



**HAL**  
open science

# Pronostic à long terme des épisodes de dyspnée sifflante chez les enfants de 0 à 24 mois : comparaison aux recommandations des Hôpitaux du Grand Ouest (HUGO) de France

Mélanie Gaillard

## ► To cite this version:

Mélanie Gaillard. Pronostic à long terme des épisodes de dyspnée sifflante chez les enfants de 0 à 24 mois : comparaison aux recommandations des Hôpitaux du Grand Ouest (HUGO) de France. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02430566

**HAL Id: dumas-02430566**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02430566>**

Submitted on 7 Jan 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# **UNIVERSITE DE BORDEAUX**

UFR DES SCIENCES MEDICALES

Année 2019

Thèse N°3058

Thèse pour l'obtention du

**DIPÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Spécialité : Pédiatrie

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 Juin 2019 à Bordeaux

Par Mélanie GAILLARD née le 11 Juin 1988 à Talence

**Pronostic à long terme des épisodes de dyspnée sifflante chez les  
enfants de 0 à 24 mois : comparaison aux recommandations des  
Hôpitaux du Grand Ouest (HUGO) de France**

**Directeur de thèse**

Monsieur le Professeur Michaël FAYON

**Rapporteur de thèse**

Monsieur le Professeur Jérôme HARAMBAT

**Membres du Jury**

**Monsieur le Professeur Olivier BRISSAUD**

**Président**

**Monsieur le Professeur Jean-philippe JOSEPH**

**Juge**

**Monsieur le Docteur Bastien PERE**

**Juge**

## Remerciements

A notre Président du jury,

Monsieur le Professeur Olivier Brissaud  
Professeur des Universités en Pédiatrie, Chef de service en réanimation à l'hôpital des enfants,  
Pellegrin, Bordeaux

Je te remercie d'avoir accepté de présider cette thèse, c'est un honneur pour moi. La réanimation fut mon premier stage en tant qu'interne. J'ai appris à gérer mon stress et mes émotions dans des situations souvent difficiles. Merci, j'ai pu découvrir ce monde en toute confiance avec tes explications et ta supervision bienveillante.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Michaël Fayon  
Professeur des Universités en Pédiatrie, Chef de service en Pneumo-pédiatrie à l'hôpital des enfants, Pellegrin, Bordeaux

Je vous remercie de m'avoir encadrée dans l'écriture de cette thèse et plus globalement sur l'ensemble de mon parcours. J'ai aimé travailler avec vous et apprendre à vos côtés. Vos conseils sont très pertinents et précieux. Votre patience, votre humilité et votre dévouement pour les enfants et la médecine sont un modèle pour nous. Je vous admire énormément. Merci pour tout.

A notre rapporteur de thèse,

Monsieur le Professeur Jérôme Harambat  
Professeur des Universités en Pédiatrie, Chef de service en Néphro-pédiatrie à l'hôpital des enfants, Pellegrin, Bordeaux

Je te remercie d'avoir accepté de relire ce travail afin d'en juger l'intérêt. J'ai apprécié travailler dans ton service et découvrir la néphrologie. Merci pour ton éveil à la recherche clinique.

A nos juges,

Monsieur le Professeur Jean-philippe Joseph  
Professeur des Universités en Médecine Générale

Je vous suis très reconnaissante de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Veuillez recevoir l'expression de mes remerciements les plus sincères.

Monsieur le Docteur Bastien Père

Pneumo-pédiatre, praticien hospitalier au centre hospitalier de Libourne

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Tu m'as enseigné la rigueur et le sens de l'observation. Tu sais rester calme dans les situations de stress, c'est une qualité remarquable.

Aux deux hommes de ma vie, Julien et Arthur, merci d'être là, de me faire rire et de me rendre si heureuse. Vous êtes mon bonheur pour toujours.

A mes parents et ma sœur, merci pour votre soutien sans faille dans les moments de doute. Je vous aime.

A mes grands-parents, vous m'avez appris la valeur du travail et m'avez toujours poussée dans les études. Je vous en remercie.

A Tatie Nicole, merci pour tous les livres que tu m'as offert, j'ai ainsi pu découvrir les plaisirs de la lecture. Ton intérêt pour mes études fut très appréciable.

A ma marraine et Jean, merci pour votre écoute et votre soutien. Continuez à nous faire rire à chaque repas de famille !!

A Rémi et Marie-Anaïs, à nos histoires d'enfants, nos bêtises et aux souvenirs des moments passés ensemble....

A papy Edy, merci d'avoir si souvent gardé Arthur lors de mon internat, parfois du jour au lendemain...

A Marie-Dominique, merci pour la correction des fautes d'orthographe de ce travail, ce qui a dû être laborieux...

A mes belles-sœurs et beau-frère, merci pour vos encouragements sans faille.

A l'ensemble des médecins qui se sont impliqués dans mon apprentissage de la médecine avec une pensée particulière pour les membres du jury.

A Elodie, merci, grâce à toi j'ai découvert la pédiatrie et maintenant je vole des mes propres ailes.

A Cathy, merci de m'avoir épaulée lors de la découverte de mon premier stage. Être une de tes internes a été un plaisir.

A Isabelle, tu m'as montré le chemin de la pédiatrie libérale. Ce semestre restera un de mes meilleurs stage, grâce à toi j'ai trouvé ma voie.

A Chantal et Nancy, merci pour la confiance que vous m'accordez lors de vos remplacements. A Sylvie, qui nous organise si bien notre planning !

A Nathalie, à notre amitié qui perdure depuis notre première rencontre en stage de sémiologie ! A notre externat, internat, notre unique mois de stage à la maternité et à nos gardes mémorables à Libourne ! Merci pour ces fous rires innombrables que toi seule a le don de provoquer ! Merci d'être toujours là... Une petite pensée pour Julie qui nous manque et qui est désormais sur son île...

A Fanny, je suis très heureuse de t'avoir rencontrée lors de notre dernier stage. J'espère que notre amitié perdurera longtemps. A tous ces bons moments passés ensemble souvent drôles mais parfois difficiles... Merci pour ton soutien ainsi que tes conseils pour la rédaction de mon mémoire et de cette thèse.

A Claire-Marie, Merci pour ces deux stages réalisés en ta compagnie. Il me reste en tête pleins de souvenirs joyeux ! Ton courage et ta persévérance m'impressionnent. Merci pour tout « pti'eclair », être ton amie est une fierté.

A Maud, merci pour ton aide lors du recueil de données. Ta disponibilité pour les avis néphro m'est très utile !

A Delphine et à mes co-internes du 5A, à tous ces moments d'incertitudes, de solitude parfois ..Grâce à vous, j'ai passé un excellent stage.

A Audrey, Sarah et tous mes autres co-internes avec qui j'ai passé de très bons moments.

A Cindy et Nicolas, à toutes nos soirées passées ensemble, merci pour votre soutien informatique.

A Aude, Mayou, Cindy et Sophie, à toutes nos discussions entre filles, à nos souvenirs des différentes fêtes passées ensemble, merci.

## Sommaire

I. INTRODUCTION.....	7
A. Présentation des recommandations des HUGO.....	8
B. Bronchiolite aigüe.....	9
1. Définition.....	9
2. Epidémiologie/prévalence/mortalité.....	10
3. Prise en charge.....	12
C. Asthme du nourrisson ou sifflement pré-scolaire.....	13
1. Définition/Démarche diagnostique.....	13
2. Les différents phénotypes.....	16
3. Epidémiologie.....	20
4. Recommandation de prise en charge.....	21
5. Relation entre asthme et allergies.....	23
D. Relation entre bronchiolite et asthme.....	26
E. Critères prédictifs d'un profil évoluant vers l'asthme (score PIAMA/IPA) .....	28
F. Justification de l'étude.....	32
II. RESULTATS.....	33
A. Manuscrit.....	34
B. Autres résultats.....	35
III. DISCUSSION.....	40
A. Analyse des résultats.....	41
B. Conséquences pour la pratique clinique.....	46
IV. CONCLUSION.....	47
V. BIBLIOGRAPHIE.....	48
VI. ANNEXES.....	52

**Abréviations :**

HUGO : Hôpitaux Universitaires du Grand-Ouest

IPA : Index de Prédiction de l'asthme

mAPI : IPA modifié

PIAMA : Prévention et Incidence de l'Asthme et de l'Allergie aux « Mites » (acariens)

VRS : Virus syncitial respiratoire

ATCD : Antécédents

CSI : Corticostéroïdes inhalés

WEV : Episodic Viral Wheeze

WEM : Multiple-trigger Wheeze

AD : aérosol doseur

BDCA :  $\beta$ 2-mimétiques de courte durée d'action

CI : chambre d'inhalation

**Mots clefs :**

MOTS CLES : enfant ; bronchiolite ; asthme ; épisode sifflant ; atopie

Liste des Tableaux.....Page 52

Liste de Figures.....Page 53

# **I. INTRODUCTION**



## A. Présentation des recommandations des HUGO

En 2013, Marie VERSTRAETE *et al.* réalise une étude permettant d'actualiser les modalités de prise en charge de la bronchiolite aigüe du nourrisson de moins d'1an au sein des hopitaux universitaires du Grand Ouest [1].

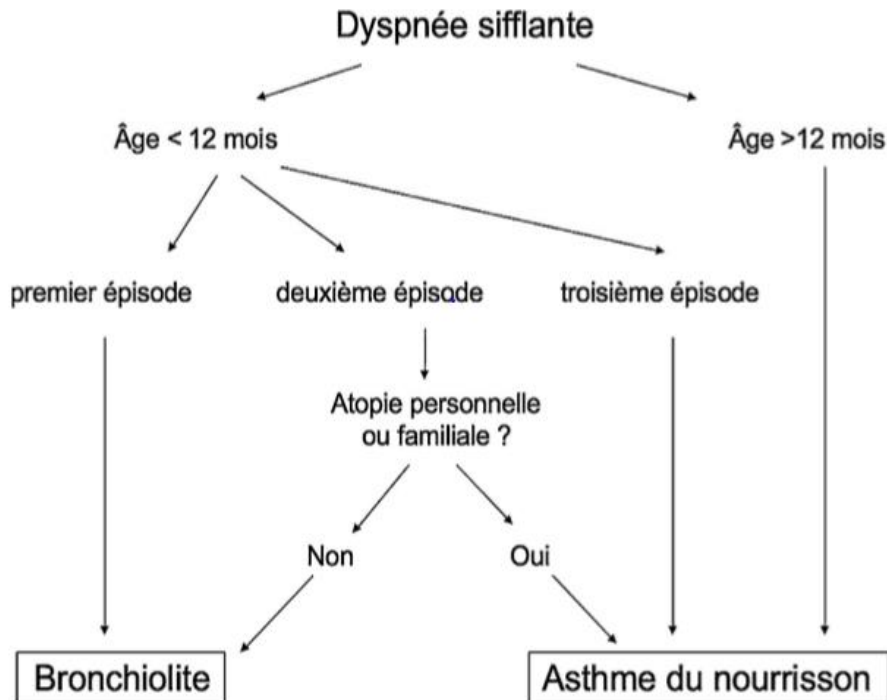
Cette étude a défini des éléments d'orientation permettant de distinguer différents diagnostics devant un épisode de dyspnée sifflante: asthme du nourrisson ou bronchiolite aigüe.

Ainsi, chez les nourrissons de moins de 12 mois, un premier épisode de dyspnée sifflante est une bronchiolite aigüe. Alors qu'un deuxième épisode avec atopie personnelle ou familiale est un asthme du nourrisson, le traitement est alors différent. Par contre, si il n'y a pas d'atopie personnelle ou familiale, il s'agit toujours d'une bronchiolite aigüe.

A partir du 3ème épisode de dyspnée sifflante, on parle d'asthme du nourrisson.

Chez les nourrissons âgés de plus de 12 mois, un épisode de dyspnée sifflante est considéré comme un asthme du nourrisson [1].

Ceci est résumé dans le schéma suivant:



**Figure 1 :** Distinction entre bronchiolite et asthme du nourrisson selon l'âge et les antécédents de l'enfant.

Cette étude a permis d'actualiser et d'harmoniser les pratiques concernant la prise en charge d'un épisode de dyspnée sifflante chez les nourrissons de moins d'1an au sein des hopitaux universitaires du Grand Ouest.

## **B. Bronchiolite aiguë**

### **1. Définition**

La bronchiolite aiguë est une infection virale respiratoire épidémique saisonnière du nourrisson âgé de 1 mois à 2 ans [2].

Elle est autolimitée au niveau des voies aériennes inférieures. Elle est caractérisée par une inflammation aiguë, un œdème et une nécrose des cellules épithéliales qui tapissent les petites voies aériennes et par une production accrue de mucus [3].

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est responsable de la plupart des cas. Cependant, d'autres virus, le métapneumovirus humain (MPVH), l'influenza, le rhinovirus, l'adénovirus et le parainfluenza, peuvent tous donner le même tableau clinique. Une co-infection par de multiples virus se produit chez 10 % à 30 % des enfants et adolescents hospitalisés. L'infection primaire ne confère pas d'immunité protectrice [2-3].

Le VRS se transmet soit directement, par les sécrétions contaminées (toux, éternuements), soit indirectement, par les mains ou le matériel souillé .

Le virus survit 30 minutes sur la peau et 6-7 heures sur les objets ou le linge. Après une période d'incubation de 2 à 8 jours, le virus se multiplie au niveau de la muqueuse nasale avant de gagner les voies respiratoires inférieures. L'élimination du virus dure en général 3 à 7 jours, mais peut se prolonger jusqu'à 4 semaines. La guérison spontanée est l'issue la plus fréquente, mais 3 à 4 semaines sont nécessaires au décours de la phase aiguë pour rétablir une activité mucociliaire efficace. Ce délai explique la sensibilité accrue de l'épithélium respiratoire aux infections de toute nature dans les suites immédiates d'une bronchiolite. Exceptionnellement, des séquelles anatomiques peuvent être observées (bronchiolites oblitérantes, bronchectasies) [2].

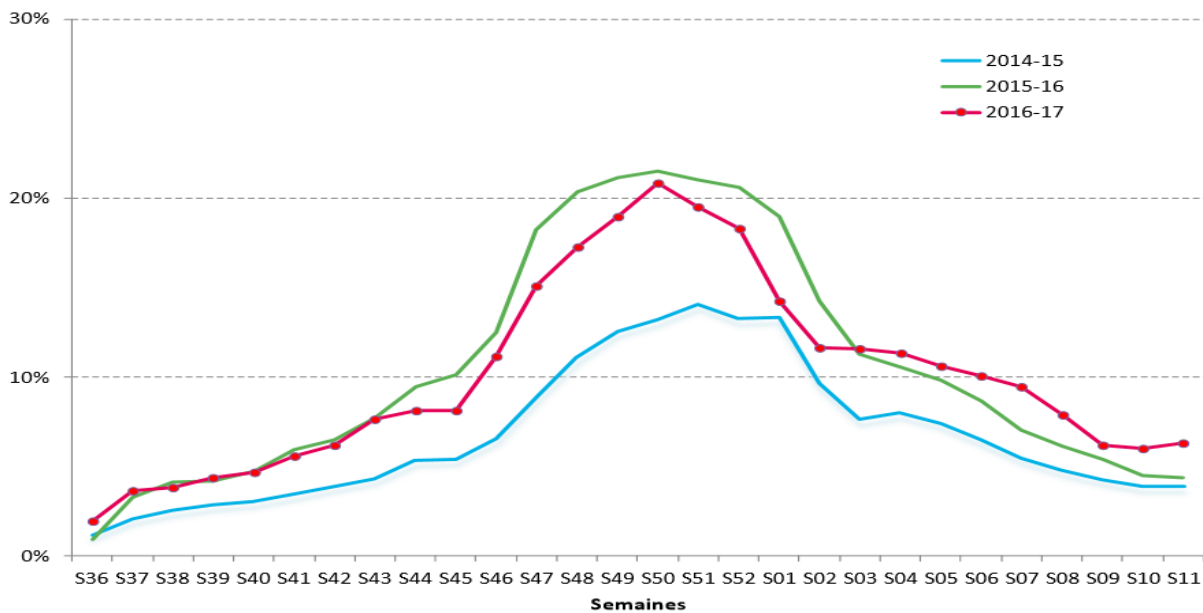
## 2. Epidémiologie

L'épidémie débute à la mi-octobre, pour atteindre un pic unique en décembre et se termine à la fin de l'hiver.

La bronchiolite aigüe atteint 460 000 enfants par an, soit environ 30 % des enfants de moins d'un an en France [2].

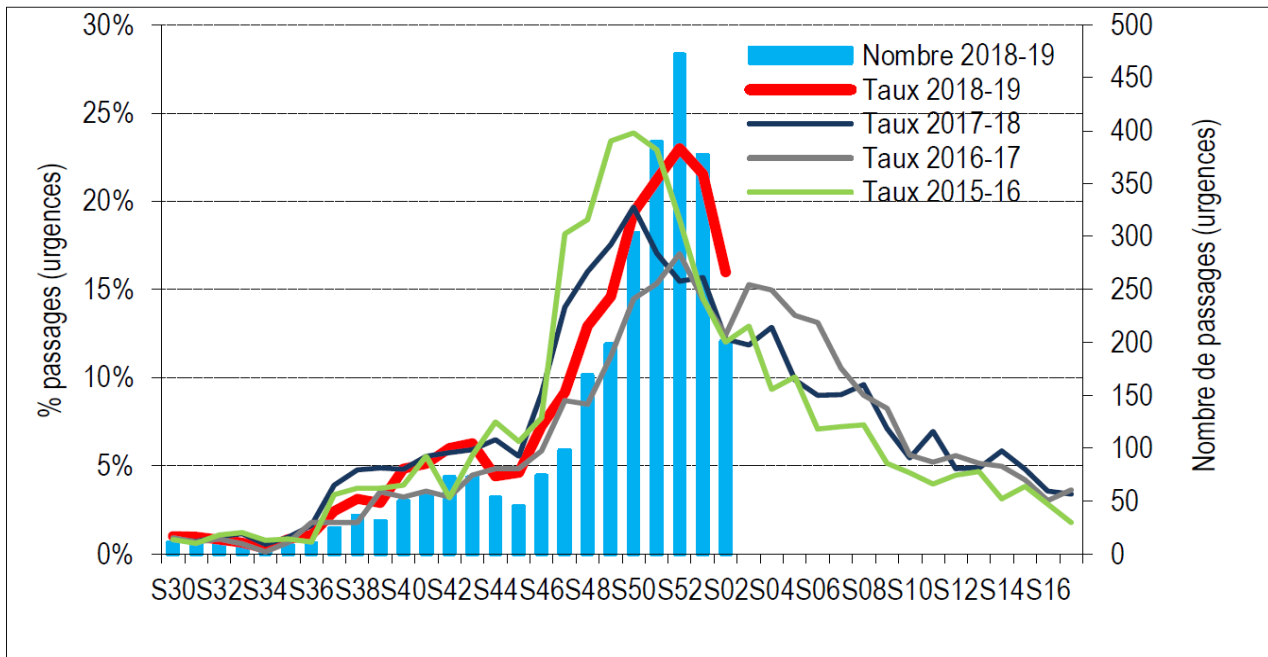
Selon l'institut de veille sanitaire l'épidémie de bronchiolite de 2016-17 en France métropolitaine était comparable à celle de 2015-16 mais supérieure à celle de 2014-15 en terme d'intensité.

Dans 590 services d'urgences en France métropolitaine, le nombre cumulé de passages pour bronchiolite chez les enfants de moins de 2 ans était de 52 433 passages (12% des passages totaux), parmi eux, 19 691 hospitalisations, soit 27% des hospitalisations totales. Pour 61 associations représentant 95% des associations SOS Médecins, le nombre cumulé de consultations pour bronchiolite chez les enfants de moins de 2 ans était de 9 863 visites en France métropolitaine, soit 7% des consultations [4].

