

Revue
des **Maladies**
Respiratoires
Organe Officiel de la Société de Pneumologie de Langue Française

Directeur de la publication et Président de la Société de Pneumologie de Langue Française

J. Gonzalez (Paris)

Rédactrice en chef

C. Taillé (Paris)

Secrétaire de rédaction

D. Pamphile

Rédacteurs adjoints

T. Berghmans (Bruxelles, Belgique), A.-L. Brun (Suresnes), E. Catherinot (Suresnes), D. Charpin (Marseille), R. Epaud (Créteil), E.-M. Jutant (Poitiers), M. Georges (Dijon), C. Girault (Rouen), L. Guilleminault (Toulouse), A. Khalil (Paris), F. Le Pimpec-Barthes (Paris), C. Leroyer (Brest), P. Mordant (Paris), N. Nathan (Paris), L. Plantier (Tours), Y. Uzunhan (Bobigny)

Assistant de rédaction

G. Peiffer

Traducteur

J. Arsham

Adresser tout courrier concernant la Revue à la Rédactrice en chef à l'adresse suivante :

Secrétariat de la Revue des Maladies Respiratoires, Daniella Pamphile, 68, boulevard Saint-Michel, 75006 Paris, France.

Tél. : +33(0)1 46 34 58 39

Télécopie : +33(0)1 46 34 58 27

Adresse électronique : revmalrespir@splf.org

Site web de la Revue et soumission en ligne : www.rev-mal-respir.com

Société de Pneumologie de Langue Française

Siège social : 68 boulevard Saint-Michel, 75006 Paris.

Tél. : +33(0)1 46 34 03 87

Télécopie : +33 (0)1 46 34 58 27

Adresse électronique : splf@splf.org

Coordinatrice

F. Duguet

Conseil d'administration de la SPLF

Membres élus :

C. Andrejak, F.-X. Blanc, P. Bombaron, S. Couraud, D. Debieuvre, L. Du Couëdic, Y. Duval, R. Epaud, J. Gonzalez (Président), P.-A. Hauss, G. Khayat, B. A. Kouassi, M. Larrousse, H. Le Floch, J. Mazières, M. Messekher, H. Morel (Vice-Président du groupe B), N. Nathan, L. Nguyen, C. Nocent Ejnaini, H. Pegliasco (Vice-Président du groupe C), T. Pierret, C. Raherison, N. Raymond, A. Sherpereel, O. Sitbon, J. Soler, B. Soyez, C. Tromeur, D. Vernet

Secrétaires généraux

C. Andrejak (CS)

B. Lamia (Communication)

M. Larrousse (FMC, DPC)

G. Khayat (Relations Internationales)

Trésorière

C. Nocent-Ejnaini

Rédactrice en chef de la Revue des Maladies Respiratoires

C. Taillé

Rédacteurs en chef de RESMER

D. Montani, P.A. Burgel

Rédacteur en chef d'Info-Respiration

E.-M. Jutant

Rédactrice en chef du site Internet www.splf.org

B. Lamia

Membres de droit

B. Crestani (FONDATION DU SOUFFLE), B. Melloni (ANTADIR), C. Leroyer (FFP), P. Camus (CNMR), D. Leite-Ferreira (AJPO2)

Bureau de la société

C. Andrejak, D. Debieuvre, J. Frija-Masson, J. Gonzalez, B. Lamia, M. Larrousse, D. Montani, H. Morel, C. Nocent-Ejnaini, H. Pegliasco, C. Raherison, F. Soyez, C. Taillé

Conseil scientifique de la société

C. Andrejak, A. Bernady, F.-X. Blanc, P. Bonniaud, J. Cadranel, F. Chabot, A. Cortot, V. Cottin, A. Didier, R. Epaud, M. Gosset-Woimant, A. Hamzaoui, S. Hulo, J. Lepavec, C. Leroyer, B. Maitre, S. Marchand Adam, C. Martin, H. Pegliasco, T. Perez, C. Pilette, L. Portel, C. Raherison, G. Reyckler, R. Corre, M. Sabatini, V. Serabian, O. Sitbon, W. Trzepizur

Revue des Maladies Respiratoires (ISSN 0761-8425) 2024 (volume 41), un an : 10 numéros. Tarifs abonnement particuliers France 2024 : 269 €. Voir tarifs complets sur www.elsevier-masson.fr/rmr.

Les membres de la SPLF bénéficient de tarifs préférentiels, renseignements auprès de la SPLF. L'abonnement à la Revue des Maladies Respiratoires permet un accès gratuit à la version en ligne de la revue à l'adresse suivante : www.rev-mal-respir.com (pour les abonnés membres de la SPLF) ou <http://www.em-consulte.com> (pour les autres abonnés).

Adresser commande et paiement à Elsevier Masson SAS, Service Abonnements, 65 rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex : paiement par chèque, carte de crédit (CB, MasterCard, EuroCard ou Visa : indiquer le n°, la date d'expiration de la carte, le cryptogramme et signer) ou par virement : « La Banque Postale », Centre de Paris, n° RIB : 20041 00001 1904540H020 95.

Les abonnements sont mis en service dans un délai de 4 semaines après réception du paiement. Ils partent du premier numéro de l'année. Les numéros de l'année et les volumes antérieurs doivent être commandés à l'éditeur. Les réclamations pour les numéros non reçus doivent parvenir dans un délai maximal de 6 mois après la parution. Expédition par voie aérienne incluse.

Éditrice : Nathalie Morellato. +33 (0)1 71 16 52 68. n.morellato@elsevier.com

Directeur de la publication : Jésus Gonzalez

Production éditoriale : Pauline Cartier - rmr@elsevier.com

Dir. commerciale France Monika Giergielewicz. E-mail : m.giergielewicz@elsevier.com

Partenariats et Suppléments : Claire Ebersold +33 (0)6 61 94 44 14 c.ebersold@elsevier.com

Publicité : Nicolas Zarjevski + 33 (0)6 29 85 54 98 n.zarjevski@elsevier.com et Nathalie Gérard +33 (0)6 14 42 26 32 n.gerard@elsevier.com

Abonnements : Tél. : +33 (0)1 71 16 55 99. <http://www.em-consulte.com/infos>

Les modalités d'abonnement, les recommandations aux auteurs, les sommaires de chaque numéro ainsi que les résumés des articles publiés dans cette revue sont disponibles sur le site internet d'Elsevier Masson SAS : <http://www.em-consulte.com>

Imprimé en France par Dupliprint, 733 rue Saint Léonard, 53100 Mayenne. CPPAP : 0327 T 81445. Dépôt légal à parution
ISSN 0761-8425



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



SOMMAIRE

Définition, diagnostic positif et différentiel

S. Wanin, F. Amat, A. Carsin, L. Coutier, I. Ioan, L. Weiss, C. Schweitzer, S. Lejeune et L. Giovannini-Chami e1

Histoire naturelle

G. Lezmi, A. Deschildre, S. Blanc, M.-C. Delmas, A. Divaret-Chauveau, M. Fayon, A. Masson-Rouchaud, H. Petat, V. Siao, C. Schweitzer, S. Lejeune et L. Giovannini-Chami e13

Sévérité initiale avant traitement et contrôle : définitions et facteurs associés

R. Abou Taam, G. Labouret, M. Michelet, C. Schweitzer, S. Lejeune et L. Giovannini-Chami e28

Prise en charge thérapeutique et adaptation du traitement de fond

D. Drummond, J. Mazenq, G. Lezmi, P. Cros, L. Coutier, B. Desse, A. Divaret-Chauveau, J.-C. Dubus, P.-O. Girodet, S. Kiefer, C. Llerena, G. Pouessel, F. Troussier, A. Werner, C. Schweitzer, S. Lejeune et L. Giovannini-Chami e35

De l'asthme difficile à traiter à l'asthme sévère : palier 5

S. Lejeune, E. Hullo, P. Bierme, M. Baravalle, C. Schweitzer et L. Giovannini-Chami e55

Prise en charge de la crise d'asthme de l'enfant âgé de 6 à 12 ans

C. Marguet, Gregoire, A. Werner, O. Cracco, S. L'excellent, J. Rhagani, A. Tamalet, B. Vrignaud, C. Schweitzer, S. Lejeune, L. Giovannini-Chami, G. Mortamet et V. Houdouin e75



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



CONTENTS

Definition, positive and differential diagnosis

- S. Wanin, F. Amat, A. Carsin, L. Coutier, I. Ioan, L. Weiss, C. Schweitzer, S. Lejeune and L. Giovannini-Chami* e1

Natural history

- G. Lezmi, A. Deschildre, S. Blanc, M.-C. Delmas, A. Divaret-Chauveau, M. Fayon, A. Masson-Rouchaud, H. Petat, V. Siao, C. Schweitzer, S. Lejeune and L. Giovannini-Chami* e13

Initial severity before treatment and control: Definitions and associated factors

- R. Abou Taam, G. Labouret, M. Michelet, C. Schweitzer, S. Lejeune and L. Giovannini-Chami* e28

Therapeutic management and adjustment of long-term treatment

- D. Drummond, J. Mazenq, G. Lezmi, P. Cros, L. Coutier, B. Desse, A. Divaret-Chauveau, J.-C. Dubus, P.-O. Girodet, S. Kiefer, C. Llerena, G. Pouessel, F. Troussier, A. Werner, C. Schweitzer, S. Lejeune and L. Giovannini-Chami* e35

From difficult-to-treat asthma to severe asthma: Step 5

- S. Lejeune, E. Hullo, P. Bierme, M. Baravalle, C. Schweitzer and L. Giovannini-Chami* e55

Management of asthma attack in children aged 6 to 12 years

- C. Marguet, Gregoire, A. Werner, O. Cracco, S. L'excellent, J. Rhagani, A. Tamalet, B. Vrignaud, C. Schweitzer, S. Lejeune, L. Giovannini-Chami, G. Mortamet and V. Houdouin* e75



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS DE LA SP2A (SOCIÉTÉ PÉDIATRIQUE DE PNEUMOLOGIE ET D'ALLERGOLOGIE) POUR LA PRISE EN CHARGE DE L'ASTHME DE L'ENFANT DE 6 À 12 ANS

Définition, diagnostic positif et différentiel



Definition, positive and differential diagnosis

S. Wanin^a, F. Amat^{b,c}, A. Carsin^d, L. Coutier^{e,f},
I. Ioan^g, L. Weiss^h, C. Schweitzer^g, S. Lejeune^{i,*},
L. Giovannini-Chami^j

^a Service d'allergologie pédiatrique, Sorbonne université, hôpital Armand-Trousseau, AP–HP, Paris, France

^b Inserm 1018, centre de recherche en épidémiologie et santé des populations, épidémiologie respiratoire intégrative, Villejuif, France

^c Service de pneumologie et d'allergologie pédiatrique, hôpital Robert-Debré, AP–HP, Paris, France

^d Service espace jour pédiatrique, hôpital Saint-Joseph, Marseille, France

^e Unité Inserm U1028 CNRS UMR 5292, université Lyon 1, Lyon, France

^f Service de pneumologie pédiatrique, hospices civils de Lyon, hôpital femme-mère-enfant, Bron, France

^g DeVAH EA 3450, service de médecine infantile et explorations fonctionnelles pédiatriques, faculté de médecine de Nancy, CHRU de Nancy, université de Lorraine, hôpital d'enfants, Vandœuvre-lès-Nancy, France

^h Service de pneumologie pédiatrique, CHU de Strasbourg, hôpital de Hautepierre, Strasbourg, France

ⁱ Univ. Lille, Service de pneumologie et d'allergologie pédiatrique, hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille, F-59000 Lille, France.

^j Service de pneumologie et d'allergologie pédiatrique, CHU de Lenval, université Côte d'Azur, hôpitaux pédiatriques de Nice, Nice, France

Disponible sur Internet le 23 août 2024

Définition

Le consensus GINA [1] et la Task Force de l'ERS sur l'asthme de l'enfant de 5 à 16 ans [2] n'ont pas modifié les définitions de l'asthme. Les experts s'accordent sur cette définition : l'asthme est une affection hétérogène, habituellement caractérisée par une inflammation

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : stephanie.lejeune@chu-lille.fr (S. Lejeune).

des voies aériennes, et se définit par une histoire de symptômes respiratoires tels que sifflements, essoufflement, oppression thoracique et toux qui sont variables dans le temps et en intensité, avec une limitation variable des débits expiratoires. La limitation des débits expiratoires peut devenir fixée dans le temps. Des *clusters* selon des caractéristiques démographiques, cliniques et/ou physiopathologiques sont décrits et appelés « phénotypes d'asthme ». Cependant, ils ne sont pas forcément corrélés avec un processus physiopathologique spécifique ou la réponse au traitement.

Diagnostic positif

Signes cliniques (L. Weiss)

Selon le GINA 2022 [1], les critères diagnostiques d'asthme reposent sur :

- une histoire clinique compatible avec l'asthme, associée :
 - des symptômes typiques : sifflements expiratoires, toux, gêne respiratoire, oppression thoracique – en général plus d'un symptôme respiratoire est présent,
 - ces symptômes :
 - se manifestent de façon variable au fil du temps et varient en intensité,
 - apparaissent ou s'aggravent souvent la nuit et en deuxième partie de nuit,
 - sont souvent déclenchés par l'exercice, le rire, les allergènes et l'air froid,
 - apparaissent souvent ou s'aggravent lors des infections virales ;
- la mise en évidence d'une limitation des débits aériens (cf. section « Examens paracliniques (I loan) »).

Celle-ci n'est pas systématique chez l'enfant d'âge scolaire, les EFR restant bien souvent normales en

période inter-critique. Certaines recommandations considèrent d'ailleurs que le diagnostic d'asthme reste clinique dans cette tranche d'âge (Tableau 1).

Les antécédents personnels et familiaux, notamment d'atopie, l'environnement ainsi que l'histoire clinique permettent de préciser le phénotype. L'examen clinique de l'enfant est le plus souvent normal. L'auscultation pulmonaire peut mettre en évidence un frein expiratoire ou des sibilants en cas de crise. L'interrogatoire et l'examen clinique s'attacheront à rechercher des comorbidités : obésité, rhinite allergique, allergie alimentaire (AA), dermatite atopique, dépression et des signes en faveur d'un diagnostic différentiel.

Ces symptômes, peu spécifiques, nécessitent d'éliminer chez l'enfant un diagnostic différentiel.

Particularités de certaines formes cliniques

L'asthme induit par l'effort

L'asthme induit par l'effort résulte d'une hyperventilation prolongée provoquant un refroidissement et une déshydratation de la muqueuse des voies respiratoires. Cela se manifeste par une gêne respiratoire sifflante avec accès de toux et oppression thoracique survenant dans les minutes qui suivent l'arrêt de l'effort et disparaissant spontanément en moins de 1 heure. Ces symptômes peuvent également apparaître au cours de l'effort [3–5].

La toux spasmodique

La toux spasmodique, équivalente asthmatique, se manifeste par des épisodes de toux sèche, survenant souvent en seconde partie de nuit. Cette toux survient également lors des rires, des émotions et à l'arrêt de l'effort [6].

Le diagnostic d'asthme dans cette entité est essentiellement clinique et nécessite d'éliminer un diagnostic

Tableau 1 Résumé des principales recommandations pour le diagnostic de l'asthme de l'enfant [Gaillard EA ERJ 2021] : association de symptômes et/ou de tests fonctionnels respiratoires.

Principales recommandations sur l'asthme	Recommandations pour le diagnostic de l'asthme de l'enfant
GINA 2022 (<i>the Global Initiative for Asthma</i>)	Recommande de réaliser pour affirmer le diagnostic d'asthme : – une spirométrie avec test de réversibilité au bronchodilatateur ou ; – de mettre en évidence une variabilité de la fonction respiratoire (mesure du DEP réalisée deux fois par semaine pendant 2 semaines. ...)
BTS/SIGN 2019 [<i>British guideline on the management of asthma</i> , (2003) <i>Thorax</i> , 58 Suppl 1, Pages 1–94. BTS/SIGN]. (<i>British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)	Affirme que l'asthme est un diagnostic clinique. Les EFR influencent la probabilité du diagnostic d'asthme. Pour aider au diagnostic, recommande de comparer les résultats des EFR réalisées chez un patient asymptomatique avec celles réalisées lorsque le patient est symptomatique pour détecter des variations dans le temps.
UK NIHC 2017 (<i>UK National Institute for Health and Care Excellence</i>)	Recommande d'avoir deux tests positifs pour confirmer le diagnostic d'asthme chez l'enfant âgé de 5 à 16 ans : spirométrie, test de réversibilité et mesure du FeNO.
ERS/TASK force 2021 (<i>European Respiratory Society</i>)	Symptômes cliniques associés à une spirométrie avec un test de réversibilité au bronchodilatateur et FeNO, plus ou moins test de provocation bronchique. Algorithme diagnostique

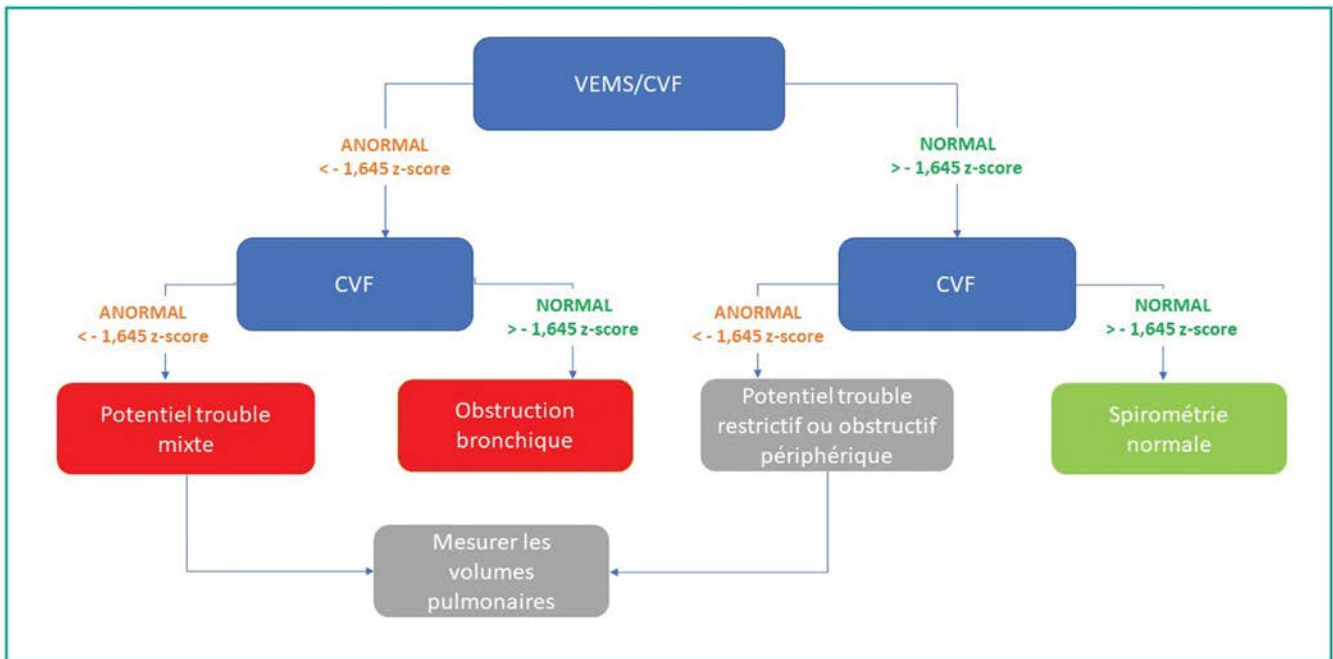


Figure 1. Algorithme diagnostique des explorations fonctionnelles respiratoires en cas de suspicion d'asthme. VEMS : volume expiré maximal en 1 seconde (L/s) ; CVF : capacité vitale forcée.

différentiel (principalement toux d'origine ORL et RGO). Il n'existe pas de test fonctionnel diagnostique parfaitement sensible et spécifique pour confirmer ou exclure l'asthme dans la toux chronique. La spirométrie et le test de réversibilité aux bêta-2-mimétiques sont souvent normaux. Le test à la méthacholine peut aider, surtout s'il est négatif, car il a une bonne valeur prédictive négative. La recherche de la variabilité de la fonction respiratoire peut être utile. L'examen fonctionnel peut parfois être complété par un test thérapeutique par des corticostéroïdes inhalés (CSI) [7]. Le GINA recommande un test thérapeutique par bronchodilatateurs d'action courte (SABA) et CSI à faibles doses pendant 2 à 3 mois [1].

