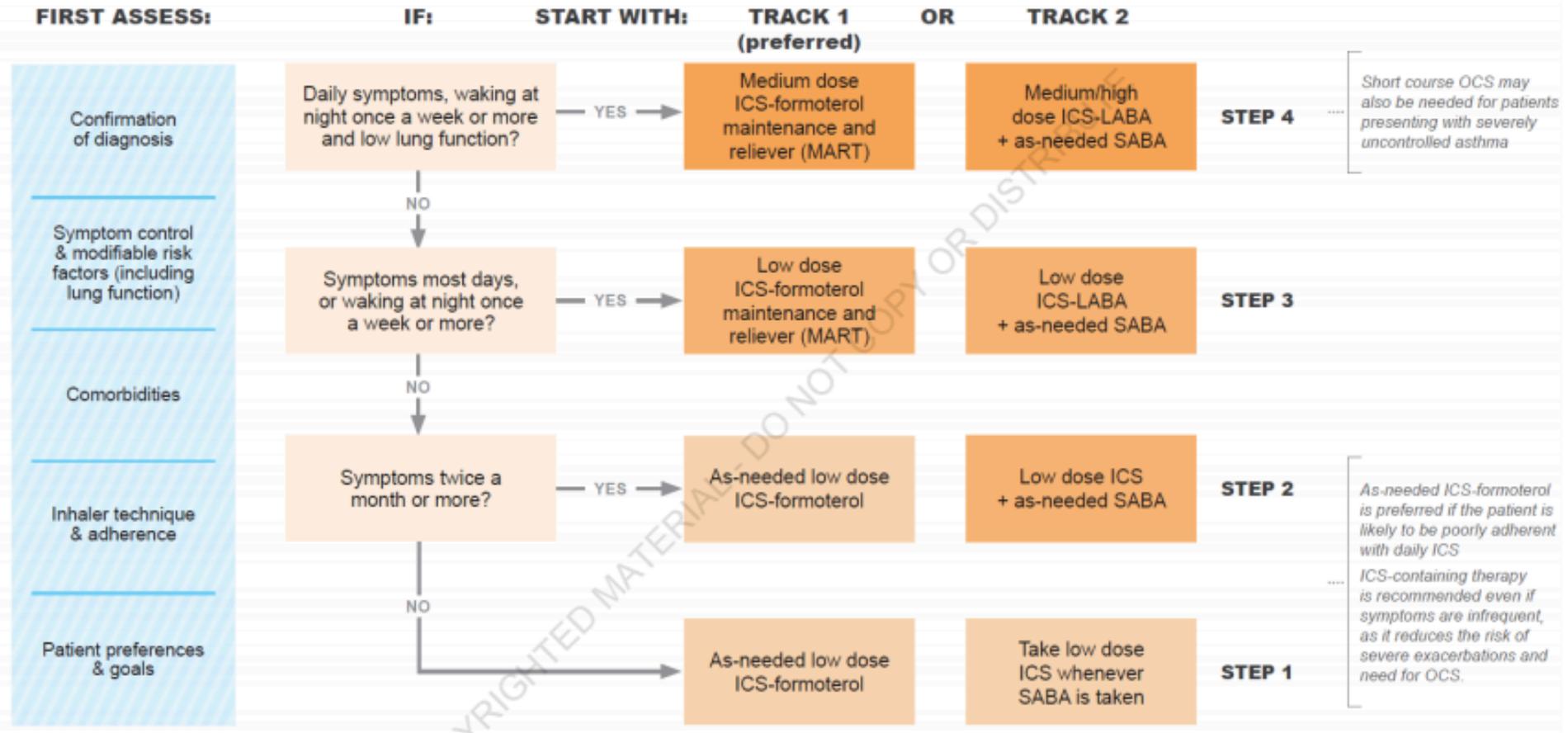
BUD-FORM: budesonide-formoterol; ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long-acting beta₂-agonist; MART: maintenance and reliever therapy with ICS-formoterol; OCS: oral corticosteroids; SABA: short-acting beta₂-agonist



Stratégie thérapeutique asthme >12 ans

STARTING TREATMENT

in adults and adolescents 12+ years with a diagnosis of asthma



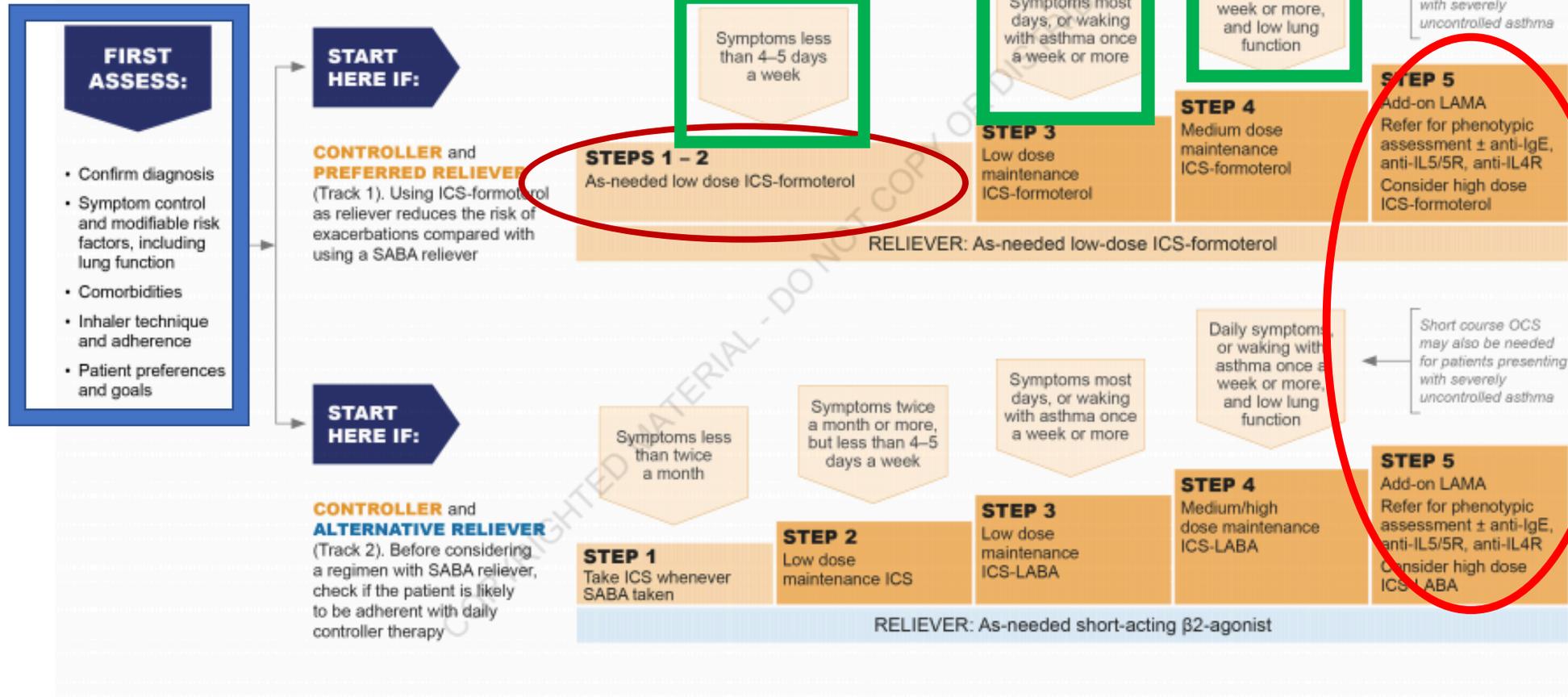
ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long-acting beta₂-agonist; MART: maintenance and reliever therapy with ICS-formoterol; OCS: oral corticosteroids; SABA: short-acting beta₂-agonist



Stratégie thérapeutique asthme >12 ans

STARTING TREATMENT in adults and adolescents with a diagnosis of asthma

Track 1 is preferred if the patient is likely to be poorly adherent with daily controller. ICS-containing therapy is recommended even if symptoms are infrequent, as it reduces the risk of severe exacerbations and need for OCS.



ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long-acting beta₂-agonist; LAMA: long-acting muscarinic antagonist; MART: maintenance and reliever therapy with ICS-formoterol; OCS: oral corticosteroids; SABA: short-acting beta₂-agonist

Equivalences des doses de CSI



Doses journalières de CSI 6-11 ans (en µg/j)

Doses journalières de CSI >12 ans (en µg/j)

Children 6-11 years Inhaled corticosteroid	Total daily ICS dose (mcg)		
	Low	Medium	High
BDP (pMDI*, HFA)	100–200	>200–400	>400
BDP (pMDI, extrafine particle, HFA)	50–100	>100–200	>200
Budesonide (DPI)	100–200	>200–400	>400
Budesonide (nebulas)	250–500	>500–1000	>1000
Ciclesonide (pMDI, extrafine particle, HFA)	80	>80–160	>160
Fluticasone furoate (DPI)		50	n.a.
Fluticasone propionate (DPI)	50–100	>100–200	>200
Fluticasone propionate (pMDI*, HFA)	50–100	>100–200	>200
Mometasone furoate (pMDI*, HFA)		100	200

Adults and adolescents Inhaled corticosteroid	Total daily ICS dose (mcg)		
	Low	Medium	High
BDP (pMDI*, HFA)	200–500	>500–1000	>1000
BDP (pMDI, extrafine particle, HFA)	100–200	>200–400	>400
Budesonide (DPI)	200–400	>400–800	>800
Ciclesonide (pMDI, extrafine particle, HFA)	80–160	>160–320	>320
Fluticasone furoate (DPI)		100	200
Fluticasone propionate (DPI)	100–250	>250–500	>500
Fluticasone propionate (pMDI*, HFA)	100–250	>250–500	>500
Mometasone furoate (DPI)		200	400
Mometasone furoate (pMDI*, HFA)		200–400	400

BDP: beclometasone dipropionate; DPI: dry powder inhaler; HFA: hydrofluoroalkane propellant (non-CFC); pMDI: pressurized metered dose inhaler.

