

Peut-on prévenir l'asthme de l'enfant ?

How to predict asthma in children?

L. Weiss*, A. Herzog*, J. Bletterer**

La prévalence des maladies allergiques et de l'asthme est en constante augmentation et représente un problème majeur de santé publique dans les pays industrialisés. L'asthme constitue la première maladie chronique de l'enfant, et sa prévalence est estimée autour de 10 %. La prévalence des épisodes sifflants chez l'enfant âgé de moins de 3 ans est plus fréquente et peut atteindre 35 %. La récurrence des épisodes sifflants chez le nourrisson non atopique est le plus souvent transitoire. En revanche, les nourrissons qui développent des sensibilisations précoces ou d'autres manifestations d'atopie sont plus à risque d'asthme persistant dans l'enfance. L'intérêt de prédire un asthme chez l'enfant est de permettre une prise en charge rapide. L'efficacité des traitements de fond à visée antiasthmatique chez l'enfant a été démontrée dans de nombreuses études. Prédire l'apparition de l'asthme chez l'enfant, notamment chez l'enfant à risque atopique, est en revanche plus difficile.

Rôle du tabagisme dans l'apparition de l'asthme de l'enfant

L'impact du tabac a été étudié pendant de nombreuses années, et son rôle délétère dans l'asthme est clairement démontré. Le tabagisme est associé à l'apparition de l'asthme chez les enfants dont les mères ont fumé pendant la grossesse, et l'exposition au tabagisme passif est associée à la persistance de symptômes d'asthme chez les enfants. L'impact du tabagisme passif semble plus marqué durant la première année de vie. Les périodes anténatales et postnatales sont sans doute des périodes à haut risque (1). Il a été clairement démontré que le tabac altère le développement des voies aériennes et favorise certainement la sensibilisation aux allergènes. Dans une méta-analyse sur l'effet du tabac dans l'asthme de l'enfant, l'augmentation de l'incidence de l'asthme chez les enfants exposés au tabagisme in utero et au tabagisme passif après la naissance

était de l'ordre de 20 % (2). Le tabagisme passif est également impliqué, comme d'autres polluants, dans l'augmentation du risque d'exacerbation.

Impact de la pollution atmosphérique dans l'apparition de l'asthme de l'enfant

Alors que la relation entre le tabac et le développement de l'asthme de l'enfant est bien établie, le lien entre les autres polluants et la genèse de l'asthme reste à préciser. L'étude de la cohorte néerlandaise PIAMA (*Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy*) a observé que les concentrations moyennes annuelles de particules fines et de dioxyde d'azote (NO₂), 2 marqueurs de la proximité du trafic automobile, étaient significativement associées à l'apparition d'un asthme chez l'enfant pendant les 8 années du suivi (3). D'autres études de cohorte ont également établi un lien entre l'exposition aux polluants et la genèse de l'asthme chez l'enfant, particulièrement dans les 3 premières années de vie.

Impact de la voie d'accouchement sur le risque d'apparition d'un asthme

La question d'une influence de la voie d'accouchement à la naissance sur le risque ultérieur d'apparition d'un asthme peut se poser. La méta-analyse de S. Thavagnanam et al. met en évidence une augmentation du risque d'asthme chez les enfants nés par césarienne, sans modification du risque d'apparition de l'eczéma ou des allergies alimentaires (4). Ce risque d'apparition de l'asthme dans les différentes études reste cependant faible, n'expliquant probablement pas l'augmentation de la prévalence de l'asthme et des maladies allergiques.

* Service de pédiatrie, hôpital de Haute-pierre, hôpitaux universitaires de Strasbourg.

** Service de pédiatrie, centre hospitalier de Haguenau.

Points forts⁺

- » Le tabagisme est associé à l'apparition de l'asthme chez les enfants dont les mères ont fumé pendant la grossesse et à la persistance de symptômes d'asthme chez les enfants exposés au tabagisme passif.
- » L'efficacité des stratégies préventives fondées sur la réduction allergénique à domicile n'a pas été clairement démontrée.
- » Chez la majorité des enfants présentant un asthme du nourrisson sans contexte d'atopie personnelle ou familiale, les symptômes respiratoires disparaissent progressivement, avec une préservation de la fonction respiratoire.
- » L'incidence de l'asthme est plus élevée chez les enfants ayant des antécédents familiaux d'atopie et les enfants dont l'asthme a débuté précocement.