Examens paracliniques (I. Ioan)

Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)

Devant un tableau clinique évocateur d'asthme, les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) peuvent renforcer le diagnostic en démontrant la présence d'une limitation variable des débits expiratoires [1]. Cette limitation témoignant d'une obstruction bronchique peut être mise en évidence par la diminution du rapport VEMS/CVF (volume expiré maximal lors de la première seconde d'une expiration forcée rapporté à la capacité vitale forcée) $< -1,645$ z-score (correspondant au 5^e percentile inférieur) (Fig. 1). Les z-scores permettent de mesurer l'écart de la valeur d'un patient en écart-type par rapport aux valeurs prédites en fonction de l'âge, du sexe, de la taille et de l'origine ethnique [8]. Les recommandations ERS/ATS 2021 définissent plusieurs seuils de sévérité d'une obstruction bronchique selon les z-scores de VEMS : légers z-scores entre $-1,65$ et $-2,5$, modéré entre $-2,5$ et -4 , sévère < -4 . Cependant, chez l'enfant, la majorité des asthmatiques, y compris les

patients sévères, pouvant avoir des spirométries normales, la sévérité de la maladie asthmatique ne repose pas sur cette stratification.

Pour les enfants incapables de réaliser la manœuvre de l'expiration forcée afin d'obtenir des courbes débits volumes fiables et reproductibles, des mesures de résistance peuvent être réalisées [9]. Dans ce cas, une obstruction bronchique est définie par une résistance par interruption de débit (Rint) expiratoire > 2 z-scores ou une résistance par oscillométrie (Rrs) > 150 % de la valeur théorique ou des résistances des voies aériennes (Raw) > 150 % de la valeur théorique ou des résistances spécifiques des voies aériennes (sRaw) > 180 % de la valeur théorique [9–11]. La résistance et la résistance spécifique des voies aériennes (Raw et sRaw) obtenues par la pléthysmographie peuvent être utilisées, mais il faut être vigilant d'employer des normes adaptées à la technique et méthode de mesure utilisée pour la population testée.

La variabilité de la fonction respiratoire peut être mise en évidence par plusieurs méthodes, non encore validées. Plus la variabilité est grande ou répétée, plus le diagnostic d'asthme est certain. Si les tests sont négatifs, les experts du GINA recommandent de les répéter pendant les périodes symptomatiques ou tôt le matin [1].

Un test de réversibilité aux bronchodilatateurs de courte durée d'action (BDCA), habituellement salbutamol 400 µg, est toujours recommandé en cas d'obstruction bronchique. De plus, ce test doit être réalisé devant toute suspicion d'asthme, même en l'absence d'obstruction bronchique de base (grade B : présomption scientifique). Un test positif est défini par l'augmentation du VEMS et/ou de la CVF, par réouverture de voies aériennes proximales, de ≥ 10 % de la valeur théorique [8] ou la diminution de la Rint de ≥ 35 % de la valeur théorique [12], ou de la Rrs de ≥ 40 % par rapport à la valeur de base [10], ou de la Raw de > 50 % par rapport à la valeur de base ou de la sRaw de > 42 % par rapport

Tableau 2 Synthèse des valeurs seuils des tests fonctionnels respiratoires associées à une obstruction bronchique, une réversibilité, une hyperinflation ou une inflammation à éosinophiles.

	Pré-BDCA	Post-BDCA (post-pré)/théorique	Post-BDCA (post-pré)/pré-	Métacholine (post-pré)/pré	Effort (post-pré)/pré
VEMS/CVF (z-score)	< -1,645				
VEMS		+10 %		-20 %	-10 %
VR/CPT (z-score)	> 1,645				
CRF/CPT (z-score)	> 1,645				
Rint (z-score)	> 2	-35 %		+35 %	
Rrs (% théorique)	> 150 %		-40 %	+40 %	
Raw (% théorique)	> 150 %		-50 %	+100 %	
sRaw (% théorique)	> 180 %		-42 %	+100 %	
FeNO (ppb)	> 20 chez les < 12 ans > 25 chez les > 12 ans				

BDCA : béta2-mimétiques de courte durée d'action ; CRF : capacité résiduelle fonctionnelle ; CVF : capacité vitale forcée ; FeNO : fraction expirée du monoxyde d'azote ; Raw : résistance des voies aériennes par pléthysmographie ; Rint : résistance par interruption de débit ; Rrs : résistance par oscillométrie ; sRaw : résistance spécifique des voies aériennes par pléthysmographie ; VEMS : volume expiré maximal en 1 seconde (L/s) ; VR : volume résiduel.

à la valeur de base [13]. Avant le test, il est recommandé d'interrompre le traitement par BDCA ≥ 4 h [1], voire > 6 h [14], et par bronchodilatateurs de longue durée d'action (BDLA) > 24 h (si administré 2 fois/jour) ou > 36 h (si administré 1 fois/jour). Le changement d'évaluation de la réponse aux bronchodilatateurs proposé par l'ERS/ATS (augmentation du VEMS et/ou CVF de ≥ 10 % par rapport à la valeur théorique de base) est plus sensible que les anciennes définitions (≥ 12 % de la valeur pré-BDCA ou 200 mL) pour des valeurs normales de VEMS et de CV, ce qui est souvent le cas dans cette tranche d'âge (Suppléments en ligne Tableau S1).

La mesure des volumes et capacités pulmonaires devrait être réalisée au cours du diagnostic s'il existe un doute sur un syndrome mixte ou restrictif (grade C : faible niveau de preuve scientifique) et au cours du suivi, en cas de dégradation de la fonction respiratoire (Suppléments en ligne Fig. S1). La pléthysmographie est la méthode de choix en raison du risque de sous-estimation du volume pulmonaire dû à la présence éventuelle de gaz piégés non mesurés par les méthodes de dilution utilisant les gaz inertes. Ces dernières peuvent être utilisées chez l'enfant en bas âge qui ne peut pas coopérer avec les manœuvres nécessaires lors de la pléthysmographie. Dans les stades initiaux d'asthme, l'augmentation du volume résiduel (VR) ou du rapport VR/CPT (CPT, capacité pulmonaire totale) témoigne d'une atteinte des voies aériennes distales responsable de leur fermeture prématurée et associée à un piégeage gazeux en fin d'expiration (VR). L'augmentation de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) et du rapport CRF/CPT lors de l'évolution de la maladie montre la présence d'une hyperinflation pulmonaire à un volume plus élevé (la CRF). La mesure des volumes pulmonaires s'impose

en cas d'une diminution du VEMS et de la CVF avec un rapport VEMS/CVF normal afin de déterminer s'il s'agit d'un trouble restrictif (CPT $< 5^{\text{e}}$ percentile ou $< -1,645$ z-score) ou d'une distension pulmonaire (CPT normale ou augmentée et VR augmenté $> 95^{\text{e}}$ percentile ou $> 1,645$ z-score) en raison d'une fermeture expiratoire des voies aériennes distales à bas volumes pulmonaires (Suppléments en ligne Fig. S1). Un test de réponse aux BDCA peut dans ce dernier cas démontrer une réversibilité avec une amélioration du VEMS et également de la CV par réouverture de voies aériennes distales.

Le Tableau 2 résume l'ensemble des anomalies retrouvées chez les enfants asthmatiques et que l'on doit considérer comme critères d'EFR anormales.

Test de provocation bronchique

Chez les enfants ayant une fonction respiratoire de base normale et un test de réversibilité négatif, un test de provocation bronchique peut confirmer/infirmier le diagnostic d'asthme (grade D : avis d'expert). Ce test est à réserver aux situations de doute diagnostique où les éléments cliniques et la spirométrie de base n'ont pas été concluants. Il existe 2 types de tests dont le choix dépend des symptômes présentés par l'enfant : directs (par agents pharmacologiques tels la méthacholine) et indirects (par l'exercice ou hyperventilation d'air froid et sec). Les tests directs sont plus sensibles que les tests indirects et sont utiles pour exclure le diagnostic d'asthme (valeur prédictive négative forte).

Le test de provocation par la méthacholine est positif si le VEMS diminue > 20 % ou la Rint inspiratoire augmente > 35 % (en association avec la diminution de 20 % de la pression partielle transcutanée d'O₂ [TcPO₂] ou de 3 points de la SpO₂)

Tableau 3 EFR anormales chez l'enfant asthmatique (6–11 ans).

Trouble ventilatoire obstructif :

- VEMS/CVF < –1,64 z-score
(ou Rint > 2 z-score, Rrs > 150 % théorique, Raw > 150 %, sRaw > 180 % théorique)

Réversibilité :

- Δ VEMS et/ou Δ CVF post-pré > 10 % théorique
(ou diminution de Rint (expi) de plus de 35 % théo, diminution de Rrs de plus de 40 % basal, diminution de Raw de plus de 50 % basal, diminution de sRaw de plus de 42 % basal)

Distension pulmonaire :

- VR/CPT et/ou CRF/CPT > 1,64 z-score^a

CRF : capacité résiduelle fonctionnelle ; CVF : capacité vitale forcée ; Raw : résistance des voies aériennes par pléthysmographie ; Rint : résistance par interruption de débit ; Rrs : résistance par oscillométrie ; sRaw : résistance spécifique des voies aériennes par pléthysmographie ; VEMS : volume expiré maximal en 1 seconde (L/s) ; VR : volume résiduel.

^a Si volumes réalisés du fait d'une CVF < –1,64 z-score pour distinguer entre syndrome restrictif et distension pulmonaire sur obstruction périphérique.

ou la Rrs augmente > 40 % par rapport à la valeur avant le test [14,15] ou la Raw ou la sRaw augmente de > 100 % par rapport à leur valeur de base [15,16].

Le test de provocation par l'exercice est positif si le VEMS diminue de > 10 % après l'exercice par rapport à la valeur avant l'exercice et le test d'hyperventilation est positif si le VEMS diminue de > 15 % par rapport à sa valeur de base [17].

Le traitement antiasthmatique doit être interrompu avant le test de provocation bronchique : CSI 3 semaines avant, BDCA 6 h avant, BDLA > 24 h avant (si administrés 2 fois/jour) ou > 36 h avant (si administrés 1 fois/jour) [14].

Fraction de monoxyde d'azote dans le gaz expiré (FeNO)

La mesure de la fraction de monoxyde d'azote dans le gaz expiré (FeNO) peut être proposée s'il existe une suspicion d'asthme [2], mais cette mesure ne doit pas être utilisée seule pour le diagnostic d'asthme (grade C : faible niveau de preuves scientifiques). Une valeur élevée de la FeNO, ≥ 20 ppM chez les enfants de < 12 ans ou ≥ 25 particules par milliard (ppM) chez les enfants âgés de ≥ 12 ans, est retrouvée en cas d'inflammation bronchique particulièrement à éosinophiles, mais aussi dans d'autres situations, et n'est pas spécifique d'asthme. La FeNO est augmentée chez un sujet atopique surtout s'il présente des symptômes asthmatiques et une hyperréactivité bronchique. Après la prise de corticoïdes, il a été montré une réduction de la FeNO, mais de manière inconstante, et elle pourrait re-augmenter si le traitement est arrêté [18,19].

Le Tableau 3 reprend l'ensemble des valeurs seuils de tous les tests présentés ci-dessus.

Débit expiratoire de pointe (DEP)

La mesure de la variabilité du débit expiratoire de pointe (DEP) n'est pas recommandée chez l'enfant en première intention pour le diagnostic d'asthme, car c'est une mesure très variable chez l'enfant, qui nécessite une bonne coopération et une bonne reproductibilité [2]. Si aucun autre test d'EFR n'est disponible, il est recommandé de faire des mesures de DEP deux fois par jour sur une durée de

deux semaines en utilisant un débitmètre de pointe électro-nique. Le test est considéré positif s'il existe une variabilité de ≥ 15 %. Une variabilité de DEP de < 15 % n'exclut pas un asthme [1].

Radiographie de thorax

La radiographie de thorax de face est nécessaire pour éliminer les diagnostics différentiels (grade B : présomption scientifique). Elle peut être normale ou montrer une distension ou un syndrome bronchique. Elle est réalisée en inspiration profonde de face (pas de profil) et $\pm$ en expiration selon l'histoire clinique. Lors du suivi, elle est recommandée en cas de crises fébriles ou d'une particulière gravité pour la recherche de complications telles que des foyers de surinfection broncho-pulmonaire, pneumothorax, pneumomédiastin, emphysème sous-cutané ou troubles de ventilation (atélectasies).

Le bilan allergologique

Les recommandations européennes EAACI [20] et internationales [1] recommandent (grade A : preuve scientifique établie) l'exploration allergologique respiratoire de tous les patients asthmatiques âgés de 6 à 12 ans pour plusieurs raisons : phénotyper la maladie asthmatique, définir les déclencheurs potentiels, établir les mesures environnementales à prendre, adapter la stratégie thérapeutique éventuelle (immunothérapie allergénique [ITA], anti-immunoglobulines de type E [IgE]...) et, pour les plus jeunes, identifier des facteurs de risque de persistance de la maladie. Il n'y a pas de limite d'âge pour la réalisation des explorations allergologiques [21]. Les allergènes respiratoires à tester (par tests cutanés allergologiques et/ou IgE spécifiques) vont être adaptés et dépendre notamment des allergènes polliniques de la région du lieu de vie du patient, mais également des expositions allergéniques de la famille (animaux, blattes, moisissures...) [22,23]. Les allergènes respiratoires les plus fréquemment en cause sont les acariens (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), les phanères d'animaux (chat, chien...), les moisissures (*Alternaria*, *Aspergillus*) et les pollens (graminées, puis en fonction de la région, bouleau, cyprès, armoise, ambrosie...) (grade B : présomption scientifique). Bien sûr,

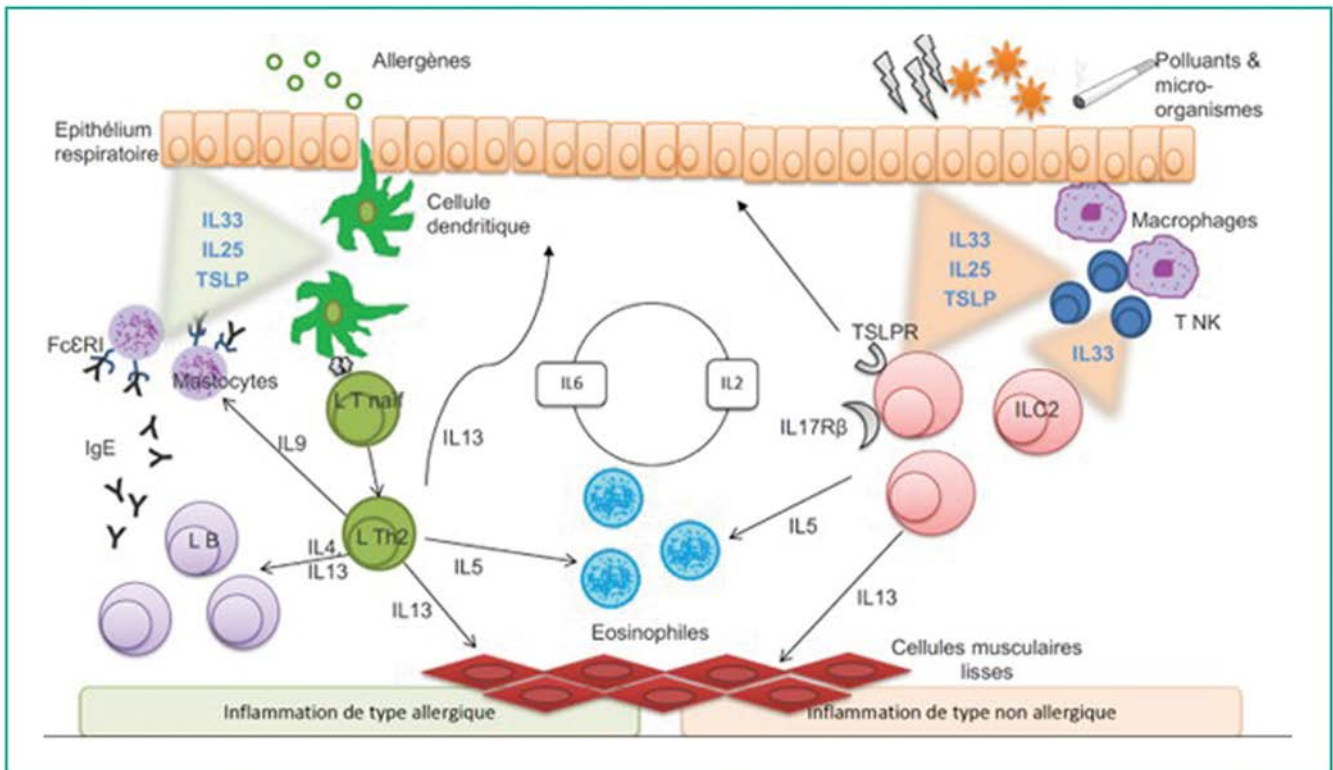


Figure 2. Physiopathologie de l'asthme.

si des arguments cliniques font évoquer une allergie alimentaire IgE médiée, l'exploration sera complétée par les trophallergènes en question.