* standard (non-fine) particle. ICS by pMDI should preferably be used with a spacer..

→ Toujours rechercher la dose minimale efficace dès le bon contrôle obtenu



Traitement de fond: modalités d'administration

• Enfant > 6 ans:

- si utilisation spray: avec la **chambre d'inhalation + embout buccal**
- **Inhalation poudre sèche:** directement dans la bouche (turbuhaler)



• Adolescent > 12 ans:

- Inhalation poudre sèche:
 - DISKUS
 - TURBUHALER
 - EASYHALER





Traitement de fond associant CSI + BDLA pour l'enfant >6 ans (AMM)



• Enfant > 6 ans:

- **Seretide spray** (*propionate de flocasone/ salmétérol*): 50 µg/25 µg, 125 µg/25 µg, 250 µg/25 µg
- **Symbicort turbuhaler** (*budésonide / formotérol*): 100/6 µg, 200/6 µg, 400/12 µg



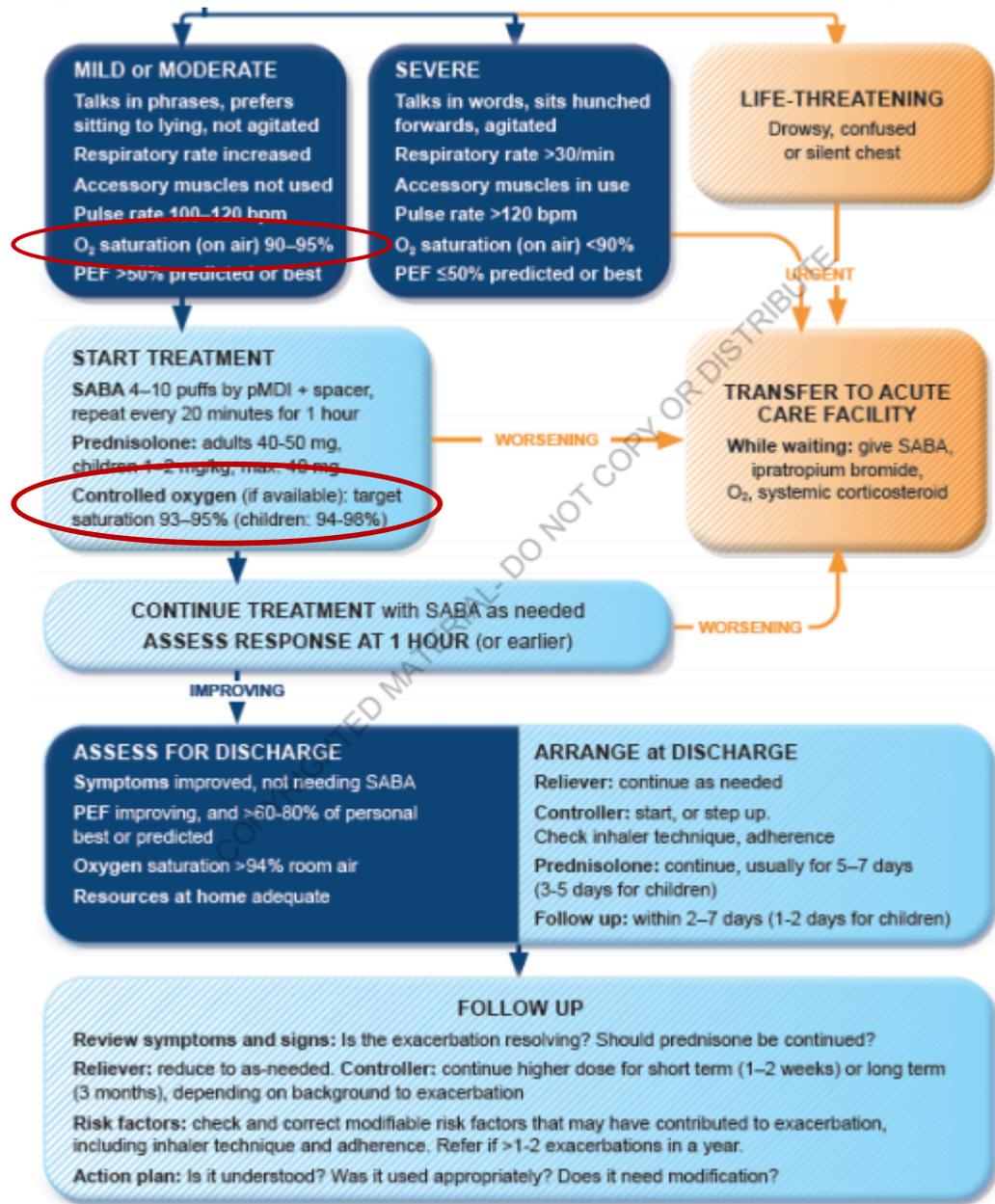
• Adolescent >12 ans

- **Seretide diskus**: 100 µg/50 µg, 250 µg/50 µg, 500 µg/50 µg
- **Relvar Ellipta**: (*furoate de fluticasone / vilantérol*): 92/22 µg et 184/22 µg
- **Gibiter easyhaler** (*budésonide / formotérol*): 160/4,5 µg, 320/9 µg





Traitement des exacerbations > 6 ans





Eviction allergénique



- Eviction des acariens:

- Aspiration avec filtre HEPA
- Réduction de l'humidité <45% à 20-22°C
- Sommier à lattes
- Laver draps > 60°C 1/sem, oreiller, duvet couette T°C max 1/mois
- Housse antiacariens pour oreiller et matelas
- Laver peluches > 60°C sécher en machine 1/sem ou passer au congélateur puis brosser 1/mois

- Eviction du chat/chien:

- **baisse taux Feld1 dans la poussière équivalent à celui dans une maison sans chat: 6 mois**
- Laver le chat 1/semaine, retirer moquettes, meubles capitonnés

- Moisissures

- Réduction des déchets organiques, contrôle humidité, Javel



Proposer une immunothérapie spécifique



- A partir du GINA 2017: ITA = **ttt complémentaire dans l'asthme de l'adulte**
- **Asthme non contrôlé = Contre indication**
- ITA: proposé devant rhinite allergique modérée à sévère/ asthme léger à modéré après mesures d'éviction et échec des ttt symptomatiques
- **A partir de 5 ans**
- **Si VEMS > 70%**
- **SÉVÉRITÉ de l'asthme = CORRELÉE à l'allergie**
- **Niveau de preuve peu élevée chez l'enfants:** S.A.GOMEZ- CFA 2015
 - Méta-analyses réalisées avec études anciennes,
 - hétérogènes
 - Extraits de moins bonnes qualité
 - Peu de grandes études pédiatriques

For adult patients with rhinitis who are allergic to house dust mite, consider adding sublingual immunotherapy (SLIT), provided FEV₁ is >70% predicted.



2020/2021



ITA dans l'asthme chez l'enfant



Consensus actuel (peu d'études)

- L'allergie est un **facteur déclenchant de crises d'asthme**
- L'allergie est un **facteur de risque de persistance et de sévérité de l'asthme** (*J. Just JACI 2012 ERJ 2012*)
- La **prise en compte de l'allergie dans le traitement de l'asthme est fondamentale** (*consensus PRACTALL 2008, ICON 2012*)

Mais pas (encore) de place reconnue dans la PEC de l'asthme de l'enfant:
discordance entre faits cliniques et recommandations

Heureusement

- Enquêtes de pratique montrent **que l'ITA est largement utilisée dans l'asthme ou en cas d'asthme**
 - Enquête ADARA (*J Gayraud 2013*) 691 enfants désensibilisés aux acariens, 50% asthmatiques, dont 40% peu/pas contrôlés
 - **Enquête ANTARES** (*A Broué-Chabbert CFA 2015*) ITSL pour RA (acariens) chez 480 enfants: 47% asthme associé, dont 34% mal contrôlé
- Etudes d'efficacité de l'ITSL cp dans l'asthme peu ou non contrôlé (étude MITRA) = prometteuses: 30% d'amélioration du contrôle (*Virchow 2014*)



ITA dans l'asthme chez l'enfant



- **Pas de place actuellement dans l'ASTHME SÉVÈRE ALLERGIQUE DE L'ENFANT**
 - Faible niveau de preuve, liée à l'hétérogénéité des études
- Efficacité probable dans l'asthme allergique aux acariens: baisse des symptômes et traitements de secours
 - Pas assez de données sur EFR et exacerbations
 - **Mais ITA précoce ... → modif histoire naturelle allergique ?**
 - Etudes complémentaires nécessaires +++

Biothérapies dans l'asthme sévère de l'enfant



Biothérapies dans l'asthme sévère de l'enfant et de l'adolescent

25417

Tableau 1. Points clés à prendre en compte pour la prescription de biothérapie chez les enfants.