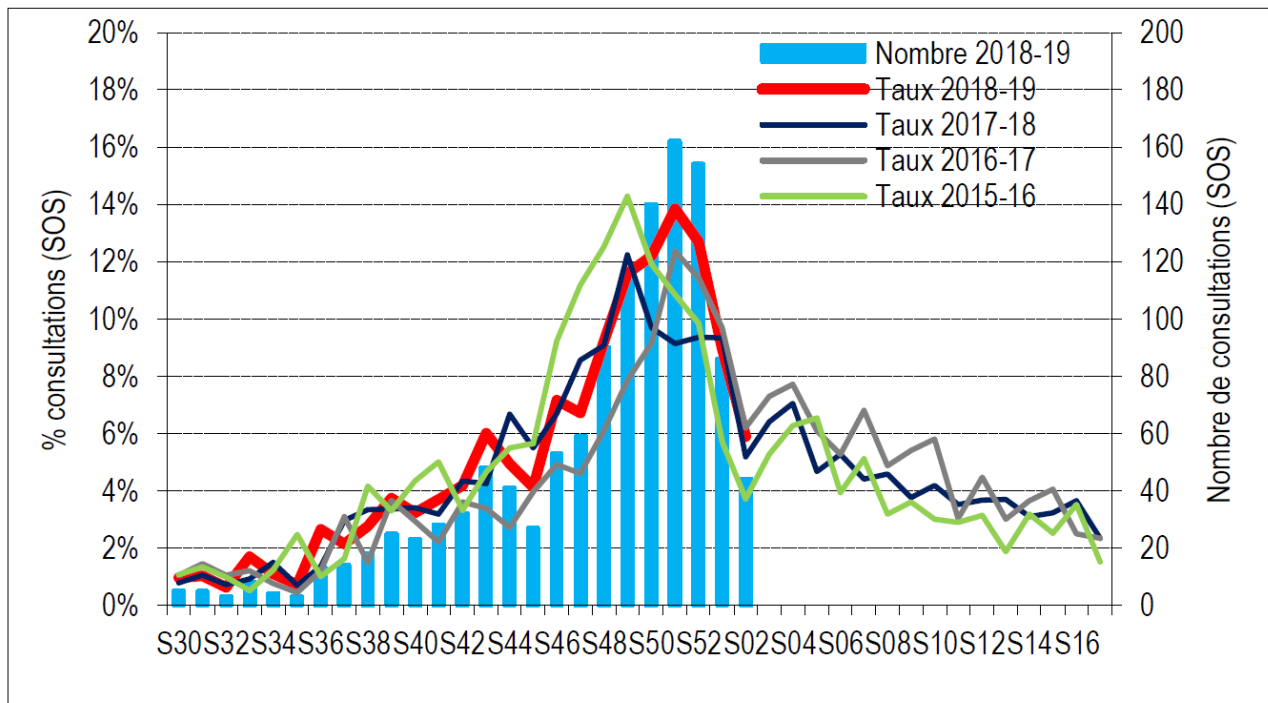


**Figure 2 :** Proportion de passages pour bronchiolite parmi les passages aux urgences en métropole chez les enfants de moins de 2 ans, 2014-2017

En Nouvelle-Aquitaine, en 2018-2019, lors du pic épidémique le nombre cumulé de passages pour bronchiolite chez les enfants de moins de 2 ans était de 28% des passages totaux aux urgences. Le pourcentage de consultation d’SOS médecins pour bronchiolite était de 16% lors du pic épidémique [5].



**Figure 3 :** Nombre de passage aux urgences pour bronchiolite en Nouvelle-Aquitaine.



**Figure 4 :** Nombre de consultations d’SOS médecin pour bronchiolite en Nouvelle-Aquitaine.

Les caractéristiques des épidémies de bronchiolite des 3 dernières années sont résumées dans le tableau suivant :

	Saison 2015-16	Saison 2016-17	Saison 2017-18
Début	S46	S49	S47
Durée	10-11 semaines	11 semaines	7 semaines
Pic épidémique	S50-2015	S51/S52-2016	S49/S50-2017
Intensité du pic	24%(urgences),15%(SOS)	17%(urgences), 12%(SOS)	20%(urgences), 12%(SOS)

**Tableau 1** : Caractéristiques des épidémies de bronchiolite en Nouvelle-Aquitaine.

### 3. Prise en charge

Le diagnostic est avant tout clinique. On analyse les données de l'histoire de la maladie ( fébricule, rhinorrhée claire, toux et apparition de difficultés respiratoire) et les données de l'examen clinique ( wheezing, polypnée, signes de luttés respiratoires et auscultation pulmonaire anormale) [2].

Il n'est pas nécessaire de rechercher le VRS sauf pour les bronchiolite sévère et/ou les nourrissons agés de moins de 1 mois [2].

Les critères d'hospitalisation sont:

- nourrisson de moins de 6 semaines, grands prématurés (moins de 32SA) avec moins de 3 mois d'âge corrigé;
- altération de l'état général;
- polypnée : FR supérieure à 60/min ou signes de lutte majeurs;
- saturation en oxygène inférieure à 94% en éveil, en air ambiant;
- cyanose ou apnées ;
- diminution de l'alimentation de 50%, vomissements ;
- difficultés psycho-sociales [1-2].

La prise en charge repose sur les desobstructions naso-pharyngée au serum physiologique, le fractionnement de l'alimentation avec hydratation IV si signes de gravité, l'oxygénothérapie si besoin, la kinésithérapie respiratoire en hospitalisation.

En ambulatoire , celle-ci a sa place en cas de situations particulières (milieu social défavorisé, difficultés d'évaluation des parents , pathologie sous jacente).

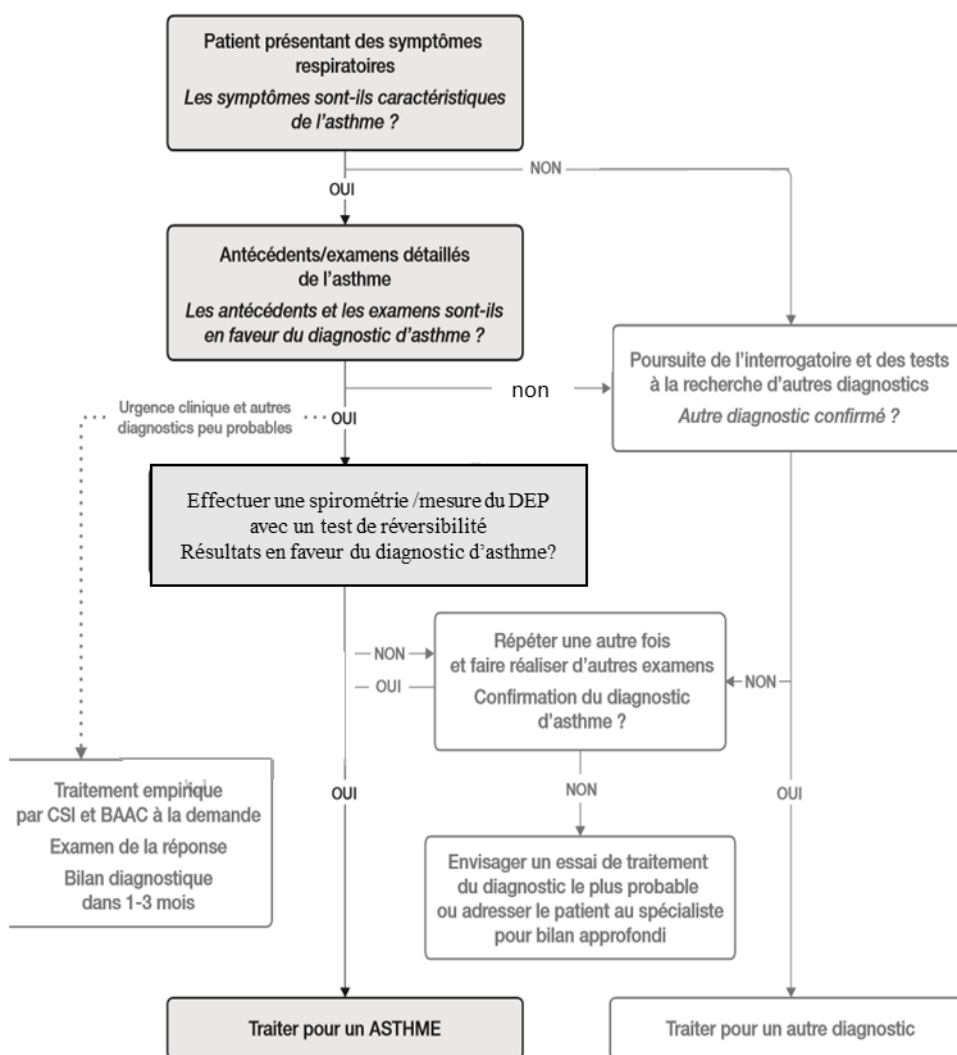
En hospitalisation, les aérosols de serum salé hypertonique peuvent également être utilisé toutes les 8 heures [1].

## C. Asthme du nourrisson ou sifflement pré-scolaire

### 1. Définition /Démarche diagnostique

L'asthme est une maladie chronique fréquente et potentiellement grave.

L'asthme induit des symptômes tels que le sifflement expiratoire, la dyspnée, l'oppression thoracique et la toux, variables dans le temps en termes de survenue, de fréquence et d'intensité. Ces symptômes sont associés à un flux expiratoire variable, c'est-à-dire à une difficulté pour chasser l'air des poumons en raison d'une bronchoconstriction (diminution du calibre des voies aériennes), à un épaissement de la paroi des voies respiratoires et à une augmentation de la production de mucus . L'inflammation chronique peut aboutir à un remodelage bronchique [6].



**Figure 5 :** Diagramme diagnostique de l'asthme en pratique clinique.

Chez le nourrisson de moins de 36 mois, la définition n'est pas consensuelle.

La définition de l'asthme est clinique. L'asthme de l'enfant de moins de 36 mois est défini comme

tout épisode dyspnéique avec râles sibilants, qui s'est produit au moins trois fois depuis la naissance et cela quels que soient l'âge de début, la cause déclenchante, l'existence ou non d'une atopie.

Ces épisodes de sifflements sont discontinus, avec des périodes pendant lesquelles l'enfant est asymptomatique.

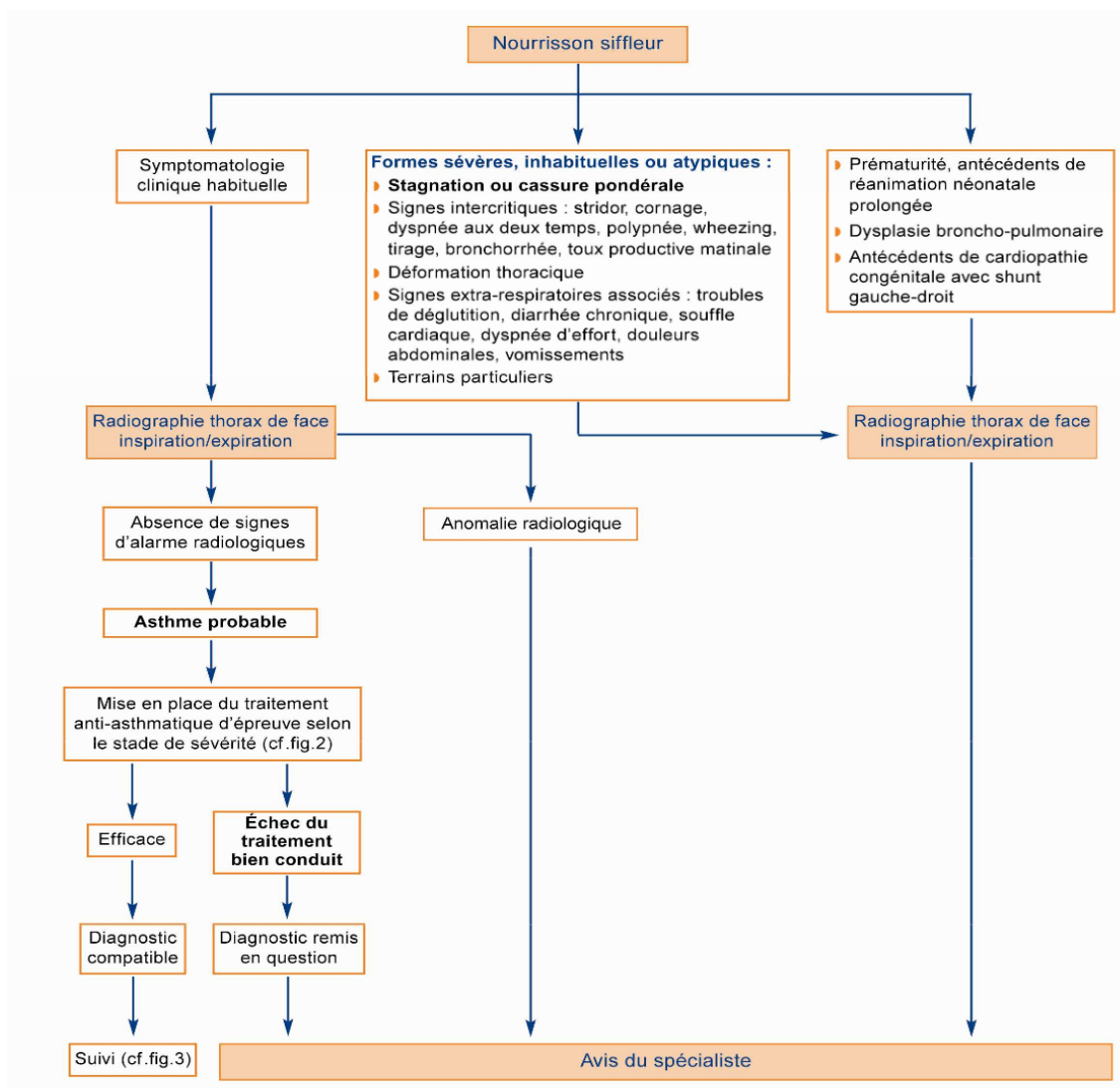
D'autres tableaux cliniques doivent faire évoquer un asthme : toux induite par l'exercice, toux nocturne, toux chronique ou récidivante, toux persistant après une bronchiolite, sifflements persistants [7].

En faveur du diagnostic d'asthme:

- la répétition d'épisodes de toux et de sifflements ( $\geq 3$ ), souvent favorisés par les infections virales, les irritants, en particulier le tabagisme dans l'environnement, l'exercice ou les émotions ;
- la prédominance nocturne des symptômes ;
- la normalité de l'examen clinique entre les crises, et l'absence de retentissement sur la courbe staturo-pondérale ;
- La présence de signes d'atopie personnels (eczéma atopique, rhinite allergique, allergie alimentaire) et familiaux (asthme, rhinite allergique et eczéma atopique chez les parents et/ou dans la fratrie). Leur absence ne doit pas faire renoncer au diagnostic [7].

La radiographie de thorax de face est indispensable dans la démarche diagnostique de l'asthme de l'enfant de moins de 36 mois. Elle permet d'éliminer des diagnostics différentiels importants tels que les malformations et l'inhalation de corps étranger [7].

L'efficacité d'un traitement antiasthmatique d'épreuve renforce le diagnostic [7].



**Figure 6 :** Démarche diagnostique et prise en charge initiale de l’asthme de l’enfant de moins de 36 mois [7].

Les facteurs déclenchants ou aggravants doivent être recherchés. Ce sont:

- les infections virales
- les allergènes respiratoires et alimentaires ;
- l’exercice, les émotions (rires, pleurs, excitation, etc.) ;
- les pathologies ORL (infection, rhinite) ;
- la pollution intérieure (tabac essentiellement et composés organiques volatiles) et extérieure ;
- le reflux gastro-œsophagien (RGO) ;
- des conditions socio-économiques défavorables.

Actuellement, on parle de wheezing pré-scolaire. Ce sont les enfants de moins de 6 ans qui ont eu un épisode de sibilants audibles à l’oreille ou au stéthoscope [8].



## 2. Les différents phénotypes

Il existe 2 phénotypes : la respiration sifflante épisodique virale ou Episodic Viral Wheeze (WEV) et le sifflement à déclenchement multiple ou Multiple-trigger Wheeze (WEM). Ils sont définis par rapport au pronostic à moyen terme.

La respiration sifflante épisodique est définie par une respiration sifflante lors d'épisodes brefs. L'enfant ne siffle pas entre les épisodes. Ce phénotype semble être le plus fréquent chez les enfants d'âge préscolaire. Il est généralement associé à des signes cliniques d'une infection des voies respiratoires virales. Les agents pathogènes les plus courants sont le rhinovirus, le virus respiratoire syncytial, le coronavirus, le métapneumovirus humain, le virus parainfluenza et l'adénovirus.

Les épisodes répétés ont tendance à se produire de façon saisonnière [8].

Les facteurs sous-jacents à la fréquence et à la sévérité des épisodes ne sont que partiellement compris, mais la sévérité du premier épisode, l'atopie, la prématurité et l'exposition à la fumée de tabac ont été impliquées. La respiration sifflante épisodique virale diminue le plus souvent au fil du temps, disparaissant à l'âge de 6 ans. Mais elle peut continuer et se transformer en asthme [8].

Le sifflement à déclenchement multiple est défini par des épisodes de respiration sifflante liés à plusieurs facteurs tels que l'exposition au tabac, aux allergènes, les pleurs, les rires ou l'exercice. Il existe des symptômes en période inter-critique.

Bien que beaucoup croient que la respiration sifflante à déclencheurs multiples chez les enfants d'âge préscolaire reflète l'inflammation allergique chronique des voies respiratoires (et pourrait, par conséquent, être classée comme asthme), il existe peu de preuves à l'appui [8].

Lors d'une étude prospective aux Etats-unis en 1995, Martinez *et al* ont étudié les facteurs affectant la respiration sifflante avant l'âge de trois ans et leur relation avec la respiration sifflante à six ans. Sur 1246 nouveau-nés, 826 ont été suivis sur 6 ans. Pour ces enfants, les évaluations comprenaient la mesure des IgE sériques, un test de la fonction pulmonaire avant toute maladie des voies respiratoires inférieures, la mesure des IgE sériques à l'âge de neuf mois et des questionnaires remplis par les parents quand les enfants étaient âgés d'un an. Les évaluations à l'âge de six ans incluaient la mesure des taux sériques d'IgE, des tests de la fonction pulmonaire et des tests d'allergie cutanée.

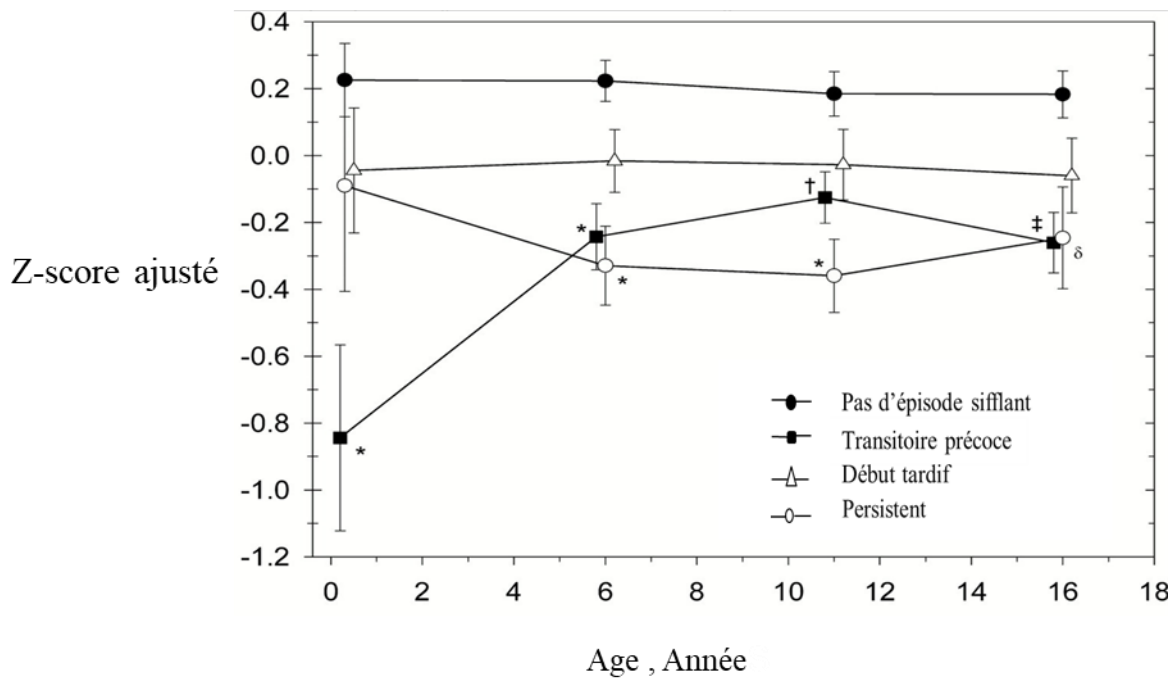
Il montre que : À l'âge de six ans, 51,5% n'avaient jamais eu de respiration sifflante, 19,9% avaient eu au moins une maladie des voies respiratoires inférieures avec respiration sifflante au cours des trois premières années de vie, mais pas de respiration sifflante à six ans. 15% n'avaient pas de respiration sifflante avant l'âge de trois ans, mais avait une respiration sifflante à l'âge de six ans et 13,7 % avaient une respiration sifflante avant l'âge de trois ans et à six ans.

Les enfants qui avaient une respiration sifflante avant l'âge de trois ans mais pas à l'âge de six ans avaient une fonction respiratoire réduite avant l'âge d'un an et à l'âge de six ans. Ils étaient plus susceptibles que les autres enfants d'avoir des mères qui fumaient, mais pas de mères asthmatiques et n'avaient pas de taux sériques élevés d'IgE ou de réactivité cutanée.

Les enfants qui ont eu des épisodes sifflants tôt dans la vie et qui ont continué à avoir des épisodes de respiration sifflante à l'âge de six ans étaient plus susceptibles d'avoir des mères ayant des antécédents d'asthme, d'avoir des taux élevés d'IgE sériques mais une fonction pulmonaire normale au cours de la première année de vie [9].

On peut alors établir 3 phénotypes :

- les enfants qui ont des épisodes de respiration sifflante avant 3 ans et pas associé au tabagisme maternel. On parle de sifflement transitoire précoce. Ces enfants améliorent progressivement leur fonction respiratoire qui est diminuée dans la première année de vie.
- les enfants qui ont des épisodes de respiration sifflante après 3 ans avec des facteurs de risque (garçons, asthme maternel, dermatite atopique, sifflement sans virose). On parle de sifflement à début tardif. Leur fonction respiratoire n'est pas atteinte.
- les enfants qui ont des épisodes de respiration sifflante avant et après 3 ans. On parle de sifflement persistant. Le wheezing préscolaire persistant est associé à un profil évolutif défavorable avec une diminution de leur fonction respiratoire [10].