Un test de dépistage multi-allergénique peut être réalisé en première ligne en l'absence d'avis spécialisé disponible (grade D : avis d'expert).

Il n'y a pas d'indication au dosage des IgE totales en dehors de la suspicion d'un déficit immunitaire, une suspicion d'aspergillose broncho-pulmonaire invasive (ABPA) ou pour la prescription d'une biothérapie par anti-IgE.

Cette exploration ne doit pas retarder la prise en charge de l'asthme et notamment la mise en route d'un traitement de fond s'il est justifié.

Phénotypes

L'évaluation phénotypique doit comprendre avant tout, conformément aux recommandations internationales, une évaluation de la sévérité de la maladie ou, plus précisément, du contrôle des symptômes en fonction de la pression thérapeutique [1]. Cette évaluation du contrôle, comprenant la fréquence et la sévérité des symptômes, est indispensable et doit effectivement intervenir en premier lieu. Toutefois, l'approche classique de l'asthme basée uniquement sur les symptômes, la fonction respiratoire et la charge thérapeutique sous-estime l'hétérogénéité de la maladie et peut conduire à une prise en charge suboptimale.

Ainsi, l'hétérogénéité de l'asthme chez l'enfant est caractérisée par plusieurs phénotypes issus de mécanismes physiopathologiques (ou endotypes) probablement différents. D'un point de vue médical, mieux comprendre l'origine de la pathologie et ses mécanismes sous-jacents

devrait permettre d'améliorer la prise en charge des patients et de proposer des traitements plus personnalisés. La physiopathologie de l'asthme implique d'abord l'immunité innée associée aux cellules lymphoïdes innées de type 2 activées par les alarmines épithéliales TSLP, IL-33 ou IL-25, puis principalement la voie inflammatoire Th2, à travers l'immunité adaptative associée aux cytokines IL-4 ou IL-13 liées à la production d'IgE, et à l'IL-5 liée à l'activation et à la survie des éosinophiles (Fig. 2) et, plus rarement, à un processus inflammatoire Th1 et/ou Th17 [24,25]. Ces différentes voies peuvent être impliquées seules ou en association, selon la génétique, le niveau de contrôle de la maladie à un temps donné, mais aussi selon l'exposition environnementale, et l'âge (Fig. 2).

Les différents phénotypes de l'asthme sont le résultat d'interactions complexes entre la prédisposition génétique du patient et des facteurs environnementaux (environnement microbien, allergènes, exposition aux irritants, régime alimentaire) qui varient en fonction du temps et influencent probablement l'émergence de tel ou tel phénotype et sa stabilité chez un même patient.

L'utilisation de nouvelles méthodes statistiques dites non supervisées comme les analyses en clusters et en classes latentes a permis une nouvelle approche descriptive de l'asthme, non basée sur des définitions a priori. Ces descriptions phénotypiques sans hypothèse préétablie permettent de regrouper les patients selon des caractéristiques communes et d'évaluer leur pronostic.

Différents facteurs influençant et permettant de définir les phénotypes ont ainsi été décrits : âge de début, sexe, facteurs de déclenchants des crises, association à d'autres comorbidités atopiques (rhinoconjonctivite allergique, der-

matite atopique, allergie alimentaire) ou non (reflux gastro-œsophagien, obésité), marqueurs inflammatoires (neutrophilie, éosinophilie, sensibilisation allergénique), fonction respiratoire, facteurs environnementaux (mode de garde, exposition aux blattes ou aux moisissures notamment).

D'une façon assez générale, on peut ainsi distinguer chez l'enfant d'âge scolaire différents phénotypes, avec des implications thérapeutiques différentes [26–31] :

- l'asthme persistant léger, non ou peu sensibilisé, non ou monoallergique (acariens, pollens), qui est le phénotype le plus fréquent ; le contrôle des symptômes est obtenu facilement sous doses faibles à modérées de CSI, en cas de phénotype allergique. La fonction respiratoire est normale ou peu perturbée ;
- l'asthme persistant sévère allergique, volontiers exacerbateur lorsqu'il est lié à une sensibilisation aux pollens, monoallergique ou polyallergique, avec en général un lien fort avec les autres pathologies atopiques (dermatite atopique, allergie alimentaire). La fonction respiratoire est perturbée de façon variable. Le contrôle, lorsqu'il est atteint, nécessite de fortes doses de CSI ;
- moins fréquent, l'asthme persistant sévère non contrôlé sous fortes doses de CSI, non allergique, le plus souvent neutrophilique, associé à un reflux gastro-œsophagien et une obésité, avec fonction respiratoire altérée ;
- également moins fréquent, l'asthme hyperéosinophilique non allergique, associé ou non à une polypose nasosinusienne, accessible à plusieurs biothérapies.

En cas d'asthme sévère, l'analyse de biomarqueurs associés à l'inflammation du poumon profond, tels que neutrophilie, éosinophilie dans le lavage broncho-alvéolaire, FeNO, est recommandée.

Comorbidités

Plusieurs comorbidités chez les patients asthmatiques, en particulier dans l'asthme difficile à traiter ou l'asthme sévère [32], doivent être identifiées afin d'optimiser le contrôle de l'asthme [33].

Obésité

Être en surpoids ou obèse constitue un facteur de risque d'asthme chez l'enfant, en particulier chez les filles [34–37] (grade B : présomption scientifique). L'asthme est plus difficile à contrôler chez les patients obèses notamment les patients à partir de 10 ans : augmentation de fréquence des crises d'asthme, mais aussi des hospitalisations pour crise grave, de la durée des hospitalisations et du risque d'intubation [38–40]. De plus, un asthme non contrôlé semble être associé à un risque accru de SAOS [41] et le SAOS est un facteur de risque de crises plus graves nécessitant une ventilation assistée invasive et non invasive et des hospitalisations plus longues [42]. Les facteurs explicatifs comprennent : une inflammation spécifique des voies aériennes, un impact des comorbidités de l'obésité comme les apnées du sommeil ou le RGO, déconditionnement à l'effort et syndrome restrictif, comme démontré dans plusieurs études, chez des enfants de 10–17 ans [43] et chez l'adulte [44–46].

Le diagnostic repose sur le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) reporté sur les courbes de corpulence (IOTF – *International Obesity Task Force*). En raison du caractère multifactoriel de la dyspnée et des sibilants chez ces patients, le diagnostic d'asthme par une mesure objective des limitations de débit est indiquée afin d'éviter le sous ou sur-diagnostic d'asthme [47,48].

Reflux gastro-œsophagien (RGO)

Le RGO est plus fréquent dans la population asthmatique adulte que dans la population générale sans qu'une relation de cause à effet soit clairement établie [32,33,49]. Chez l'enfant, une possible association entre RGO et asthme est soulignée sans que leur association soit clarifiée, ni que l'implication du RGO dans la sévérité de l'asthme ne soit établie [43,50,51]. Le RGO serait plus fréquent dans une population d'enfants asthmatiques de 10 à 17 ans obèses ou non [43]. Les B2 agonistes et la théophylline, par la relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage, pourraient aggraver le RGO. Le RGO peut être symptomatique, associant brûlures, douleurs épigastriques ou thoraciques, toux chronique sèche, ou asymptomatique, et non lié au mauvais contrôle de l'asthme [35,43]. Il n'y a pas de recommandation de dépistage du RGO chez les enfants asthmatiques (grade C : faible niveau de preuves scientifiques). Un traitement d'épreuve, une pH-métrie de 24 h ou une endoscopie digestive peuvent se discuter en lien avec un gastro-entérologue [33,52].

Allergies alimentaires IgE-médiées et anaphylaxie

Les enfants allergiques alimentaires ont 4 fois plus de risque d'avoir un asthme que les enfants sans allergie alimentaire [53]. Chez les enfants d'âge préscolaire à 10 ans avec anaphylaxie alimentaire, plusieurs études ont montré que la coexistence d'un asthme constituait un risque de réaction sévère et létale [54]. En 2006, une analyse en population pédiatrique et adulte des anaphylaxies létales aux États-Unis et en Grande Bretagne ont été réalisées [55,56]. Aux États-Unis, tous les patients avaient un antécédent d'asthme. En Grande-Bretagne, la majorité des patients était traitée pour un asthme qui était insuffisamment contrôlé, et la majorité des causes de décès étaient un bronchospasme ou un œdème laryngé, et non un choc anaphylactique. En France, l'analyse des cas d'anaphylaxies sévères déclarés au Réseau d'Allergo-Vigilance (France, Luxembourg, Belgique) montre que les facteurs de risque d'anaphylaxie sévère d'origine alimentaire sont l'âge pédiatrique et l'asthme associé [57]. Cependant, une méta-analyse récente, incluant 88 études, n'a pas montré que l'asthme était un bon prédicteur de réaction allergique sévère en cas d'allergie alimentaire [58].

À l'âge scolaire, la présence d'une allergie alimentaire est un facteur de risque d'asthme sévère et d'asthme aigu grave [59–61].

En fonction de l'orientation clinique, des tests cutanés, des dosages d'IgE spécifiques aux trophallergènes ou des tests de provocation orale pourront être pratiqués (grade B : présomption scientifique).

Rhinite, sinusite et polypes nasosinusiens

Environ 60–70 % des enfants asthmatiques présentent une rhinite allergique et 10 à 40 % des patients avec rhinite allergique présentent un asthme [51,59,62,63]. Le lien entre les pathologies des voies aériennes supérieures et inférieures est évident [64]. La rhinite, allergique ou non allergique, est définie comme une inflammation des muqueuses nasales. La rhinite allergique, saisonnière (pollens), per-annuelle (acariens) ou intermittente (animaux), est accompagnée d'une conjonctivite. La rhinosinusite chez l'enfant, définie par une inflammation du nez et des sinus, est accompagnée d'une obstruction ou d'un écoulement nasal [65]. La rhinosinusite chronique (RSC), qui dure plus de 12 semaines sans résolution complète des symptômes, comprend 2 entités distinctes : la RSC avec ou sans polypose nasale [66]. La RSC est associée à un asthme plus sévère, en particulier dans la forme avec polypose [67–69], à un asthme mal contrôlé chez l'enfant [70], et à la persistance de l'asthme [71].

Des signes cliniques de rhinite allergique doivent être recherchés chez tout enfant asthmatique avec une évaluation ORL si nécessaire [70] (grade B : présomption scientifique).

Anxiété et dépression

Les troubles anxieux et dépressifs sont plus fréquents chez les patients asthmatiques, comme démontré chez l'adulte [72–74]. Chez l'enfant (7–11 ans), l'adolescent (11–17 ans), et l'adulte, ils sont associés à une augmentation des crises d'asthme et des passages aux urgences chez l'enfant et l'adulte [75–77]. La difficulté à distinguer les symptômes d'asthme de la dépression ou de l'anxiété peut conduire à des sous- ou sur-diagnoses de crise d'asthme. La moins bonne adhérence au traitement est également associée au non contrôle de l'asthme [45]. Ces troubles surviennent en général à l'adolescence mais peuvent survenir avant. Chez les patients asthmatiques, il est recommandé d'être alerté sur l'association d'une dépression ou d'une anxiété et de savoir adresser ces patients au pédopsychiatre pour évaluation (grade C : faible niveau de preuves scientifiques).

Troubles déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

Le TDAH est considéré comme une comorbidité de l'asthme chez l'adulte [78,79]. Une étude rapporte que chez l'adolescent (12–16 ans) avec TDAH le contrôle de l'asthme est plus complexe que sans TDAH [80]. Peu de données sont disponibles chez l'enfant plus jeune.

Troubles fonctionnels respiratoires

Des études observationnelles ont identifié un taux élevé de troubles fonctionnels respiratoires, comme le syndrome d'hyperventilation ou la dyskinésie laryngée en tant que diagnostic alternatif ou diagnostic associé chez les enfants et adolescents asthmatiques [81–84]. Ces troubles peuvent entraîner un sur-diagnostic de crise d'asthme ou en aggraver les symptômes. Les mécanismes à l'origine de ce trouble ne sont pas clairs. Cependant, une anamnèse précise est recommandée, notamment chez l'adolescent, pour conduire au diagnostic [84] (grade C : faible niveau de

preuves scientifiques). Des scores tels que le score de Nijmegen peuvent aider à évoquer le diagnostic de syndrome d'hyperventilation à l'adolescence, un score adapté à l'enfant plus jeune a été élaboré, le score SHAPE [83].

Diagnostics différentiels

Le diagnostic d'asthme de l'enfant est régulièrement évoqué par les médecins, le sous-diagnostic est moins fréquent qu'auparavant mais l'expression « tout ce qui siffle n'est pas de l'asthme » doit rester présente dans l'évaluation d'un patient suspect d'asthme. Le diagnostic d'asthme doit être remis en doute dès la première consultation et pendant le suivi, lors de l'interrogatoire et de l'examen clinique minutieux qui mettent en évidence des signes d'alerte.

Un certain nombre d'éléments doivent alerter le médecin de la possibilité d'une pathologie respiratoire autre que l'asthme :

- antécédents : présence de symptômes depuis la naissance (dysplasie bronchopulmonaire, mucoviscidose, pneumopathie interstitielle diffuse [PID], dyskinésie ciliaire primitive [DCP]), antécédents familiaux (mucoviscidose, pathologie neuromusculaire, PID), infections à répétition ;
- symptômes fonctionnels :
 - respiratoires : toux chronique isolée (> 4 semaines), les enfants présentant une toux chronique isolée (c'est-à-dire une toux quotidienne depuis plus de 4 semaines comme seul symptôme), sont peu susceptibles d'être asthmatiques et doivent être explorés [85] ; présence de toux grasse avec expectorations purulentes (penser aux diagnostics de bronchite bactérienne chronique, dilatations des bronches (DDB) associées à la mucoviscidose et non associées) ; dyspnée inspiratoire, l'enregistrement vidéo par les parents munis de smartphone permettant parfois de réévaluer le diagnostic [86] ; wheezing permanent (compression bronchique, malacie bronchique, obstruction endobronchique par corps étranger, bronchiolite oblitérante) ; extra-respiratoires : troubles ORL, troubles digestifs ;
- examen physique : ralentissement de la courbe statur pondérale ; souffle cardiaque ; déformation thoracique ; hippocratisme digital (signe d'une insuffisance respiratoire chronique) ;
- non-réponse au traitement antiasthmatique.

Comme citée précédemment, la radiographie thoracique de face en inspiration profonde ($\pm$ expiration) permet également d'évoquer des diagnostics différentiels.

Les diagnostics différentiels correspondent aux pathologies responsables de toux chronique et de dyspnée obstructive. Elles sont résumées dans le [Tableau 4](#). Ces pathologies peuvent également être associées à l'asthme.

Recommandations

En conclusion, le groupe de travail émet les recommandations suivantes :

- Devant un tableau clinique évocateur d'asthme, les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) renforcent le

Tableau 4 Diagnostics différentiels de l'asthme de l'enfant.