Molécule	Cible	Âge (AMM)	Indications	Mode d'administration	Dose	Effets cliniques	Effets secondaires
Omalizumab	Anti-IgE	≥ 6 ans	Sensibilisation per annuelle et IgE Taux initial d'IgE entre 30 et 1 500 UI/ml	SC	75-600 mg /2-4 S	↓Exacerbations, ↓symptômes, ↑VEMS, ↑QDV, ↓Dose CSI, ↓hospitalisation, ↓exacerbation saisonnières	≥ 12 ans : arthralgies, fatigue, vertiges ≥ 6 ans : rhinopharyngite, céphalées, douleurs abdominales, épistaxis, anaphylaxie (< 0,2%) Réactions aux sites d'injections
Mepolizumab	Anti IL-5	≥ 6 ans	Eosinophilie > 300 /μL	SC	100 mg/4 S	↓Exacerbations, ↓symptômes, ↑VEMS, ↑QDV, ↓Dose CSI,	Céphalées, fatigue, dorsalgies Pharyngite Réactions d'hypersensibilité
Dupilumab	Anti récepteur IL-4 (Bloque IL-4 et IL-13)	≥ 12 ans	Eosinophilie > 150 /μL et/ou FeNO > 20 ppb	SC	600 mg puis 300 mg/2 S (Cortico-dépendance ou eczéma associé) 400 mg puis 200 mg/2 S (asthme isolé)	↓Exacerbations, ↑VEMS	Réactions aux sites d'injections, douleurs oropharyngé, hyperéosinophilie

S : semaines ; IgE : Immunoglobuline E ; SC : sous-cutanée ; VEMS : Volume expiré en 1 seconde ; QDV : qualité de vie ; CSI : corticoïdes inhalés ; IL : interleukine

Objectif du pneumopédiatre en centre expert avant de débuter une biothérapie:

1. Déterminer si **véritable ASTHME SÉVÈRE**
2. **Phénotyper** le patient
3. Choisir la **BIOTHÉRAPIE +/- en RCP**
4. **Initiatier à l'hôpital puis poursuite injection à domicile**
5. Evaluer l'**efficacité** et la tolérance
6. **Suivi rapproché**: clinique + EFR
7. Ne pas arrêter les CSI au long cours
8. Contrôler les **comorbidités** allergiques et non allergiques
9. Décider de l'arrêt en fonction du phénotype et du contrôle



Avant la mise sous biothérapie

Tableau 4. Explorations avant la mise en route d'une biothérapie.

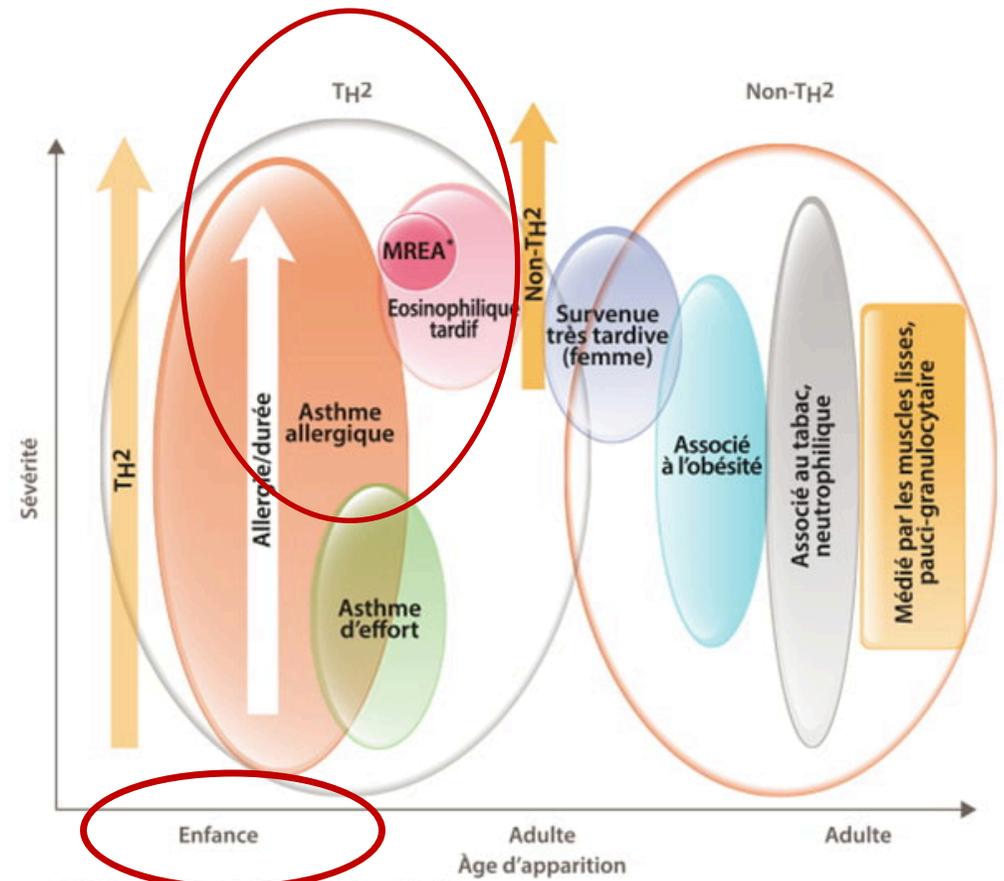
Questions	Éléments à analyser
1. Évaluer la sévérité	Symptômes des derniers mois (crises et contrôle) Nombre de cures de corticoïdes systémiques, traitement EFR : Obstruction bronchique, scanner thoracique Retentissement : activité, sommeil, qualité de vie, absentéisme scolaire, croissance et puberté.
2. Vérifier technique et observance	Technique d'inhalation Observance, adhésion
3. Rechercher et prévenir les facteurs déclenchants	Allergènes (acariens, pollens, animaux) Environnement quotidien : humidité, moisissures Tabac et polluants Stress, anxiété, dépression
4. Rechercher et traiter les comorbidités	Allergiques : allergie alimentaire IgE médiée, rhino-conjonctivite allergique Non allergiques : obésité, rhino-sinusite, reflux gastro-œsophagien, syndrome d'hyperventilation, dyskinésie des cordes vocales, SAOS
5. Établir le profil du patient	Allergique Eosinophilique (éosinophilie sanguine, FeNO, analyse lavage broncho-alvéolaire) Obstructif Présence de comorbidités et de facteurs modifiables

Biothérapies:

BIOThÉRAPIES =
THERAPIES GENIQUES
CELLULES SOUCHES
PHARMACOTHERAPIES
INNOVANTES
BIOMATERIAUX
IMMUNOTHERAPIE

Phénotype allergique: caractérisé par un taux élevé de cytokines et de médiateurs TH2 = le mieux défini chez l'enfant ou l'adolescent

Comment choisir?
→ Basée sur le **phénotype** d'asthme du patient

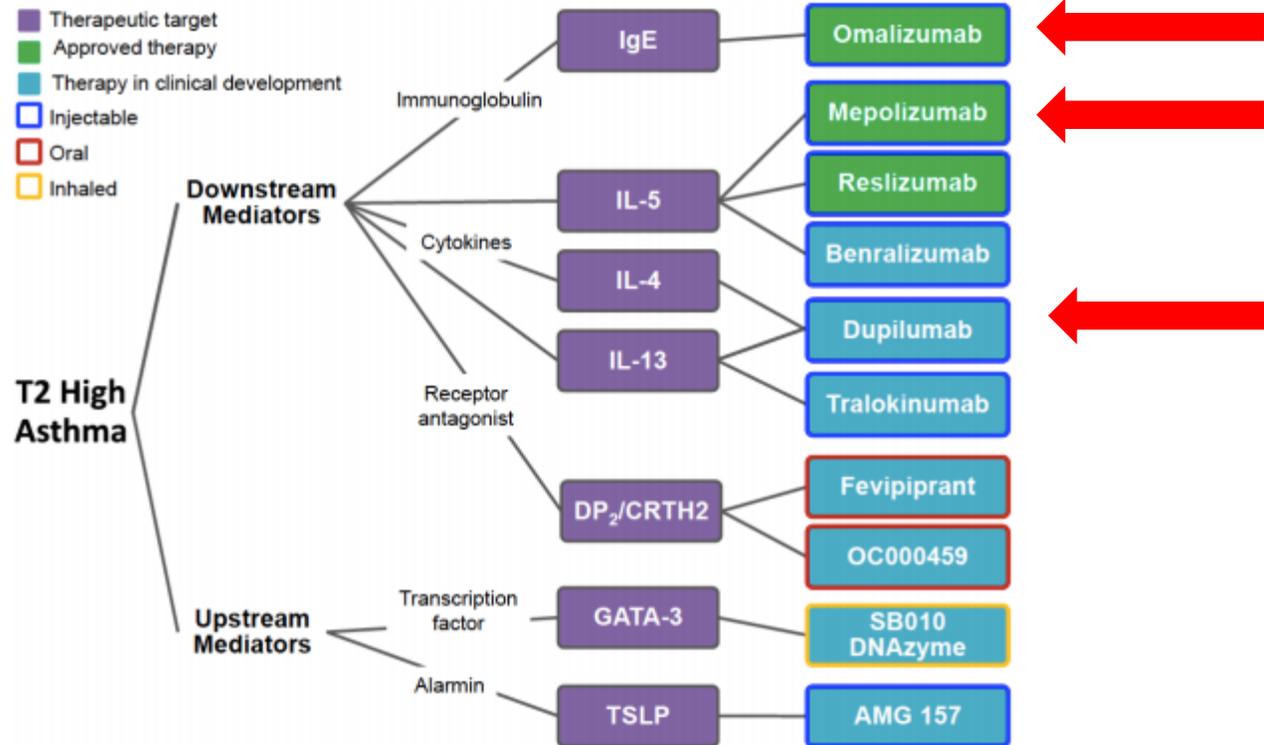


Classement théorique des phénotypes d'asthme selon la réponse TH2 d'après Wenzel SE

Wenzel, Nat Med 2012

Peu de données en pédiatrie en dehors de l'Omalizumab mais plusieurs thérapies disponibles prometteuses, en fonction du phénotype de l'asthme sévère

Les cibles potentielles des biothérapies



Depuis fin 2020 chez l'enfant

Biothérapie en pédiatrie

- En dehors de l'Omalizumab: **preuves d'efficacité et de sécurité des biothérapies restent pauvres**
- Peu d'essais ont recrutés des patients <18 ans
 - → défaut de données pédiatriques sur efficacité et sécurité à long terme
- **Autorisations de prescrire délivrées sur très peu de preuves**
- Mais choix + large → **adaptation + précise du ttt après phénotypage précis réalisés en amont dans un centre de pneumopédiatrie spécialisé.**
- Nécessaire:
 - recommandations officielle pour le choix, l'initiation et le suivi de ces thérapeutiques chez l'enfant, actuellement idéalement discutées en RCP

Décision thérapeutique nécessite l'expertise d'un centre expert
→ confirmant l'indication, et idéalement discussion en RCP
→ sans retarder le ttt, car retentissement sur la qualité de vie de l'enfant.