**Figure 7 :** Evolution de la fonction respiratoire en fonction des différents phénotypes [10].

Une étude récente montre que la respiration sifflante est fréquente chez les enfants de 1 an (36%) et diminue en prédominance à 17% chez les 14-17 ans. La prévalence absolue de la respiration sifflante épisodique virale diminue avec l'âge (de 24% à 7%), tandis que la respiration sifflante multiple est relativement constante (8-12%) [11].

Age (année)	1 (N=4102)		2 (N=3163)		5-6 (N=4031)		14-17 (N=2025)	
<b>Prévalence absolue sur la cohorte entière</b>								
	n	%(IC à 95%)	n	%(IC à 95%)	n	%(IC à 95%)	n	%(IC à 95%)
Episode sifflant	1447	36(34-37)	744	24(23-26)	675	17(16-18)	336	17(15-18)
Respiration sifflante épisodique virale	955	24(23-25)	486	16(15-17)	356	9(8-10)	122	7(5-8)
Respiration sifflante multiple	459	12(11-12)	233	8(7-9)	299	8(7-8)	183	10(8-11)
<b>Triggers des épisodes sifflants :</b>								
Exercice	331	9(8-9)	246	8(7-9)	305	8(7-9)	255	13(12-14)
Aero allergènes	77	2(2-3)	74	3(2-3)	236	6(5-7)	188	10(8-11)
Rires	383	10(9-11)	164	6(5-7)	137	4(3-4)	118	6(5-7)
<b>Indicateurs de sévérité :</b>								
≥ 4 épisodes	504	13(11-14)	258	8(7-9)	249	6(6-7)	104	5(4-6)
Symptômes nocturnes ≥ 1 fois par semaine	345	9(8-10)	155	5(4-6)	140	4(3-4)	36	2(1-3)
<b>Age (année)</b>	<b>1 (N=1447)</b>		<b>2 (N=3163)</b>		<b>5-6 (N=4031)</b>		<b>14-17 (N=2025)</b>	
<b>Prévalence relative sur la cohorte d'enfants sifflants</b>								
	N	% (IC à 95%)	n	% (IC à 95%)	n	% (IC à 95%)	n	% (IC à 95%)
Respiration sifflante épisodique virale	955	68(65-70)	486	68(64-71)	356	54(51-58)	122	40(35-46)
Respiration sifflante multiple	459	12(11-12)	233	32(29-36)	299	46(42-50)	183	60(55-66)

**Figure 8 :** Prévalence des épisodes sifflants épisodiques viraux et des épisodes sifflants multiples chez les enfants de 1 à 17 ans [11].

Globalement, les études montrent que 1/3 des nourrissons qui sifflent en période pré-scolaire deviendront asthmatiques.

La connaissance des différents phénotypes d'asthme chez les enfants est nécessaire pour la mise en place d'une prise en charge adaptée.

### 3. Epidémiologie (prévalence/mortalité)

L'asthme est la maladie chronique la plus fréquente de l'enfant.

Dans de nombreux pays une augmentation de la prévalence de l'asthme chez l'enfant et le jeune adulte a été mise en évidence dès les années 1980.

Chez l'enfant en France, les enquêtes nationales de santé conduites en classe de CM2 et de troisième ont montré une augmentation, au cours des années 2000, de la prévalence de l'asthme vie entière et une augmentation de la prévalence au cours des 12 derniers mois de certains symptômes d'asthme [11].

L'analyse préliminaire des données de l'enquête nationale de santé effectuée en 2012-2013 en grande section de maternelle a montré que près de 12% des enfants avaient eu des sifflements au cours des 12 derniers mois et 11% une crise d'asthme dans leur vie. [11]

	Garçon (n=9074)	Fille (n=8490)
Symptômes 12 mois :		
- Sifflements :	13,3% [12,6-14,1]	10,3% [9,6-11,0]
- Toux sèche nocturne :	15,2% [14,4-16]	14,2% [13,3-15]
Gravité 12 mois :		
≥ 4 crises de sifflements	3,4% [3,0-3,8]	2,3[2,0-2,7]
≥ 1 crise grave	1,5% [1,2-1,8]	0,7[0,5-0,9]
Asthme à vie	13,5 [12,8-14,3]	8,4[7,8-9,0]

Intervalle de confiance à 95%

**Tableau 2 :** Prévalence de l'asthme et des symptômes évocateurs, enquête nationale en milieu scolaire en grande section de maternelle 2012-2013.

Les prévalences de l'asthme et des symptômes évocateurs estimées en 2012-2013 étaient significativement supérieures à celles estimées chez les enfants de même niveau scolaire en 2005—2006: la prévalence est passée de 11 à 17% [11].

	Prévalence en 2005-2006	Prévalence en 2012-2013	Ratio de prévalence [IC 95%]
Symptômes 12 mois :			
Sifflements :	10,6%	11,8%	1,11 [1,04-1,19]
Toux :	12,6%	14,7%	1,17 [1,10-1,25]
Asthme à vie :	9,8%	11%	1,13 [1,05-1,21]

Intervalle de confiance à 95%

**Tableau 3 :** Évolution de la prévalence, enquêtes nationales de santé en milieu scolaire, grande section de maternelle 2005—2006 et 2012—2013.

Le nombre d'hospitalisation en France en 2015 pour asthme pour les enfants âgés de 0 à 1 an est de 13000 [12].

La surveillance de la mortalité liée à l'asthme est effectuée en collaboration avec le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Inserm.

En 2014, en France, 10 enfants âgés de 0 à 14 ans sont décédés d'asthme [12].

#### 4. Recommandation de prise en charge

Les objectifs à long terme du traitement de l'asthme sont le contrôle des symptômes et la diminution des risques.

Les décisions thérapeutiques doivent prendre en compte le phénotype de l'asthme, les caractéristiques personnelles du patient, les préférences du patient et les questions pratiques telles que la technique d'inhalation, l'observance et le coût.

Il est important de créer un partenariat entre le patient et ses professionnels de santé pour une prise en charge efficace de l'asthme [6].

Les traitements de l'asthme sont :

- Médicaments : un traitement des crises et de fond.
- Traitement des facteurs de risque modifiables (environnement, allergies)
- Thérapies et stratégies non pharmacologiques
- Education des parents et de l'enfant (Information sur l'asthme / Techniques d'inhalation / Plan d'action anti-asthmatique écrit [6].

Les médicaments utilisés sont les suivant :

A visée bronchodilatatrice :

- Les bêta-2 mimétiques de courte durée d'action (B2CA) : salbutamol administré en aérosoldoseur dans une chambre d'inhalation (100 µg par bouffée) ou en nébulisation (1,25 mg/2,5 ml et 2,5 mg/2,5 ml) ou terbutaline en nébulisation (5 mg/2 ml). Il n'y a pas de limite d'âge inférieur à leur utilisation.
- Les bêta-2 mimétiques de longue durée d'action (B2LA) n'ont l'AMM qu'à partir de 4 ans.

A visée anti-inflammatoire :

- Les corticostéroïdes inhalés (CSI) ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) chez le nourrisson sont la fluticasone (forme en aérosol-doseur (AD) 50 µg, à partir de 1 an), le budésonide (formes AD 100 et 200 µg, formes nébulisées 0,5 et 1 mg), la béclo méthasone en aérosol-doseur (AD 50 et 250 µg) et nébulisée (formes 0,4 et 0,8 mg). Deux modalités d'administration sont recommandées : l'aérosol-doseur avec chambre d'inhalation adaptée (avec masque facial) et la nébulisation avec un générateur pneumatique. [7].
- Un antileucotriène : Le montelukast (AMM à partir de 6mois) [13].

Stades de sévérité de l'asthme	Intermittent	Persistant léger à modéré	Intermittent sévère ou persistant sévère
Prise en charge commune	Education thérapeutique + contrôle de l'environnement + plan d'action	Education thérapeutique + contrôle de l'environnement + plan d'action	Education thérapeutique + contrôle de l'environnement + plan d'action
Traitement de fond de première intention	Aucun	CSI dose faible à moyenne (AD + CI)	CSI dose forte +/- BDA (AD+CI)
Traitement de fond en cas d'efficacité partielle du traitement de première intention		Ajouter les antileucotriènes	Nébulisation : Budésonide ou Béclo méthasone +/- BDCA

AD: aérosol doseur; BDCA: beta- mimétique de courte durée d'action, CI : chambre d'inhalation, CSI : corticostéroïdes inhalés

**Figure 9 :** Stratégie thérapeutique initiale en fonction du stade de sévérité (adaptée de l'HAS) [13].

Le traitement de l'asthme est basé sur le contrôle [6].

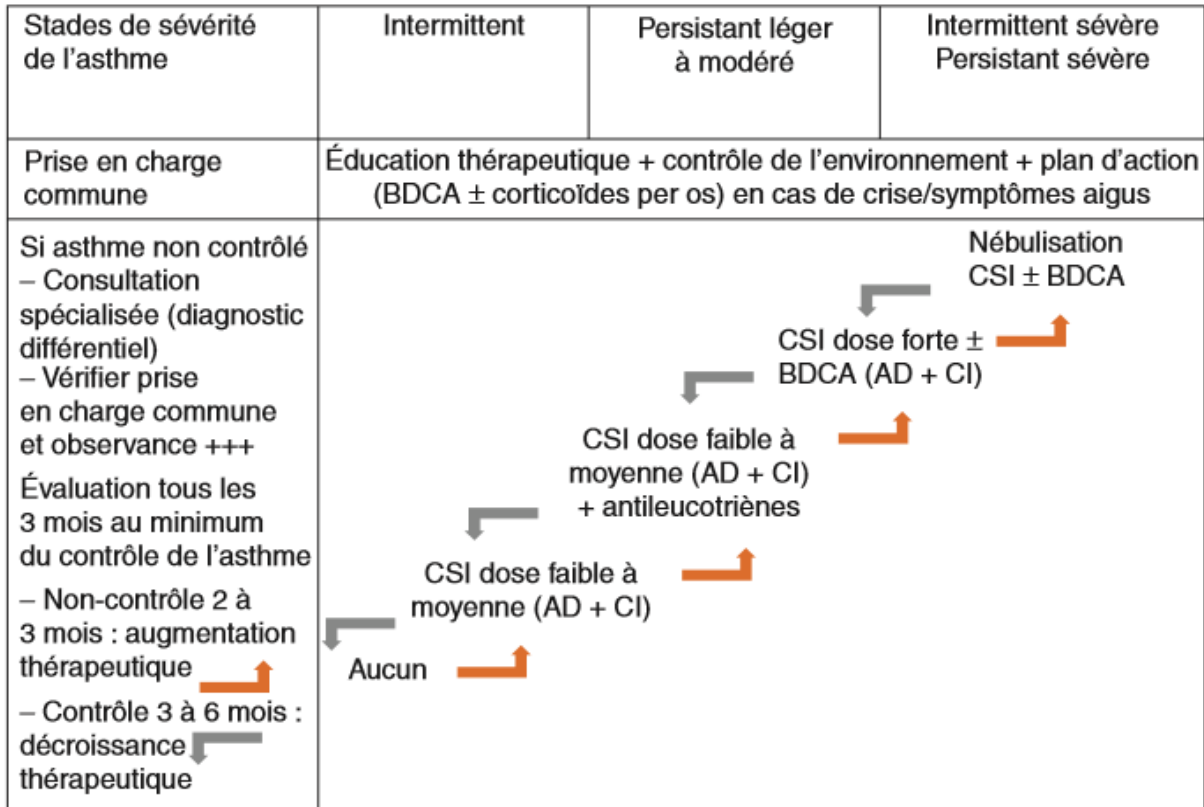
L'objectif est d'obtenir le contrôle total de l'asthme avec la dose minimale efficace de corticostéroïdes inhalés pour en éviter les effets secondaires.

Les critères de contrôle sont :

- crises absentes ou rares et d'intensité modeste ;
- pas de symptômes entre les éventuelles crises;

- activités scolaires, physiques et de loisirs sans difficultés [13] ;
- pas de symptômes nocturnes;
- absence de prise de bêta-2- mimétiques de courte durée d'action[14].

Si l'asthme est bien contrôlé pendant 3 à 6 mois, le traitement de fond est diminué et inversement.



AD : aérosol doseur ; BDCA : β2-mimétiques de courte durée d'action ; CI : chambre d'inhalation ; CSI : corticoïdes inhalés

**Figure 10 :** Adaptation du traitement de l'asthme du nourrisson (adapté de l'HAS). [13].

## 5. Relation entre asthme et allergies

La caractéristique allergique de l'asthme repose sur plusieurs arguments. L'interrogatoire recherche un lien entre la survenue des symptômes et l'exposition à un allergène particulier. Les antécédents familiaux d'asthme et d'allergie sont également importants. Enfin, bien qu'il n'existe pas de marqueur biologique spécifique de l'asthme allergique, la biologie peut également aider au diagnostic de l'asthme allergique via des marqueurs indirects liés à l'atopie : l'hyperéosinophilie, l'élévation des immunoglobulines E (IgE) totales et surtout spécifiques [15].



Plusieurs études ont montré que le développement précoce d'une sensibilisation allergique est associé à la persistance de l'asthme au cours de l'enfance [16].

En 2004, Guilbert *et al* ont montré que dans une cohorte de nourrissons siffleurs (âge médian de 36mois) la majorité des enfants (60,7%, n = 148) était sensibilisé à la nourriture ou aux aéroallergènes. Les garçons étaient significativement plus susceptibles d'être sensibilisés aux aéroallergènes (P = 0,03), d'avoir un taux d'éosinophiles sanguins de 4% ou plus (P = 0,03) et un taux sérique total d'IgE supérieur à 100 UI / mL(P = 0,0004). De plus, l'éosinophilie et le taux sérique d'IgE total avait la plus forte corrélation avec la sensibilisation aux aéroallergènes.

Les aéroallergènes pourraient avoir un rôle important dans le développement précoce de l'asthme [17].

Récemment en 2017, Boersma *et al* ont montré avec une mesure spécifique des IgE chez 116 enfants siffleurs de 1 à 3 ans que la sensibilisation aux allergènes inhalés était un prédicteur relativement fort de l'asthme. La sensibilisation aux acariens, à la poussière domestique était la plus fréquente. La sensibilisation au chat, au chien, au pollen ou aux moisissures était hautement prédictive du développement de l'asthme : 38 enfants (32,8%) étaient sensibilisés à au moins un des allergènes et 35 soit 92,1% ont développé de l'asthme [18].

	Fréquence dans le groupe total (%) N=116	Fréquence dans le groupe d'enfants asthmatique (%) N=73	Fréquence dans le groupe d'enfants non asthmatique (%) N=43	Odds ratio (IC à 95%)	p
<b>Sensibilisation :</b>					
Acariens	37(43,1)	31 (42,5)	6 (14,3)	4,4 (1,7-11,8)	0,003
Chat	27(23,3)	26(35,6)	1(2,4)	22,7(2,9-174,6)	0,003
Chien	23(19,8)	22(30,1)	1(2,4)	17,7(2,3-136,8)	0,006
Pollens	24(20,7)	23(31,5)	1(2,4)	18,9(2,4-145,7)	0,005
<b>Eczéma la première année de vie</b>	40(34,5)	32(43,8)	8(18,6)	3,4(1,4-8,4)	0,007
<b>Atopie parentale</b>	77(66,4)	51(66,9)	26(60,5)	1,5(0,7-3,3)	0,302
<b>Allergie aux protéines de lait de vache</b>	12(10,3)	12(16,4)	0(0)	∞	0,003

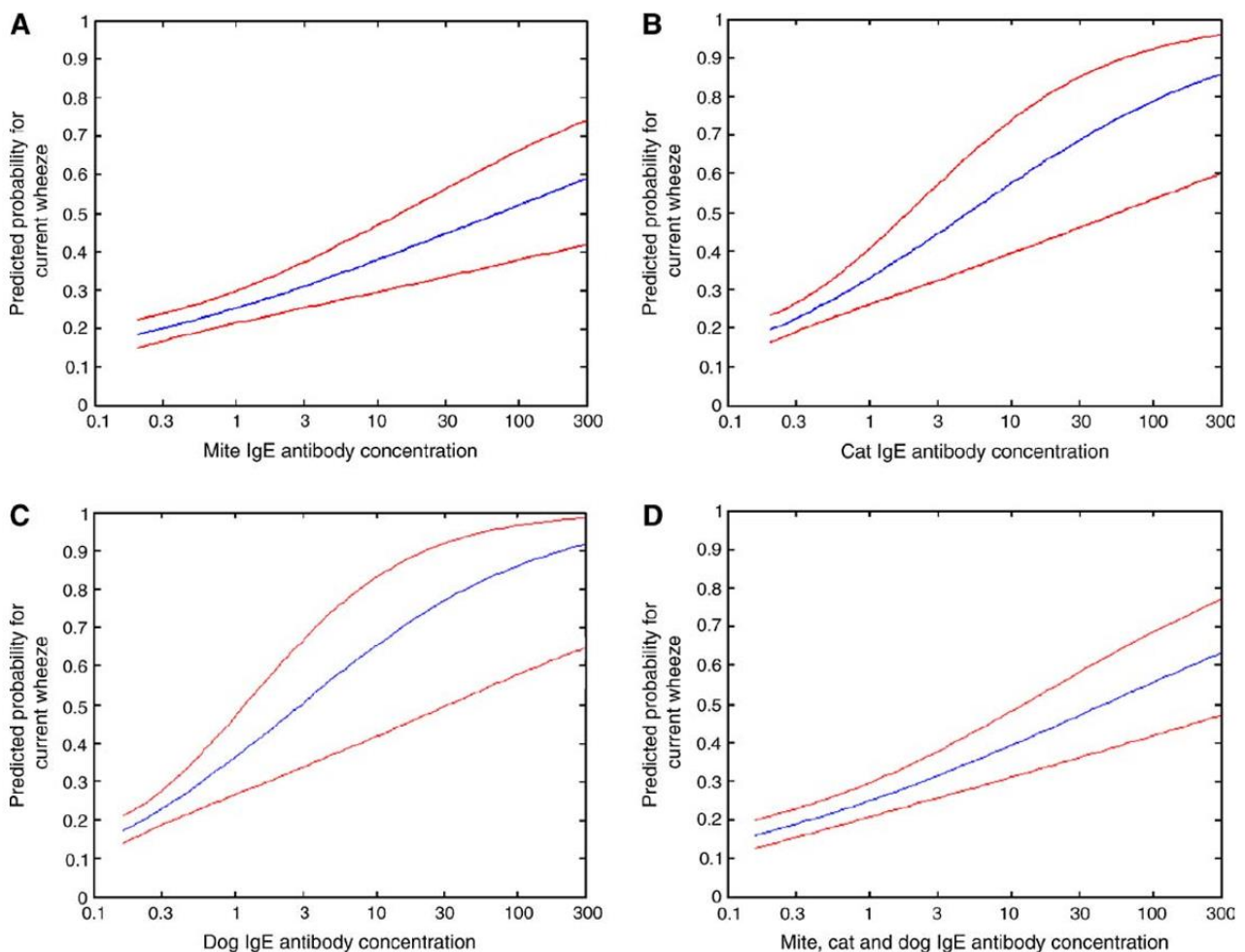
**Figure 11 :** Fréquence de la sensibilisation, de l'eczéma, de l'atopie parentale et de l'allergie aux protéines de laite de vache chez des enfants asthmatiques et non asthmatiques, d'âge pré-scolaire [18].

Plusieurs études montrent que les enfants monosensibilisés aux acariens ont un meilleur pronostic par rapport aux enfants poly sensibilisés [19 ;20].

En 2005, Simpson *et al* montrent que le risque de sifflements augmente significativement avec l'augmentation de l'IgE spécifique à l'acarien, au chat et au chien ( $P < .0001$ ). Chez les enfants sensibilisés la somme des IgE aux acariens, au chat et au chien était associée à une respiration sifflante (rapport de côtes, 1,28, IC 95%, 1,13-1,46,  $P < 0,001$ ).

En outre, la somme des IgE aux acariens, au chat et au chien à l'âge de 3 ans a augmenté le risque de sifflements persistants à l'âge de 5 ans (2,15 fois)

La probabilité de respiration sifflante augmente avec l'augmentation des taux d'anticorps IgE spécifiques [21].



**Figure 12 :** Probabilité d'avoir des épisodes sifflants en fonction du taux spécifique d'Ig E aux acariens (mite), au chat (cat), au chien (dog) [21].

Le pronostic d'asthme dépend aussi du moment de l'apparition de l'allergie (précoce ou

tardive) [22].

D'autres études ont montré qu'un phénotype d'asthme sévère est associé le plus souvent à de l'eczéma ou une sensibilisation aux pollens [20-23].

L'atopie personnelle joue également un rôle dans la sévérité des symptômes. Une étude a montré qu'un phadiatop positif chez un nourrisson asthmatique était associé à une augmentation de la fréquence des symptômes dans les 2 ans qui suivent [24].

#### **D. Relation entre asthme et bronchiolite**

La relation entre bronchiolite et asthme n'est pas encore bien établie et bien comprise mais certaines études montrent un lien entre les deux.

En effet, Le virus respiratoire syncytial (VRS) est l'agent pathogène respiratoire le plus répandu chez les nourrissons et les jeunes enfants dans le monde. En outre, de plus en plus de preuves épidémiologiques ont montré que l'infection des voies respiratoires inférieures par le VRS chez le nouveau-né pourrait être liée au développement ultérieur de sifflements et d'asthmes récurrents chez l'enfant [26].