Diagnostics différentiels	Quand suspecter ?	Examens complémentaires à réaliser
Obstruction bronchique		
Inhalation d'un corps étranger	Apparition brutale de symptômes après un accès de suffocation (syndrome de pénétration), en fonction de la localisation du corps étranger les bruits perçus peuvent être inspiratoires, expiratoires ou aux 2 temps	Radiographie thoracique en expiration (peut être normale), bronchoscopie
Malformation ou tumeur endobronchique	Non-réponse au traitement anti-asthmatique	TDM thoracique avec injection, endoscopie bronchique
Trachéo-bronchomalacie ou compression extrinsèque (arc vasculaire, adénopathie...) ou sténose	Respiration sifflante lorsque l'enfant est en mouvement, disparition pendant le sommeil, présence en fonction de la localisation d'un stridor associé, malaise à l'effort	EFR, échographie cardiaque, endoscopie bronchique, TDM thoracique inspi + expi injecté
Bronchite bactérienne chronique	Toux grasse depuis plus de 4 semaines, faible réponse aux beta 2, disparition des symptômes après cure antibiothérapie de type amoxicilline/acide clavulanique de longue période (> 2 semaines)	Radiographie thoracique, pas d'autres examens la plupart du temps, ECBC et endoscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire pour analyse bactériologique
Dilatation des bronches et mucoviscidose	Toux quotidienne grasse, bronchorrhée matinale, expectorations, malabsorption, retard de croissance, infections pulmonaires récurrentes	Test de la sueur, ECBC, EFR, TDM thoracique
Dyskinésie ciliaire primitive	Détresse respiratoire néonatale, une rhinite chronique néonatale, une rhinosinusite chronique, des otites à répétition malgré une prise en charge chirurgicale, un situs inversus	NO nasal, endoscopie bronchique avec biopsies ciliaires, TDM thoracique
Déficit immunitaire	Infections récurrentes, ORL et bronchiques, troubles du transit, retard de croissance	Bilan immunitaire : NFS, dosage pondéral des immunoglobulines, sous classes IgG, typage lymphocytaire et sérologies vaccinales
Bronchiolite oblitérante post-infectieuse	Sifflements permanents quotidiens sans effet des traitements anti-asthmatiques bien conduits dans un contexte post-infectieux	TDM thoracique avec coupes expirées : aspect en mosaïque, EFR : trouble ventilatoire obstructif fixé
Pathologie d'inhalation	Reflux gastro-œsophagien sévère, fausses routes, fistules digestives	ph-métrie, endoscopie bronchique, endoscopie digestive
Pneumopathie interstielle diffuse	Symptômes chroniques, crépitants diffus, stagnation pondérale, dyspnée d'effort, toux sèche	TDM thoracique, oxymétrie nocturne, EFR : trouble ventilatoire restrictif
Pathologie cardiaque	Pathologies responsables d'un shunt gauche droit responsable d'un hyperdébit pulmonaire (communications interventriculaire et auriculaire). Souffle cardiaque, stagnation pondérale, signes d'insuffisance cardiaque	Échographie cardiaque
Troubles fonctionnels respiratoires		
Dyskinésie laryngée	Adduction paradoxale des cordes vocales pouvant simuler une crise d'asthme sévère, mais la dyspnée est exclusivement ou principalement pendant l'inspiration, pas de réponse au traitement asthmatique	Laryngoscopie pendant une période de crise de toux
Dysfonctionnements respiratoires fonctionnels (syndrome d'hyperventilation, toux psychogène...)	Toux bruyante, absence de toux pendant le sommeil, examen clinique normal, autres signes fonctionnels non spécifiques associés	Limiter les investigations : scores (Nijmegen, Shape), test d'hyperventilation

EFR : épreuves fonctionnelles respiratoires ; ECBC : examen cyto bactériologique des crachats ; TDM : tomodensitométrie d'après [1–3].

diagnostic en démontrant la présence d'une limitation variable de débit expiratoire :

- une EFR par expiration forcée (spirométrie)/mesure des résistances avec test de réversibilité aux broncho-dilatateurs doit être réalisée au moment du diagnostic (grade B : présomption scientifique),
- elle peut être accompagnée d'une mesure de la FeNO (grade C : faible niveau de preuves scientifiques),
- une mesure des volumes pulmonaires au moment du diagnostic est recommandée si doute sur un syndrome mixte ou restrictif (grade C : faible niveau de preuves scientifiques) ;
- Le test à la méthacholine, réservé aux situations de doute diagnostique dans lesquelles ni les éléments cliniques, ni la spirométrie n'ont permis de conclure, est plus utile pour exclure le diagnostic (tests négatif) que pour l'affirmer (test positif) (grade D : avis d'expert) ;
- La radiographie de thorax de face en inspiration ($\pm$ expiration) est recommandée pour éliminer les diagnostics différentiels (grade B : présomption scientifique) ;
- L'exploration allergologique respiratoire est recommandée chez tous les patients asthmatiques (grade A : preuve scientifique établie). La recherche d'une sensibilisation aux pneumallergènes par tests cutanés allergologiques (prick-tests) et/ou IgE spécifiques est recommandée chez tous les patients asthmatiques d'âge scolaire (grade B : présomption scientifique). Un test de dépistage multi-allergénique peut être réalisé en première ligne en l'absence d'avis spécialisé disponible (grade D : avis d'expert) ;
- Plusieurs comorbidités chez les patients asthmatiques, a fortiori dans l'asthme difficile à traiter ou l'asthme sévère doivent être recherchées au minimum par l'anamnèse et l'examen clinique :
 - il est recommandé d'évaluer l'état nutritionnel et calculer l'IMC (grade B : présomption scientifique),
 - il n'y a pas de recommandation de dépistage systématique du reflux gastro-œsophagien (RGO) chez les enfants asthmatiques (grade C : faible niveau de preuves scientifiques),
 - il est recommandé de rechercher l'association à une allergie alimentaire via l'anamnèse et d'éventuels tests cutanés, des dosages d'IgE spécifiques ou des tests de provocation orale pourront être pratiqués (grade B : présomption scientifique),
 - il est recommandé de rechercher une rhinite allergique (grade B : présomption scientifique),
 - il est recommandé d'évaluer la possibilité d'un état dépressif ou anxieux afin d'adresser ces patients au pédopsychiatre pour évaluation (grade C : faible niveau de preuves scientifiques),
 - il est recommandé d'effectuer une anamnèse précise à la recherche de troubles fonctionnels respiratoires (grade C : faible niveau de preuves scientifiques).

Suppléments en ligne. Matériels complémentaires

Les matériels complémentaires accompagnant la version en ligne de cet article sont disponibles sur

<http://www.sciencedirect.com> et <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2024.07.002>.

Déclaration de liens d'intérêts

Au cours des 5 dernières années, le Dr Stéphanie Wanin a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications/conseil/participation à des groupes d'experts/travaux de recherche, de la part des laboratoires/entreprises GSK, Novartis, Astra Zeneca, Sanofi.

Le Dr Flore Amat a perçu des honoraires ou financements pour participation à un congrès de la part du laboratoire Astra Zeneca, pour des actions de formation de la part de Sanofi, GSK, Astra Zeneca, pour une participation à des groupes d'experts de la part d'ALK, pour des travaux de recherche de la part de Sanofi, comme investigatrice dans un essai clinique de la part d'Astra Zeneca.

Le Dr Ania Carsin a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès de la part du laboratoire Sanofi, Novartis, GSK, ALK, Stallergènes Greer, pour des actions de formation de la part d'ALK, Stallergènes Greer, pour participation à des groupes d'experts de la part de : Sanofi, Novartis, ALK.

Le Dr Laurianne Coutier a perçu des financements pour participation à des congrès de la part du laboratoire Novartis.

Le Dr Laurence Weiss a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès de la part du laboratoire Sanofi, pour des actions de formation de la part de Sanofi, pour participation à des groupes d'experts de la part de : Sanofi.

Le Pr Cyril Schweitzer a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, actions de formation, participation à des groupes d'experts, investigateur dans un essai clinique de la part de laboratoire Astra Zeneca.

Le Dr Stéphanie Lejeune a perçu des honoraires pour des financements pour participation à des congrès de la part du laboratoire Sanofi et ALK, pour communication de la part de Sanofi, pour des actions de formation de la part de Sanofi, Novartis et Stallergènes Greer, pour des travaux de recherche de la part d'Astra Zeneca.

Le Pr Lisa Giovannin-Chami a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications/actions de formation/conseil/participation à des groupes d'experts/travaux de recherche, de la part des laboratoires ALK, Stallergènes Greer, Sanofi, Novartis, Astra Zeneca, GSK.

Le Dr Iulia Ioan déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2022. n.d.
- [2] Gaillard EA, Kuehni CE, Turner S, et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5–16 years. *Eur Respir J* 2021;58:2004173.

- [3] Ross RM. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1451 [author reply 1451. (L/s)].
- [4] Weiler JM, Ryan EJ. Asthma in United States olympic athletes who participated in the 1998 olympic winter games. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:267–71.
- [5] Wanrooij VHM, Willeboordse M, Dompeling E, et al. Exercise training in children with asthma: a systematic review. *Br J Sports Med* 2014;48:1024–31.
- [6] Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J* 2020;55:1901136.
- [7] Weinberger M, Hurvitz M. Diagnosis and management of chronic cough: similarities and differences between children and adults. *F1000Res* 2020;9 [F1000 Faculty Rev-757].
- [8] Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J* 2022;60:2101499.
- [9] Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1304–45.
- [10] King GG, Bates J, Berger KI, et al. Technical standards for respiratory oscillometry. *Eur Respir J* 2020;55:1900753.
- [11] Zapletal A, Samanek M, Paul T. Lung function in children and adolescents – methods, reference values. Herzog H, Basel: Karger; 1987. p. 52–63.
- [12] Beydon N, Pin I, Matran R, et al. Pulmonary function tests in preschool children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:640–4.
- [13] Mahut B, Peiffer C, Bokov P, et al. Use of specific airway resistance to assess bronchodilator response in children. *Respirology* 2011;16:666–71.
- [14] Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, et al., Bronchoprovocation Testing Task Force. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J* 2017;49:1601526.
- [15] Plantier L, Beydon N, Chambellan A, et al. Guidelines for methacholine provocation testing. *Rev Mal Respir* 2018;35:759–75.
- [16] Klug B, Bisgaard H. Measurement of lung function in awake 2-4-year-old asthmatic children during methacholine challenge and acute asthma: a comparison of the impulse oscillation technique, the interrupter technique, and transcutaneous measurement of oxygen versus whole-body plethysmography. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:290–300.
- [17] Hallstrand TS, Leuppi JD, Joos G, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur Respir J* 2018;52:1801033.
- [18] Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:602–15.
- [19] Petsky HL, Kew KM, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD011439.
- [20] Casale TB, Pedersen S, Rodriguez Del Rio P, et al. The role of aeroallergen sensitization testing in asthma management. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:2526–32.
- [21] Chabane H, Vitte J, Sarraf A, et al. Recommandations pour la prescription et l'interprétation des examens biologiques utilisables dans le cadre du diagnostic ou du suivi des allergies, disponibles en France. Partie 1 : préambule. *Rev Fr Allergol* 2021;61:459–78.
- [22] Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O'B Hourihane J, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) section on pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:195–209.
- [23] Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J* 2020;13:100080.
- [24] Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the spotlight: eosinophilic airway inflammation in non-allergic asthma. *Nat Med* 2013;19:977–9.
- [25] Just J, Deschildre A, Lejeune S, et al. New perspectives of childhood asthma treatment with biologics. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:159–71.
- [26] Just J, Bourgoin-Heck M, Amat F. Clinical phenotypes in asthma during childhood. *Clin Exp Allergy* 2017;47:848–55.
- [27] Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:382–9 [e1–e13].
- [28] Howrylak JA, Fuhlbrigge AL, Strunk RC, et al. Classification of childhood asthma phenotypes and long-term clinical responses to inhaled anti-inflammatory medications. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1289–300 [1300.e1–12].
- [29] Just J, Gouvis-Echraghi R, Rouve S, et al. Two novel, severe asthma phenotypes identified during childhood using a clustering approach. *Eur Respir J* 2012;40:55–60.
- [30] Just J, Saint-Pierre P, Gouvis-Echraghi R, et al. Childhood allergic asthma is not a single phenotype. *J Pediatr* 2014;164:815–20.
- [31] Guiddir T, Saint-Pierre P, Purenne-Denis E, et al. Neutrophilic steroid-refractory recurrent wheeze and eosinophilic steroid-refractory asthma in children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1351–61 [e2].
- [32] Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, et al. Inflammatory and comorbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:302–13.
- [33] Boulet L-P. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J* 2009;33:897–906.
- [34] Deng X, Ma J, Yuan Y, et al. Association between overweight or obesity and the risk for childhood asthma and wheeze: an updated meta-analysis on 18 articles and 73,252 children. *Pediatr Obes* 2019;14:e12532.
- [35] Boulet L-P. Asthma and obesity. *Clin Exp Allergy* 2013;43:8–21.
- [36] Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1169–79.
- [37] Maltz L, Matz EL, Gordish-Dressman H, et al. Sex differences in the association between neck circumference and asthma. *Pediatr Pulmonol* 2016;51:893–900.
- [38] Ahmadizar F, Vijverberg SJH, Arets HGM, et al. Childhood obesity in relation to poor asthma control and exacerbation: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2016;48:1063–73.
- [39] Carroll CL, Stoltz P, Raykov N, et al. Childhood overweight increases hospital admission rates for asthma. *Pediatrics* 2007;120:734–40.
- [40] Okubo Y, Nochioka K, Hataya H, et al. Burden of obesity on pediatric inpatients with acute asthma exacerbation in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:1227–31.
- [41] Dooley AA, Jackson JH, Gatti ML, et al. Pediatric sleep questionnaire predicts more severe sleep apnea in children with uncontrolled asthma. *J Asthma* 2021;58:1589–96.
- [42] Tsou P-Y, Cielo C, Xanthopoulos MS, et al. Impact of obstructive sleep apnea on assisted ventilation in children with asthma exacerbation. *Pediatr Pulmonol* 2021;56:1103–13.
- [43] Lang JE, Hossain J, Holbrook JT, et al. Gastro-oesophageal reflux and worse asthma control in obese children: a case of symptom misattribution? *Thorax* 2016;71:238–46.

- [44] Boulet L-P, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir Med* 2007;101:2240–7.
- [45] Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M, et al. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respir Med* 2006;100:648–57.
- [46] Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, et al. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy* 2006;61:79–84.
- [47] van Huisstede A, Castro Cabezas M, van de Geijn G-JM, et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma in the morbidly obese. *Respir Med* 2013;107:1356–64.
- [48] Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet L-P, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and non-obese adults. *CMAJ* 2008;179:1121–31.
- [49] Kim SY, Min C, Oh DJ, et al. Bidirectional association between GERD and asthma: two longitudinal follow-up studies using a national sample cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1005–13 [e9].
- [50] Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, et al. Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review. *Pediatrics* 2010;125:e925–30.
- [51] Fleming L, Murray C, Bansal AT, et al. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. *Eur Respir J* 2015;46:1322–33.
- [52] Harding SM. The potential role of gastroesophageal reflux in asthma. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2001;47:75–83.
- [53] Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:798–806 [e13].
- [54] Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:906–20.
- [55] Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1016–8.
- [56] Pumphrey RSH, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1018–9.
- [57] Pouessel G, Alonzo S, Divaret-Chauveau A, et al. Fatal and near-fatal anaphylaxis: the Allergy-Vigilance® Network data (2002–2020). *Allergy* 2023;78:1628–38.
- [58] Turner PJ, Arasi S, Ballmer-Weber B, et al. Risk factors for severe reactions in food allergy: rapid evidence review with meta-analysis. *Allergy* 2022;77:2634–52.
- [59] Lezmi G, Lejeune S, Pin I, et al. Factors associated with asthma severity in children: data from the French COBRAPed cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:1969–79.
- [60] Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, et al. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:168–74.
- [61] Deschildre A, Marguet C, Salleron J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J* 2013;42:1224–33.
- [62] Cruz AA, Popov T, Pawankar R, et al. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN. *Allergy* 2007;62:1–41.
- [63] Hamouda S, Karila C, Connault T, et al. Allergic rhinitis in children with asthma: a questionnaire-based study. *Clin Exp Allergy* 2008;38:761–6.
- [64] Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1049–62.
- [65] Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012;50:1–12.
- [66] Tan BK, Chandra RK, Pollak J, et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1350–60.
- [67] Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:693–707 [quiz 708–9].
- [68] Deliu M, Belgrave D, Simpson A, et al. Impact of rhinitis on asthma severity in school-age children. *Allergy* 2014;69:1515–21.
- [69] Pongracic JA, Krouse RZ, Babineau DC, et al. Distinguishing characteristics of difficult-to-control asthma in inner-city children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1030–41.
- [70] Chiron R, Vachier I, Khanbabaee G, et al. Impact of rhinitis on asthma control in children: association with FeNO. *J Asthma* 2010;47:604–8.
- [71] Belgrave DCM, Granell R, Simpson A, et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med* 2014;11:e1001748.
- [72] Heaney LG, Conway E, Kelly C, et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax* 2003;58:561–6.
- [73] Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, et al. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2003;22:478–83.
- [74] Vamos M, Kolbe J. Psychological factors in severe chronic asthma. *Aust N Z J Psychiatry* 1999;33:538–44.
- [75] Feldman JM, Steinberg D, Kutner H, et al. Perception of pulmonary function and asthma control: the differential role of child versus caregiver anxiety and depression. *J Pediatr Psychol* 2013;38:1091–100.
- [76] Richardson LP, Lozano P, Russo J, et al. Asthma symptom burden: relationship to asthma severity and anxiety and depression symptoms. *Pediatrics* 2006;118:1042–51.
- [77] Ahmedani BK, Peterson EL, Wells KE, et al. Examining the relationship between depression and asthma exacerbations in a prospective follow-up study. *Psychosom Med* 2013;75:305–10.
- [78] van der Schans J, Aikman B, de Vries TW, et al. Association between attention-deficit/hyperactivity disorder and asthma among adults: a case-control study. *Chest* 2017;151:1406–7.
- [79] Kittel-Schneider S, Reif A. Adult attention deficit hyperactivity disorder and comorbidity: new findings on epidemiological and genetic factors. *Nervenarzt* 2020;91:575–82.
- [80] Wenderlich AM, Baldwin CD, Fagnano M, et al. Responsibility for asthma management among adolescents with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Adolesc Health* 2019;65:812–4.
- [81] Hurvitz M, Weinberger M. Functional respiratory disorders in children. *Pediatr Clin North Am* 2021;68:223–37.
- [82] Gridina I, Bidat E, Chevallier B, et al. Prevalence of chronic hyperventilation syndrome in children and teenagers. *Arch Pediatr* 2013;20:265–8.
- [83] Baranes T, Rossignol B, Stheneur C, et al. Hyperventilation syndrome in children. *Arch Pediatr* 2005;12:1742–7.
- [84] Powell C, Brazier A. Psychological approaches to the management of respiratory symptoms in children and adolescents. *Paediatr Respir Rev* 2004;5:214–24.
- [85] Kantar A, Chang AB, Shields MD, et al. ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children. *Eur Respir J* 2017;50:1602139.
- [86] Jerkic S-P, Brinkmann F, Calder A, et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children: diagnostic workup and therapeutic options: a workshop report. *Can Respir J* 2020;2020:5852827.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS DE LA SP2A (SOCIÉTÉ PÉDIATRIQUE DE PNEUMOLOGIE ET D'ALLERGOLOGIE) POUR LA PRISE EN CHARGE DE L'ASTHME DE L'ENFANT DE 6 À 12 ANS

Histoire naturelle

Natural history



G. Lezmi^{a,1}, A. Deschildre^{b,1}, S. Blanc^c,
M.-C. Delmas^d, A. Divaret-Chauveau^e, M. Fayon^f,
A. Masson-Rouchaud^g, H. Petat^h, V. Siaoⁱ,
C. Schweitzer^e, S. Lejeune^{b,1,*},
L. Giovannini-Chami^{c,1}

^a Univ Paris Cité ; AP-HP, Hôpital Necker, Service de Pneumologie et d'Allergologie Pédiatrique, Paris, France

^b Univ Lille ; CHU de Lille, Service de Pneumologie et d'Allergologie Pédiatrique, Hôpital Jeanne de Flandre, Lille, France

^c Univ Côte d'Azur ; Hôpitaux pédiatriques de Nice CHU-Lenval, Service de Pneumologie et d'Allergologie Pédiatrique, Nice, France

^d Santé publique France, Saint-Maurice, France

^e Univ de Lorraine, Faculté de Médecine de Nancy, DeVAH EA 3450 ; CHRU de Nancy, Service de Médecine Infantile et Explorations Fonctionnelles Pédiatriques, Hôpital d'enfants, Vandœuvre-lès-Nancy, France

^f Univ Bordeaux, CIC-P 1401 ; CHU Bordeaux, Département de Pédiatrie, Service de Pneumologie Pédiatrique, Bordeaux, France

^g CHU de Limoges, Service de Pédiatrie générale, Hopital Mère Enfant, Limoges, France

^h Univ Rouen Normandie, Dynamicure INSERM UMR 1311 ; CHU Rouen, Département de Pédiatrie Médicale, Rouen, France

ⁱ Clinique Mutualiste, Pneumologie et Allergologie Pédiatrique Bordeaux, Pessac, France

Disponible sur Internet le 30 août 2024

Épidémiologie de l'asthme de l'enfant

En France, plus de 10 % des enfants sont asthmatiques

Les données sur la prévalence de l'asthme chez l'enfant en France proviennent de l'enquête nationale de santé en milieu scolaire qui est effectuée, alternativement en

* Auteur correspondant. Univ. Lille, Service de pneumologie et d'allergologie pédiatrique, hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille, 59000 Lille, France.