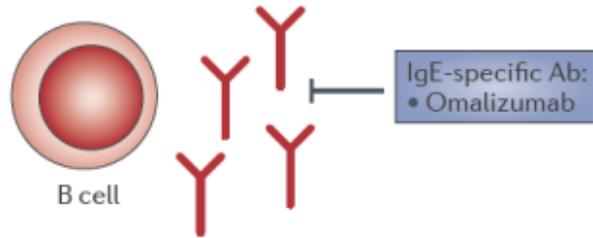
Prescription hospitalière dans tous les cas



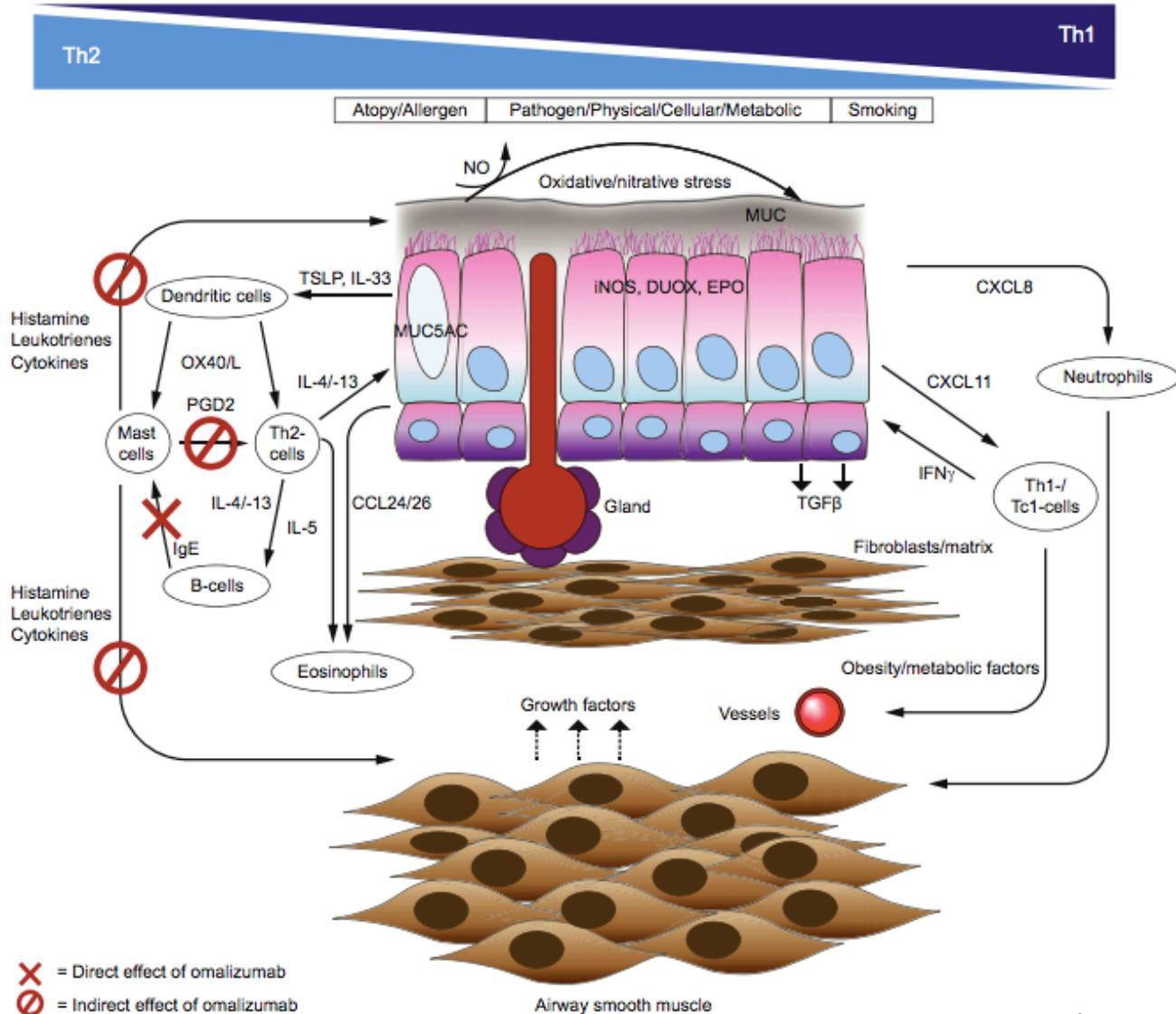
Anti IgE: Omalizumab: 1^{ère}
biothérapie dans l'asthme sévère
de l'enfant

>15 ans de recul...

Omalizumab: action



Anticorps monoclonal humanisé anti IgE:
diminution des IgE libres circulant en se liant à la région constante des IgE:
impossibilité d'interagir avec les R IgE des mastocytes, des basophiles et d'autres cellules immunes



Omalizumab

AMM en octobre
2005

• Présentation et administration:

- Injection sous-cutanée toutes les **2 à 4 semaines**
- Seringues 75 à 150 mg. Doses **75 à 600 mg**
- **En fonction du taux d'IgE totales initiales et du poids**

• Indications:

- Dès **6 ans**
- Traitement additionnel :
 - **asthme allergique persistant sévère** (1 SPT ou RAST+ pneumallergène perannuel)
 - qui malgré CSI forte dose +LABA
 - ont symptômes diurnes ou réveils nocturnes fréquents et des exacerbations sévères, multiples et documentées
 - **Taux IgE : 30-1500 kUI/L**

• Bonne tolérance:

- Risque anaphylaxie faible: 0,09%
- Données rassurantes en terme risque apparition de pathologies malignes

• Prix: 335,58€ la seringue de 150 mg

Xolair doses (milligrams per dose) administered by subcutaneous injection

Baseline IgE (IU/mL)	Body Weight (kg)										
	20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150	>150-200
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300	225
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	225	300	375
>200-300	150	150	225	300	300	225	225	225	300	375	525
>300-400	225	225	300	225	225	225	300	300	450	525	
>400-500	225	300	225	225	300	300	375	375	525	600	
>500-600	300	300	225	300	300	375	450	450	600		
>600-700	300	225	225	300	375	450	450	525			
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600			
>800-900	225	225	300	375	450	525	600				
>900-1000	225	300	375	450	525	600					
>1000-1100	225	300	375	450	600						
>1100-1200	300	300	450	525	600						
>1200-1300	300	375	450	525							
>1300-1500	300	375	525	600							

DO NOT ADMINISTER - data is unavailable for dose recommendation

ADMINISTRATION EVERY 4 WEEKS

ADMINISTRATION EVERY 2 WEEKS

Omalizumab

- Lieu de réalisation des injections (H ou domicile)
 - À évaluer par le médecin prescripteur
- En pratique:
 - **Débuté à l'hôpital**: surveillance de 4 à 6 heures pour les 3 premières injections.
 - Puis administré par une **infirmière au domicile du patient**.
 - Pour permettre une injection – douloureuse: **pompe sous-cutanée** en perfusion sur 15 minutes

Omalizumab: amélioration de la fonction respiratoire

- Analyse **post hoc**
- **8 essais randomisés**: 008, 009, 011, SOLAR, INNOVATE, ALTO, ETOPA, et EXTRA:
- **340 adolescents**: asthme modéré à sévère
- Tous: **amélioration significative de la fonction respiratoire**
- **→ ne pas retarder la mise en place du ttt... éviter le déclin de la fonction respiratoire**

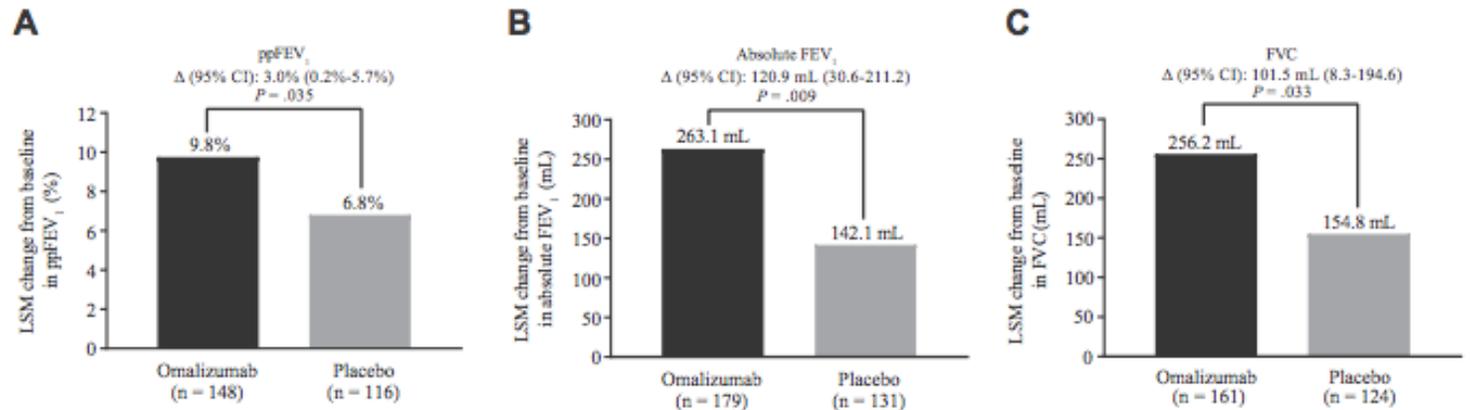


Figure 1. Change from baseline in (A) percent predicted (pp) forced expiratory volume in 1 second (FEV₁), (B) absolute FEV₁, and (C) forced vital capacity (FVC) based on least squares means (LSM).