Dans le but de déterminer la relation entre l'infection à VRS chez les enfants de moins de 3 ans et l'apparition d'une respiration sifflante et d'une atopie à l'âge de 13 ans, Stein *et al* ont mené une étude prospective sur un sous-groupe d'enfants de l'étude Tucson [27]. 898 enfants ont été inscrits, parmi lesquels 519 avaient au moins une infection respiratoire ; 472 ont été testés pour les virus respiratoires, et 207 de ceux testés étaient positifs pour le VRS. Comparativement aux enfants qui n'avaient pas d'infection respiratoire ceux qui avaient le VRS étaient de 3,2 fois plus susceptibles d'avoir une respiration sifflante peu fréquente et de 4,3 fois plus susceptibles d'avoir une respiration sifflante fréquente à l'âge de 6 ans. Ce risque a ensuite diminué jusqu'à devenir insignifiant à 13 ans. Sigurs *et al* ont mené une étude prospective pour comparer 47 enfants auparavant en bonne santé hospitalisés avec une bronchiolite grave au VRS à 93 témoins appariés. Ils ont constaté une présence cumulative d'asthme de 30% dans le groupe VRS, contre 3% dans le groupe témoin. À l'âge de 7 ans, 23% des membres du groupe VRS étaient atteints d'asthme diagnostiqué par un médecin, contre 2% des témoins [28].

Malheureusement, les études épidémiologiques ne permettent pas de déterminer si les bronchiolites sont vraiment la cause de l'asthme ou plus simplement un facteur favorisant chez les enfants déjà prédisposés par leur constitution génétique ou épigénétique. Seuls des essais contrôlés soigneusement randomisés avec une prophylaxie spécifique peuvent déterminer de manière

concluante si prévenir ou retarder la première infection par le VRS diminue l'incidence et / ou la gravité de l'asthme plus tard dans la vie.

De plus, des preuves expérimentales récentes remettent en question l'hypothèse largement acceptée selon laquelle le VRS est éliminé des hôtes immunocompétents quelques semaines après le début de l'infection. En particulier, les cellules de la moelle osseuse peuvent être une cible fréquente de l'infection par le VRS humain. Ce qui lui permet de rester de façon chronique, permettant ainsi la persistance de l'infection [26].

La moelle osseuse humaine pourrait agir comme un "centre d'échange" microbien stockant des colonies de germes dormants protégés du système immunitaire de l'hôte et potentiellement capables de se réactiver, même des années plus tard après l'infection initiale. La conséquence la plus immédiate de ces découvertes est que les futures stratégies prophylactiques et thérapeutiques des infections courantes causées par des agents pathogènes viraux ou bactériens devraient couvrir des sites distants de persistance latente ou de réplication, afin d'éviter des séquelles chroniques telles que les épisodes sifflants et l'asthme [26].

D'autres études épidémiologiques ont suggéré que des agents pathogènes viraux autres que le VRS, en particulier les rhinovirus humains (VRS), pourraient jouer un rôle important dans l'apparition de l'asthme atopique [29].

## **E. Critères prédictifs d'un profil évoluant vers l'asthme (score PIAMA/IPA)**

Plusieurs scores ont été développés pour prédire la persistance de l'asthme durant l'enfance comme le Predictive Index asthma (API) dans la cohorte Tucson ou encore un score provenant de la cohorte PIAMA. Toutefois, ces règles de prédiction sont difficiles à appliquer dans la pratique clinique en raison d'une faible valeur prédictive positive.

Un des premiers modèles prédictifs basés sur des règles pour l'identification précoce des enfants à haut risque d'asthme ultérieur était l'indice prédictif de l'asthme (API).

Il a été développé dans l'étude de Tucson, qui a évalué une cohorte générale non sélectionnée de 1246 nourrissons.

Ce score prédit l'asthme aux âges de 6, 8, 11 et 13 ans, d'après les données de questionnaires recueillis chez des enfants âgés de 2 et 3 ans [30].

Critère majeur	Critère mineur
Antécédents d'asthme chez les parents	Sifflements en dehors d'un rhume
Antécédents de dermatite atopique	Eosinophile supérieur à 4%
	Rhinite allergique

**Tableau 4** : Score IPA.

Le score est positif si l'enfant a un critère majeur ou 2 critères mineurs.

Cet index montre que la persistance de l'asthme est fortement liée à l'atopie [30].

Les enfants ayant un IPA positif étaient 2,6 à 5,5 fois plus susceptibles d'avoir un asthme actif pendant les années scolaires que les enfants avec un IPA négatif.

Le tableau 4 montre également la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) de l'IPA aux différents âges scolaires. La sensibilité diminuait avec l'âge, alors que la spécificité était constamment d'environ 80%. La valeur prédictive positive était assez constante, et 59,1% des sujets ayant un index prédictif positif avaient un asthme actif à au moins un âge scolaire. La valeur prédictive négative était constamment élevée, allant de 86,5% à 13 ans à 93,9% à 6 ans [30].

Asthme	OR *(IC à 95%)	Sensibilité % (IC à 95%)	Spécificité % (IC à 95%)	Valeur prédictive positive % (IC à 95%)	Valeur prédictive négative % (IC à 95%)
A 6 ans (n=921)	5,5 (3,5-8,4)	56,6 (53,3-59,9)	80,8 (78,3-83,3)	26,2 (23,4-29,0)	93,9 (92,4-95,4)
A 8 ans (n= 776)	4,4 (2,8-6,8)	50,5 (47,0-54,0)	81,8 (78,3-83,9)	29,4 (26,2-32,6)	91,3 (89,3-93,3)
A 11 ans (n=861)	2,6 (1,8-3,8)	40,1 (36,8-43,4)	79,6 (76,9-82,3)	27,1 (24,1-30,1)	87,5 (85,3-89,7)
A 13ans (n=644 )	3,0 (1,9-4,6)	39,3 (35,5-43,1)	82,1 (79,1-85,1)	31,7 (28,1-35,3)	86,5 (83,9-89,1)

\* p<0,00001 : entre index positif et un index négatif

**Tableau 5** : Sensibilité, spécificité, VPP, VPN de l'IPA chez les enfants asthmatiques à 6 ,8 , 11 et 13 ans [30].

En 2013 Chang *et al* modifient ce score :

Il est valable pour les enfants ayant eu plus de 4 épisodes de sifflement en 1an.

Critère majeur	Critère mineur
Antécédents d'asthme chez les parents	Sifflements en dehors d'un rhume
Antécédents de dermatite atopique	Eosinophile supérieur à 4%
Sensibilisation aux aéroallergènes	Sensibilisation à l'oeuf, arachide ou lait

**Tableau 6** : Score IPA modifié ou mAPI

Il montre que la prédiction de l'asthme à l'âge scolaire s'est améliorée.

Le tableau 6 montre la sensibilité, la spécificité, les VPP, les VPN et les probabilités post-test du mAPI dans les populations non sélectionnées et à haut risque pour le diagnostic d'asthme aux âges de 6, 8 et 11ans chez des enfants ayant sifflé à 1, 2 ou 3 ans. La VPP pour le diagnostic d'asthme à l'âge de 1, 2 et 3 ans était respectivement de 6,1, 14 et 55, tandis que la VPN minimum était respectivement de 0,90, 0,89 et 0,84.

Avec l'utilisation du mAPI pour le diagnostic d'asthme à 6 ans dans une population avec par exemple une probabilité prétest de 11%, les probabilités post-test pour un mAPI positif et un mAPI négatif à 3 ans étaient respectivement de 72% et 9%. Dans une population à risque élevé (probabilité pré-test de 30%), les probabilités post-test pour un mAPI positif et un mAPI négatif à l'âge de 3 ans étaient respectivement de 90% et 26% [31].

	Sensibilité % (IC à 95%)	Spécificité % (IC à 95%)	Rapport de vraisemblance positif % (IC à 95%)	Rapport de vraisemblance négatif % (IC à 95%)	Enfants non sélectionnés (pré-test : 11%) En Post-test : m-API + m-API- (%)	Enfants à haut risque(pré- test : 30%) En Post-test : m-API + m-API- (%)
<b>Asthme à 6 ans :</b>						
Episode sifflant à 1 an	11 (4,2-1,9)	98 (96-100)	6,1 (1,8-21)	0,9 (0,83-0,98)	43 10	73 28
Episode sifflant à 2 ans	12 (4,2-1,9)	99 (98-100)	14 (2,6-80)	0,89 (0,83-0,97)	64 10	86 28
Episode sifflant à 3 ans	17 (8,4-25)	99 (98-100)	21 (4,0-112)	0,84 (0,75-0,93)	72 9	90 2
<b>Asthme à 8 ans</b>						
Episode sifflant à 1 an	8,2 (2,2-14)	98 (97-100)	5,3 (1,3-22)	0,93 (0,87-1,0)	40 10	69 29
Episode sifflant à 2 ans	11 (3,9-18)	99 (98-100)	12 (2,1-64)	0,90 (0,83-0,97)	59 10	83 28
Episode sifflant à 3 ans	19 (8,8-25)	100 (99-100)	55 (3,3-913)	0,83 (0,75-0,92)	87 9	96 26
<b>Asthme à 11ans</b>						
Episode sifflant à 1 an	11 (3,6-18)	98 (95-100)	4,9 (1,4-17)	0,91 (0,83-1,0)	38 10	68 28
Episode sifflant à 2 ans	11 (3,6-19)	98 (96-100)	6,8 (1,7-28)	0,90 (0,83-0,98)	46 10	75 28
Episode sifflant à 3 ans	19 (9,3-28)	99 (97-100)	19 (3,6-100)	0,82 (0,73-0,92)	70 9	89 26

**Tableau 7 :** Sensibilité, Spécificité et rapport de vraisemblance pour le diagnostic d'asthme aux âges de 6, 8 et 11 ans chez des enfants ayant sifflé à 1, 2 ou 3 ans [31].

Le score de risque PIAMA (Prévention et Incidence de l'Asthme et de l'Allergie aux « Mites » (acariens)) prédit la probabilité d'avoir de l'asthme à l'école parmi les enfants d'âge préscolaire ayant des symptômes suggestifs.

Ce score a plusieurs critères (sexe masculin, éducation des parents, asthme parental, prématurité, fréquence des épisodes sifflants, eczéma) qui correspondent à des points. Le total de ces points donne une probabilité d'être asthmatique.

Sexe Masculin	2
Faible niveau d'éducation parentale	1
Asthme parental	4
Prématurité (<37SA)	1
Fréquence des épisodes sifflants:	
1 à 3 par an	4
≥ 4 par an	7
Episode sifflant hors rhinite virale	2
Eczema	6
<b>Total</b>	<b>0-23</b>
Score total	Risque d'asthme
0-7	≤ 5%
8-15	6%-22%
16-23	25%-60%

Les accouchements à terme et les infections respiratoires n'ont pas été prises en compte dans le score PIAMA

**Figure 13 :** Score de risque PIAMA.

Les auteurs ont évalué 2877 enfants ayant des symptômes asthmatiformes à l'âge préscolaire. C'étaient une étude de cohorte, prospective et multiethnique (Generation R). Le score de risque PIAMA était évalué à l'âge préscolaire, et l'asthme était prédit à l'âge de 6 ans. A l'âge de 6 ans, 6% (168/2877) des enfants avaient de l'asthme.

La capacité discriminative du score de risque PIAMA originel à prédire l'asthme dans l'étude Génération R était la même comparativement à celle de la cohorte PIAMA (C-index= 0.74 vs 0.71). Aucune différence de capacité discriminative n'était mise en évidence aux différents âges ou dans les sous-groupes ethniques ou socio-économiques (p> 0.05).



La capacité discriminative était semblable aux différents âges ou dans les sous-groupes ethniques ou socio-économiques des enfants d'âge préscolaire, ce qui suggère une bonne généralisation. Dans une cohorte à risque élevé, un mAPI positif a considérablement augmenté la probabilité d'asthme à l'avenir (p. Ex., 30% de probabilité de prétest à 90% de probabilité post-test) [32].

## **F. Justification de l'étude**

L'asthme du nourrisson ou wheezing pré-scolaire est très fréquent.

Mais beaucoup d'enfants sont encore mal diagnostiqués et donc pas traités ou reçoivent un traitement non adapté. En effet, la prise en charge thérapeutique d'une bronchiolite, d'une crise d'asthme ou d'un asthme est différente.

Or 1/3 de ces siffleurs pré-scolaires seront asthmatiques plus tard. Le diagnostic précoce des enfants permet la mise en place d'un traitement adapté et ainsi de préserver leur fonction respiratoire. De plus, nous nous devons d'éviter de surtraiter inutilement le sous-groupe d'enfants ne présentant que des symptômes transitoires. En effet, les études sur l'utilisation au long cours des corticoïdes inhalés montrent une bonne tolérance clinique et peu d'effets secondaires. Mais nous savons que chez l'enfant, il peut y avoir un ralentissement de la croissance. Celui-ci est dose dépendant. Les enfants en période prépubertaire sont les plus à risque. Chez le nourrisson, Le Bourgeois n'a pas retrouvé d'altération importante des marqueurs de résorption et de formation osseuse [33].

L'objectif principal de notre étude est de valider les recommandations des HUGO et de vérifier que celles-ci se justifient à long terme.

Dans un deuxième temps, nous voulions valider les recommandations des HUGO en fonction des différents groupes (des HUGO) de départ modifiés selon les scores IPA et PIAMA modifié.

Nous voulions aussi décrire l'utilisation des tests allergiques chez un enfant de moins de 6 ans ayant des épisodes sifflants et à quels âges les enfants positivent ces tests allergiques.

## **II. RESULTATS**

## **A. Manuscrit**

### **Pronostic à long terme des épisodes de dyspnée sifflante chez les enfants de 0 à 24 mois: comparaison aux recommandations des Hôpitaux du Grand Ouest (HUGO) de France**

Long-term prognosis of wheezing episodes in children 0 to 24 months old: comparison with  
Western Network of University Hospitals in France (HUGO) recommendations

M . Gaillard<sup>a</sup>\*, S.Debelleix<sup>a</sup>, V . Siao<sup>a</sup>, M . Joseph<sup>a</sup>, M . Fayon<sup>a</sup>

<sup>a</sup>CHU de Bordeaux, Service de pneumo-pediatrie, CIC 1401, F-33000 Bordeaux, France

\* Auteur correspondant.

E-mail : [melanie.gaillard@chu-bordeaux.fr](mailto:melanie.gaillard@chu-bordeaux.fr) / [gaillard.melanie@yahoo.fr](mailto:gaillard.melanie@yahoo.fr)

## **RESUME**

**Introduction** : La bronchiolite aiguë virale et l'asthme du nourrisson sont des maladies fréquentes, leur définition n'est pas consensuelle. En 2013, M. VERSTRAETE et al. ont actualisé la définition de la bronchiolite aiguë du nourrisson, par rapport à l'asthme du nourrisson. Repérer précocement les enfants à risque de devenir asthmatiques à 6 ans, permet de leur proposer un traitement adapté au long cours.

**Objectifs** : 1) Valider, à long terme, les recommandations des HUGO concernant la prise en charge des épisodes sifflants chez les enfants de moins de 2 ans. 2) Evaluer l'apport des différents scores pronostiques (IPA et PIAMA).

**Matériels et méthodes** : C'est une étude rétrospective monocentrique réalisée à l'hôpital des enfants du CHU de Bordeaux incluant des enfants âgés d'au moins 6 ans et hospitalisés entre 0 et 2 ans pour des épisodes sifflants. Nous avons inclus 136 enfants, répartis en 6 groupes, en fonction de leur âge, du nombre d'épisodes sifflants et de l'atopie.

**Résultats** : Nous avons montré que les enfants de moins d'1 an sans atopie, à partir du 2ème épisode sifflant, ne devenaient pas asthmatiques à l'âge de 6 ans dans la quasi-totalité des cas. Chez les enfants de plus d'1 an ayant eu un seul épisode sifflant : 66% des atopiques devenaient asthmatiques. Ces résultats sont conformes aux recommandations des HUGO. Pour les autres groupes les résultats ne sont pas concordant à long terme. La positivité ou la négativité de l'IPA était bien corrélée au fait de devenir asthmatique pour les groupes d'enfants dont les recommandations des HUGO étaient validées à long terme. Le score PIAMA était peu corrélé au fait de devenir asthmatique ou non à 6 ans.

**Conclusion** : Faire au moins 2 épisodes sifflants ayant entraîné une hospitalisation avant 1 an ou faire un épisode sifflant après 1 an chez l'enfant atopique augmente le risque de devenir asthmatique. Les recommandations des HUGO doivent être pondérées en fonction des scores afin d'adapter au mieux le traitement de fond.

**MOTS CLES** : enfant ; bronchiolite ; asthme ; épisode sifflant ; atopie

## SUMMARY

**Introduction:** Although acute viral bronchiolitis and asthma in childhood are extremely common diseases, their definitions vary in many parts of the world. Verstraete *et al.* updated the definitions of these two conditions in 2013, with implications for the acute management of wheezy dyspnoeic episodes. Early identification of children who may progress to asthma by 6 years old is also very important to allow prescription of long-term adapted treatment regimens.

**Objectives:** 1) To validate, over a long period, the Western Network of University Hospitals in France (HUGO) recommendations regarding the outcome of wheezing episodes in children less than 2 years old. 2) To evaluate the additional contributions of the Asthma Predictive Index (API) and Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) scores to prediction of prognosis.

**Materials and methods:** This was a single-centre retrospective study carried out at the children Hospital from the CHU in Bordeaux, France, Pellegrin, including children who were at least 6 years old with a history of hospitalisation for wheezing episodes before 2 years of age. The study population included 136 children divided into six groups according to age, number of wheezing episodes, and atopy.

**Results:** There were few non-atopic children with a second wheezing episode at less than 1 year old in our cohort, and such children had low risk of developing asthma by 6 years of age. Among the children with a history of a single wheezing episode at >1-year-old, 66% of those with atopy developed asthma by 6 years of age. These results were consistent with the HUGO recommendations for these two groups of children. For the other groups, however, the results were not consistent with the HUGO recommendations in the long term. The positivity or negativity of the API or the modified PIAMA score (cut-off > 10) did not improve the possibility of early prediction of long-term wheezing evolution.

**Conclusion:** The HUGO recommendations should be modified according to the different groups to allow the establishment of appropriate long-term treatment regimens. This study confirmed that the occurrence of a wheezing episode after 1 year among atopic children increases the risk of developing asthma. The API and modified PIAMA scores provided no additional benefit in prediction of prognosis.

**KEY WORDS:** child; bronchiolitis; asthma; wheezing episode; atopy

## 1. Introduction

There has long been controversy regarding the distinction between viral acute bronchiolitis and preschool asthma. The recommendations of the 2000 Consensus Conference on bronchiolitis were limited to children aged between 1 month and 2 years and to the first episode of an infection, thereby removing preschool asthma [1]. The High Authority of Health defines asthma in children less than 36 months old as dyspnoeic episodes with wheezing occurring at least three times since birth, regardless of the starting age, the trigger or the presence or absence of atopy. These wheezing episodes are discontinuous, with periods during which the child is asymptomatic [2].

In 2013, Verstraete *et al.* published recommendations for updating the care arrangements for infants less than 1 month old with acute bronchiolitis within Western Network of University Hospitals in France (HUGO) [1]. They defined elements of orientation allowing differentiation between viral acute bronchiolitis and preschool asthma presenting with dyspnoeic wheezing episodes. Therefore, in infants less than 1 year old, the first dyspnoeic wheezing episode is defined as acute bronchiolitis, while a second episode, along with a personal or family history of atopy, is considered preschool asthma. The treatments for these two conditions are different. However, in the absence of any personal or family history of atopy, such episodes of dyspnoeic wheezing are always defined as acute bronchiolitis. The condition is defined as preschool asthma after the third dyspnoeic wheezing episode. Dyspnoeic wheezing episodes occurring in infants more than 1 year old are considered to be preschool asthma [1].

About 30% of children who are less than 6 years old will experience a wheezing episode, and such episodes will continue beyond 6 years of age in 1/3 of these children [4–6]. There are two types of wheezing episode: viral episodic wheezy breathing or ‘episodic viral wheezing’ (WEV) and multiple-trigger wheezing’ (WEM).

Viral episodic wheezy breathing is defined by brief episodes of wheezy breathing, with an absence of wheezing between the episodes. This is the most common type of wheezing episode among pre-school age children and is usually associated with clinical symptoms of viral respiratory tract infection [7]. Multiple-trigger wheezing is defined by episodes of wheezing linked to several factors, including exposure to tobacco, allergens, crying, laughing or exercise, and also symptoms between episodes [7].

Allergic asthma has a number of defining characteristics. It is important to identify a link between the occurrence of symptoms and exposure to a particular allergen. In addition, the presence of a family history of asthma or allergy is also important in diagnosis. Although there are no specific biological markers of allergic asthma, allergic asthma may also be diagnosed based on indirect markers linked to atopy, such as hypereosinophilia and increased total immunoglobulin E (IgE) [8]. Boersma *et al.* reported that sensitisation to inhaled allergens was a strong predictor of asthma among 116 wheezy children aged 1–3 years old with a specific measure of IgE [9]. Sensitisation to cats, dogs, pollen or mould was highly predictive of the development of asthma. In this study 38 children (32.8%) were sensitised to at least one of these allergens, and 35 (92.1%) of these children eventually developed asthma [9]. In 2005, Simpson *et al.* reported that the risk of wheezing was significantly increased by a combined increase in IgE specific to mites, cats and dogs ( $P < 0,001$ ) [10]. Knowledge of the different phenotypes of asthma is essential for the establishment of adapted treatment [2–3]. Early care has been reported to lead to preservation of respiratory function [4]. In addition, several scores have been developed to predict the persistence of asthma during childhood, including the Asthma Predictive Index (API) and the Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) prognostic score [13–16].