Adresse e-mail : stephanie.lejeune@chu-lille.fr (S. Lejeune).

¹ Ces auteurs ont contribué de manière égale au travail.

grande section de maternelle, (5/6 ans), en classe de CM2, (10/11 ans), et en classe de troisième (13/14 ans), sur des échantillons d'élèves tirés au sort, sur l'ensemble du territoire français, incluant les DOM/TOM. Le questionnaire, administré par l'infirmier ou le médecin de l'éducation nationale, inclut des questions sur la survenue de symptômes d'asthme dans les 12 derniers mois (sifflements, sifflements à l'effort, toux sèche nocturne) et de crises d'asthme dans la vie. En grande section de maternelle, ce sont les parents de l'enfant qui sont interrogés.

En grande section de maternelle, les données les plus récentes ont été recueillies au cours de l'année scolaire 2012–2013 [1]. Elles montraient une prévalence des sifflements dans les 12 derniers mois de 11,8 % et une prévalence de l'asthme dans la vie de 11,0 %. L'enquête effectuée en classe de CM2 en 2014–2015 est la première ayant inclus des enfants de Mayotte [2]. La prévalence des sifflements dans les 12 derniers mois était de 11,4 % et la prévalence de l'asthme dans la vie entière était de 13,3 % (mêmes chiffres sans Mayotte).

De l'enfance à l'adolescence, la prévalence de l'asthme est plus élevée chez les garçons que chez les filles. Ce sex-ratio tend à s'inverser à partir de la puberté (11 ans) [3,4].

Chez les 5–6 ans (en grande section de maternelle) en 2012–2013, la prévalence des sifflements dans les 12 derniers mois était de 13,3 % et 10,3 % respectivement chez les garçons et chez les filles, et la prévalence de l'asthme dans la vie entière de 13,5 % et 8,4 % respectivement. Chez les 10–11 ans (en CM2) en 2014–2015, ces prévalences étaient respectivement de 12,4 % et 10,3 % pour les sifflements dans les 12 derniers mois et de 15,4 % et 11,1 % pour l'asthme vie entière.

Après avoir augmenté, la prévalence de l'asthme se stabilise dans plusieurs pays

Chez les 5–6 ans (en grande section de maternelle), entre les enquêtes de 2005–2006 et 2012–2013, une augmentation statistiquement significative de la prévalence des symptômes d'asthme dans les douze derniers mois et de l'asthme vie entière a été observée (augmentation moyenne de l'ordre de +2 % par an pour chacun des indicateurs) [1]. Cette augmentation persistait après ajustement sur la corpulence des enfants.

Chez les 10–11 ans, (en CM2), l'augmentation de la prévalence des symptômes d'asthme dans les 12 derniers mois observée entre les deux premières vagues d'enquête de 2004–2005 et 2007–2008 (augmentation annuelle moyenne variant, selon le symptôme, entre +3,0 % et +6,3 %) [5] s'est poursuivie jusqu'en 2014–2015 [6] : après exclusion des élèves de Mayotte interrogés en 2014–2015, on observe une augmentation annuelle moyenne de +1,6 % pour les sifflements, +2,8 % pour les sifflements à l'effort et +3,8 % pour la toux nocturne. Ces augmentations restaient statistiquement significatives après prise en compte de la corpulence des enfants. En revanche, après avoir augmenté de +5,3 % par an en moyenne, la prévalence de l'asthme vie entière est restée stable entre 2007–2008 et 2014–2015.

Globalement, sur la dernière décennie, on observe une tendance à la stabilité, voire à la diminution, de la prévalence de l'asthme, comme le montre des enquêtes réalisées

en Grèce (enfants de 8/9 ans, données sur 2013 et 2018) [7] ou en Allemagne (données annuelles sur 2013 à 2021, enfants de 0 à 17 ans) [8].

On ne note pas, en France, d'augmentation de la sévérité de l'asthme, mesurée par la proportion d'enfants ayant eu, dans l'année écoulée, au moins un critère de sévérité (≥ 4 crises de sifflements, ≥ 1 réveil par semaine en moyenne du fait des sifflements, ou au moins une crise grave avec des troubles de l'élocution) parmi ceux ayant eu des sifflements dans les 12 derniers mois. Chez les enfants de 5–6 ans (grande section de maternelle), cette proportion a légèrement diminué entre 2005–2006 et 2012–2013 (de 43,6 % à 40,4 %). Chez les élèves de 10–11 ans (CM2), cette proportion est passée de 49,4 % en 2004–2005 et 50,0 % en 2007–2008 à 36,5 % en 2014–2015.

Hospitalisations pour asthme

En 2022, 8951 séjours pour asthme ont été répertoriés chez 8043 enfants âgés de 6–12 ans (23 734 journées d'hospitalisation). Entre 2015 et 2019, le taux d'hospitalisation pour asthme chez les enfants de 6–12 ans est resté stable, entre 16,0 et 20,6 pour 10 000 chez les garçons et entre 10,4 et 12,9 pour 10 000 chez les filles. Après une diminution en 2020 lors de la pandémie de Covid-19, le taux d'hospitalisation pour asthme a retrouvé en 2022 un niveau pré-pandémique (18,9 pour 10 000 chez les garçons et 12,2 pour 10 000 chez les filles).

Les hospitalisations pour asthme suivent une forte saisonnalité marquée par les vacances scolaires (Fig. 1). Les nombres quotidiens les plus faibles sont observés lors des vacances d'été et les plus élevés en septembre après la rentrée scolaire.

Décès par asthme

Les décès par asthme chez les enfants âgés de 6–12 ans sont rares, en moyenne 3 par an sur la période 2015–2020. Dans cette tranche d'âge, il y a eu en effet 6 décès en 2015, 3 en 2016 et 1 en 2017, 4 en 2018, 2 en 2019 et aucun en 2020.

Histoire naturelle

Facteurs de risque de survenue et prévention primaire (Petat H, Siao V, Fayon M)

De nombreux facteurs de risque (FDR) d'asthme ont été décrits. Certains sont non modifiables et ne peuvent faire l'objet d'intervention. D'autres sont modifiables ; cependant, l'effet préventif sur le développement de l'asthme d'interventions portant sur ces FDR modifiables a été peu évalué. Nous nous adressons ici aux facteurs qui influencent le risque d'asthme au-delà de la période préscolaire.

Le **Tableau 1** résume les facteurs prénataux et postnataux associés au développement d'un asthme à l'âge de 6 ans.

De nombreux facteurs de risque de survenue d'un asthme ont été identifiés, certains accessibles à la prévention, comme l'exposition au tabac ou à la pollution.

Tableau 1 Facteurs prénataux et postnataux associés à la survenue d'un asthme à l'âge de 6 ans. Les grades de recommandations ont été retenus selon la méthodologie de la Haute Autorité de Santé (HAS, 2013). Le grade A indique une preuve scientifique établie, la grade B une présomption scientifique, la grade C un faible niveau de preuve scientifique.

	Modification du risque	Grade des recommandations	Références
Lors de la grossesse			
L'atopie familiale (surtout asthme maternel et paternel)	↑	B	[9–11]
Le tabagisme in utero augmente le risque d'asthme à l'âge scolaire	↑	A	Voir infra
L'obésité de la femme enceinte augmente le risque d'asthme chez l'enfant âgé de 1 à 12 ans (le risque augmentant avec l'IMC de la femme enceinte).	↑	A	[12,13]
Aucun régime alimentaire au cours de la grossesse n'a fait la preuve de son efficacité pour prévenir le risque d'asthme chez l'enfant d'âge scolaire.	0	B	[14–19]
L'exposition à la ferme pendant la période fœtale et les premières années de vie pourrait être associée à une réduction du risque d'asthme chez l'enfant d'âge scolaire.	↓	B	[20,21]
Lors de l'accouchement			
L'accouchement par césarienne semble augmenter le risque d'asthme chez l'enfant d'âge scolaire (6 ans).	↑	A	[22–25]
Dans la petite enfance			
La prématurité est un facteur de risque de développer un asthme	↑	B	[26]
L'allaitement maternel prolongé (au moins 3 mois) n'a pas d'effet préventif démontré sur l'asthme d'âge scolaire.	0	B	[27,28]
L'obésité de l'enfant est associée à un risque augmenté de développer de l'asthme à l'âge scolaire.	↑	A	[29–33]
Le tabagisme environnemental dans la petite enfance augmente le risque d'asthme à l'âge scolaire.	↑	A	Voir infra
La pollution intérieure (humidité, moisissure, combustion domestique) et la pollution atmosphérique augmentent le risque d'asthme préscolaire et scolaire.	↑	A	[34–43]
Aucune mesure préventive concernant l'exposition ou l'éviction de certains allergènes (acariens, poils de chat, poils de chien) n'a montré de preuve d'efficacité sur le développement de l'asthme scolaire.	0	B	[44–46]
L'exposition aux animaux domestiques, en prénatal et dans la 1 ^{re} année de vie, ne modifie pas le risque d'asthme à l'âge scolaire.	0	A	[47–49]
L'exposition aux moisissures visibles augmente le risque d'asthme à l'âge scolaire.	↑	A	[40,47,50]
Grandir dans une ferme semble associé à un moindre risque de développer de l'asthme à l'âge scolaire.	↓	B	[51–53]
La sensibilisation aux pneumallergènes et aux trophallergènes est un facteur de risque de développer un asthme	↑	B	[54,55]
La fréquentation d'une collectivité dans les premiers mois de vie n'a pas d'impact sur le risque d'asthme à l'âge scolaire.	0	A	[56]
Les infections des voies aériennes inférieures sévères à VRS survenant avant l'âge de 2 ans sont associées à un risque plus élevé d'asthme à l'âge scolaire.	↑	B	[57–66]
Les bronchiolites/infections des voies aériennes inférieures sifflantes sévères à rhinovirus survenant précocement (< 3 ans) sont associées à un risque plus élevé d'asthme à l'âge scolaire, d'autant plus si les enfants sont précocement sensibilisés à un allergène.			
La prescription d'antibiotiques (ATB) pendant la grossesse et la petite enfance (< 2 à 3 ans) semble associée à un risque plus élevé d'asthme à l'âge préscolaire voire à l'âge scolaire.	↑	B	[67]
Le recours aux ATB dans la petite enfance doit être conforme aux recommandations pour éviter les traitements inutiles et potentiellement délétères sur la santé respiratoire dont le risque d'asthme.			

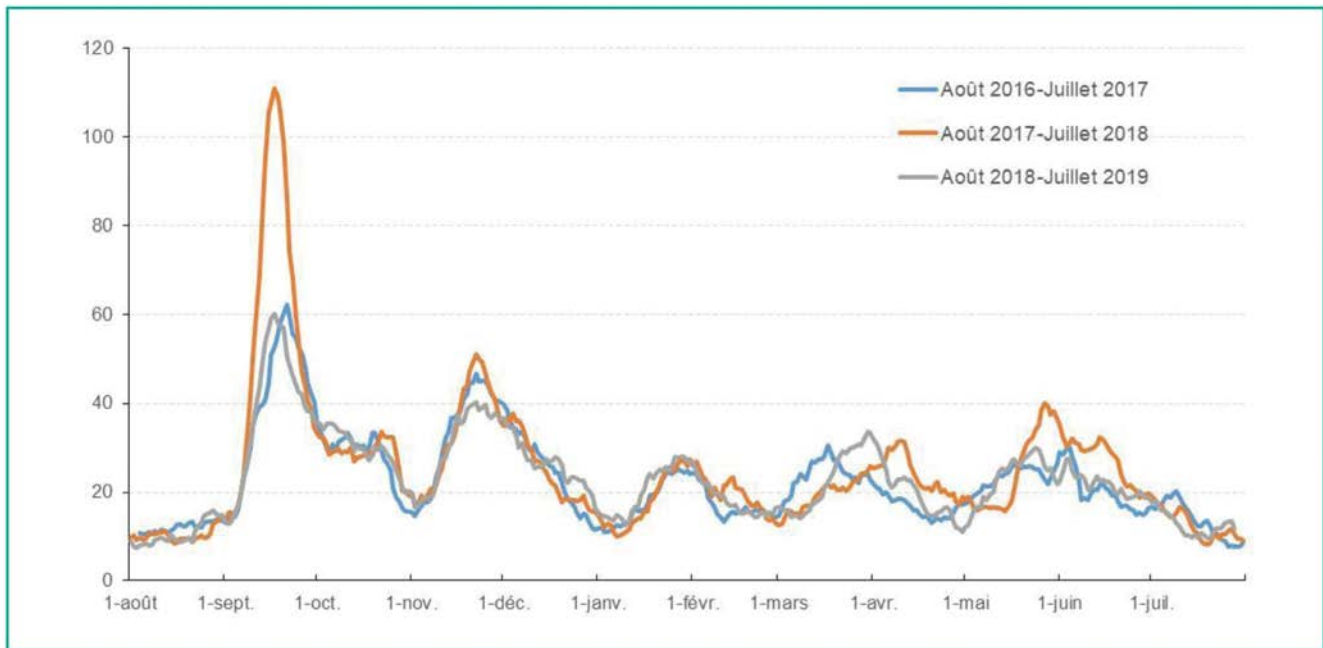


Figure 1. Nombre quotidien d'hospitalisations pour asthme en France (moyenne mobile centrée d'ordre 7), 1er août 2016–31 juillet 2019, enfants âgés de 6–12 ans. Source : SNDS-PMSI, exploitation Santé publique France.

Le terrain génétique

Certains facteurs génétiques ont été associés au risque d'asthme et de nombreux gènes de susceptibilité ont été identifiés [68]. Ainsi certaines régions du chromosome 17 semblent particulièrement impliquées. Par exemple, les mutations du gène codant pour le récepteur ORMDL3 des Rhinovirus (RV) augmentent non seulement le risque d'asthme, mais aussi celui de crise grave. Il faut toutefois envisager le rôle du terrain génétique plus globalement, dans le cadre d'interactions entre de nombreux gènes et l'exposition aux multiples facteurs de l'environnement impliqués dans la physiopathologie de l'asthme, sans omettre le poids de l'épigénétique [69].

Les antécédents personnels et familiaux

La prématurité touche 7 % des naissances en France, dont 15 % de grande (28 à 32 semaines d'aménorrhée) et 5 % de très grande prématurité (< 28 semaines d'aménorrhée). Elle est aujourd'hui considérée comme un facteur de risque de développer un asthme, avec un risque augmenté de 70 % avant l'âge de 10 ans dans le registre suédois (cohorte de 4 079 878 nouveaux nés, de 1973 à 2013) [26], risque accru chez les plus grands prématurés. Ce constat est plus nuancé dans la cohorte française EPIPAGE (805 prématurés ≤ 32 semaines d'aménorrhée), avec un risque accru de sifflement à l'âge préscolaire en cas de prématurité ± dysplasie bronchopulmonaire, toutefois non observé pour l'asthme à l'âge scolaire (8 ans) puis à l'adolescence [70].

L'obésité maternelle et infantile est associée au développement d'un asthme à l'âge scolaire [12,13,29–33].

Les antécédents d'atopie familiale, en particulier la présence d'un asthme paternel et/ou maternel, augmentent le risque d'asthme chez l'enfant de 5 ans et plus [9–11].

La sensibilisation aux pneumallergènes est un facteur de risque de développer un asthme retrouvé à la fois dans les cohortes MAS et MAAS [54,71].