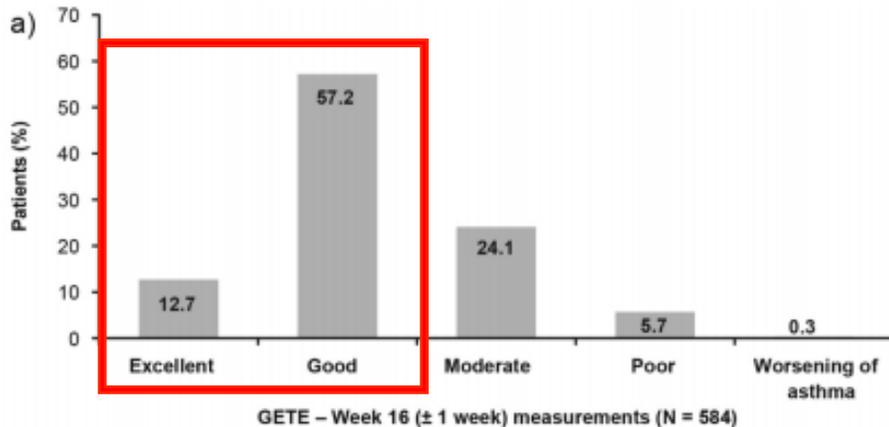
Amélioration VEMS et
CPT

Omalizumab: qui sont les bon répondeurs

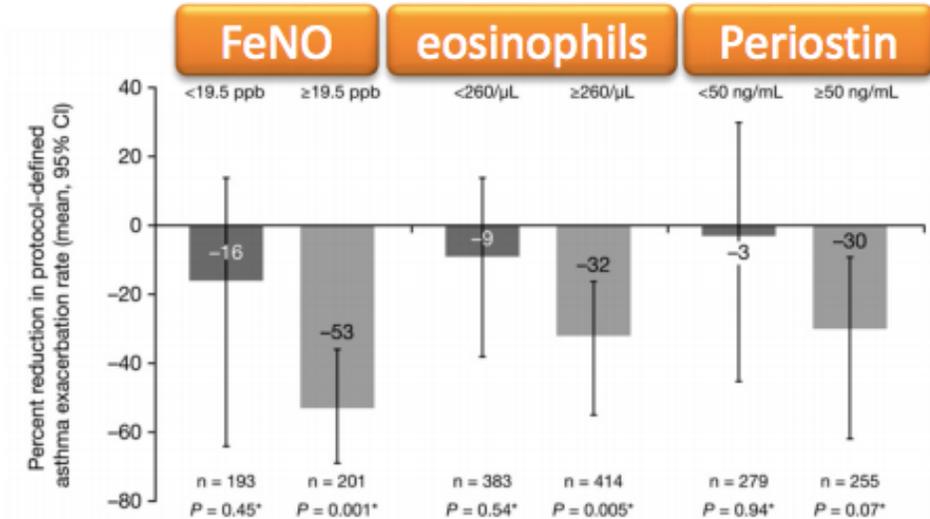
70% bons répondeurs

Table 1 Baseline demographics and clinical characteristics (safety population).

Variable	Value (N = 925)
Age group, n (%)	
<12 yrs	2 (0.2)
12–17 yrs	51 (5.5)
18–64 yrs	796 (86.1)
≥65 yrs	76 (8.2)



Bonne réponse associée à:



	Exacerbation rates					
	Low FeNO at baseline	High FeNO at baseline	Low eosinophils at baseline	High eosinophils at baseline	Low periostin at baseline	High periostin at baseline
Omalizumab	0.60	0.50	0.65	0.70	0.73	0.66
Placebo	0.71	1.07	0.72	1.03	0.72	0.93

Responders = 69.9%

Non-responders = 30.1%

Omalizumab: et quand on arrête...?

- Etude **XPORT** randomisée multicentrique
- Objectif principal :
 - Evaluer la **persistance de la réponse à l'omalizumab** chez des patients atteints d'asthme allergique persistant modéré à sévère et ayant arrêté leur traitement par Xolair après au moins 5 ans de traitement .
- CJP : **% patients sans exacerbation pendant 1 an** (exacerbation traitée par CS >3 j)
- **→ Poursuite Xolair : maintien du bénéfice du contrôle de l'asthme et de la baisse des exacerbations**

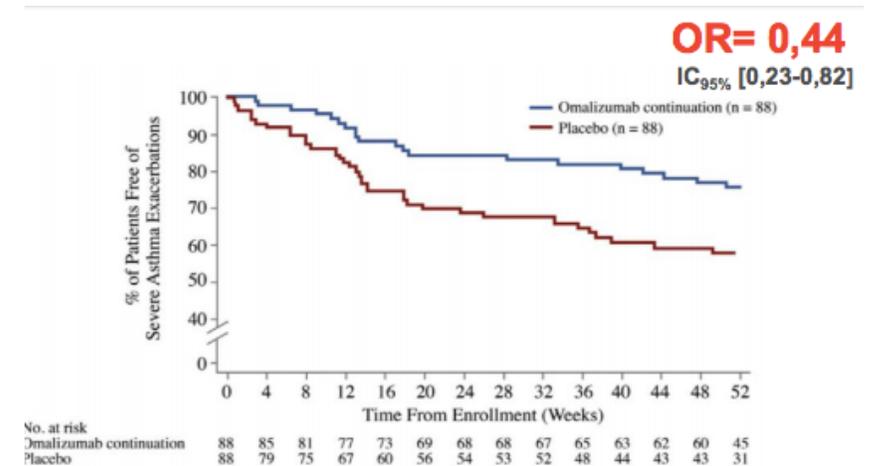


FIG 2. Time to first protocol-defined asthma exacerbation.

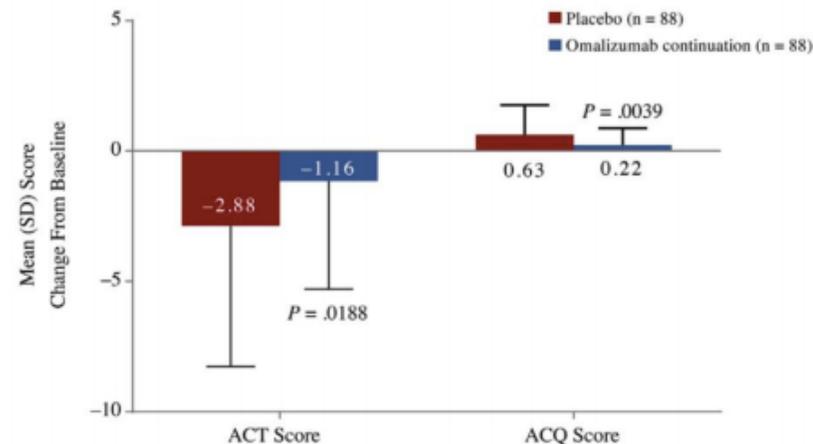


FIG 3. Mean (SD) change in ACT and ACQ scores from baseline to week 52.

Omalizumab: et quand on arrête...?