The main goal of the present study was to validate the Western Network of University Hospitals in France (HUGO) recommendations regarding the outcome of wheezing episodes in children less than 2 years old in a long-term study. The second goal was to evaluate the contributions of the available scoring indices (i.e. API and PIAMA) to prediction of prognosis.

## **2. Materials and methods**

We performed a single-centre retrospective study in children who were at least 6 years old between 01 January 2011 and 31 December 2012 in the pneumo-pediatric department at the hospital for children in the CHU in Bordeaux, Pellegrin.

The requirement for ethical approval from the Center for people protection in France (CPP) was waived due to the retrospective nature of the study. However, the children's parents were informed of the study, and gave their verbal consent for the use of their childrens' data this work. Data has been anonymized.

### **2.1. Main evaluation criterion**

The main evaluation criterion was the presence of asthma diagnosed by a doctor at the age of 6 years, according to the initial different groups (HUGO).

### **2.2. Secondary evaluation criterion**

The secondary evaluation criterion was the risk of asthma at 6 years old according to the initial modified different groups (HUGO) (the atopy was replaced by the API or the modified PIAMA).

### **2.3. Inclusion and exclusion criteria**

Children who had been hospitalised and had a history of at least one wheezing episode before the age of 2 years were included in the study.

The exclusion criteria were premature birth (birth < 37 weeks of gestation), inability to respond to questions, various confirmed aetiologies of wheezing (tracheal stenosis, ciliary dyskinesia, mucoviscidosis, foreign body) and the follow-up.

### **2.4. Collection, capture and analysis of data**

The data were collected from computerised records on hospitalisation using the software program Dx-care of the CHU in Bordeaux, including medical mail related to the child's hospitalisation, biological complementary tests, medical observations and administrative data for each patient.

The patients were divided into six groups as follows:

- Group 1 ( $E1 < 1$  A<sup>1</sup>): children with one wheezing episode who were less than 1 year old, undifferentiated atopy.
- Group 2 ( $E2 < 1$  A<sup>-</sup>): children with two wheezing episodes who were less than 1 year old, without personal or family history of atopy.
- Group 3 ( $E2 < 1$  A<sup>+</sup>): children with two wheezing episodes who were less than 1 year old, with a personal or family history of atopy.
- Group 4 ( $E3 < 1$  A<sup>1</sup>): children with more than two wheezing episodes who were less than 1 year old, undifferentiated atopy.
- Group 5 ( $E \geq 1$  1–2 A<sup>-</sup>): children with one or more wheezing episode who were 1–2 years old, without personal or family history of atopy.
- Group 6 ( $E \geq 1$ –2 A<sup>+</sup>): children with one or more wheezing episode who were 1–2 years old, with a personal or family history of atopy.



## **2.5. Definitions**

Atopy was defined according to the Medical Dictionary of the Medical Academy as a genetic predisposition for atopic dermatitis, asthma, rhinitis and allergic conjunctivitis. With regard to the development of asthma by 6 years old, data were collected using the software Dx-care from the CHU or by phone from the parents if children were followed up by the hospital. We did not collect the data regarding the evolution of asthma by the age of 6 from the children included in group 1.

We have used positivity or negativity for the API according to the original definition [13].

For PIAMA scoring [14–15], we omitted two items for which the data were not available in the files (parental education level and wheezing out of a cold) and defined a cut-off at 10 points in a total score of 20. Parental smoking was dichotomised as passive exposure to parental smoking after birth (yes/no).

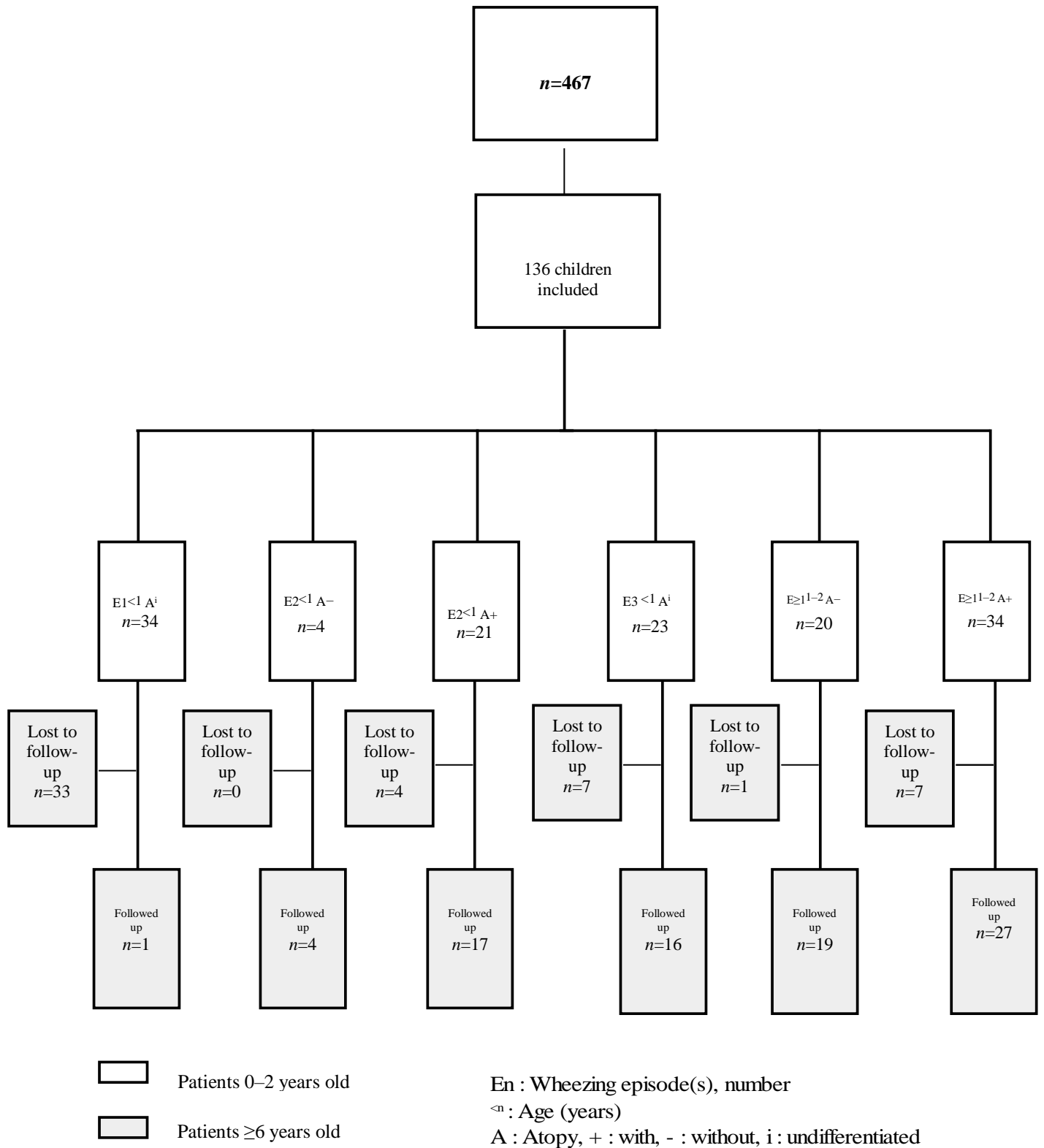
## **2.6. Statistical analysis**

Statistical analyses were performed by NCSS (Kaysville, UT, USA). The data are presented as percentages for category-specific variables, and as the average  $\pm$  standard deviation or median  $\pm$  interquartile range for continuous variables. We used Student's *t*-test or the Mann–Whitney test for quantitative variables. The odds ratios (OR) were computed for comparisons between groups. In all analyses,  $P < 0.05$  was taken to indicate statistical significance.

# **3. RESULTS**

## **3.1. Demographics**

A total of 467 children were hospitalised in the pneumo-pediatric department of Children's Hospital in Bordeaux during the period from 01 January 2011, to 31 December 2012. Of these, 136 children aged 0–2 years with a history of wheezing were included in the study. Nineteen patients (18.6%) were lost to follow-up by the age of 6 years. The groups are outlined in Figure 1.



**Figure 1: Flow chart of wheezy pre-school age children**

The basic characteristics of the patients included in the study are listed in Table 1. The median age of the whole study population was 9 months (interquartile range 4–17), with male predominance. The incidence of asthma and parental allergy was 50%. The birth weight in group 5 was significantly lower than that in group 6 (2,996 g  $\pm$  308 g vs. 3,427 g  $\pm$  535 g, respectively;  $P < 0.01$ ).

	Total	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	Group 6
		E1 <sup>&lt;</sup> A <sup>i</sup>	E2 <sup>&lt;</sup> A-	E2 <sup>&lt;</sup> A+	E3 <sup>&lt;</sup> A <sup>i</sup>	E≥1 <sup>1-2</sup> A-	E≥1 <sup>1-2</sup> A+
N	136	34	4	21	23	20	34
<b>DEMOGRAPHICS</b>							
Male	92/136 (68)	16/34 (47)	3/4 (75)	16/21 (76)	14/23 (61)	16/20 (80)	27/34 (79)
Age (months)	9 (4-17)	2 (1-3)	7 (3,5-9)	7 (4,5-9)	8 (7-10)	19 (14-21)	19 (15-20)
Birth weight (g)	3292 ± 457	3254 ± 497		3187 ± 366	3430 ± 354	2996 ± 309	3427 ± 535
Length of hospital stay (days)	4 (2-5)	5 (4-7)	3,5 (2-4)	4 (3-7)	4 (3-5)	3,5 (2-5)	3 (2-4)
<b>ENVIRONMENT</b>							
Parental smoking	55/96 (57)	8/21 (38)	1/2 (.)	8/12 (67)	8/17 (47)	11/15 (73)	19/29 (63)
Smoking during pregnancy	37/65 (57)	3/9 (33)	1/2 (.)	6/10 (60)	8/15 (53)	9/10 (90)	10/19 (53)
Carpet	3/49 (.)			0/10 (.)	0/10 (.)	0/7 (.)	3/21 (15)
Mould	2/31 (.)			0/7 (.)	1/8 (.)	0/6 (.)	1/10 (.)
Animals	34/63 (54)	3/6 (.)	0/1 (.)	5/10 (50)	6/13 (46)	3/9 (33)	17/24 (71)

n/N (%); average ± standard deviation; median (Q1-Q3) En: Wheezing episode(s), number

<sup><</sup>: Age (years)

A: Atopy, +: with, -: without, i: undifferentiated

**Table 1: Basic characteristics of patients included**

Family and personal history are presented in Table 2.

	Total	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	Group 6
N	136	E1 <sup>&lt;1</sup> A <sup>i</sup> 34	E2 <sup>&lt;1</sup> A- 4	E2 <sup>&lt;1</sup> A+ 21	E3 <sup>&lt;1</sup> A <sup>i</sup> 23	E≥1 <sup>1-2</sup> A- 20	E≥1 <sup>1-2</sup> A+ 34
<b>FAMILY HISTORY</b>							
Parental Asthma	55/110 (50)	5/13 (39)	0/4(.)	15/21 (71)	10/22 (46)	0/20 (.)	25/33 (76)
Mother	37/66 (56)	5/5 (100)		8/15 (53)	9/10 (90)		15/24 (63)
Father	29/66 (44)	2/5 (40)		9/15 (60)	4/10 (40)		14/24 (58)
Parental allergy	51/104 (49)	8/14 (57)	0/4(.)	13/20 (65)	18/29 (62)	0/20 (.)	18/29 (62)
Mother	27/55 (49)	6/8 (75)		3/13 (23)	8/18 (44)		8/18 (44)
Father	28/55( 50)	2/8 (25)		10/13 (77)	6/18 (33)		10/18 (56)
Awareness of at least one parent							
Mites	23/40 (58)	5/7 (71)		5/8 (63)	3/14 (21)		10/15 (67)
Cat	13/40 (33)	3/7 (43)		4/8 (50)	2/14 (14)		4/15 (27)
Pollen + Grass	19/40 (48)	2/7 (28)		5/8 (63)	7/14 (50)		5/15 (33)
Penicillin	1/40 (3)			1/8 (13)	1/14 (.)		0/15 (.)
Aspirin	2/40 (5)				0/14 (.)		1/15 (.)
Seafood	1/40 (3)				0/14 (.)		1/15 (.)
Hazelnut	1/40 (3)				0/14 (.)		0/15 (.)
Birch	1/40 (3)				1/14 (.)		0/15 (.)
Parental eczema	9/68 (13)	0/5 (.)	0/4(.)	3/12 (25)	3/14 (21)	0/20 (.)	3/20 (15)
Mother	5/8 (63)			2/3 (67)			2/3 (67)
Father	3/8 (38)			2/3 (67)			
<b>PERSONAL HISTORY</b>							
DRN*	6/125 (5)	1/32 (.)	0/4(.)	2/21 (.)	1/19 (.)	1/17 (.)	1/33 (.)
Eczema	18/48 (38)	0/5 (.)	0/4(.)	7/13 (54)	3/6 (38)	0/20 (.)	8/17 (47)
APLV**	6/135 (4)	0/34 (.)	0/4(.)	3/21 (.)	3/23 (.)	0/19 (.)	0/34 (.)
Food allergy	0/136 (.)	0/34 (.)	0/4(.)	0/21 (.)	0/23 (.)	0/19 (.)	0/34 (.)
allergic rhinitis	0/3 (.)			0/1 (.)	0/2 (.)		
Wheezing out of rhinitis	3/17 (.)	0/1 (.)		1/5 (.)	1/4 (.)	0/2 (.)	1/4 (.)

n/N (%); average ± standard deviation; median (Q1-Q3) En : Wheezing episode(s), number

\*DRN: Neonatal respiratory distress

\*\* APLV: Cow's milk allergy

<sup><n</sup> : Age (years)

A : Atopy, + : with, - : without, i : undifferentiated

**Table 2: Family and personal history of patients**

The clinical and para-clinical data are presented in Table 3. For all groups, the first wheezing episode occurred in the first year of life. However, the age at first wheezing episode was significantly younger for children less than 1 year old compared to those more than 1 year old ( $3.5 \pm 2.4$  months vs.  $8.9 \pm 6.0$  months;  $P < 0.0005$ ), respectively. The same trend was seen for the age at the second wheezing episode.

	Total	Group 1		Group 2		Group 3		Group 4		Group 5		Group 6	
		E1 <sup>&lt;1</sup> A <sup>i</sup>	34	E2 <sup>&lt;1</sup> A-	4	E2 <sup>&lt;1</sup> A+	21	E3 <sup>&lt;1</sup> A <sup>i</sup>	23	E>1 <sup>1-2</sup> A-	20	E>1 <sup>1-2</sup> A+	34
<b>N</b>	<b>136</b>												
<b>CLINICAL</b>													
Age of the first wheezing episode (month)		2,5 ± 1,8		4,8 ± 3		4,2 ± 2,7		4,3 ± 2,4		7,9 ± 7		9,4 ± 5,6	
Age of the 2nd wheezing episode (month)				6,5 ± 3		4,5 ± 2,4		5,8 ± 2,3		13 ± 7		13 ± 3,7	
Number of wheezing episodes / Year		1		2		2		4 (3-4)		4 (2-4)		3 (2-4)	
<b>PARA-CLINICAL</b>													
Dosing realization PNE	<b>107/134(80)</b>	20/34 (59)		4/4(100)		17/21(80)		18/23(78)		20/20(100)		28/34 (82)	
PNE (%)*	<b>0,6 (0-3)</b>	0,25 (0-1,8)		0,4 (0,1-3,4)		0,7 (0-4,5)		0,35 (0-2,5)		2 (0,2-5,5)		0,4 (0,1-2)	
Dosing realization Ig E	<b>10/136 (.)</b>	0/34 (.)		0/4(.)		2/21 (.)		4/23 (.)		1/20 (.)		3/34 (.)	
Ig E (kUI/L)	<b>212 ± 350</b>					588 ± 828		113 ± 126		197 ± 0		101 ± 69	
Trophatop	<b>48/136 (35)</b>	2/34 (6)		1/4 (.)		6/21 (28,6)		12/23 (52)		10/20 (50)		17/34 (50)	
Achievement age (mois)	<b>16 (8-21)</b>	16,5 (15-18)		9		8 (6-15)		8 (6-10)		21 (15-36)		19 (16-21)	
Trophatop positive	<b>11/48 (23)</b>	0/2 (.)		0/1 (.)		2/6 (33)		3/12 (25)		1/10 (10)		5/17 (30)	
Cow milk	<b>9/11 (82)</b>					2/2 (100)		2/3 (67)		1/1 (100)		3/5 (60)	
Peanut	<b>7/11 (64)</b>					2/2 (100)		2/3 (67)		1/1 (100)		2/5 (40)	
Mustard	<b>6/11 (55)</b>					0/2 (.)		2/3 (67)		1/1 (100)		3/5 (60)	
Egg white	<b>7/11 (64)</b>					2/2 (100)		2/3 (67)		1/1 (100)		2/5 (40)	
Com	<b>2/11 (18)</b>					2/2 (100)		0/3 (.)		0/1 (.)		0/5 (.)	
Phadiatop	<b>51/136 (38)</b>	2/34 (6)		1/4 (.)		5/21 (24)		12/23 (52)		14/20 (70)		17/34 (50)	
Achievement age (mois)	<b>18 (8,5-21)</b>	16,5 (15-18)		9		7 (6-10)		8 (6-10)		20 (14-23)		20 (17-225)	
Phadiatop positive	<b>4/51 (8)</b>	0/2 (.)		0/1 (.)		0/5 (.)		0/12 (.)		1/14 (.)		2/17 (.)	
Mites / Hairs of cat and dog	<b>2/3 (33)</b>									1/1 (100)		2/2 (100)	
TCA**	<b>17/136 (13)</b>	0/34 (.)		0/4(.)		1/21 (5)		3/23 (13)		5/20 (25)		8/34 (24)	
Age de réalisation (années)	<b>3,7 ± 2</b>					6 ± 0		3,4 ± 3,6		3,9 ± 2,5		3 ± 2,6	
Positive results	<b>5/14 (36)</b>					0/1 (.)		2/3 (67)		0/4 (.)		3/6 (50)	

n/N (%); average ± standard deviation; median (Q1-Q3) En : Wheezing episode(s), number

<sup><1</sup> : Age (years)

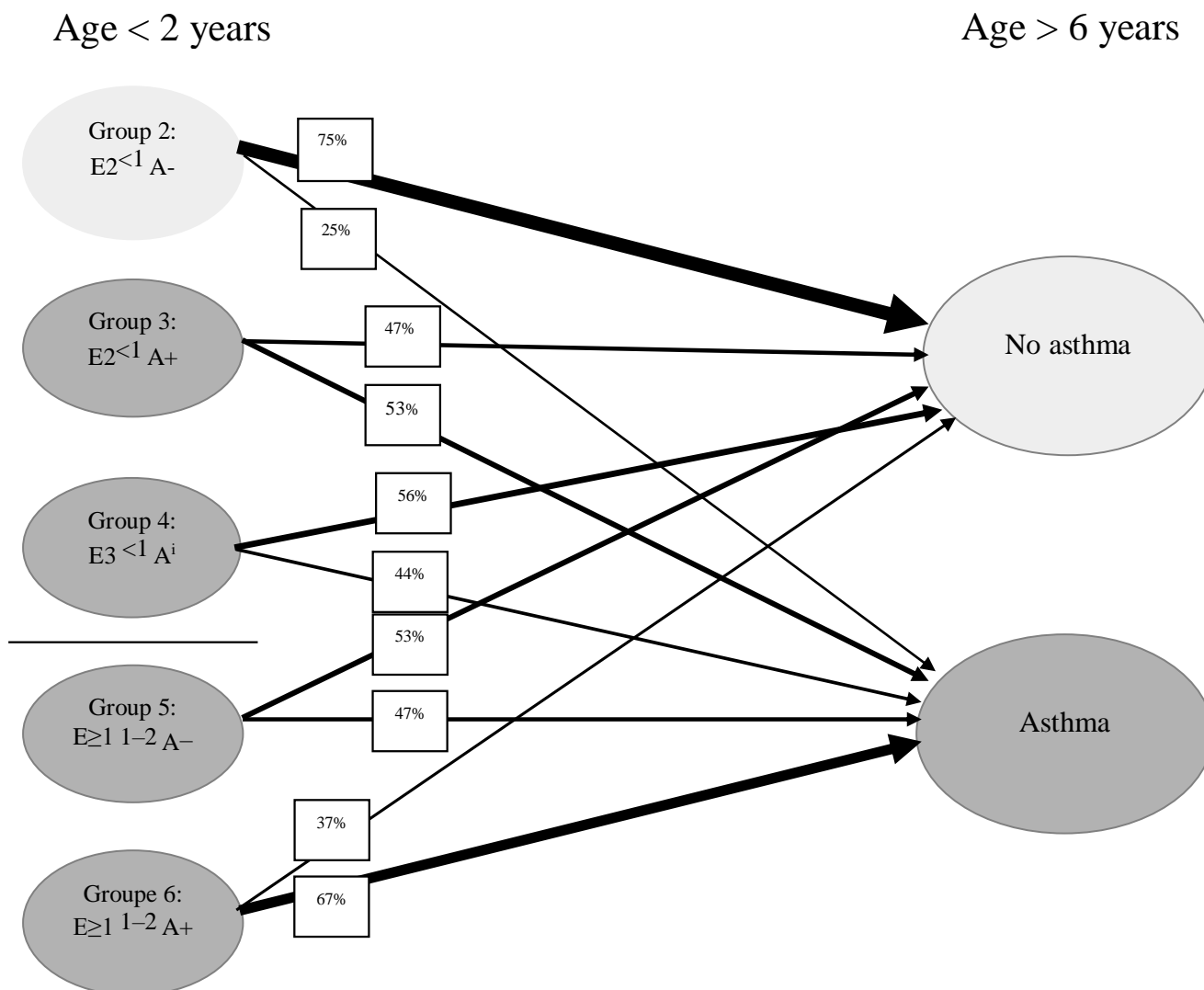
A : Atopy, + : with, - : without, i : undifferentiated