Plusieurs études ont montré que l'existence de sensibilisations alimentaires augmentait le risque de développer un asthme. Une méta analyse de 2016 confirmait que la sensibilisation aux allergènes alimentaires à l'âge de 2 ans était associée à un risque plus élevé d'asthme entre 4 et 8 ans [55]. Sept articles de cette méta analyse montraient que la sensibilisation à un allergène alimentaire dans les 2 premières années de vie augmentait le risque d'asthme dans l'enfance (OR=2,8, 95 % CI=2,1–3,9). Les allergènes n'ont été détaillés que dans 3 études et l'allergène le plus fréquemment impliqué était l'œuf. L'analyse de la cohorte australienne HealthNutStudy [72] a montré que l'existence d'une sensibilisation ou d'une allergie alimentaire à l'âge de 1 an augmentait le risque d'asthme à l'âge de 4 ans. Les enfants n'ayant jamais présenté de sifflements dans la première année de vie mais ayant une allergie à un aliment avaient un risque 2 fois plus important de développer un asthme à l'âge de 4 ans (RR 1,99, 95 % CI=1,43–2,78). Pour les enfants qui avaient une allergie à un ou 2 aliments, ce risque était de 3. Les allergènes qui étaient concernés essentiellement étaient les œufs et l'arachide. L'association allergie alimentaire et eczéma augmente le risque d'asthme d'un facteur 3 [72].

La peau : cible de prévention primaire ?

Un essai contrôlé, multicentrique au Royaume-Uni a inclus 1394 nouveau-nés ayant tous au moins un des deux parents atteints d'une maladie atopique. Les nouveau-nés ont été randomisés en deux groupes : le groupe « émollient » recevait l'application quotidienne d'émollient durant la première année de vie et des conseils classiques de soins de peau, et le groupe « contrôle » seulement des conseils

classiques de soins de peau. La proportion d'enfants avec sifflements et sensibilisation allergénique (phanères de chat, pollen de graminées, acariens) était la même dans les deux groupes après un et deux ans d'évolution [73]. Un essai clinique multicentrique (Norvège, Suède) portant sur 2397 nouveau-nés recrutés en anténatal évalue actuellement plusieurs stratégies de prévention de la dermatite atopique et de l'asthme : intervention standard (aucune mesure préventive) ; intervention cutanée : application régulière (> 4/semaine) d'émollients ; intervention alimentaire : introduction précoce de lait de vache, blé, œufs, et arachide ; « intervention combinée ». Aucune intervention n'a permis de réduire la fréquence de dermatite atopique par rapport au groupe standard. Les résultats concernant la prévention de l'apparition d'un asthme ne sont pas encore publiés [74].

Les infections virales

Les virus, en particulier les virus respiratoires syncytiaux (VRS) et les rhinovirus (RV) jouent un rôle important dans le développement ou la révélation de l'asthme dans les premières années de vie [75]. Si les infections à VRS favorisent des manifestations respiratoires récurrentes sifflantes dans la petite enfance, ce risque s'estompe avec le temps. Seules les infections sévères pourraient favoriser l'asthme. Une méta-analyse récente a ainsi confirmé l'impact plus important des RV, avec un surrisque relatif 2,7 fois plus élevé de développer un asthme à l'âge scolaire après un premier épisode de bronchiolite à RV par rapport à un premier épisode à VRS (OR 2,72, IC 95 % 1,48–4,99) [66]. Les données de la cohorte néonatale américaine COAST ont permis de préciser les interactions avec le terrain à risque familial (maladie atopique chez un parent au moins) et personnel (sensibilisation allergénique précoce), et l'émergence d'un asthme persistant. Ainsi, à l'âge de 13 ans, le risque d'asthme est multiplié par trois chez les enfants ayant présenté au moins une infection à RV dans les 3 premières années de vie (bronchiolite/infection des VAI sifflante et hospitalisation), et par 7,9 chez ceux ayant développé une sensibilisation aux aéroallergènes dans le même temps [61].

Tabac et pollution

L'exposition au tabac mais aussi aux polluants atmosphériques ou ingérés (NO₂, SO₂, particules fines, ozone, perturbateurs endocriniens, microplastiques...) augmentent le risque de développer un asthme [42]. L'exposition fœtale est particulièrement incriminée.

Le tabagisme *in utero* augmente le risque d'infection des voies aériennes supérieures et inférieures dans la petite enfance et augmente l'incidence de sifflements à l'âge préscolaire [76]. Le tabagisme maternel durant la grossesse est associé à une augmentation du risque d'asthme chez l'enfant de plus de 6 ans de 20 % [36] mais également chez l'adolescent [77]. Ce risque augmente avec la quantité de cigarettes fumées [78]. Le tabagisme *in utero* altère très précocement la fonction respiratoire et prédispose à un déclin de fonction respiratoire accéléré à l'âge adulte [37,79]. Une méta-analyse de 2012 [36] a montré un risque augmenté de l'exposition au tabac anté- et post-natal sur l'apparition de sifflements avec un effet plus important de l'exposition au tabagisme post-natal maternel sur la sur-

venue de sifflements chez les enfants de moins de 2 ans (OR = 1,7 ; IC95 % = 1,24 ; 2–35, 4 études). Il est également noté un risque augmenté de 21 à 85 % de l'incidence de l'asthme, avec un effet plus important de l'exposition anténatale au tabagisme maternel chez les enfants de moins de 2 ans (OR = 1,85 ; IC95 % 1,35–2,53, 5 études). Le tabagisme anténatal a un effet transgénérationnel, et augmente le risque d'asthme chez les petits enfants (< 5 ans) notamment de sexe masculin, même si leur mère ne fume pas, suggérant un impact du tabagisme sur des variations épigénétiques [80].

L'exposition au tabac passif post-natal est associée à un nombre plus élevé de cas d'asthme et est en particulier associée à la survenue de crises d'asthme chez l'enfant, et à leur gravité [36] [81]. En Ecosse, il a été démontré un impact de la législation anti-tabac (interdiction de fumer dans les lieux publics, bars) avec une diminution des passages aux urgences pour crises d'asthme à l'âge pédiatrique depuis 2006 et l'implémentation des mesures [82]. Le tabagisme passif est également associé à une altération de la croissance pulmonaire à long terme [37]. Il entraîne un déclin de la fonction respiratoire avec notamment une augmentation des R_{int} chez l'enfant de 6 ans [78] et un déclin du VEMS chez l'adolescent (à 11 ans) [47,83].

La pollution atmosphérique particulièrement dans les zones urbaines augmente le risque de développer un asthme et est associée aux symptômes d'asthme chez les enfants asthmatiques [42,84]. Les expositions aux polluants intérieurs dans les zones urbaines sont également associées à une augmentation de l'incidence de l'asthme, avec des sources multiples : moisissures, humidité, allergènes, polluants issus de la maison (produits de nettoyage, peintures, mode de chauffage, humidité et moisissures...), polluants de l'extérieur [41,43]. Cependant, une étude de cohorte de naissance ayant inclus 560 enfants vivant dans des conditions socio-économiques défavorisées dans plusieurs villes américaines a montré que l'exposition aux allergènes de cafards, chats et souris la première année de vie était associée à une réduction de l'incidence des sifflements récurrents [85]. Les enfants exposés à de forts niveaux de bactéries dans la poussière de maison avaient également moins de sifflements récurrents, suggérant un rôle protecteur du microbiome.

À l'échelle des populations, la réduction de l'exposition au tabac (par exemple avec l'interdiction du tabac dans certains espaces publics) et aux polluants atmosphériques a un impact favorable sur le risque de développer un asthme et sur la morbidité de l'asthme de l'enfant [84]. Ceci a en particulier été montré dans une étude réalisée en Californie avec un impact des mesures anti-pollution (PM 2,5, NO₂) sur l'incidence de l'asthme [86,87]. Cependant, à l'échelle individuelle, les études ayant évalué l'effet de la réduction de l'exposition aux polluants intérieurs ont montré des résultats contradictoires [41,84].

Autres facteurs environnementaux

Les enfants nés de grossesse marquée par un stress affectif (violences familiales, deuil...) ou issus de milieux socio-économiques défavorables ont un risque accru de développer un asthme, auquel participe un environnement dégradé [88,89].

Recommandations

Pour limiter le risque d'asthme à l'âge scolaire :

- il est fortement recommandé aux femmes enceintes de ne pas fumer pendant la grossesse (grade A : preuve scientifique établie) ;
- il est fortement recommandé de ne pas exposer les enfants au tabagisme (grade A) ;
- il est fortement recommandé de lutter contre l'obésité chez la femme enceinte et l'obésité infantile (grade A : preuve scientifique établie) ;
- les mesures préventives concernant l'exposition ou l'éviction de certains allergènes (acariens, poils de chat, poils de chien) n'ont pas montré d'efficacité sur le développement de l'asthme scolaire (grade B : présomption scientifique) ;
- il est recommandé d'éviter l'exposition aux moisissures visibles (grade A) ;
- réduire l'exposition aux polluants extérieurs (tabac, pollution liée au trafic) peut réduire l'incidence de l'asthme (grade B : présomption scientifique).

Évolution clinique et fonctionnelle

De la petite enfance à l'âge scolaire

Sur le plan clinique, les facteurs de risque de persistance de l'asthme de la petite enfance à l'âge scolaire sont génétiques (asthme/maladie allergique chez les parents, notamment la mère), personnels (comorbidité allergique : rhinite, dermatite atopique, allergie alimentaire IgE-médiée), liés à la nature de l'asthme (crises graves, manifestations à l'effort, manifestations en dehors des viroses respiratoires) et aux marqueurs d'atopie et/ou d'inflammation de type 2 [90]. Chez le nourrisson, la présence d'une sensibilisation allergique est un facteur de risque important de persistance de l'asthme. Le poids de la sensibilisation précoce aux pneumallergènes est confirmé par les données de plusieurs cohortes. Ainsi, Illi et al, à partir de la cohorte allemande MAS (cohorte néonatale de 1314 nouveau-nés) montraient que les enfants développant une sensibilisation aux allergènes perannuels (acariens, chat, chien) précoce (avant 3 ans) avaient une fonction respiratoire plus altérée aux âges de 10 et 13 ans, d'autant plus que la charge allergénique était élevée ; et que les sifflements dans les premières années de vie persistaient plus fréquemment les années suivantes chez ceux qui étaient sensibilisés [91]. Les auteurs de la cohorte anglaise MAAS (1200 nouveau-nés) définissaient le terrain atopique en fonction du type de sensibilisation, de leur nombre, et de leur évolution [54]. Ils montraient que les enfants présentant précocement des sensibilisations allergiques multiples, représentant 10 % de l'effectif, avaient un risque très élevé d'asthme persistant à l'âge de 8 ans. De plus, ces enfants polysensibilisés précocement présentaient un risque plus important d'hospitalisation pour crise au cours des 10 premières années de vie. Enfin, à partir de la cohorte australienne MACS (620 nouveaux nés issus de familles atopiques), Lodge et al ont confirmé le poids de la sensibilisation précoce aux acariens (prick test

positif à 1 et/ou 2 ans) sur le risque de persistance de l'asthme, non retrouvée pour d'autres pneumallergènes ou pour les sensibilisations aux aliments [92]. Ces données rejoignent les conclusions de Just et al. [93]. Cette équipe a identifié sur la cohorte francilienne PARIS par la méthode des clusters deux phénotypes d'asthme sévère du nourrisson, l'un atopique, persistant associé à la sensibilisation allergénique précoce (IgE totales élevées > 45 kUI/l, éosinophilie > 470/mm³ et Phadiatop® nourrisson positif), l'autre non atopique associé aux facteurs infectieux. Ces différents travaux confirment donc que le terrain allergique est associé au risque de persistance de l'asthme préscolaire chez l'enfant plus grand. Toutefois, ils montrent aussi l'importance du type d'allergènes (aéro-allergènes), de la précocité, et du caractère multiple des sensibilisations.

De l'âge scolaire à l'adolescence/âge adulte

Les résultats de plusieurs cohortes donnent un éclairage sur la persistance de l'asthme de l'enfance à l'adolescence puis l'âge adulte.

La cohorte américaine CAMP, a permis l'analyse sur une durée moyenne de 12 ans, de l'évolution de 879 enfants de 5–12 ans à l'inclusion (de 8 ans d'âge moyen) avec un asthme persistant léger à modéré [94]. La majorité des enfants restait asthmatique, avec seulement 26 % de rémission clinique, 15 % en intégrant l'absence d'hyperréactivité bronchique. Un rapport de Tiffeneau normal (> 85 %), une réactivité bronchique faible (PC20 ≥ 1 mg/ml) et une éosinophilie sanguine normale (< 500/mm³) à l'inclusion étaient associés à la rémission.

L'étude multicentrique allemande (MAS) a recruté 815 nouveau-nés non sélectionnés et 499 nouveau-nés présentant un risque élevé d'atopie (IgE au cordon élevées, ou 2 parents atopiques), avec un suivi de 58 % à l'âge de 13 ans [91]. La sensibilisation était un facteur de risque important de persistance de symptômes d'asthme à l'âge scolaire, 46 % des enfants sensibilisés présentant des symptômes persistants à l'âge de 13 ans, contre 10 % des enfants non sensibilisés.

Les cohortes de naissance non sélectionnées de Dunedin [95] ou britannique de 1958 [96] montraient une persistance ou une rechute de l'asthme chez environ un quart des enfants suivis à l'âge adulte. De nombreux patients ayant connu des années sans symptômes ont rechuté plus tard dans leur vie. Ces données indiquent l'importance d'un suivi à long terme afin de ne pas surestimer la rémission de la maladie.

La sévérité de l'asthme pourrait ne pas être fixée définitivement. Les analyses longitudinales de la cohorte américaine SARP III montrent qu'une moitié des enfants gardent un asthme sévère après 3 ans de suivi [97]. Cependant, le phénotype des enfants inclus dans SARP III diffère de celui des enfants suivis dans les cohortes françaises comme COBRAPED. Ainsi, parmi les 111 enfants (11 ans d'âge moyen) asthmatiques sévères suivis, 54 % étaient afro-américains, 38 % étaient obèses. Ils étaient relativement peu exacerbateurs : 16 % n'avait pas présenté de crise d'asthme sévère au cours des 12 derniers mois, 43 % avaient présenté 1 à 2 crises graves, et leur VEMS pré-bronchodilatateur était de 87,4 %. En outre, les doses de corticoïdes inhalés considérées fortes chez les adolescents de 12 ans et

plus étaient $\geq 1000 \mu\text{g/jour}$ d'équivalent fluticasone propionate, certains patients étaient sous biothérapie et d'autres ont été perdus de vue. Dans cette étude, l'amélioration concernait autant les garçons que les filles, et une éosinophilie $> 436/\text{mm}^3$ était associée à une évolution favorable (OR 2,75, 95 % CI 1,017, 7,434) [98].

Sur le plan fonctionnel, l'impact délétère et précoce de l'asthme sur la fonction respiratoire a également été montré, avec à terme un lien entre asthme à début précoce et BPCO. Globalement, plus l'asthme dans l'enfance est sévère, plus le risque fonctionnel est important et persiste, avec un risque d'aggravation du trouble ventilatoire obstructif [99,100]. Ce risque est notamment favorisé par la répétition de crises graves [97], et par l'importance du terrain atopique [91,100], en particulier chez les garçons [97].

Influence des traitements sur l'histoire naturelle de l'asthme

L'intérêt préventif des CSI sur l'histoire naturelle de l'asthme chez les enfants d'âge préscolaire présentant des sifflements a été évalué dans quatre études. Dans l'étude IFWIN (Inhaled Fluticasone Propionate in Wheezy Infants), 200 enfants de 1.2 ans à risque d'asthme ultérieur car ayant des parents atopiques ou ayant eu aux moins deux épisodes sifflants (ou 1 épisode prolongé plus de 1 mois) ont été traités par fluticasone $200 \mu\text{g/jour}$ ou placebo [101]. À l'âge de 5 ans, le nombre d'enfants avec asthme persistant ne différait pas entre les deux groupes. Dans l'étude PEAK (Prevention of Early Asthma in Kids), 285 enfants de 2–3 ans sifflants à risque ont été traités par fluticasone $200 \mu\text{g/jour}$ ou placebo pendant 2 ans. Au cours de l'année suivante, le nombre de crises d'asthme sévère et de jours asymptomatiques ne différaient pas chez les enfants traités par fluticasone ou placebo [102]. L'étude ECA (Environmental Control of Asthma), a montré chez 452 enfants qui présentaient des épisodes sifflants à 2 ans, que le traitement par CSI pendant les deux premières années de vie ne réduisait pas le risque d'asthme à 10 ans [103], le traitement des épisodes sifflants viro-induits de la petite enfance par CSI inhalés pendant 15 jours chez 411 nourrissons de mère asthmatique ne réduisait pas le nombre de jours sans symptôme ou de sifflements persistants à l'âge de 3 ans [104]. Ces données suggèrent que l'usage des CSI chez les jeunes enfants sifflants ne prévient pas le développement d'un asthme persistant en particulier chez les plus à risque. Les données de l'étude CAMP indiquent que le fait d'avoir été randomisé dans le groupe CSI ou placebo durant l'enfance n'a pas d'effet sur le risque de persistance de l'asthme de l'adolescence à l'âge adulte et sont également en faveur de l'absence d'impact des CSI sur l'histoire naturelle de l'asthme [105].

Concernant les biothérapies, un essai est en cours (omalizumab versus placebo pendant deux ans, puis période de suivi de deux ans) chez des enfants âgés de 2 à 4 ans, ayant présenté 2 à 4 épisodes sifflants dans l'année précédant l'inclusion, une sensibilisation à au moins un pneumallergène et un terrain atopique familial au premier degré. L'objectif principal est d'étudier si l'omalizumab prévient

la survenue de l'asthme et en cas de diagnostic d'asthme agit sur le degré de sévérité [106].