- **Autre Étude française: en vie réelle de 100 enfants**
 - Possibilité d'interrompre le traitement par Omalizumab chez 27 patients,
 - après 25 à 86 mois de traitement
 - sans rechute.
 - 8 enfants : échec mais récupération du bénéfice après reprise.
 - **+ de comorbidités allergiques, allergie alimentaire et DA notamment, et durée de traitement plus courte.**

Ttt >3 ans et pas de comorbidités allergiques: possible

arrêt du ttt si

- ❖ maintient prolongé du contrôle
 - ❖ pas d'exacerbation
- ❖ fonction respiratoire préservée
 - ❖ SI bonne observance des CSI
- ❖ A reprendre en cas de récurrence des manifestations

Omalizumab: Essais cliniques en vie réelle



Tableau 3. Omalizumab : essais cliniques et études en vie réelle incluant des enfants.				
Auteur, année, Protocole	Nombre de patients, Age, taux IgE totales	Sévérité de l'asthme	Traitement : Dose, fréquence	Critères de jugement (Différence significative)
Busse, 2011* [15]	419 patients, 6-20 ans, IgE : 30-1 300 kU/l	Asthme allergique modéré à sévère : 73 %	0,016 mg/kg/ IgE/2- 4 S	Omalizumab vs placebo : - Nombre de jours avec symptômes d'asthme : -25,5 % - % de patients présentant au moins une exacerbation : -38 %.
Brodie, 2012 [§] [16]	34 enfants, 5-16 ans, 15 enfants < 12 ans, IgE : 30-1300 kU/l, médiane IgE : 411 kU/l	Asthme sévère corticothérapie systémique	75 à 375 mg/2-4 S	- Dose quotidienne médiane de prednisolone réduite de 20 mg à 5 mg (7 enfants arrêt prednisolone). - Qualité de vie : amélioration du score Mini-AQLQ : de 3,5 à 5,9.
Deschildre, 2013 [§] [6]	104 enfants, 6-18 ans, 47 enfants < 12y, médiane IgE : 1 125 kU/l	Asthme sévère résistant	75 à 375/2-4 S	- Amélioration du contrôle : de 0 % bon contrôle à l'initiation à 67 % à la semaine 52. - Taux d'exacerbation : -72 %. - VEMS : + 5 % - Dose journalière CSI : -30 %.
Teach 2015* PROSE study (3-bras) [22]	478 enfants, 6-17 ans	Asthme allergique, sévérité variable, 184 enfants (35 %) traitement niveau 5 GINA	75 à 375 mg/2 -4 S	Probabilité de présenter au moins une exacerbation plus faible dans le groupe Omalizumab vs. placebo (11 % vs 21 % ; OR : 0,48 ; IC 95 %, 0,25 à 0,92). Bénéfice en lien avec l'amélioration des défenses antivirales
Deschildre, 2015 [§] [14]	78 enfants traités pendant 2 ans	<i>Idem</i>	<i>Idem</i>	- Amélioration du contrôle : bon contrôle : 80 % à la semaine 104 - Taux d'exacerbation : -83 %. - pas de gain significatif sur le VEMS ou la dose de CSI.
Pitrez, 2017 [§] [17]	14 enfants (âge moyen : 9,2 ans ±1)	Asthme sévère résistant (incluant corticothérapie systémique)		- Taux d'hospitalisation réduit de 70 %. - Arrêt de la corticothérapie systémique : 8 enfants/9

S : semaines ; CSI corticoïdes inhalés ; GETE : global evaluation of treatment effectiveness ; AQLQ : Asthma Quality of Life Questionnaire ; FeNO : Fraction exhalé NO ; VEMS : volume expiré maximal en 1 seconde. *Essais cliniques ; §Essais en vie réelle

- ➔ Réduction des exacerbations sévères
- ➔ Amélioration du contrôle
- ➔ Diminution des CSI
- ➔ Stabilisation/ amélioration de la fonction respiratoire
- ➔ Réponse au traitement dans les 4 à 6 premiers mois (indépendamment du taux d'éosinophiles, souvent élevé)
- ➔ Meilleur bénéfice
 - ➔ si IgE totales > valeur maximale des tables de doses (posologie la + forte)
 - ➔ **DA ou AA associée** Sese, Clin Exp Allergy 2019
- ➔ Bonne tolérance
- ➔ Durée? Dépend du phénotype

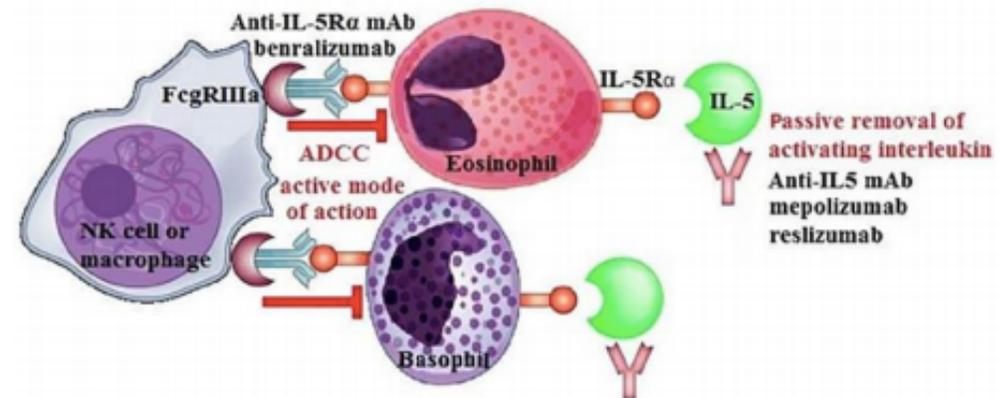
Anti interleukines

Anti IL-5

IL-5 → croissance, activation
et maturation des
éosinophiles

• → Développement de trois molécules:

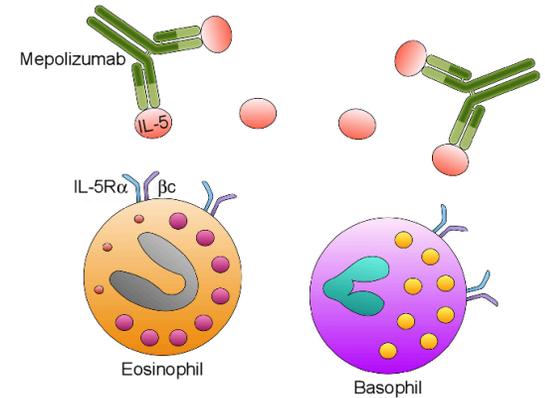
- Deux Ac anti-IL-5:
 - **Mepolizumab**: AMM pédiatrique
 - **Reslizumab**: AMM adulte
- Un Ac anti-IL5-R α :
 - **Benralizumab**: AMM adulte



Mépolizumab



- Dans sous type d'asthme **avec éosinophilie** (sputum ou FeNo) persistante corticorésistante, exacerbateurs:
 - ↓ **nb exacerbations sévères** et ↑AQLQ (n=61 adultes 12 mois)
 - ↓ **nb exacerbations et dose CS oraux** (n=20 adultes avec CS oraux 5 mois)
- Etude **DREAM** (n=621 >12 ans+ adultes, 13 mois):
Phase IIb ↓ nb exacerbations

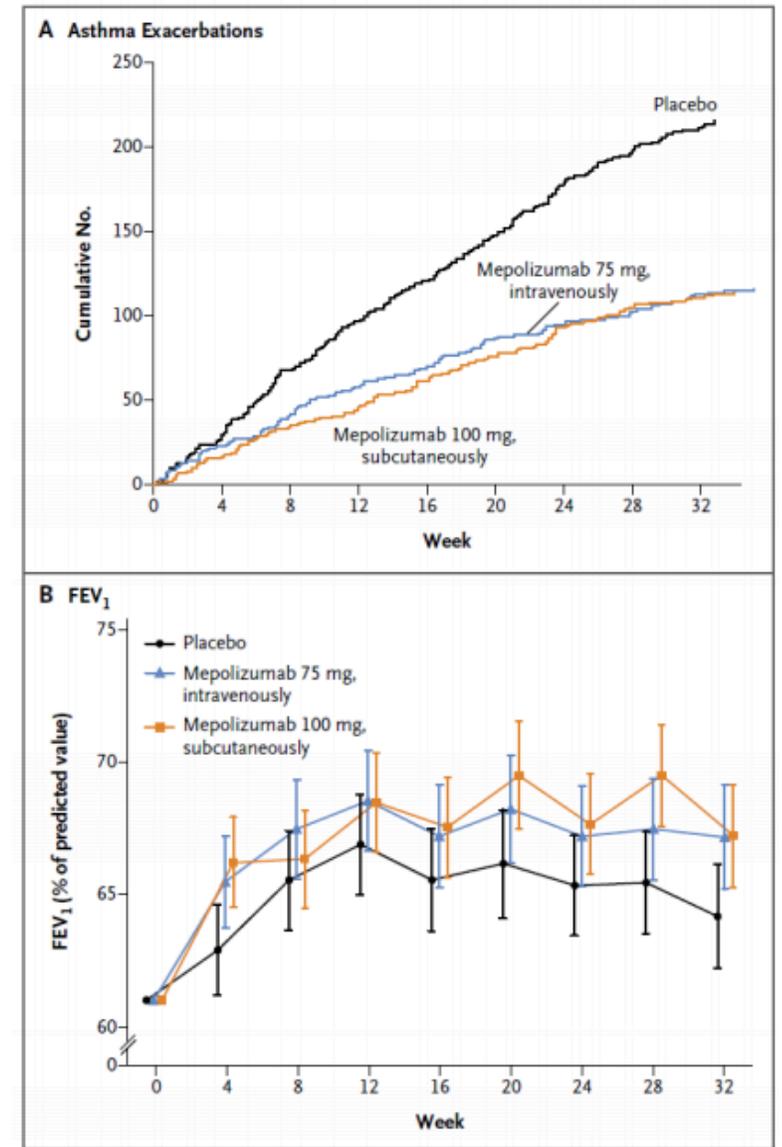


- **Anticorps monoclonal humanisé anti iL-5**
- **Bloque l'action de l'IL5 qui ne peut plus se lier à son récepteur**