Impact du régime alimentaire du nourrisson dans la prévention de l'asthme

Allaitement maternel et hydrolysats de protéines du lait de vache

Malgré des résultats d'études parfois discordants, l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) recommande actuellement l'allaitement maternel exclusif pendant les 4 à 6 premiers mois de vie en prévention de l'allergie aux protéines du lait de vache. En cas d'allaitement maternel insuffisant pendant les 4 premiers mois, il est recommandé, chez les nourrissons à haut risque atopique, de recourir à un hydrolysat poussé de protéines du lait de vache. Une étude canadienne a suggéré que l'allaitement maternel durant au moins 4 mois réduisait les risques d'apparition d'un asthme, mais ce résultat a été largement controversé dans d'autres études. L'allaitement maternel et la prise de certains hydrolysats poussés de protéines du lait de vache sont associés à la réduction de l'incidence de la dermatite atopique, mais pas de l'asthme ni de la rhinite allergique. Il n'y a donc pas suffisamment d'arguments en faveur d'un régime alimentaire spécifique pour ces enfants dans le cadre de la prévention de l'asthme.

Supplémentation en probiotiques

Différentes études concernant la prévention des maladies allergiques par la prise de probiotiques ont été réalisées essentiellement dans des populations à risque. Les résultats de ces études sont discordants, et il n'a pas été montré de bénéfices en termes de prévention de l'asthme. Tout au plus, certaines études ont mis en évidence une diminution de la fréquence de l'eczéma atopique chez ces enfants à risque.

Supplémentation en vitamine D

La vitamine D, connue pour ses propriétés immunomodulatrices, a été étudiée dans l'asthme et les

maladies allergiques. Il a été montré que des taux faibles de vitamine D durant la grossesse étaient associés à une plus grande fréquence d'eczéma atopique et d'asthme chez le nourrisson. Les études visant à explorer l'effet préventif d'une supplémentation en vitamine D durant la grossesse ont en revanche été décevantes, et aucune recommandation spécifique n'est, à l'heure actuelle, validée.

Impact de l'exposition aux pneumallergènes de l'environnement intérieur sur l'asthme

L'analyse des résultats de plusieurs cohortes de nouveau-nés met en évidence un lien entre l'exposition aux pneumallergènes, notamment des acariens de la poussière de maison, et la sensibilisation allergénique. Le lien entre cette exposition et l'apparition de l'asthme chez l'enfant reste cependant à démontrer. Certaines études proposant des mesures d'éviction des acariens au domicile de l'enfant avant la naissance puis jusqu'à l'âge de 2 à 5 ans n'ont pas permis de mettre en évidence une diminution de la sensibilisation aux acariens ni aux autres pneumallergènes. Une étude a même rapporté une augmentation de la sensibilisation allergénique associée à la diminution de l'exposition aux acariens, les auteurs émettant l'hypothèse d'un lien avec la baisse de l'exposition aux endotoxines (5). Deux autres études réalisées chez des nouveau-nés sont associées aux mesures d'éviction des acariens à domicile et à des mesures diététiques en privilégiant l'allaitement maternel ou la prise d'un hydrolysat poussé de protéines du lait de vache, et en retardant la diversification alimentaire. Une des études, réalisée sur l'île de Wight, comportant un faible effectif suivi pendant 18 ans, a observé une diminution significative de la sensibilisation à l'âge de 8 ans mais pas à 18 ans, et l'absence de diminution de la prévalence de l'asthme (6). Sur un effectif plus important, l'étude de la cohorte canadienne ne mettait en évidence aucune différence en termes de sensibilisation ni de prévalence de l'asthme (7). En 2004, W.J. Morgan et al. ont publié une étude

Mots-clés

Asthme de l'enfant
Prévention
Atopie
Tabac
Environnement

Highlights

- » *Smoking is linked with the presence of asthma in children whose mothers smoked during pregnancy, and with the persistence of asthma symptoms in children exposed to second-hand smoke.*
- » *The efficiency of preventive strategies based on the reduction of allergens in the home has not been clearly demonstrated.*
- » *In most cases of asthma in infants, unrelated to personal or familial atopy, respiratory symptoms gradually disappear and respiratory function is preserved.*
- » *Asthma incidence is higher in children with a family history of atopy, and in children with early-onset asthma.*