Les biothérapies pourraient modifier l'histoire naturelle de l'asthme sévère chez certains enfants. Une étude effectuée à partir des données recueillies dans le système national des données de santé a montré que parmi les 2453 enfants dont près de la moitié a entre 6–11 ans traités par omalizumab pour une durée médiane de 53,7 mois, 76 %, 44 %, et 33 % restaient suffisamment bien contrôlés 1 an, 2 ans et 3 ans après l'arrêt de l'omalizumab et ne l'avaient pas repris [107]. Dans la cohorte française de 100 enfants avec asthme sévère, avec un âge moyen de 11,25 ans à l'initiation de l'omalizumab, ce traitement a pu être stoppé sans réaggravation de l'asthme après au moins deux ans chez certains patients sans allergie alimentaires IgE-médiée ou dermatite atopique ni altération fonctionnelle importante. En revanche, les enfants avec ces comorbidités allergiques seraient plus à risque de ré-aggravation à l'arrêt et donc de reprise de l'omalizumab [108]. L'omalizumab pourrait donc modifier l'évolution naturelle de la maladie chez certains patients. L'impact au long cours des autres biothérapies n'est pas encore décrit. Celui-ci nécessite donc d'être précisé par des études plus robustes sur la notion de rémission de l'asthme non seulement sous traitement mais aussi après l'arrêt de la biothérapie avec des critères bien définis et adaptés à cet âge de la vie.

Prévention secondaire asthme

La prévention secondaire de l'asthme a pour objectif d'éviter l'apparition d'un asthme chez un enfant sensibilisé à des allergènes respiratoires ou alimentaires et/ou présentant une maladie allergique (rhinite, dermatite atopique, allergie alimentaire) [109].

Prévention de l'asthme en cas de sensibilisation/allergie alimentaire IgE-médiée et de dermatite atopique

Aucune étude interventionnelle sur l'allergie alimentaire n'a montré de bénéfice en termes de prévention de l'asthme. En 2001, les études ETAC et EPAAC conduites sur des enfants de 1 à 2 ans montraient que le traitement par anti-histaminiques ne retardait pas l'apparition de l'asthme chez les enfants avec dermatite atopique et sensibilisation aux aéro-allergènes, par rapport au placebo [110].

Immunothérapie allergénique (ITA) en cas de rhinite chronique allergique (RCA) et prévention de l'asthme

L'ITA est actuellement le seul traitement pouvant modifier l'histoire naturelle de la RCA. Les traitements symptomatiques (antihistaminiques, corticoïdes par voie nasale) n'ont pas démontré d'effet rémanent sur la RCA, ni d'effet préventif sur le développement de l'asthme. Les études évaluant l'effet préventif sur l'apparition d'un asthme de l'ITA prescrite chez l'enfant en cas de RCA sont décrites dans le Tableau 2. Les études sont hétérogènes, peu sont randomisées contre placebo, les bénéfices sont le plus souvent

Tableau 2 . Résumé de la revue de la littérature concernant la prévention secondaire de l'asthme chez les patients atteints de rhinite allergique.

Auteur, Journal, Année	Méthodologie	Population	Critère de jugement principal	Résultats en relation avec la prévention secondaire
Novembre, JACI 2004	Etude randomisée ouverte, absence de placebo, 2 groupes : SLIT vs médicaments seuls	97 enfants (4 - 16 ans), rhinoconjonctivite allergique monosensibilisés graminées	Non précisé	Prévention possible de l'apparition de l'asthme à 3 ans du début du traitement avec risque relatif (RR) de développer un asthme après 3 ans dans le groupe contrôle de 3,80 (IC 1,5 - 10)
Marogna, AAAI 2008	Randomisée, 2 groupes : médicaments + SLIT vs médicaments seuls, pendant 3 ans	216 enfants avec rhinite allergique avec ou sans asthme		Diminution significative du score clinique d'asthme dans le groupe SLIT vs contrôle. 38,4% des enfants du groupe contrôle ont eu de nouvelles sensibilisations allergéniques vs 3,1% dans le groupe SLIT.
Schmitt, JACI 2015	Etude rétrospective, base de données assurance maladie en Allemagne	118754 patients avec rhinite allergique saisonnière ou perannuelle, sans asthme. 2431 patients SLIT ou SCIT débutée en 2006	Non précisé	Risque de développer un asthme chez les patients sous immunothérapie vs sans immunothérapie : RR 0,6 (IC 0,42 - 0,84, p=0,003) Différence significative pour la SCIT (RR 0,57 ; IC 0,38 - 0,84 ; p=0,005) vs SLIT (RR 0,43 ; IC 0,14-1,33)
Valovirta, JACI 2017	Etude multicentrique randomisée contrôlée vs placebo, double aveugle (étude Grazax Asthma Prevention : GAP), pendant 3 ans, puis suivi 2 ans	812 enfants (5-12 ans), rhinite sensibilisés graminées	Critère principal : délai d'apparition de l'asthme mesuré en jours depuis la randomisation Critère secondaire : symptômes d'asthme et utilisation des médicaments pour l'asthme à la fin de l'essai	Pas de différence significative entre les deux groupes vis-à-vis du critère principal. Réduction du risque relatif d'avoir des symptômes d'asthme et utilisation des médicaments pour l'asthme de 29% (OR = 0,66 ; IC 0,45 - 0,97) à la fin de l'étude. Différence significative à partir de la 3 ^{ème} année, de plus en plus chaque année. Résultats plus significatifs si l'enfant est plus jeune lors de la randomisation.

Tableau 2 (Suite)

Auteur, Journal, Année	Méthodologie	Population	Critère de jugement principal	Résultats en relation avec la prévention secondaire
Marogna, WAO 2017	Etude prospective ouverte observationnelle en « vraie vie », 3 groupes : adjuvant SLIT, SLIT seule, médicaments, suivi 5 ans	142 patients (8 - 57 ans), moyenne d'âge 27 ans, dont 124 évalués sur 5 ans, rhinite monosensibilisée acariens	Non précisé	Apparition de nouvelles sensibilisations à 5 ans de suivi dans 58% des cas de le groupe médicaments seuls ; 13,2% dans le groupe SLIT seule, 8,1% dans le groupe adjuvant SLIT (surtout graminées et bouleau) Augmentation de la prise de salbutamol dans le groupe médicaments seuls Hyperréactivité bronchique plus marquée dans le groupe contrôle : (PD20 plus basse)
Nolte, JACI In Practice 2020	Essai de phase III, étude randomisée contrôlée double aveugle vs placebo, 2015 à 2018, multicentrique, 80 centres (Canada, USA, Croatie, Hongrie, Serbie, Ukraine) durée 3 saisons polliniques	1025 enfants randomisés, 952 avec suivi complet, 4 - 17 ans SLIT lyophilisat, rhinite ambrosie	Critère principal : moyenne des scores combinés totaux et scores médicamenteux au moment du pic d'exposition pollinique Critère secondaire : addition du score de symptômes et médicamenteux pendant toute la saison pollinique ; score de symptômes et score médicamenteux pendant le pic pollinique Critère tertiaire : score de symptômes pendant toute la saison pollinique et variation IgE et IgG4 Paramètre de recherche : moyenne des scores de symptômes d'asthme, utilisation moyenne quotidienne de SABA, moyenne des nuits avec réveils nocturnes à cause de l'asthme avec utilisation de SABA pendant le pic et l'intégralité de la saison pollinique	Diminution des scores cliniques d'asthme, de l'utilisation de SABA et des réveils nocturnes à cause de l'asthme durant le pic et pendant l'intégralité de la saison pollinique dans le groupe SLIT lyophilisat vs contrôle

Tableau 2 (Suite)

Auteur, Journal, Année	Méthodologie	Population	Critère de jugement principal	Résultats en relation avec la prévention secondaire
Devillier, Allergy 2018	Etude rétrospective en « vraie vie », base de données pharmacies, France ; diagnostic de rhinite sur prise d'anti-histaminiques, corticoïdes par voie nasale, 2 groupes SLIT lyophilisat (Oralair® et Grazax®) et contrôles	1099 dans le groupe SLIT, âge moyen 6,5 ans (1 - 49 ans) et 27475 contrôles, âge moyen 11,5 ans (1 - 97 ans), rhinite graminées	Critère principal : modification dans le temps du nombre de prescriptions de médicaments pour la rhinite Critère secondaire : délai d'apparition d'un asthme durant la phase de traitement et de suivi ; modification dans le temps du nombre de prescriptions pour le traitement de l'asthme	Diminution de la moyenne du nombre de prescriptions pour les traitements symptomatiques de la rhinite par patient et par année dans le groupe SLIT vs groupe contrôle. Après ajustement des covariables, réduction significative de la prescription pour les traitements symptomatiques de la rhinite dans le groupe SLIT vs groupe contrôle. Après ajustement covariables, risque d'apparition de l'asthme significativement plus faible dans le groupe SLIT vs contrôle durant l'année de traitement et de suivi.
Zielen, Allergy 2018	Etude rétrospective, base de données du système de santé en Allemagne, diagnostic de rhinite basé sur les critères ARIA, 2 groupes SLIT lyophilisats (Oralair® et Grazax®) et contrôles	2851 dans le groupe SLIT dont 1386 enfants (5 - 17 ans) et 71275 dans le groupe contrôle dont 5327 enfants (5 - 17 ans)	Critère principal : modification dans le temps du nombre de prescriptions de médicaments pour la rhinite après arrêt de l'immunothérapie Critère secondaire : délai d'apparition d'un asthme durant la phase de traitement et de suivi défini comme le moment de la première prescription de SABA ou de corticoïdes inhalés ; modification dans le temps du nombre de prescriptions pour le traitement de l'asthme	Diminution de la proportion de patients ayant développé un asthme dans le groupe SLT vs contrôle 9.5 % vs 11.6 %. Après ajustement variables, diminution du risque relatif de développer un asthme dans le groupe SLIT de 30 % pendant la période de traitement et 40 % dans le suivi après arrêt de l'immunothérapie. Risque de développer un asthme dans la période de suivi après immunothérapie significativement inférieur dans le groupe SLIT vs contrôle (hazard ratio [IC95 %] = 0,523 [0,341-0,803] ; p = 0,003)

SLIT : sublingual immunotherapy (immunothérapie sublinguale) ; SCIT : subcutaneous immunotherapy (immunothérapie sous cutanée) ; IC : intervalle de confiance à 95 % ; RR : risque relatif ; OR : Odd ratio; SABA: short acting beta-agonist (bronchodilatateur de courte durée d'action) ; Ig : immunoglobuline ; PD20: (provocative dose) concentration de métacholine provoquant une chute de 20 % du volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS).

évalués à court terme. Dans une étude randomisée contre placebo évaluant l'apparition d'un asthme chez 812 enfants de 5–12 ans traités par immunothérapie sublinguale (ITSL) aux graminées en comprimés pour une RCA, l'incidence des symptômes d'asthme était plus faible dans le groupe ITSL que dans le groupe placebo pendant les deux années de suivi post traitement [111]. Cependant, l'incidence de l'asthme diagnostiqué sur la présence de symptômes et une réversibilité du VEMS (critère principal de l'étude), était identique dans les deux groupes. Dans une étude ouverte ayant comparé l'ITSL aux graminées au traitement standard de la RCA chez 113 enfants de 5–14 ans, l'incidence de l'asthme diagnostiqué sur des scores de symptômes et médicamenteux était réduite dans le groupe ITSL par rapport au groupe contrôle, après 3 ans de traitement [112]. Dans une étude portant sur 30 enfants avec RCA au bouleau traités par ITSL ou placebo pendant 10 mois, aucun des enfants traités par ITSL n'avait développé d'asthme pendant la saison pollinique, contre 5 dans le groupe placebo [113]. Dans une étude ayant comparé l'ITSL aux graminées, au bouleau ou aux acariens au traitement habituel chez 216 enfants de 5–17 ans avec RCA $\pm$ asthme intermittent, l'asthme, diagnostiqué sur un score de symptômes, était moins fréquent dans le groupe ITSL après 3 ans de traitement [114]. Enfin, dans une étude rétrospective, à partir des bases de données de prescription des pharmacies et portant sur 1099 patients (475 de 6–17 ans) ayant une RCA $\pm$ asthme et 27 475 contrôles, la prescription d'ITSL aux graminées en comprimés pendant au moins 2 ans, était associée à moins de prescriptions de médicaments anti-asthmiques que les traitements habituels de la RCA [115].

Peu d'études ont évalué le bénéfice de l'ITA acariens sur la prévention de l'asthme. Dans une étude portant sur 217 enfants âgés de 5–17 ans, avec rhinite allergique $\pm$ asthme intermittent, l'ITSL acariens ($n=98$) pendant 3 ans réduisait le risque d'asthme à 3 ans par rapport au traitement standard [114]. Dans une étude portant sur 44 patients (18 ans), monosensibilisés et monoallergiques avec une rhino-conjonctivite allergique aux acariens, sans asthme, l'immunothérapie sous-cutanée (ITSC) réduisait après deux ans de traitement l'hyperréactivité bronchique par rapport au placebo [116].

Une méta-analyse publiée en 2017 confirme le bénéfice de l'ITSL prescrite chez les enfants avec RCA sur la prévention à court terme de l'asthme, cet effet n'était cependant démontré que pour l'ITSL pollens et non avec les acariens [117]. Dans l'étude ouverte PAT, ayant comparé l'ITSC aux graminées et/ou au bouleau au traitement habituel de la RCA chez 205 enfants de 6–14 ans, l'incidence de l'asthme était plus réduite dans le groupe ITSC après 3 ans de traitement [118] et cet effet persistait 7 ans après la fin de l'ITSC [119]. Une méta-analyse de 24 essais randomisés ou non, publiée en 2022 [101], suggère que l'ITSC ou l'ITSL aux pollens de bouleau (2 études), de graminées (7 études) et aux acariens (5 études) pourrait réduire le risque d'apparition d'un asthme en particulier chez l'enfant monosensibilisé et après trois ans de traitement. Néanmoins, l'apparition d'un asthme était rarement l'objectif principal des études analysées et les définitions de l'asthme variables d'une étude à l'autre.

Une méta-analyse ayant évalué les résultats de 24 études (12 essais randomisés contre placebo) portant sur la pré-

vention de l'asthme par l'immunothérapie sur plus de 325 000 participants (ITSL = 16 études), adultes et enfants, suggérait un bénéfice potentiel de l'immunothérapie sur l'apparition d'un asthme chez l'enfant (et non l'adulte), monosensibilisé, et après 3 ans de traitement [101].

Les recommandations européennes de l'EAACI indiquent qu'une ITA (ITSL ou ITSC) de 3 ans peut être considérée chez l'enfant avec une rhinite allergique aux pollens de graminées et/ou bétulacées non contrôlée par les traitements symptomatiques, pour la prévention à court terme (deux ans post-traitement) de l'apparition de l'asthme [120]. Au-delà de deux ans, l'effet protecteur n'était pas montré.

Recommandations

- L'ITSL aux graminées, bétulacées et aux acariens sur une durée de 3 ans pourrait prévenir l'apparition d'un asthme, particulièrement chez l'enfant monosensibilisé (grade B : présomption scientifique).
- Dans le contexte de la dermatite atopique ou de l'allergie alimentaire, aucune stratégie préventive de la survenue d'un asthme n'a fait la preuve de son efficacité (grade B : présomption scientifique).

Relecteurs

Flore Amat (SP2A), Ania Carsin (SP2A, ASPPIR), Caroline Périssou (SP2A), Katia Besacci (SP2A), Christophe Delacourt (SP2A), Agnès Hamzaoui (SPLF), Alain Didier (SPLF).

Déclaration de liens d'intérêts

Au cours des 5 dernières années, le Dr Stéphanie WANIN a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, /conseil/participation à des groupes d'experts/travaux de recherche, de la part des laboratoires/entreprises GSK, Novartis, Astra Zeneca, Sanofi.

Le Dr Flore AMAT a perçu des honoraires ou financements pour participation à un congrès de la part du laboratoire Astra Zeneca, pour des actions de formation de la part de Sanofi, GSK, Astra Zeneca, pour une participation à des groupes d'experts de la part d'ALK, pour des travaux de recherche de la part de Sanofi, comme investigatrice dans un essai clinique de la part d'Astra Zeneca.

Le Dr Ania CARSIN a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès de la part du laboratoire Sanofi, Novartis, GSK, ALK, Stallergènes Greer, pour des actions de formation de la part d'ALK, Stallergènes Greer, pour participation à des groupes d'experts de la part de : Sanofi, Novartis, ALK.

Le Dr Laurianne COUTIER a perçu des financements pour participation à des congrès de la part du laboratoire Novartis.

Le Dr Laurence WEISS a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès de la part du laboratoire Sanofi, pour des actions de formation de la part de Sanofi, pour participation à des groupes d'experts de la part de : Sanofi.

Le Pr Cyril SCHWEITZER a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, actions de formation, participation à des groupes d'experts, investigateur dans un essai clinique de la part de laboratoire Astra Zeneca.

Le Dr Stéphanie LEJEUNE a perçu des honoraires pour des financements pour participation à des congrès de la part du laboratoire Sanofi et ALK, pour communication de la part de Sanofi, pour des actions de formation de la part de Sanofi, Novartis et Stallergènes Greer, pour des travaux de recherche de la part d'Astra Zeneca.

Le Pr Lisa GIOVANNIN-CHAMI a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation/conseil/participation à des groupes d'experts/travaux de recherche, de la part des laboratoires ALK, Stallergènes Greer, Sanofi, Novartis, Astra-Zeneca, GSK.

Le Dr Iulia IOAN ne déclare pas de lien d'intérêt.