**Table 3 : Clinical and para-clinical characteristics of patients included**

\*PNE: polynuclear éosinophilic

\*\*TCA: allergic skin test

### 3.2 Diagnosis of asthma at 6 years old, according to the characteristics of pre-school age children with wheezing based on HUGO (Figure 2)



En : Wheezing episode (s), number

$<^n$ : Age (years)

A : Atopy, + : with, - : without, i : undifferentiated

**Figure 2: Percentages of asthmatic and non-asthmatic children at 6 years old according to their original group**

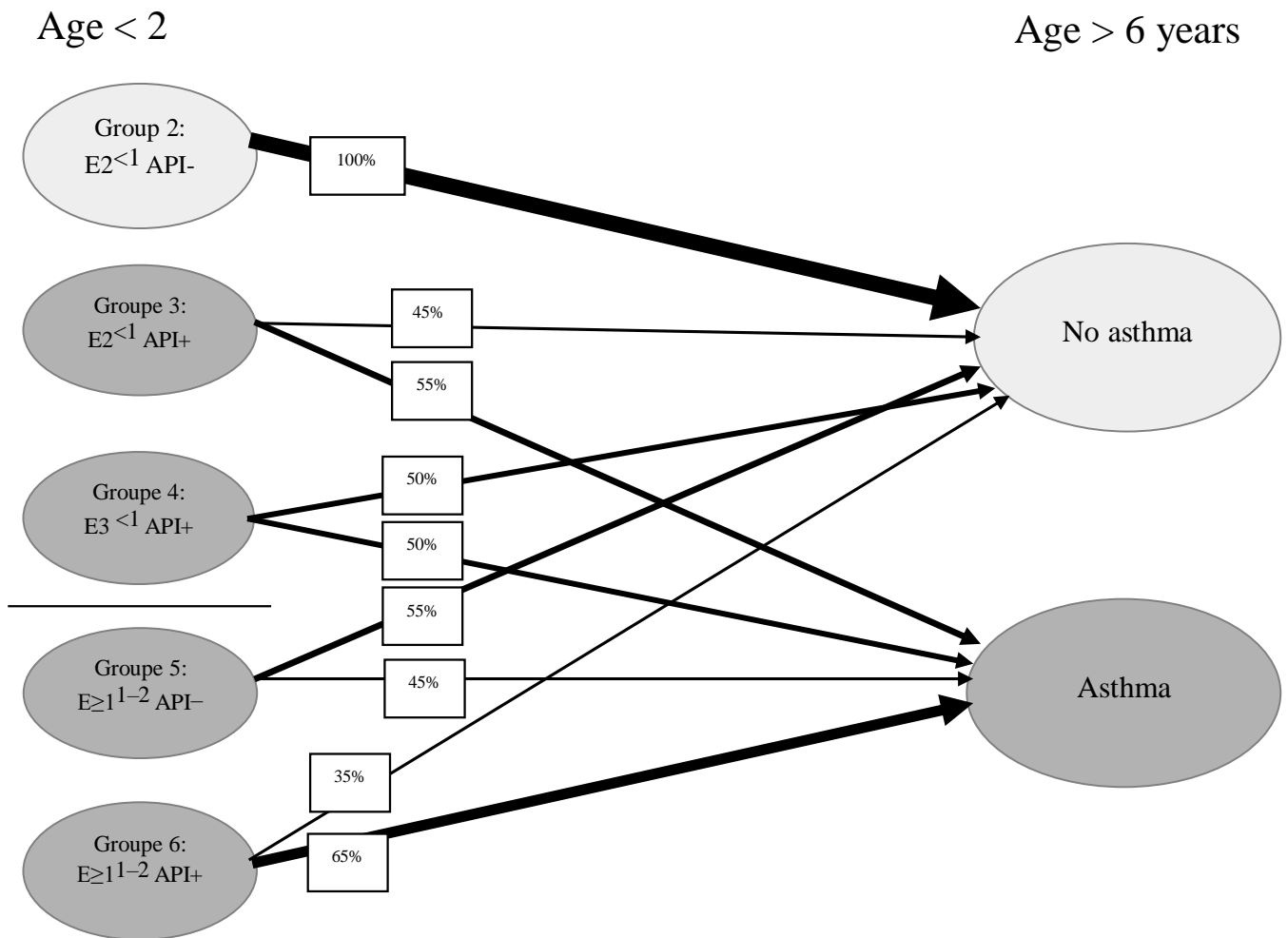
The risk of asthma at 6 years old was increased in group 3 ( $E2 < 1 A^+$ ) vs. group 2 ( $E2 < 1 A^-$ ) (OR 3.3; 95% confidence interval (95% CI: 0.2–39.3)).

We compared the diagnosis of asthma at 6 years old among patients within group 4 ( $E3 < 1 A^i$ ) according to the presence or absence of atopic background. The asthmatic/non-asthmatic OR was 0.31 (95% CI: 0.02–4.4).

Then, we compared the patients in group 4 and found OR of 0.54 (95% CI: 0.08–3.5) and 4.4 (95% CI: 0.8–25.1) according to the presence or absence of parental smoking, respectively.



### 3.3. Asthma diagnosis at 6 years old according to the API (Figure 3)

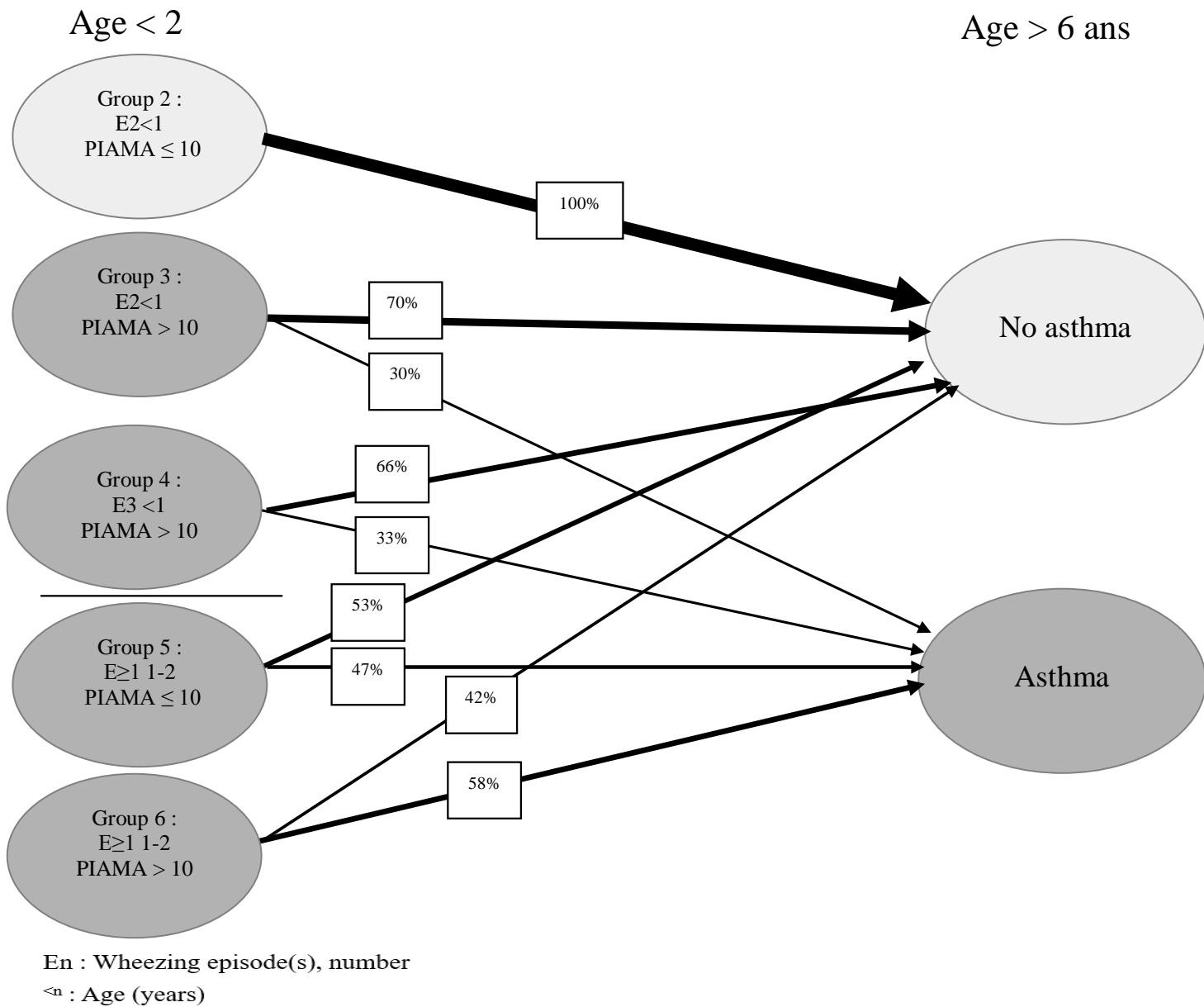


En : Wheezing episode (s), number  
 $<^n$  : Age (years)  
 API : asthma predictive index

**Figure 3: Percentages of asthmatic and non-asthmatic children at 6 years old according to their modified original group (API)**

A positive or negative score using the API corresponded to the development or non-development of asthma according to the HUGO recommendations for groups 2 and 6.

**3.4. Asthma diagnosis between 0 and 6 years old and at 6 years old according to PIAMA scoring (Figure 4)**



**Figure 4: Percentages of asthmatic and non-asthmatic children at 6 years old according to the modified original group (PIAMA)**

The PIAMA score showed no correlation with the development or non-development of asthma at 6 years old except in group 2.

#### 4. DISCUSSION

The results of the present study indicated that less than 3/4 of wheezy non-atopic children who were less than 1 year old, and hospitalised for a second wheezing episode, became asthmatic by 6 years old. Among the other groups, wheezy children less than 1 year old had a 50% risk of developing asthma by 6 years old. Half of the wheezy children more than 1 year old with no personal or family history of atopy, and 2/3 of those with a personal or family history of atopy hospitalised for a wheezing episode developed asthma by 6 years old.

These observations indicated that the HUGO recommendations are consistent with the clinical evolution of asthma only for children in groups 2 ( $E2 < 1$  A-) and 6 ( $E \geq 1-2$  A+). Thus, the prognostic scoring indices provided no supplementary prognostic information.

The reported incidence and prognosis of wheezing in pre-school age children vary among studies. In a study performed in a cohort of 826 children followed until the age of 6 years, Martinez *et al.* reported that 50% showed wheezing episodes before the age of 6 years but only 1/3 of these children developed asthma by this age [4]. Similarly, Delmas *et al.* reported that 20% of children less than 6 years old will have at least one wheezing episode. The proportion of children showing wheezing decreased with age in their study with rates of 36% before 1 year old, 24% at 2 years old and 17% at 6 years old [6]. The high proportion of children with asthma at 6 years old in our cohort may be explained by requirement for hospitalisation as an inclusion criterion, and so they were selected for having stronger wheezing episodes. The severity of wheezing episodes particularly of the first wheezing episode is a factor associated with asthma risk [6].

Our study did not completely validate the HUGO recommendations. We observed that a personal or family history of atopy was a risk factor for the development of asthma by the age of 6 years old, as >50% of children less than 1 year old or older than 1 year old with atopy became asthmatic by 6 years old. Eighty percent of the children in group 4 had a family or personal history of atopy. Among those who became asthmatic by 6 years old, 70% had a family or personal history of atopy, consistent with the data reported in the literature. Guilbert *et al.* reported that the majority (60.7%,  $n=148$ ) of children in a cohort of wheezing neonates (median age, 36 months) were sensitised to food or aeroallergens [10]. Simpson *et al.* have reported that the risk of wheezing was significantly increased with increasing levels of IgE specific to mites, cats and dogs ( $P < 0.001$ ) and that the total level of IgE to mites, cats and dogs at the age of 3 years was associated with risk of persistent wheezing at the age of 5 years with a 2.15-fold/logarithmic unit increase in specific IgE [11]. In 2010, they reported an association between early poly-sensitisation (before the age of 1 year) and wheezing episodes at 8 years old [12]. Recently, Boersma *et al.* measured specific IgE in 116 wheezy children aged 1–3 years and reported that sensitisation to inhaled allergens was a strong

predictor of asthma, with sensitisation to mites and household dust being the most common. Sensitisation to cats, dogs, pollen or mould was highly predictive of the development of asthma, with 38 children (32.8%) sensitised to at least one of these allergens and 35 (92.1%) developing asthma [9].

The complementary prognostic input scoring is very low. The results of the present study indicated that the API was correlated with the probability of developing asthma or not developing asthma in one of two groups. No such correlations to the development of asthma were observed in the other groups. The API is a specific scoring index, but the results were of little clinical significance. In 2000, Castro-Rodriguez *et al.* conducted the Tucson study involving a cohort of 1,246 neonates followed up over a period of 13 years. According to this study, children with a positive API were 2.6–5.5 times more likely to have active asthma during the school years than children with a negative API. The sensitivity of API decreases with age, while the specificity remains about 80% regardless of age [13]. In 2011, Leonardi *et al.* evaluated the predictive performance of the API in a study in 1,954 children from the Leicester cohort, who were followed up from 1 to 10 years old. The API and the frequency of wheezing episodes were evaluated at the age of 3 years, and they determined their association with asthma at 7 and 10 years old using logistic regression analysis. The ability of the API to predict asthma in the Leicester cohort was comparable to the results in the Tucson study. The API predictive performance X<?> in Leicester, however comparable to the study carried out in Tucson, was modest [14]. Chang *et al.* reported that a positive mAPI increased the probability of developing asthma in the future in a high-risk cohort [16]. The PIAMA score showed no significant correlation with the probability of developing asthma at 6 years old in our study. However, children who were asthmatic at 6 years old tended to have a higher PIAMA score than their non-asthmatic counterpart. The limit of positivity remains to be defined. Previous studies yielded contradictory results regarding the validity of the PIAMA score. In 2013, Hafkamp-de Groen *et al.* reported that the PIAMA score was moderately useful for discriminating between children who would later develop asthma and those who would not develop asthma [15].

Our study had some limitations. Many patients were lost to follow-up, which markedly reduced the sizes of the groups. This was a retrospective study with missing data in the files. Care is required in interpreting the results for group 2 because of the small number of children included in this group ( $n=4$ ). Surprisingly, such children are rarely admitted to our hospital unit. A repeat analysis the following year (2013) showed that only 5 children were hospitalized in our pediatric department out of a total of 180.

The low rate of hospitalisation among non-atopic children less than 1 year old may be because such children receive treatment on an outpatient basis due to the low severity of their condition, and do not require hospitalisation.

In clinical practice, the introduction of long-term treatment must take the HUGO recommendations into consideration, but other factors must also be taken into account, including the age of first wheezing episode (before or after 1 year old), the severity of wheezing episodes and their incidence as well as the premature appearance of allergic poly-sensitisation rather than the presence or absence of a personal or family history of atopy.

## **5. CONCLUSION**

Among atopic children, having at least two wheezing episodes leading to hospitalisation before 1 year old or having a wheezing episode after 1 year old increased the risk of developing asthma by 6 years old. For the other groups, the HUGO recommendations must be modified according to other clinical and biological parameters to allow the establishment of appropriate long-term treatment regimens.

## **6. PERSPECTIVES**

Future, prospective, multi-centre, randomised studies are necessary to follow up these children in a more sequential way to evaluate the development of asthma by 6 years old and to determine the percentages of asthmatic children according to the initial groups.

In addition, it would be of interest to perform blood tests to examine allergies every year. Further prospective studies among non-hospitalised children with wheezing treated on an outpatient basis would also be beneficial.

### **Conflict of interest statement**

The authors declare that there are no conflicts of interest related to this article.

## **Bibliographie**

[1] Société pédiatrique de pneumologie et allergologie : Prise en charge de la bronchiolite; Disponible sur internet: URL: <http://www.sp2a.fr/pdf/documents/Prise-en-charge-bronchiolite-nourisson.pdf>

[2] Verstraete M, Cros P, Gouin M, et al. Prise en charge de la bronchiolite aigüe du nourrisson de moins de 1an: actualisation et consensus médical au sein des hôpitaux universitaires du Grand Ouest (HUGO). Arch Pediatr 2014; 21(1):53–62.

[3] Recommandation HAS Mars 2009: Asthme de l'enfant de moins de 36 mois; Disponible sur internet: URL: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/200905/asthme\\_de\\_lenfant\\_de\\_moins\\_de\\_36\\_mois\\_-\\_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/200905/asthme_de_lenfant_de_moins_de_36_mois_-_recommandations.pdf)

[4] Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. N Engl J Med 1995; 332:133–138.

[5] Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172(10):1253–1258.

[6] Delmas M-C, Guignon N, Leynaert B, et al. Increase in asthma prevalence among young children in France. Rev Mal Respir 2017; 34:525–534.

[7] Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. Eur Respir J. 2008; 32:1096–1111.

[8] Herr M, Nikasinovic L, Clarisse B, et al. Epidemiology of allergic respiratory disorders in infants. Rev Mal Respir 2007; 24:1314–1328.

[9] Boersma NA, Meijneke RWH, Kelder JC, et al. Sensitization predicts asthma development among wheezing toddlers in secondary healthcare. Pediatr Pulmonol 2017; 52(6):729–736.

[10] Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2004; 114(6):1282–1287.

[11] Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, et al. Ig E antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. J Allergy Clin Immunol 2005; 116(4):744–749.

[12] Simpson A, Tan V, Winn J, et al. Multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a

birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181:1200–1206.

[13] Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1403–1406.

[14] Leonardi NA, Spycher BD, Strippoli MP, et al. Validation of the Asthma Predictive Index and comparison with simpler clinical prediction rules. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:1466–1472.

[15] Hafkamp-de Groen E, Lingsma HF, Caudri D, et al. Predicting asthma in preschool children with asthma-like symptoms: validating and updating the PIAMA risk score. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(6):1303–1310.

[16] Chang TS, Lemanske RF Jr, Guilbert TW, et al. Evaluation of the modified asthma predictive index in high-risk preschool children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1(2):152–156.

## B. Autres résultats

### 1. Tests allergiques

Le phadiatop et trophatop sont principalement réalisés après 6 mois pour les enfants de moins de 1 an (89%) et après 18 mois pour les enfants âgés de 12 à 24 mois (74%).

Le test phadiatop est positif après l'âge de 18 mois. Ces résultats sont exposés dans le tableau 8.

Pour le test trophatop il est positif entre 6 et 12 mois dans 23% des cas et dans 57% des cas après 18 mois.

Ces résultats sont présentés dans le tableau 9.

Pour les tests cutanés allergiques, ils se positivent après l'âge de 18 mois (cf tableau 10).

Age	0-6 mois	6-12mois	12-18mois	18-24mois	24-36mois	>36mois
<b>Test négatif</b>	1	15	7	16	2	4
<b>Test positif :</b>	0	0	0	1	2	0
acariens					1	
poils de chat					2	
poils de chien					2	

**Tableau 8 :** Résultats des phadiatops en fonction de l'âge de réalisation chez les enfants siffleurs

Age	0-6 mois	6-12mois	12-18mois	18-24mois	24-36mois	>36mois
<b>Test négatif</b>	3	13	5	14	0	3
<b>Test positif :</b>	0	3	0	4	2	2
lait de vache		3		3	2	1
arachide		3		1	1	2
moutarde		2		3	0	1
blanc d'oeuf		3		2	1	1
blé		1		0	1	0

**Tableau 9 :** Résultats des trophatop en fonction de l'âge de réalisation chez les enfants siffleurs



Age	1an	1an et demi	2ans	6ans	7ans
<b>TCA négatif</b>	1	1	4	4	1
<b>TCA positif :</b>	0	1	2	1	0

**Tableau 10** : Résultats des tests cutanés allergiques (TCA) en fonction de l'âge de réalisation

## 2. Traitements

Concernant les traitements à la sortie de l'hospitalisation des enfants siffleurs : 99% ont des corticoïdes inhalés et 24% d'entre eux ont, en plus, un anti-leucotriène.

Le détail des traitements est rapporté dans le tableau 11.

La répartition des traitements de sortie d'hospitalisation par corticoïdes inhalés et anti-leucotriène des enfants siffleurs est montrée dans la figure 14.

La répartition en fonction des différents groupes est détaillée dans la figure 15.