Keywords

Asthma in children
Prevention
Atopy
Tobacco
Environment

sur l'efficacité des mesures d'éviction globale des pneumallergènes au domicile d'enfants asthmatiques. Il s'agissait d'une étude randomisée contrôlée qui a suivi pendant 2 ans 937 enfants présentant un asthme persistant avec sensibilisation à au moins 1 pneumallergène. Une partie des enfants a bénéficié de mesures visant à diminuer de façon globale la charge allergénique, l'autre partie n'a reçu aucune mesure éducative. Les résultats de cette étude montrent une diminution significative des taux de pneumallergènes à domicile et donc une moindre exposition à ces derniers. Contrairement aux études réalisées chez l'adulte, les résultats de cette étude mettent en évidence une amélioration du contrôle de l'asthme avec une diminution de 20 % de l'absentéisme scolaire, une augmentation significative du nombre de jours sans symptômes et une réduction de 13 % de consultations aux urgences (8). Une méta-analyse Cochrane, publiée en 2009, conclut à l'inefficacité des stratégies préventives basées sur la réduction allergénique à domicile. Seules des mesures d'éviction globale des pneumallergènes à domicile, et peut-être associées à d'autres mesures, pourraient être efficaces, mais un suivi à plus long terme de ces enfants est nécessaire afin de valider l'efficacité de ces mesures d'éviction des pneumallergènes à domicile.

Lien entre les infections de la petite enfance et le développement de l'asthme

Asthme et infections virales de la petite enfance

Les études sur l'asthme du nourrisson induit par le virus respiratoire syncytial (VRS) montrent pour la plupart une évolution favorable à long terme. Cependant, les formes sévères d'infection à VRS ont un risque d'évolution vers un asthme persistant à l'adolescence (9). On sait également que les enfants ayant présenté une infection virale à VRS dans les premiers mois de vie sont plus à risque de développer un asthme persistant et des sensibilisations allergéniques. Les nourrissons qui ont présenté des épisodes infectieux viraux avec des sifflements expiratoires, notamment après infections à rhinovirus, et en particulier ceux qui ont été hospitalisés, sont plus à risque de développer un asthme ultérieur. Cela est d'autant plus marqué que les enfants ont des antécédents d'atopie (10).

Impact du mode de vie sur la survenue d'un asthme : théorie hygiéniste

Les résultats du suivi de la cohorte allemande MAS (*Multicentre Allergy Study*) mettent en évidence une incidence plus élevée d'asthme chez les enfants à risque atopique. Une incidence plus faible d'asthme chez les enfants qui ont été vaccinés est par ailleurs observée. Dans la cohorte MAS, aucune association n'a été mise en évidence concernant l'alimentation du nourrisson, la présence d'une fratrie plus âgée ou le tabagisme passif (11). La migration des populations rurales vers la ville s'est soldée par une diminution des pathologies infectieuses et par une augmentation de la prévalence de l'asthme et des maladies allergiques (12). Au cours de cette dernière décennie, de nombreuses études ont suggéré que le mode de vie des pays occidentalisés était associé à un risque plus élevé de manifestations d'atopie, dont l'asthme. La moindre fréquence des infections de la petite enfance impliquant davantage les lymphocytes Th1 aux dépens des lymphocytes Th2 constitue le fondement de la théorie hygiéniste. D'après les données actuelles, l'apparition et la persistance de l'asthme et des maladies allergiques dans l'enfance et à l'âge adulte pourraient être déterminées par des événements d'apparition précoce dans la vie de l'enfant. L'augmentation observée en parallèle des affections auto-immunes et allergiques chez l'adulte pourrait être également liée à un déficit des mécanismes régulateurs.

Prévention de l'asthme par l'immunothérapie spécifique

Les études réalisées chez les enfants traités par immunothérapie spécifique pour une rhinite allergique montrent une diminution de la fréquence de l'asthme allergique et de l'apparition de nouvelles sensibilisations dans cette population. L'étude européenne prospective, randomisée et contrôlée PAT (*Preventive Allergy Treatment study*) a analysé les effets de l'immunothérapie spécifique sur le développement de l'asthme chez des enfants âgés de 6 à 14 ans et présentant une rhinoconjonctivite pollinique. Le risque de développer un asthme est significativement plus important dans le groupe non traité après 3, 5 et 10 ans de suivi (13). Il manque cependant des données concernant la survenue d'un asthme à long terme chez ces enfants.