Mépolizumab



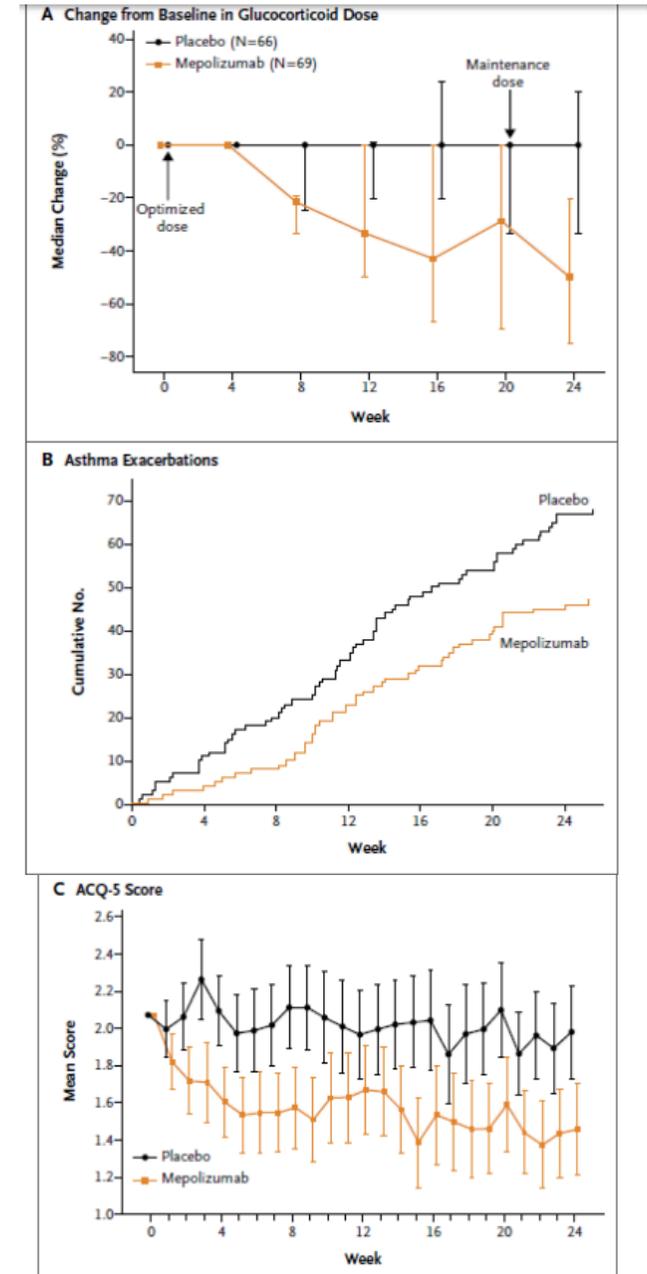
- Etude « **MENSA** »:
- Méthodologie:
 - Phase III
 - n=576 adultes+ado > 12 ans
 - Asthme sévère éosinophilique non contrôlé exacerbateur
 - dose FP > 880 µg/jour
 - au moins 2 exacerbations dans l'année précédente
 - éosinophiles sanguin > 150/mm³
 - IV ou SC en plus ttt habituel
- Résultats:
 - ↓nb exacerbations de 53%
 - ↓passage hospitalier de 61%
 - ↑VEMS de 100 mL
 - Amélioration des scores contrôle asthme (ACQ-5, SGRQ)



Mépolizumab



- Etude « **SIRIUS** »:
- Méthodologie: Phase III
 - n= 135 adultes+ado > 12 ans
 - Asthme sévère éosinophilique sous corticothérapie orale
 - dose CSI maximale + LABA, LTRA ou theophylline
 - Sous corticoïdes oraux (CSO: 5-35 mg/j eq prednisone)
 - éosinophiles sanguin > 150/mm³
 - Phase optimisation doses CSO
 - SC en plus trt habituel
- Résultats:
 - ↓dose CSO de 50%
 - ↓exacerbations de 32%
 - Amélioration scores contrôle asthme (ACQ-5)



Mépolizumab



- Analyse **post-hoc de 34 adolescents >12 ans** inclus dans les essais cliniques de phase II/III MENSA, SIRIUS, DREAM et MUSCA
- → **réduction non significative de 40 % (RR = 0,6 ; IC95 % : 0,17 ; 2,10) du taux d'exacerbations modérées à graves / an**

Yancey, AACI 2019

- → nombre d'adolescent étant faible dans les études: intérêt d'évaluer **l'efficacité en vie réelle** et de surveiller les effets indésirables dans cette population, notamment le risque infectieux en raison de la baisse prolongée en éosinophiles.

Mépolizumab: AMM

AMM initiale le 02/12/2015
(procédure centralisée)

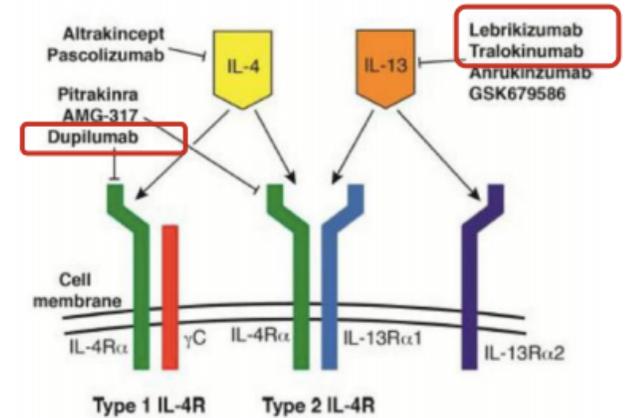
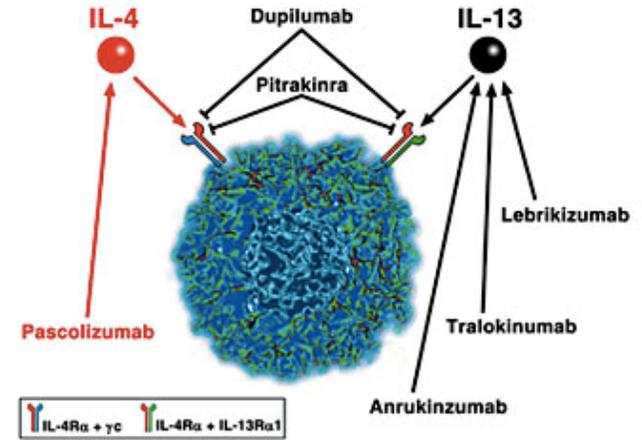
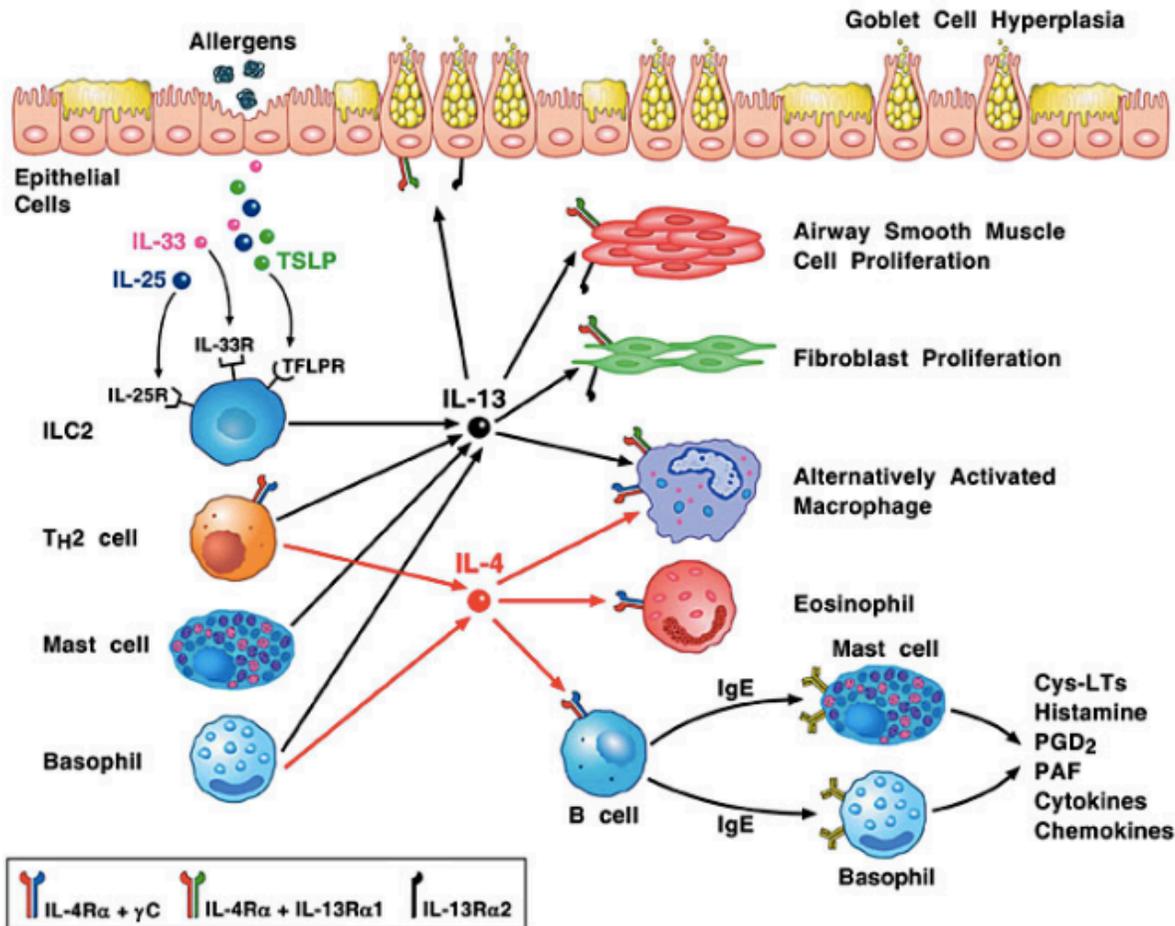