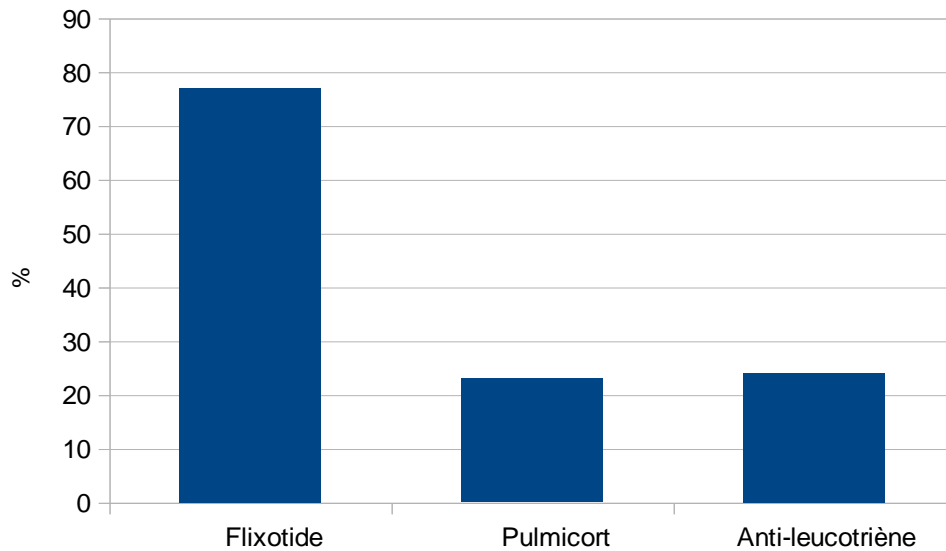
	Total	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Groupe 5	Groupe 6
N	136	E1<sup>1</sup> Ai 34	E2<sup>1</sup> A- 4	E2<sup>1</sup> A+ 21	E3<sup>1</sup> Ai 23	E1+ <sup>1,2</sup> A- 20	E1+ <sup>1,2</sup> A+ 34
<b>TRAITEMENTS</b>							
A la sortie de l'hospitalisation	85/136 (63)	0/34 (0)	1/4 (.)	15/21 (71)	22/23 (96)	15/20 (75)	32/34 (91)
Corticoides inhalés	84/85 (99)		1/1 (.)	15/15 (100)	22/22 (100)	15/15 (100)	31/32 (97)
Flixotide	65/84 (77)		1/1 (.)	13/15 (87)	15/22 (68)	10/15 (67)	26/31 (84)
Pulmicort	19/84 (23)			2/15 (13)	7/22 (32)	5/15 (33)	5/31 (16)
Dose par jour (µg)	200 (200-500)	200	200	200 (100-500)	200 (200-1000)	200 (200-1000)	200 (200-250)
Anti-leucotriène	20/85 (24)			2/15 (13)	6/22 (27)	7/15 (47)	5/32 (16)
A 6ans:							
Corticoides inhalés	16/44 (36)	1/1 (100)	1/1 (100)	4/9 (44)	2/7 (29)	3/9 (33)	6/18 (33)
Flixotide	16/16 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	4/4 (100)	2/2 (100)	3/3 (100)	6/6 (100)
Dose par jour (µg)	250 (200-250)	500	250	250 (138-250)	150 (100-200)	250 (200-375)	225 (175-313)
Corticoides inhalés/BDLA*	21/44 (48)			4/9 (44)	5/7 (71)	5/9 (56)	7/18 (39)
Seretide	21/21 (100)			4/4 (100)	5/5 (100)	5/5 (100)	7/7 (100)
Dose (µg)	250 (225-375)		375 (156-500)	250 (150-500)	250 (150-500)	250	250 (200-250)
Anti-leucotriène	12/44 (27)			3/9 (33)	1/7 (14)	5/9 (56)	3/18 (17)
Anti-histaminique	8/44 (18)			2/9 (22)	3/7 (43)	1/9 (11)	2/18 (11)

n/N (%); moyenne ± écart-type ; médiane (Q1-Q3) En : Episode de sifflement, nombre

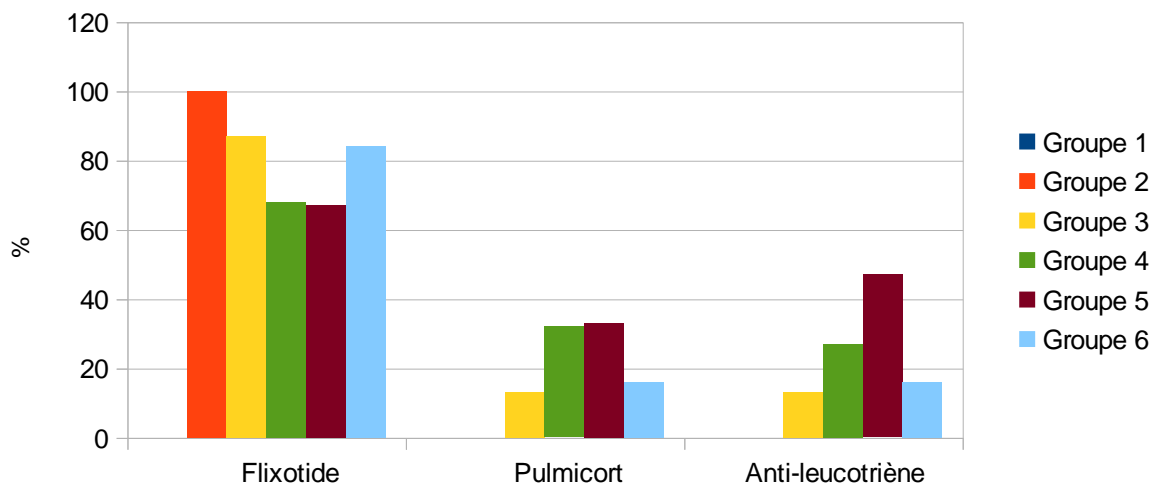
\*BDLA: bronchodilatateur de longue durée d'action <n : Age (années)

A : Atopie, + : avec, - : sans, i : indifférenciée

**Tableau 11 : Traitements des patients inclus.**

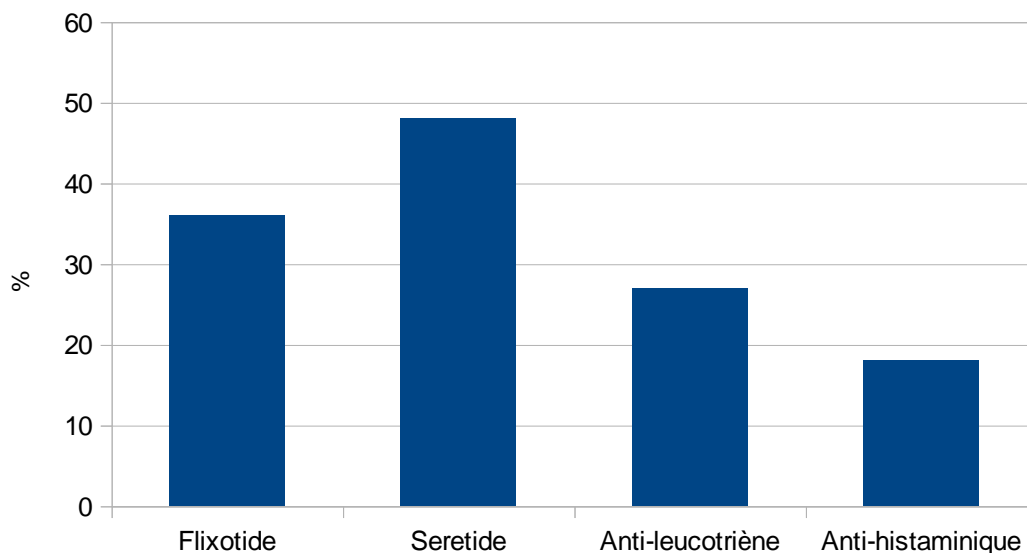


**Figure 14 :** Répartition des différents traitements à la sortie d'hospitalisation des enfants siffleurs.

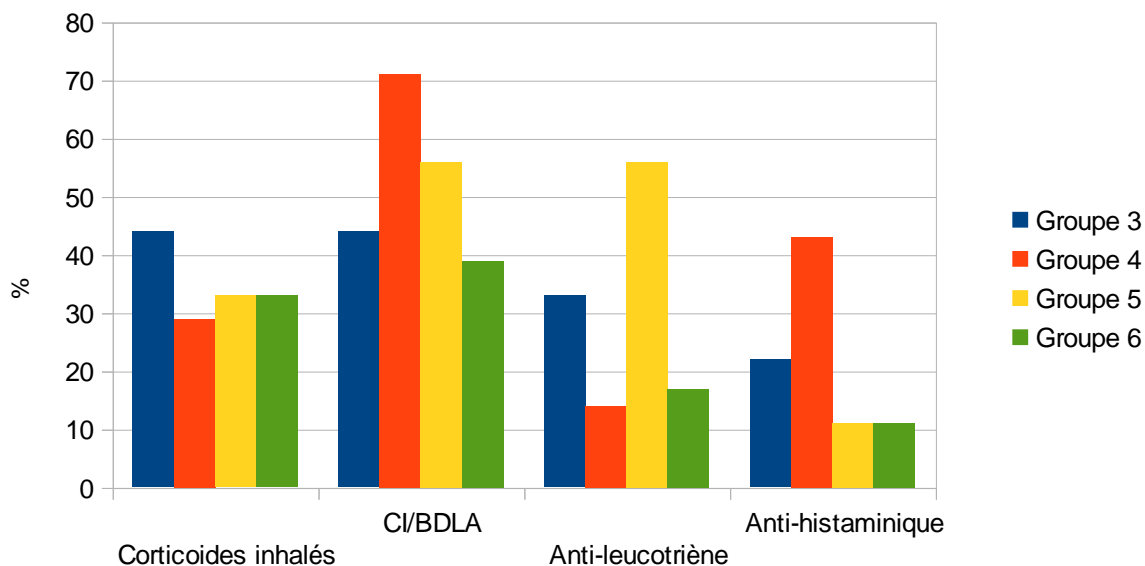


**Figure 15 :** Répartition des différents traitements à la sortie d'hospitalisation des enfants en fonction de leur groupe d'origine.

Après l'âge de 6 ans, l'association corticoïdes inhalés/bronchodilatateur de longue durée d'action (CI/BDLA) est utilisée par les enfants asthmatiques dans 48% des cas. La répartition des différents traitements utilisés par les enfants asthmatiques à l'âge de 6 ans est décrite dans la figure 16. Leur répartition en fonction des différents groupes est détaillé dans la figure 17.



**Figure 16 :** Répartition des différents traitements utilisés par les enfants asthmatiques après l'âge de 6 ans.



**Figure 17 :** Répartition des différents traitements des enfants asthmatiques après l'âge de 6 ans en fonction de leur groupe d'origine.

# **III. DISCUSSION**

## A. Analyse des résultats

### 1. Validation à long terme des recommandations des HUGO

Dans notre étude nous avons démontré que  $\frac{3}{4}$  des enfants siffleurs de moins d'1 an non atopiques, hospitalisés pour un 2<sup>ème</sup> épisode sifflant, ne deviennent pas asthmatiques. Concernant les autres enfants siffleurs de moins d'un an, ils ont 1 risque sur 2 d'être asthmatiques à 6 ans.

Pour les enfants siffleurs de plus de 1 an, n'ayant pas d'atopie personnelle ou familiale, la moitié d'entre eux le resteront. Le nombre d'épisodes sifflants semble augmenter le risque d'être asthmatique puisque l'odds ratio était de 1.6 (IC 95% : 0.19 ; 13.7). Le nombre d'épisodes sifflants par an est un facteur de risque d'asthme puisqu'il est pris en compte dans les scores PIAMA [32] et le score IPA modifié établi par Chang [31]. Pour ces 2 scores, faire plus de 4 épisodes sifflants par an est la limite qui positive l'IPA modifié ou qui augmente largement le score PIAMA.

Pour ceux ayant une atopie personnelle ou familiale, hospitalisés pour un épisode sifflant,  $\frac{2}{3}$  d'entre eux resteront asthmatiques.

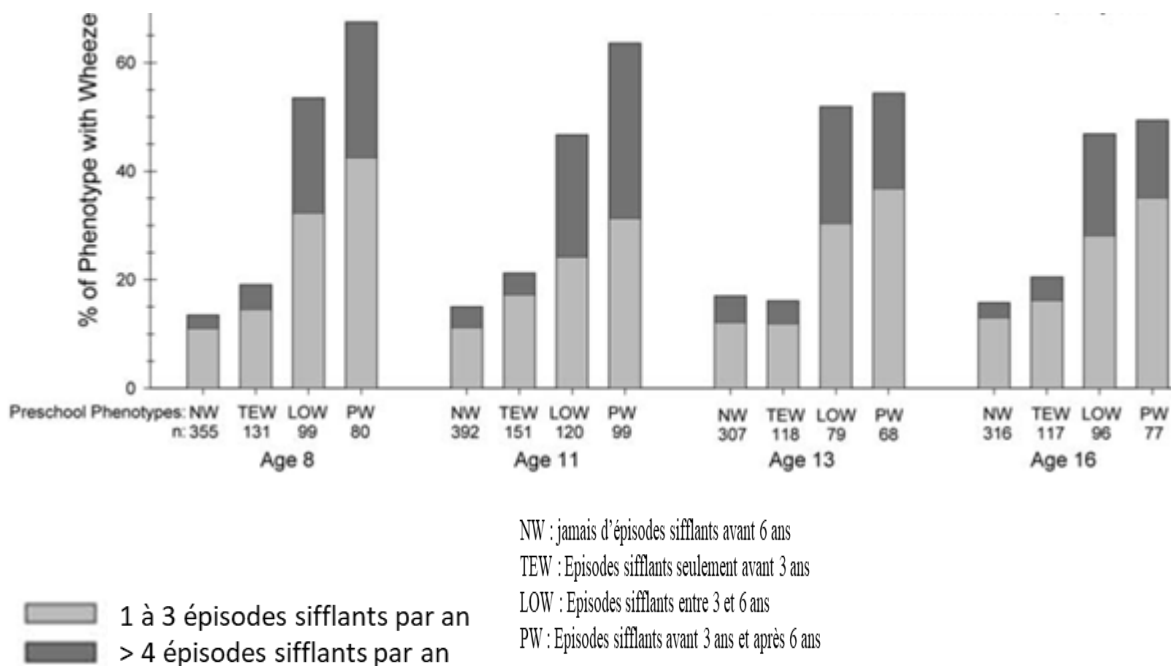
Les recommandations des HUGO sont assez concordantes avec l'évolution clinique pour les enfants siffleurs de moins d'un an ayant eu 2 épisodes sifflants et pour les enfants siffleurs de plus d'1 an atopiques. Elles ne sont pas conformes à l'évolution clinique, pour les enfants siffleurs atopiques, de moins de 1an, à partir du 2ème épisode sifflant et pour les enfants siffleurs de moins d'1 an à partir du 3ème épisode, ni pour les enfants siffleurs âgés de plus d'1 an non atopiques.

Ces enfants sont considérés asthmatiques, alors que la moitié ne le deviennent pas. Ils sont donc probablement sur-traités.

L'incidence et le pronostic des sifflements préscolaires est variable selon les études. En effet, Martinez *et al* en 1995, ont montré que sur 826 enfants suivis jusqu'à l'âge de 6 ans, 50% sifflent avant l'âge de 6 ans, mais seulement  $\frac{1}{3}$  d'entre eux, soit 30% deviendront asthmatiques à 6 ans [9].

De même en 2017, Delmas *et al* ont rapporté que 20% des enfants de moins de 6 ans vont présenter un épisode sifflant. La proportion d'enfants qui sifflent diminue avec l'âge : 36% avant 1 an, 24% à 2 ans et 17% à 6 ans [11].

Dans son étude, Morgan *et al* montrent également que la prévalence de l'asthme diminue avec l'âge [10].



**Figure 18** : Prévalence des épisodes sifflants en fonction des phénotypes à 8 , 11, 13 et 16 ans [10].

La plus grande proportion d'enfants asthmatiques à 6 ans peut s'expliquer par le fait que ce sont des enfants hospitalisés, donc ayant des épisodes sifflants plus sévères. On sait que la sévérité des épisodes sifflants, et notamment du premier épisode sifflant est un facteur de risque d'asthme [11].

Au total notre étude ne valide pas totalement les recommandations des HUGO.

Notre étude présente cependant des limites. C'est une étude rétrospective avec beaucoup de données manquantes. Le nombre d'enfants par groupe est faible car nous avons eu beaucoup de « perdus de vue ». Cela a diminué sa viabilité statistique. Le nombre d'enfants inclus dans le groupe 2 est insuffisant (4 enfants), les résultats concernant ce groupe sont donc à prendre avec beaucoup de réserve. Cependant ce sont des enfants très peu hospitalisés. En 2013, il y a eu également très peu d'enfants non atopiques hospitalisés pour un 2<sup>ème</sup> épisode sifflant (5 sur un total de 180 enfants hospitalisés). De même, dans le service de néphro-pédiatrie, seulement 4 enfants ont été hospitalisés sur 45 hospitalisés pour épisode sifflant. Nous pouvons émettre l'hypothèse que les enfants de moins d'un an non atopiques font des épisodes sifflants peu sévères et n'ont pas de critères d'hospitalisation. Ils sont donc probablement traités en ville.

D'autre part, nous avons inclus des enfants hospitalisés en 2011-2012 alors que l'étude de M. VERSTRAETE *et al* a été publiée en 2013, nous pouvons penser que les enfants de 2011-2012 n'étaient pas traités de la même façon qu'en 2013. Or son travail a été élaboré à partir de l'analyse de données récentes de la littérature (Pubmed, revues systématiques, recommandations de l'hôpital sainte Justine à Montréal, conférence de consensus espagnol de 2010.. ) [1]. Puis ce travail a été validé après 6 rencontres auprès des médecins des HUGO. Les enfants hospitalisés en 2011-2012 étaient donc probablement déjà traités selon ces recommandations. M. VERSTRAETE a validé un protocole qui se faisait déjà.

Il y a également un biais de sélection, car c'est une étude unicentrique et nous avons analysé les données des patients hospitalisés. Ce sont certainement ceux ayant des épisodes plus sévères que les enfants traités en ville. Une autre étude rétrospective, puis prospective réalisée chez les enfants siffleurs non hospitalisés, traités en ville serait intéressante.

## 2. Rôle de l'atopie

Nous avons observé que plus de 50% des enfants de moins d'1 an ou plus d'1 an appartenant aux groupes avec atopie deviendront asthmatiques après 6 ans. De même, pour le groupe 4, nous avons constaté que 80% des enfants avaient un antécédent d'atopie personnelle ou familiale. Parmi ceux qui devenaient asthmatiques à 6 ans, 70% avaient un antécédent d'atopie personnelle ou familiale.

L'atopie personnelle ou familiale apparaît comme un facteur de risque de devenir asthmatique après l'âge de 6 ans.

Ceci correspond aux données de la littérature : en 2004, Guilbert T *et al* ont montré que dans une cohorte de nourrissons siffleurs (âge médian de 36 mois), la majorité des enfants (60,7%, n = 148) étaient sensibilisés à la nourriture ou aux aéroallergènes [17]. En 2005, Simpson *et al*, ont rapporté que le risque de sifflements augmente significativement avec l'augmentation de l'IgE spécifique à l'acarien, au chat et au chien ( $P < .0001$ ) et que la somme des IgE aux acariens, au chat et au chien à l'âge de 3 ans a augmenté le risque de sifflements persistants à l'âge de 5 ans (2,15 fois) [21]. En 2010, ils ont montré l'association entre la poly-sensibilisation précoce (avant l'âge d'un an) et la persistance d'épisodes sifflants à 8ans [22]. Récemment en 2017, Boersma *et al* ont montré avec une mesure spécifique des IgE chez 116 enfants siffleurs de 1 à 3 ans que la sensibilisation aux allergènes inhalés était un prédicteur relativement fort de l'asthme. La sensibilisation aux acariens, à la poussière domestique était la plus fréquente. La sensibilisation au chat, au chien, au pollen ou aux moisissures était hautement prédictive du développement de l'asthme : 38 enfants (32,8%) étaient



sensibilisés à au moins un des allergènes et 35 (soit 92,1%) ont développé de l'asthme [18].

Malheureusement, dans notre étude le dosage pondéral des Ig E a rarement été retrouvé.

Les tests allergiques sanguins et cutanés sont positifs à partir de 18 mois.

En 2005, Morgan *et al* montrent que malgré les différents phénotypes d'asthme , les tests cutanés sont plus positif à 16 ans que à 11 ans [10].

Phénotypes	Tests Cutanés allergiques à 11 ans		Tests Cutanés allergiques à 16 ans	
	n	% Positif (IC à 95%)	n	% Positif (IC à 95%)
Jamais d'épisodes sifflant avant 6 ans	299	51,2(45-57)	228	68,4(62-74)
Episodes sifflants seulement avant 3 ans	126	51,6(43-61)	96	62,5(52-72)
Episodes sifflants entre 3 et 6 ans	97	64,9(55-74)	75	78,7(68-87)
Episodes sifflants persistants	87	63,2(52-73)	62	85,5(74-93)
p		0,04		0,006

**Figure 19** : Pourcentage de tests cutanés positifs à 11 et 16 ans en fonction des différents phénotypes d'asthme.

### 3. Apport des scores pronostiques

L'apport complémentaire des scores pronostiques est faible.