Traitement antihistaminique et prévention de l'asthme

Différentes études (ETAC, EPAAC) ont tenté de mettre en évidence un effet préventif sur l'asthme de la prise d'antihistaminiques chez des nourrissons à haut risque atopique. Ces études n'ont pas permis de mettre en évidence une réduction de l'incidence de l'asthme chez ces enfants.

Lien entre obésité et asthme de l'enfant

Il y a de plus en plus d'éléments plaidant en faveur d'un lien entre l'obésité de l'enfant et le développement de l'asthme (14). Ce lien pourrait être différent selon le sexe et modulé en fonction de l'activité physique. Des études ultérieures devraient évaluer l'influence de l'indice de masse corporelle sur le risque de développer un asthme.

L'apport des études de cohorte dans les phénotypes d'asthme

L'asthme du nourrisson revêt différents phénotypes parfois difficiles à différencier ; seuls les antécédents familiaux et personnels d'atopie donnent des éléments prédictifs. L'asthme est une pathologie où de nombreux gènes sont impliqués, et il est probable que ces gènes soient influencés également de manière complexe par des facteurs environnementaux. Plusieurs cohortes d'enfants suivis à long terme (Tucson, Manchester et MAS) ont permis de définir des phénotypes et des profils évolutifs distincts (15). L'étude de cohorte MAS montre que, chez la majorité des enfants présentant un asthme du nourrisson sans contexte d'atopie personnelle ni familiale, les symptômes respiratoires ont progressivement disparu et la fonction respiratoire était normale à la puberté. En revanche, les nourrissons à risque, qui ont développé des sensibilisations précoces aux pneumallergènes dans les 3 premières années de vie, ont évolué vers un asthme persistant le plus souvent allergique avec réduction de la fonction respiratoire. Au total, à l'âge de 20 ans, l'incidence de l'asthme était plus élevée chez les enfants qui ont des antécédents familiaux d'atopie, ceux dont la mère a fumé pendant la grossesse et ceux dont l'asthme a débuté précocement (11).

Les différentes cohortes ont permis de distinguer :

- les nourrissons siffleurs transitoires, qui pré-

sentent plusieurs épisodes sifflants uniquement avant 3 ans. Ce phénotype est associé à une fonction respiratoire abaissée à l'âge de 1 an et de 6 ans, qui pourrait être en rapport avec une atteinte des voies aériennes distales, liée pour certains à une exposition au tabagisme maternel durant la grossesse ;

- les siffleurs tardifs, caractérisés par un début des sifflements après l'âge de 3 ans, qui persistent après l'âge de 6 ans, avec une fonction respiratoire normale ;

- un troisième groupe, représenté par les siffleurs persistants à début précoce : ces nourrissons ont eu des sifflements avant 3 ans qui perdurent pendant l'enfance. Ces enfants présentant un asthme à début précoce avec terrain atopique familial ont le plus souvent une fonction respiratoire normale à la naissance mais altérée à 6 ans ; leur asthme est volontiers plus sévère et associé à des allergies respiratoires (16).

La notion de rythmicité et de facteurs déclenchant des sifflements récurrents a été décrite par l'European Respiratory Society (ERS) Task Force en 2008. Elle définit les siffleurs épisodiques viro-induits et les siffleurs à facteurs déclenchants multiples, auxquels s'ajoutent les siffleurs intermittents sévères, caractérisés par des exacerbations sévères sans symptômes intercritiques. Ce profil exacerbateur sévère est un phénotype fréquemment retrouvé en pédiatrie et volontiers allergique (tableau I).

Tableau I. Les différents phénotypes de l'asthme de l'enfant (d'après le Groupe de recherche sur les avancées en pneumologie pédiatrique [GRAPP]).