Extension d'indication
pédiatrique le 27/08/2018

- **Indication:** Traitement additionnel dans **asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adolescents et les enfants > 6 ans**, répondant aux critères suivants :
 - **Eosinophiles sanguins $\geq 300/mm^3$** dans les douze derniers mois ;
 - **ET**
 - **au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral dans les 12 derniers mois** malgré un traitement de fond avec CSI à dose élevée et un LABA (stade 4/5 GINA) ;
 - OU un traitement par corticothérapie orale sur une période prolongée.
- **Posologie:**
 - **6-11ans: 1 injection SC 40 mg toutes les 4 semaines**
 - **>12 ans: 1 injection SC 100 mg toutes les 4 semaines**
- **Bonne tolérance**
- **Prix 1 flacon:** 1 027,37 €

Texte précédent Version du 19 juillet 2019	Texte actuel Version du 21 février 2020
« Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie. »	« Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie et en pédiatrie. »

Anti IL-4/IL-13 R



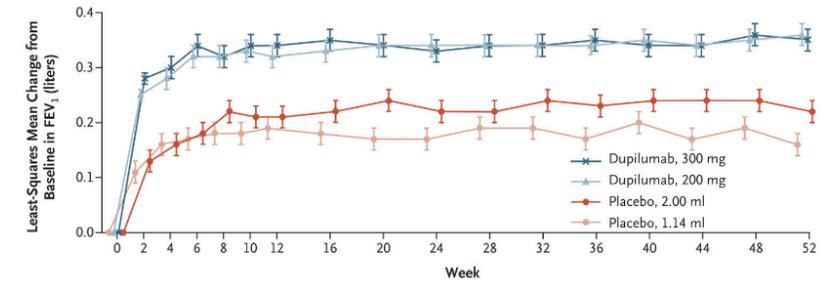
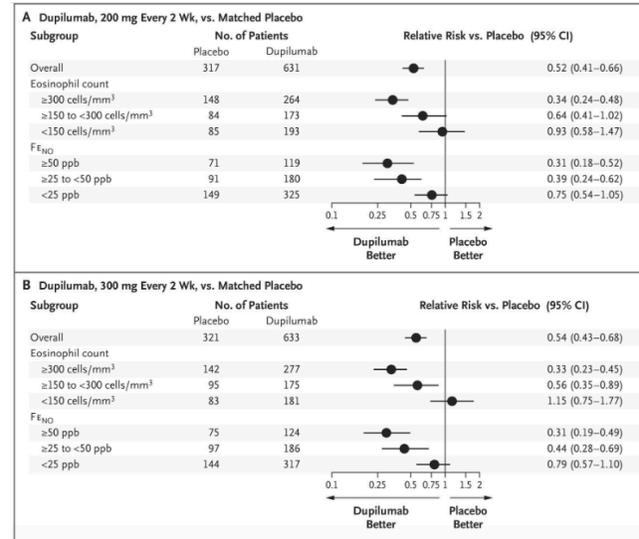
Anticorps monoclonal humanisé contre le récepteur de l'IL-4: bloque le R de l'IL4/IL13 → blocage signal

Dupilumab: Anti IL-4/IL-13 R



- 2 études phases III: **QUEST/VENTURE**:
- **QUEST**:
 - 1902 patients >12 ans (107 ado), asthme sévère non contrôlé
 - Ttt additionnel
 - A 52 sem: **diminution des exacerbations** de 67% si PNE >300 et 65% si FeNO > 25 ppb
 - A 12 sem: **amélio du VEMS** de 33% si PNE >300 et 30% si FeNO >25

- **VENTURE**: dim de CO à 24 sem
- Bonne tolérance: très rares réactions anaphylactiques



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Dupilumab, 300 mg	633	625	614	612	609	598	610	611	593	596	586	579	584	584	570	562	488
Dupilumab, 200 mg	631	610	613	615	604	607	611	605	601	599	589	585	590	577	581	570	477
Placebo, 2.00 ml	321	313	311	313	311	309	313	310	304	296	304	301	301	297	292	290	250
Placebo, 1.14 ml	317	315	307	301	305	301	307	300	303	300	290	286	289	287	288	281	240

→ **amélioration fonction respiratoire** et la qualité de vie
 → **réduit les exacerbations sévères** et consommation de CO.

+ efficace si PNE>300 et FeNO >50ppb: plutôt profil allergique

Dupilumab: Anti IL-4/IL-13 R



AMM le 11/12/2019

- **Indication: Traitement additionnel dans asthme sévère associé à une inflammation de type 2** (caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés (>150) et/ou une fraction du monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée >20ppb)
- **Adultes et les adolescents >12 ans** insuffisamment contrôlés par CSI à dose élevées associés à un autre traitement de fond
- **Posologie:**
 - Dose initiale de 400 mg (soit 2 injections de 200 mg), puis dose de 200 mg administrée toutes les 2 semaines en SC

- Si DA associée:

Poids corporel du patient	Dose initiale	Doses suivantes (toutes les deux semaines)
Moins de 60 kg	400 mg (deux injections de 200 mg)	200 mg
60 kg et plus	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg

- **Bonne tolérance**
- **Prix:** 1371,87 euros (2 seringues préremplies à 300mg)

Seringue ou
stylo pré
rempli

Comment choisir la biothérapie dans l'asthme sévère chez l'enfant

- Prendre en considération les **facteurs qui prédisent une bonne réponse aux thérapies anti IgE** par rapport aux thérapies anti-IL5 et anti récepteur de l'IL4.
- Privilégier **Omalizumab** en cas:
 - **Asthme sévère allergique avec un taux élevé d'IgE**
 - **Taux élevé d'éosinophiles sanguins**: + susceptibles de répondre à cette thérapie que celles ayant un taux plus faible d'éosinophiles sanguins.
 - **Taux élevé de FeNO** (biomarqueur de l'inflammation des voies respiratoires), des symptômes allergiques et l'apparition d'asthme dans l'enfance sont tous des facteurs associés à une meilleure réponse à l'omalizumab.
- En ce qui concerne les **thérapies anti-IL5**
 - Bénéfices observés chez les patients ayant un **taux d'éosinophiles sanguin élevé**
 - **Exacerbations + fréquentes**, asthme à l'âge adulte et une polypose nasale: bénéfices plus nets de ce traitement selon les recommandations du GINA.

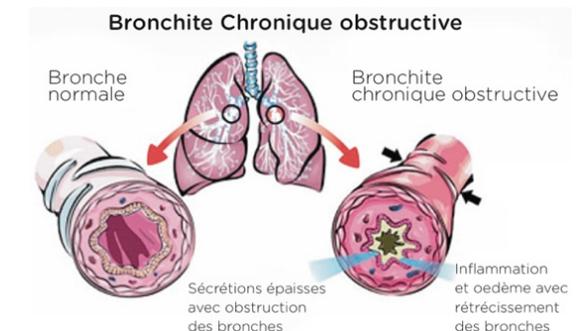
Evaluation de la biothérapie

- Réévaluation à 4-6 mois
 - Clinique
 - EFR
- Bénéfices observés souvent précocement
- **Si pas d'amélioration à 12 mois:**
 - **Interrompre la biothérapie**
 - **Discussion en RCP d'une autre biothérapie**
- Durée?

Conclusion



- L'asthme est une **maladie inflammatoire chronique des voies aériennes inférieures**
- Se manifestant par des épisodes récidivants de dyspnée, toux, wheezing/sibilants, oppression thoracique
- **D'intensité et de fréquence variable**
- **Réversible spontanément ou sous B2CA**
- Des phénotypes différents selon l'âge avec un profil évolutif différent
- Eliminer les **FAUX ASTHMES**
- **CSI à faible dose: suffisant pour la plupart des enfants asthmatiques**
- **Traitement adapté aux phénotypes en cas d'asthme sévère:**
 - Immunothérapie allergénique
 - **BIOTHÉRAPIES** dans l'asthme sévère
- L'objectif du traitement: **contrôle total de l'asthme, limiter les exacerbations notamment sévères**
 - Traitement de fond par **CSI doit-être précoce, pour limiter l'altération de la fonction respiratoire**
- **Dans l'avenir:**
 - Classification en cluster phénotypique
 - Détermination de biomarqueur de sévérité
 - Traitement personnalisé
 - Désensibilisation précoce pour modifier le profil évolutif?



Conclusions

- **Asthme sévère = - fréquent que asthme difficile à traiter**
 - **Observance / techniques / comorbidités / DD**
- En dehors de l'Omalizumab, les données restent limitées sur l'utilisation des biothérapies chez l'enfant.
- Nouvelles molécules: **très prometteuses dans la prise en charge personnalisée de l'asthme sévère de l'enfant.**
- Etudes observationnelles et expérimentales chez les plus jeunes = indispensables pour
 - Evaluer l'impact à long terme sur l'histoire naturelle
 - Et tolérance

Omalizumab:

- >6 ans
- Asthme sévère allergique, (1 allergène per annuel),
- résistant à un traitement de fond par CO ou forte dose de CSI + BDLA,
 - VEMS < 80 %
- symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents
- exacerbations sévères multiples et documentées

Mépolizumab

- >6 ans
- Asthme sévère réfractaire, éosinophilique :
 - PNE > 300/ mm³) ET
 - au moins 2 épisodes exacerbations (CO 3 jours) dans les 12 derniers mois malgré CSI forte dose + BDLA, ou
 - CO prolongée

Dupilumab

- >12 ans
- Asthme sévère + inflammation type 2
- PNE > 150/μL et/ou FeNO >20 ppb
- asthme non contrôlé par CSI forte dose + autre ttt de fond