L'IPA est corrélé à la probabilité de devenir asthmatique ou non asthmatique pour 2 groupes. Pour les autres groupes, il n'est pas corrélé au fait de devenir asthmatique ou non. C'est un score spécifique mais peu sensible. Cette notion est retrouvée dans la littérature. En 2000, Castro-Rodriguez *et al*, ont réalisé l'étude Tucson. Ils ont inclus 1246 nouveau-nés et les ont suivis pendant 13 ans. Ils ont défini l'IPA grâce à cette étude. Les enfants ayant un IPA positif étaient 2,6 à 5,5 fois plus susceptibles d'avoir un asthme actif pendant les années scolaires que les enfants avec un IPA négatif. La sensibilité de l'IPA diminue avec l'âge, alors que la spécificité est constamment d'environ 80% [30]. En 2011, Leonardi *et al*, ont évalué les performances prédictives de l'IPA. Ils ont étudié 1954 enfants de la cohorte Leicester, suivis de 1 à 10 ans. L'IPA et la fréquence des épisodes sifflants ont été évalués à l'âge de 3 ans, et ils ont déterminé leur association avec l'asthme à 7 et 10 ans en utilisant la régression logistique. La capacité de l'IPA à prédire l'asthme à Leicester était comparable à l'étude réalisée à Tucson [34].

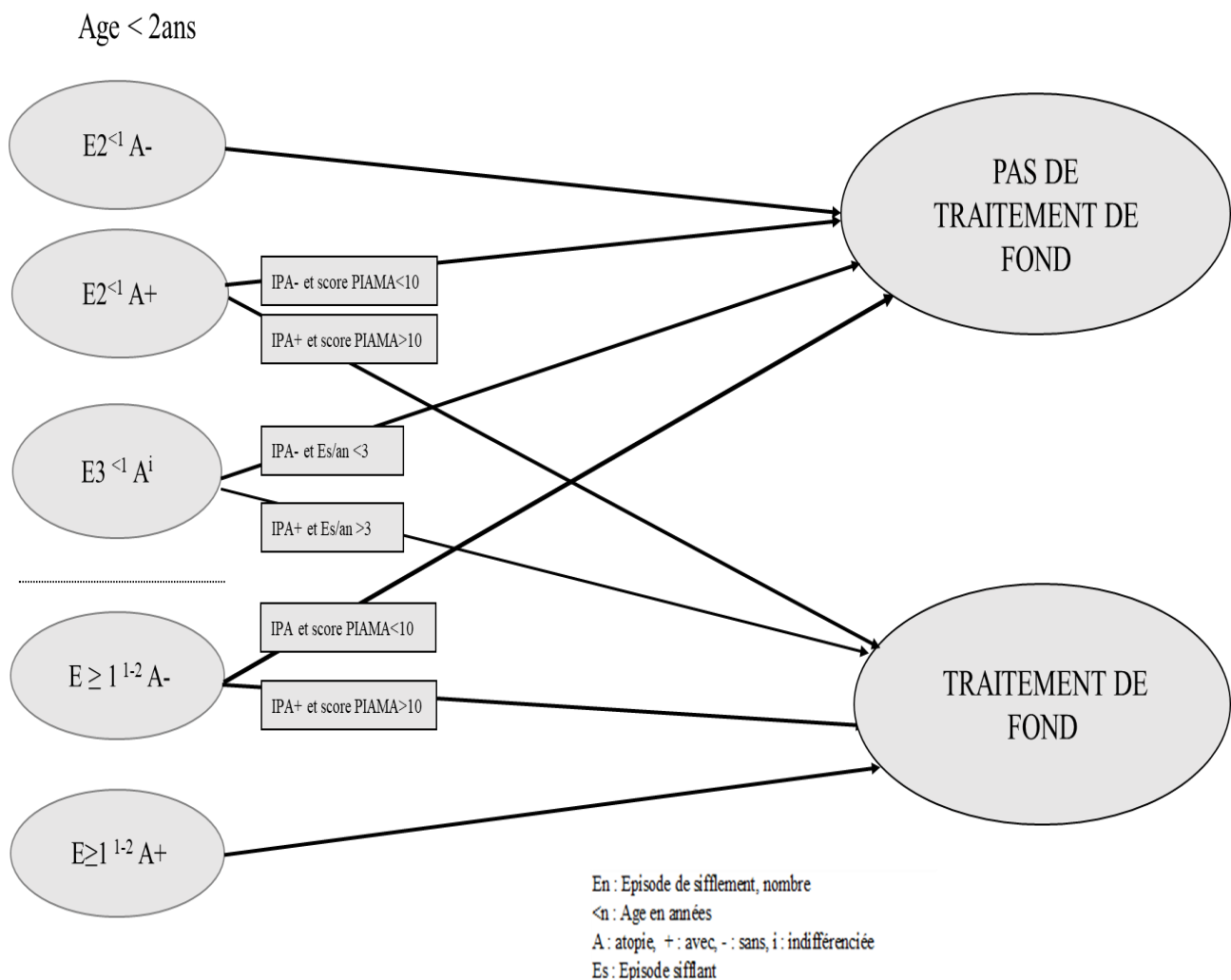
Le score PIAMA n'est pas corrélé à la probabilité de devenir asthmatique à 6 ans ou non. Une tendance est cependant observée : les enfants asthmatiques à 6 ans ont un score PIAMA plus élevé que les non asthmatiques. Le seuil de positivité reste à définir. En effet, les études concernant la validité du score PIAMA sont contradictoires [31-32].

## B. Conséquences pour la pratique clinique

Pour la pratique clinique, nous pensons que l'introduction d'un traitement de fond doit être réfléchi en fonction des recommandations des HUGO, mais d'autres éléments doivent être pris en compte : l'âge de début (après 1an), la sévérité des épisodes sifflants et leur fréquence (> 4/an ), ainsi que l'apparition précoce d'une poly-sensibilisation allergique plus que la présence d'atopie personnelle ou familiale. Les tests allergiques sanguins peuvent être réalisés à partir de 18 mois et les tests cutanés allergiques à partir de 2 ans.

Les scores IPA et PIAMA peuvent également nous aider à décider de l'introduction d'un traitement de fond surtout si l'IPA est positif et /ou le PIAMA est supérieur à 10.

La figure 20 présente la conduite à tenir que nous proposons face à un enfant de moins de 2 ans hospitalisé pour épisode sifflant.



**Figure 20** : Conduite à tenir proposée.

Nous recommandons un suivi pneumo-pédiatrique pour les enfants ayant un traitement de fond.

## **IX. Conclusion**

Faire au moins 2 épisodes sifflants ayant entraîné une hospitalisation avant 1an ou faire un épisode sifflant après 1an chez les enfants atopiques augmente le risque de devenir asthmatique. Les recommandations des HUGO doivent être pondérées en fonction des différents scores (IPA et PIAMA) afin d'adapter au mieux la mise en place d'un traitement de fond.

A l'avenir, une étude randomisée, prospective et multicentrique serait nécessaire afin de suivre ces enfants jusqu'à l'âge de 6 ans pour évaluer le diagnostic d'asthme à 6 ans et connaître le pourcentage d'enfants asthmatiques en fonction des groupes initiaux. Par ailleurs, il serait intéressant de réaliser des tests allergiques sanguins tous les ans.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Verstraete M, Cros P, Gouin M, et al. Update on the management of acute viral bronchiolitis: proposed guidelines of Grand Ouest University Hospitals. Arch Pediatr 2014; 21(1):53–62.
2. Conférence de consensus: Prise en charge de la bronchiolite du nourrisson. ANAES; 2000
3. Friedman J, Rieder M, Walton J et al. La bronchiolite : recommandations pour le diagnostic, la surveillance et la prise en charge des enfants de 1 à 24 mois ; J Paediatr Child Health . 2014; 19(9): 492–498.
4. INVS : Bronchiolite: bilan 2016-17 , bulletin de l'INVS, Disponible sur internet: URL: <http://invs.santepubliquefrance.fr/%20fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-respiratoires/Bronchiolite/Situation-epidemiologique-de-la-bronchiolite-en-France-metropolitaine/Archives/Bulletin-epidemiologique-bronchiolite.-Bilan-de-la-surveillance-2016-2017>
5. INVS : Epidémiologie de la bronchiolite en région Nouvelle-Aquitaine, semaine 02-2019, Disponible sur internet: URL: [invs.santepubliquefrance.fr/content/download/152947/558011/.../pe\\_na\\_160119.pdf](http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/152947/558011/.../pe_na_160119.pdf)
6. Global initiative for asthma (GINA) : Recommandations 2016, Disponible sur internet : URL : <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/09/WMS-French-Pocket-Guide-GINA-2016.pdf>
7. Recommandations HAS Mars 2009: Asthme de l'enfant de moins de 36 mois; Disponible sur internet: URL: [https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/200905/asthme\\_de\\_lenfant\\_de\\_moins\\_de\\_36\\_mois\\_-\\_recommandations.pdf](https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/200905/asthme_de_lenfant_de_moins_de_36_mois_-_recommandations.pdf)
8. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. Eur Respir J. 2008; 32:1096–1111.
9. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of

life. N Engl J Med 1995; 332:133–138.

10. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172(10):1253–1258.

11. Delmas M-C, Guignon N, Leynaert B, et al. Increase in asthma prevalence among young children in France. Rev Mal Respir 2017; 34:525–534.

12. INVS: Surveillance épidémiologique de l'asthme en France. Disponible sur Internet: URL : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Asthme/Surveillance-epidemiologique-de-l-asthme-en-France>

13. PIN I. Asthme du nourrisson et de l'enfant. Disponible sur Internet : URL : <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/pneumo/pathrespaigne/226b/lecon226b.html>

14. Lebras MN . Asthme du nourrisson. Pediatr Pulmonol 2011 ; 11-27.

15. Herr M, Nikasinovic L, Clarisse B, et al. Épidémiologie des allergies respiratoires chez le nourrisson. [Epidemiology of allergic respiratory disorders in infants]. Rev Mal Respir 2007; 24:1314–1328.

16. De Blic J, Delacour . From bronchiolitis to asthma. J allerg 2006; 309–311.

17. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2004; 114(6); 1282–1287.

18. Boersma NA, Meijneke RWH, Kelder JC, et al. Sensitization predicts asthma development among wheezing toddlers in secondary healthcare. Pediatr Pulmonol 2017; 52(6):729–736.

19. Mhrshahi S, Peat J, Webb K, et al. The Childhood Asthma Prevention Study (CAPS): design and research protocol of a large randomised trial of the primary prevention of asthma. Control Clin Trials 2001; 22:333-54.

20. Belgrave DC, Buchan I, Bishop C, et al. Trajectories of lung function during childhood. Am J Respir Crit Care Med. 2014; 189:1101-1109.

21. Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, et al. Ig E antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(4):744–749.
22. Simpson A, Tan V, Winn J, et al. Multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181:1200–1206.
23. Erbas B, Akram M, Dharmage SC, et al. The role of seasonal grass pollen on childhood asthma emergency department presentations. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 799-805.
24. Wever AM, Wever-Hess J, Van Schayck CP, et al. Evaluation of the phadiatop test in an epidemiological study. *J Allergy* 1990; 45:92-7.
25. Just J. Les phénotypes des allergies respiratoires. *J Allerg* 2015; 108-109. Disponible sur Internet . URL : <http://hal.upmc.fr/hal-01117095>
26. Piedemonte G. Respiratory syncytial virus and asthma : speed-dating or long-term relationship?. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(3) : 344-9.
27. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999;354:541–545.
28. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, et al. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1501–1507.
29. Lemanske RF, Jr, Jackson DJ, Gangnon RE, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:571–577.
30. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1403–1406.
31. Chang TS, Lemanske RF Jr, Guilbert TW, et al. Evaluation of the modified asthma predictive index in high-risk preschool children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1(2):152–156.
32. Hafkamp-de Groen E, Lingsma HF, Caudri D, et al. Predicting asthma in preschool children with asthma-like symptoms: validating and updating the PIAMA risk score. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(6):1303–1310.

33. Le Bourgeois M, Cormier C, Kindermans C, et al. Inhaled beclomethasone and bone metabolism in young asthmatic children : a six month study. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96 : 565-7.

34. Leonardi NA, Spycher BD, Strippoli MP, et al. Validation of the Asthma Predictive Index and comparison with simpler clinical prediction rules. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1466-72.e6.



## ANNEXES

### Liste des figures :

- Figure 1 :** Distinction entre bronchiolite et asthme du nourrisson selon l'âge et les antécédents de l'enfant. Page 8
- Figure 2 :** Proportion de passages pour bronchiolite parmi les passages aux urgences en métropole chez les enfants de moins de 2 ans, 2014-2017. Page 10
- Figure 3 :** Nombre de passage aux urgences pour bronchiolite en Nouvelle-Aquitaine. Page 11
- Figure 4 :** Nombre de consultation d'SOS médecin pour bronchiolite en Nouvelle-Aquitaine. Page 11
- Figure 5 :** Diagramme diagnostique de l'asthme en pratique clinique. Page 13
- Figure 6 :** Démarche diagnostique et prise en charge initiale de l'asthme de l'enfant de moins de 36 mois. Page 15
- Figure 7 :** Evolution de la fonction respiratoire en fonction des différents phénotypes. Page 18
- Figure 8 :** Prévalence des épisodes sifflants épisodique viraux et des épisodes sifflants multiples chez les enfants de 1 à 17 ans . Page 19
- Figure 9 :** Stratégie thérapeutique initiale en fonction du stade de sévérité (adaptée de l'HAS). Page 22
- Figure 10 :** Adaptation du traitement de l'asthme du nourrisson (adapté de l'HAS). CSI : corticoïdes inhalés. Page 23
- Figure 11 :** Fréquence et valeurs prédictives des déterminants de la petite enfance dans l'asthme chez les enfants d'âge préscolaire. Page 24
- Figure 12 :** Probabilité d'avoir des épisodes sifflants en fonction du taux spécifique d'Ig E aux acariens (mite), au chat (cat), au chien (dog). Page 25
- Figure 13 :** Score de risque PIAMA. Page 31
- Figure 14 :** Répartition des différents traitements à la sortie d'hospitalisation des enfants sifflants. Page 38
- Figure 15 :** Répartition des différents traitements à la sortie d'hospitalisation des enfants en fonction de leur groupe d'origine. Page 38
- Figure 16 :** Répartition des différents traitements utilisés par les enfants asthmatiques après l'âge de 6 ans. Page 39
- Figure 17 :** Répartition des différents traitements des enfants asthmatiques après l'âge de 6 ans en fonction de leur groupe d'origine. Page 39
- Figure 18 :** Prévalence des épisodes sifflants en fonction des phénotypes à 8 , 11, 13 et 16 ans. Page

**Figure 19** : Pourcentage de tests cutanés positifs à 11 et 16 ans en fonction des différents phénotypes d'asthme. Page 44

**Figure 20** : Conduite à tenir proposée. Page 46

**Liste des tableaux :**

**Tableau 1** : Caractéristiques des épidémies de bronchiolite en Nouvelle-Aquitaine. Page 12

**Tableau 2** : Prévalence de l'asthme et des symptômes évocateurs, enquête nationale en milieu scolaire en grande section de maternelle 2012-2013. Page 20

**Tableau 3** : Évolution de la prévalence, enquêtes nationales de santé en milieu scolaire, grande section de maternelle 2005—2006 et 2012—2013. Page 21

**Tableau 4** : Score IPA. Page 28

**Tableau 5** : Sensibilité, spécificité, VPP, VPN de l'IPA chez les enfants asthmatiques à 6, 8, 11 et 13 ans [30]. Page 28

**Tableau 6** : Score IPA modifié ou mAPI. Page 29

**Tableau 7** : Sensibilité, Spécificité et rapport de vraisemblance pour le diagnostic d'asthme aux âges de 6, 8 et 11 ans chez des enfants ayant sifflé à 1, 2 ou 3 ans. Page 30

**Tableau 8** : Résultats des phadiatops en fonction de l'âge de réalisation chez les enfants siffleurs. Page 35

**Tableau 9** : Résultats des trophatop en fonction de l'âge de réalisation chez les enfants siffleurs. Page 35

**Tableau 10** : Résultats des tests cutanés allergiques (TCA) en fonction de l'âge de réalisation. Page 36

**Tableau 11** : Traitements des patients inclus. Page 37

**Annexe 1: Grille de recueil de données**

Nom du patient		Patient N°:		
Groupe :				
Date d'entrée et durée d'hospitalisation				
<b>CARACTERISTIQUES PATIENT:</b>				
Sexe:				
âge :				
prématurité:	oui	Non		
	si oui terme ?	SA		
Poids de naissance (g):				
Niveau d'éducation des parents:				
Faible				
moyen				
élevé				
<b>ENVIRONNEMENT</b>				
Tabagisme parental	oui	Non	Ne sait pas	
Tabagisme pendant la grossesse	oui	Non	Ne sait pas	
Moquette/Tapis	oui	Non	Ne sait pas	
Moisissures	oui	Non	Ne sait pas	
Lieu de résidence (ville/campagne)			Ne sait pas	
Animaux	oui	Non	Ne sait pas	
<b>ANTECEDENTS FAMILIAUX</b>				
Antécédent familial parental d'allergies	oui	Non	Ne sait pas	
	si oui quoi ?			
Antécédent familial parental d'asthme	oui	Non	Ne sait pas	
	Si oui qui?			
Antécédent familial parental d'eczema	oui	Non	Ne sait pas	
	Si oui qui?			
<b>ANTECEDENTS PERSONNELS</b>				
Antécédent d'épisode sifflant	oui	Non	Ne sait pas	
si oui combien par an :				
Age du premier et deuxième épisodes sifflants			Ne sait pas	
Détresse respiratoire néonatale:	oui	Non	Ne sait pas	
Episodes sifflants hors rhinite virale	oui	Non	Ne sait pas	
Antécédents d'eczéma	oui	Non	Ne sait pas	

Rhinite allergique	oui	Non	Ne sait pas	
Proteines de lait de vache	oui	Non	Ne sait pas	
	Ig E spécifiques recherchées ?			
Autre allergie alimentaire?	oui	Non	Ne sait pas	
	Lequelles?			
Trophatop effectué?	oui	Non		
Age :				
	Résultats	positif	negatif	
Phadiatop effectué?	oui	Non		
Age :				
	Résultats	positif	negatif	
	Si positif:		Ig E: Chat	
			Ig E: Chien	
			Ig E: Acariens:	
			Ig E pollens	
TCA				
âge :				
Resultats :				
Pourcentage éosinophile:				
Ig E total				
SCORE :				
Index de prédiction de l'asthme :	positif	negatif	non calculable	
Score PIAMA :			non calculable	
TRAITEMENT DE FOND DE SORTIE D'HOSPIT	oui	Non		
Si oui lesquels :				
Diagnostic d'asthme entre 0 et 6ans par un médecin si oui âge ?	oui	Non		
Diagnostic d'asthme par un médecin à 6ans	oui	Non		
Episode sifflant à 6ans	oui	Non		
TRAITEMENT actuel :				
Corticoïdes inhalés :	oui	Non		
si oui lequel :				
Dose par jour :				
Anti-leucotriène :	oui	Non		
Anti-histaminique	oui	Non		
si oui lequel :				
Bronchodilatateur courte durée d'action	oui	Non		
Bronchodilatateur longue durée d'action	oui	Non		

## Annexe 2:

Questions posées aux parents par téléphone:

1/ Votre enfant est-il asthmatique?

2/ Votre enfant a-t-il un traitement? si oui, lequel?

3/ Votre enfant utilise-t-il de la ventoline?

## Annexe 4: Score IPA

Critère majeur	Critère mineur
Antécédents d'asthme chez les parents	Sifflements en dehors d'un rhume
Antécédents de dermatite atopique	Eosinophile supérieur à 4%
Sensibilisation aux aéroallergènes	Sensibilisation à l'oeuf, arachide ou lait

## Annexe 5 : Score de risque PIAMA et PIAMA modifié

Male sex	2
Medium/low parental education	1
Parental asthma	4
Preterm birth (<37 wk)	1
Wheezing frequency	
1-3 times/y	4
≥4 times/y	7
Wheezing/dyspnea apart from colds	2
Eczema	6
Range total score	0-23
<b>Total score</b>	<b>Risk on asthma</b>
0-7	≤5%
8-15	6%-22%
16-23	25%-60%

Postterm delivery and respiratory tract infections were deleted from the original PIAMA risk score.

Male sex	2
Parental asthma	4
Preterm (birth<37wk)	1
Wheezing frequency	
1-3 times/y	4
$\geq 4$ times/y	7
Eczema	6

**Score PIAMA modifié**

**Annexe 6 : Lettre de réception des Archives de pédiatrie lors de la soumission de l'article le 25/03/2019**

Cher(e) Mrs Melanie GAILLARD,

Nous avons bien reçu votre article intitulé :

"Long-term prognosis of wheezing episodes in children 0 to 24 months old: comparison with Western Network of University Hospitals in France (HUGO) recommendations . Titre secondaire : Pronostic à long terme des épisodes de dyspnée sifflante chez les enfants de 0 à 24 mois :comparaison aux recommandations des Hôpitaux du Grand Ouest (HUGO) de France"

Cet article sera rapidement soumis au comité de rédaction et nous vous ferons parvenir son avis dans les meilleurs délais.

En vous remerciant de votre confiance, et de l'intérêt que vous portez à la revue.

Bien cordialement,

La Rédaction  
Archives de Pédiatrie

## Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.