Phénotypes de l'asthme de l'enfant	Facteurs de persistance de l'asthme
En fonction de l'âge de début et de l'évolution : <ul style="list-style-type: none"> • siffleurs transitoires • siffleurs tardifs • siffleurs persistants 	<ul style="list-style-type: none"> • Atopie familiale et personnelle • Altération précoce de la fonction respiratoire • Rôle probable des infections virales (virus respiratoire syncytial, rhinovirus)
En fonction des symptômes : <ul style="list-style-type: none"> • viro-induits • facteurs déclenchants multiples • symptômes intermittents sévères 	

Index prédictifs de la persistance de l'asthme

L'atopie familiale et personnelle est un facteur de risque de persistance de l'asthme au cours de l'enfance. T.W. Guilbert et al. ont proposé en 2006 un index prédictif de la persistance ultérieure de

l'asthme du nourrisson fondé sur cette notion (17). Parmi les critères majeurs sont en effet retenus des stigmates d'atopie. Ce score possède une valeur prédictive négative excellente de 92 %, mais une valeur prédictive positive médiocre de 47 % (tableau II).

Tableau II. Critères modifiés de prédiction de la persistance de l'asthme à l'âge de 2 ans et plus (17).

Critères majeurs	Critères mineurs
<ul style="list-style-type: none"> • Antécédent d'asthme des parents • Eczéma atopique • Sensibilisation à un ou plusieurs pneumallergènes 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilisation aux trophallergènes (lait de vache, œuf, arachide) • Sifflements expiratoires en dehors des viroses • Éosinophilie sanguine > 4 %
La présence d'un facteur majeur ou de 2 facteurs mineurs définit un score positif	

L. Weiss déclare avoir des liens d'intérêts avec Novartis (board pneumopédiatrie).

A. Herzog et J. Bletterer n'ont pas précisé leur éventuels liens d'intérêts.

En conclusion, quelles interventions sont susceptibles d'être pertinentes ?

Les études prospectives longitudinales de cohorte de nouveau-nés montrent la complexité des mesures de prévention primaire sur le développement de l'asthme et d'allergies. La mise en œuvre de mesures préventives efficaces de l'asthme de l'enfant reste difficile de nos jours en raison d'interactions complexes entre l'environnement et des facteurs génétiques et épigénétiques. Parmi les stratégies préventives proposées, pour la plupart dans des populations ciblées, seule la diminution du tabagisme maternel pendant la grossesse a été recommandée pour l'ensemble des femmes enceintes. Les interventions modifiant l'environnement domestique de l'enfant ont montré des résultats variables et parfois décevants. Il reste à conduire des études randomisées, contrôlées et prospectives sur la prévention de l'asthme et des allergies afin de connaître l'efficacité réelle des mesures de prévention. ■

Références bibliographiques

- Mitchell EA, Beasley R, Keil U, Montefort S, Odhiambo J; ISAAC Phase Three Study Group. The association between tobacco and the risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: analyses from Phase Three of the ISAAC program. *Thorax* 2012;67(11):941-9.
- Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012;129(4):735-44.
- Gehring U, Wijga AH, Brauer M. Traffic-related air pollution and the development of asthma and allergies during the first 8 years of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(6):596-603.
- Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2008;38(4):629-33.
- Woodcock A, Lowe LA, Murray CS et al. Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(4):433-9.
- Scott M, Roberts G, Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Nove A, Arshad SH. Multifaceted allergen avoidance during infancy reduces asthma during childhood with the effect persisting until age 18 years. *Thorax* 2012;67(12):1046-51.
- Chan-Yeung M, Ferguson A, Watson W et al. The Canadian childhood asthma primary prevention study: outcomes at 7 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(1):49-55.
- Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004;351(11):1068-80.
- Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax* 2010;65(12):1045-52.
- Jackson D. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(7):667-72.
- Grabenhenrich LB, Gough H, Reich A et al. Early-life determinants of asthma from birth to age 20 years: a German birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(4):979-88.
- Nieto A, Wahn U, Bufe A et al. Allergy and asthma prevention 2014. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25(6):516-33.
- Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62(8):943-8.
- Flaherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child* 2006;91(4):334-9.
- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *The Group Health Medical Associates. N Engl J Med* 1995;332(3):113-8.
- Rancé, Deschildre A, Bidat E et al. Prévention secondaire et tertiaire de l'asthme allergique de l'enfant. *Rev Mal Respir* 2010;27(10):1221-30.
- Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354(19):1985-97.



Toute l'équipe Edimark vous souhaite une belle rentrée 2016 en pleine forme