Références

- [1] Delmas M-C, Guignon N, Leynaert B, et al. Increase in asthma prevalence among young children in France. *Rev Mal Respir* 2017;34:525–34.
- [2] Guignon N, Delmas MC, Fonteneau L, et al. La santé des élèves de CM2 en 2015: un bilan contrasté selon l'origine sociale. *Etudes et Résultats*. DREES 2017:0993.
- [3] Mohammad HR, Belgrave D, Kopec Harding K, et al. Age, sex and the association between skin test responses and IgE titres with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:313–9.
- [4] Shah R, Newcomb DC. Sex Bias in Asthma Prevalence and Pathogenesis. *Front Immunol* 2018;9:2997.
- [5] Delmas MC, Guignon N, Leynaert B, et al. Évolution de la prévalence de l'asthme chez l'enfant en France : enquêtes nationales de santé en milieu scolaire 2003-2008. *Bull Epidemiol Hebdo* 2014;20:360–5.
- [6] Delmas M-C, Marguet C, Leynaert B. Time trends in the prevalence of asthma in French schoolchildren. *Respir Med Res* 2023;83:101003.
- [7] Ntzounas A, Giannakopoulos I, Lampropoulos P, et al. Changing trends in the prevalence of childhood asthma over 40 years in Greece. *Pediatr Pulmonol* 2021;56:3242–9.
- [8] Kohring C, Akmatov MK, Dammertz L, et al. Trends in incidence of atopic disorders in children and adolescents - Analysis of German claims data. *World Allergy Organ J* 2023;16:100797.
- [9] Castro-Rodriguez JA, Forno E, Rodriguez-Martinez CE, et al. Risk and Protective Factors for Childhood Asthma: What Is the Evidence? *J Allergy Clin. Immunol: In Practice* 2016;4:1111–22.
- [10] Lim RH, Kobzik L, Dahl M. Risk for Asthma in Offspring of Asthmatic Mothers versus Fathers: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2010;5:e10134.
- [11] Bao Y, Chen Z, Liu E, et al. Risk Factors in Preschool Children for Predicting Asthma During the Preschool Age and the Early School Age: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17.
- [12] Forno E, Young OM, Kumar R, et al. Maternal Obesity in Pregnancy, Gestational Weight Gain, and Risk of Childhood Asthma. *Pediatrics* 2014;134:e535–46.
- [13] Dumas O, Varraso R, Gillman MW, et al. Longitudinal study of maternal body mass index, gestational weight gain, and offspring asthma. *Allergy* 2016;71:1295–304.
- [14] Sozańska B, Sikorska-Szaflik H. Diet Modifications in Primary Prevention of Asthma. Where Do We Stand? *Nutrients* 2021;13:E173.
- [15] Venter C, Greenhawt M, Meyer RW, et al. EAACI position paper on diet diversity in pregnancy, infancy and childhood: Novel concepts and implications for studies in allergy and asthma. *Allergy* 2020;75:497–523.
- [16] Nuzzi G, Cicco M, Trambusti I, et al. Primary Prevention of Pediatric Asthma through Nutritional Interventions. *Nutrients* 2022;14.
- [17] Van Mason J, Portnoy JM. Immunologic Strategies for Prevention of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:834–47.
- [18] Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, et al. Six-Year Follow-up of a Trial of Antenatal Vitamin D for Asthma Reduction. *N Engl J Med* 2020;382:525–33.
- [19] Beckhaus AA, Garcia-Marcos L, Forno E, et al. Maternal nutrition during pregnancy and risk of asthma, wheeze, and atopic diseases during childhood: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2015;70:1588–604.
- [20] Douwes J, Cheng S, Travier N, et al. Farm exposure in utero may protect against asthma, hay fever and eczema. *Eur Respir J* 2008;32:603–11.
- [21] Lundell A-C, Hesselmar B, Nordström I, et al. Higher B-cell activating factor levels at birth are positively associated with maternal dairy farm exposure and negatively related to allergy development. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1074–82.
- [22] Gürdeniz G, Ernst M, Rago D, et al. Neonatal metabolome of caesarean section and risk of childhood asthma. *Eur Respir J* 2022;59:2102406.
- [23] Darabi B, Rahmati S, HafeziAhmadi MR, et al. The association between caesarean section and childhood asthma: an updated systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019;15:62.
- [24] Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, et al. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2008;38:629–33.
- [25] Gürdeniz G, Ernst M, Rago D, et al. Neonatal metabolome of cesarean section and risk of childhood asthma. *Eur Respir J* 2022;59:2102406.
- [26] Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Preterm or early term birth and long-term risk of asthma into midadulthood: a national cohort and cosibling study. *Thorax* 2023;78:653–60.
- [27] Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, et al. The Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restriction, Breastfeeding, Hydrolyzed Formulas, and Timing of Introduction of Allergenic Complementary Foods. *Pediatrics* 2019;143:e20190281.
- [28] Xue M, Dehaas E, Chaudhary N, et al. Breastfeeding and risk of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res* 2021;7:00504–2021.
- [29] Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, et al. Persistence of Asthma Symptoms during Adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:78–85.
- [30] Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, et al. Increased Incidence of Asthmatic Symptoms in Girls Who Become Overweight or Obese during the School Years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1344–9.
- [31] Just J, Bourgoin-Heck M, Amat F. Clinical phenotypes in asthma during childhood. *Clin Exp Allergy* 2017;47:848–55.
- [32] Egan KB, Ettinger AS, Bracken MB. Childhood body mass index and subsequent physician-diagnosed asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Pediatr* 2013;13.
- [33] Forno E, Han Y-Y, Mullen J, et al. Overweight, obesity, and lung function in children and adults - a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:570–81.

- [34] Vanker A, Gie RP, Zar HJ. The association between environmental tobacco smoke exposure and childhood respiratory disease: a review. *Expert Rev Respir Med* 2017;11:661–73.
- [35] HT D., der VAMMS., JC J., et al. Tobacco Smoke Exposure, Airway Resistance, and Asthma in School-age Children: The Generation R Study. *Chest* 2015;148:607–17.
- [36] Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. Prenatal and Passive Smoke Exposure and Incidence of Asthma and Wheeze: Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics* 2012;129:735–44.
- [37] Guerra S, Stern DA, Zhou M, et al. Combined effects of parental and active smoking on early lung function deficits: a prospective study from birth to age 26 years. *Thorax* 2013;68:1021–8.
- [38] Citerne A, Roda C, Viola M, et al. Early postnatal exposure to traffic-related air pollution and asthma in adolescents: vulnerability factors in the PARIS birth cohort. *Environ Res* 2021;201.
- [39] Amazouz H, Bougas N, Thibaudon M, et al. Association between lung function of school age children and short-term exposure to air pollution and pollen: the PARIS cohort. *Thorax* 2021;76:887–94.
- [40] Caillaud D, Leynaert B, Keirsbulck M, et al., mould ANSES working group. Indoor mould exposure, asthma and rhinitis: findings from systematic reviews and recent longitudinal studies. *Eur Respir Rev* 2018;27:170137.
- [41] Grant TL, Wood RA, Chapman MD. Indoor Environmental Exposures and Their Relationship to Allergic Diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023;11:2963–70.
- [42] Mukharesh L, Phipatanakul W, Gaffin JM. Air pollution and childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2023;23:100–10.
- [43] Holden KA, Lee AR, Hawcutt DB, et al. The impact of poor housing and indoor air quality on respiratory health in children. *Breathe (Sheff)* 2023;19:230058.
- [44] Zuiani C, Custovic A. Update on House Dust Mite Allergen Avoidance Measures for Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020;20:50.
- [45] Casas L, Sunyer J, Tischer C, et al. Early-life house dust mite allergens, childhood mite sensitization, and respiratory outcomes. *Allergy* 2015;70:820–7.
- [46] Calderón MA, Kleine-Tebbe J, Linneberg A, et al. House Dust Mite Respiratory Allergy: An Overview of Current Therapeutic Strategies. *The J. Allergy Clin. Immunol: In Practice* 2015;3:843–55.
- [47] Milanzi EB, Koppelman GH, Smit HA, et al. Role of timing of exposure to pets and dampness or mould on asthma and sensitization in adolescence. *Clin Exp Allergy* 2019;49:1352–61.
- [48] de Moira AP, Strandberg-Larsen K, Bishop T, et al. Associations of early-life pet ownership with asthma and allergic sensitization: a meta-analysis of >77,000 children from the EU Child Cohort Network. *J Allergy Clin Immunol* 2022 [S0091-6749(22)00149-X].
- [49] von Mutius E, Smits HH. Primary prevention of asthma: from risk and protective factors to targeted strategies for prevention. *Lancet* 2020;396:854–66.
- [50] Tischer C, Chen C-M, Heinrich J. Association between domestic mould and mould components, and asthma and allergy in children: a systematic review. *Eur Respir J* 2011;38:812–24.
- [51] Kirjavainen PV, Karvonen AM, Adams RI, et al. Farm-like indoor microbiota in non-farm homes protects children from asthma development. *Nat Med* 2019;25:1089–95.
- [52] von Mutius E. The microbial environment and its influence on asthma prevention in early life. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:680–9.
- [53] Loss GJ, Depner M, Hose AJ, et al. The Early Development of Wheeze. Environmental Determinants and Genetic Susceptibility at 17q21. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:889–97.
- [54] Simpson A, Tan VYF, Winn J, et al. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1200–6.
- [55] Alduraywish SA, Lodge CJ, Campbell B, et al. The march from early life food sensitization to allergic disease: a systematic review and meta-analyses of birth cohort studies. *Allergy* 2016;71:77–89.
- [56] Ochoa Sangrador C, Vázquez Blanco A. Day-care center attendance and risk of Asthma-A systematic review. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2018;46:578–84.
- [57] Hasegawa K, Jartti T, Mansbach JM, et al. Respiratory Syncytial Virus Genomic Load and Disease Severity Among Children Hospitalized With Bronchiolitis: Multicenter Cohort Studies in the United States and Finland. *J Infect Dis* 2015;211:1550–9.
- [58] Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:895–906.
- [59] Wong L, Bever HP. Primary Prevention of Asthma: Will It Be Possible in the Future? *Curr Treat Options Allergy* 2018;5:333–46.
- [60] Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al. Wheezing Rhinovirus Illnesses in Early Life Predict Asthma Development in High-Risk Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:667–72.
- [61] Rubner FJ, Jackson DJ, Evans MD, et al. Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization, and asthma risk at adolescence. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:501–7.
- [62] Liu L, Pan Y, Zhu Y, et al. Association between rhinovirus wheezing illness and the development of childhood asthma: a meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e013034.
- [63] Lemanske RF, Jackson DJ, Gangnon RE, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:571–7.
- [64] Hasegawa K, Mansbach JM, Bochkov YA, et al. Association of Rhinovirus C Bronchiolitis and Immunoglobulin E Sensitization During Infancy With Development of Recurrent Wheeze. *JAMA Pediatr* 2019;173.
- [65] Kusel MMH, de KNH, Keadze T, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1105–10.
- [66] Makrinioti H, Hasegawa K, Lakoumentas J, et al. The role of respiratory syncytial virus- and rhinovirus-induced bronchiolitis in recurrent wheeze and asthma-A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2022;33:e13741.
- [67] Tramper-Stranders G, Ambrożej D, Arcolaci A, et al. Dangerous liaisons: Bacteria, antimicrobial therapies, and allergic diseases. *Allergy* 2021;76:3276–91.
- [68] Vercelli D, Bleecker ER. Strength in numbers: The quest for asthma genes. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:413–5.
- [69] Hernandez-Pacheco N, Kere M, Melén E. Gene-environment interactions in childhood asthma revisited; expanding the interaction concept. *Pediatr Allergy Immunol* 2022;33:e13780.
- [70] Hadchouel A, Rousseau J, Rozé J-C, et al. Association between asthma and lung function in adolescents born very preterm: results of the EPIPAGE cohort study. *Thorax* 2018;73:1174–6.
- [71] Lau S, Illi S, Sommerfeld C, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet* 2000;356:1392–7.
- [72] Vermeulen EM, Koplin JJ, Dharmage SC, et al. Food Allergy Is an Important Risk Factor for Childhood Asthma, Irrespective of Whether It Resolves. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1336–41.
- [73] Chalmers JR, Haines RH, Bradshaw LE, et al. Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomized controlled trial. *Lancet* 2020;395:962–72.
- [74] Skjerven HO, Reh binder EM, Vettukattil R, et al. Skin emollient and early complementary feeding to prevent infant

- atopic dermatitis (PreventADALL): a factorial, multicentre, cluster-randomised trial. *Lancet* 2020;395:951–61.
- [75] van Meel ER, Mensink-Bout SM, den Dekker HT, et al. Early-life respiratory tract infections and the risk of school-age lower lung function and asthma: a meta-analysis of 150 000 European children. *Eur Respir J* 2022;60:2102395.
 - [76] Vardavas CI, Hohmann C, Patelarou E, et al. The independent role of prenatal and postnatal exposure to active and passive smoking on the development of early wheeze in children. *Eur Respir J* 2016;48:115–24.
 - [77] Hollams EM, de Klerk NH, Holt PG, et al. Persistent effects of maternal smoking during pregnancy on lung function and asthma in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:401–7.
 - [78] den Dekker HT, der Voort AMMS, de Jongste JC, et al. Tobacco Smoke Exposure, Airway Resistance, and Asthma in School-age Children: The Generation R Study. *Chest* 2015;148:607–17.
 - [79] Hollams EM, Klerk NH, Holt PG, et al. Persistent effects of maternal smoking during pregnancy on lung function and asthma in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:401–7.
 - [80] Mahon GM, Koppelman GH, Vonk JM. Grandmaternal smoking, asthma and lung function in the offspring: the Lifelines cohort study. *Thorax* 2021;76:441–7.
 - [81] Wang Z, May SM, Charoenlap S, et al. Effects of secondhand smoke exposure on asthma morbidity and health care utilization in children: a systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115:396–401.
 - [82] Mackay D, Haw S, Ayres JG, et al. Smoke-free Legislation and Hospitalizations for Childhood Asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1139–45.
 - [83] Brown S-AW, Liu B, Taioli E. The Relationship Between Tobacco Smoke Exposure and Airflow Obstruction in US Children: Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey (2007-2012). *Chest* 2018;153:630–7.
 - [84] Grant TL, Wood RA. The influence of urban exposures and residence on childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2022;33:e13784.
 - [85] Lynch SV, Wood RA, Boushey H, et al. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:593–601.
 - [86] Garcia E, Berhane KT, Islam T, et al. Association of Changes in Air Quality With Incident Asthma in Children in California, 1993-2014. *JAMA* 2019;321:1906–15.
 - [87] Gauderman WJ, Urman R, Avol E, et al. Association of improved air quality with lung development in children. *N Engl J Med* 2015;372:905–13.
 - [88] Paciência I, Cavaleiro Rufo J, Moreira A. Environmental inequality: Air pollution and asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2022;33.
 - [89] Zanobetti A, Ryan PH, Coull B, et al. Childhood Asthma Incidence, Early and Persistent Wheeze, and Neighborhood Socioeconomic Factors in the ECHO/CREW Consortium. *JAMA Pediatr* 2022;176:759–67.
 - [90] Rodríguez-Martínez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodríguez JA. Factors predicting persistence of early wheezing through childhood and adolescence: a systematic review of the literature. *J Asthma Allergy* 2017;10:83–98.
 - [91] Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006;368:763–70.
 - [92] Lodge CJ, Lowe AJ, Gurrin LC, et al. House dust mite sensitization in toddlers predicts current wheeze at age 12 years. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:782–8.
 - [93] Just J, Gouvêas-Echraghi R, Couderc R, et al. Novel severe wheezy young children phenotypes: Boys atopic multiple-trigger and girls nonatopic uncontrolled wheeze. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:103–10.
 - [94] Wang AL, Datta S, Weiss ST, et al. Remission of persistent childhood asthma: Early predictors of adult outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1752–9.
 - [95] Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414–22.
 - [96] Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ* 1996;312:1195–9.
 - [97] Gaffin JM, Petty CR, Sorkness RL, et al. Determinants of lung function across childhood in the Severe Asthma Research Program (SARP) 3. *J Allergy Clin Immunol* 2023;151:138–46.
 - [98] Ross KR, Gupta R, DeBoer MD, et al. Severe asthma during childhood and adolescence: A longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:140–6.
 - [99] Tai A, Tran H, Roberts M, et al. Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1572–8.
 - [100] McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, et al. Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma. *N Engl J Med* 2016;374:1842–52.
 - [101] Farraia M, Paciência I, Castro Mendes F, et al. Allergen immunotherapy for asthma prevention: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled studies. *Allergy* 2022;77:1719–35.
 - [102] Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985–97.
 - [103] Devulapalli CS, Lødrup Carlsen KC, Håland G, et al. No evidence that early use of inhaled corticosteroids reduces current asthma at 10 years of age. *Respir Med* 2007;101:1625–32.
 - [104] Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;354:1998–2005.
 - [105] Izadi N, Baraghoshi D, Curran-Everett D, et al. Factors Associated with Persistence of Severe Asthma from Late Adolescence to Early Adulthood. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:776–87.
 - [106] Phipatanakul W, Mauger DT, Guilbert TW, et al. Preventing asthma in high-risk kids (PARK) with omalizumab: Design, rationale, methods, lessons learned and adaptation. *Contemp Clin Trials* 2021;100:106228.
 - [107] Humbert M, Bourdin A, Taillé C, et al. Real-life omalizumab exposure and discontinuation in a large nationwide population-based study of paediatric and adult asthma patients. *Eur Respir J* 2022;60:2103130.
 - [108] Deschildre A, Roussel J, Drumez E, et al. Omalizumab discontinuation in children with severe allergic asthma: An observational real-life study. *Allergy* 2019;74:999–1003.
 - [109] Rancé F, Deschildre A, Bidat E, et al. [Secondary and tertiary prevention of allergic asthma in children]. *Rev Mal Respir* 2010;27:1221–30.
 - [110] Warner JO, ETAC study group. Early Treatment of the Atopic Child. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:929–37.
 - [111] Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:529–38.
 - [112] Novembre E, Galli E, Landi F, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in chil-

- dren with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:851–7.
- [113] Möller C, Magnusson KE, Sundqvist T, et al. Intestinal permeability as assessed with polyethyleneglycols in birch pollen allergic children undergoing oral immunotherapy. *Allergy* 1986;41:280–5.
- [114] Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:206–11.
- [115] Devillier P, Molimard M, Ansolabehere X, et al. Immunotherapy with grass pollen tablets reduces medication dispensing for allergic rhinitis and asthma: A retrospective database study in France. *Allergy* 2019;74:1317–26.
- [116] Grembale RD, Camporota L, Naty S, et al. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2048–52.
- [117] Kristiansen M, Dhami S, Netuveli G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:18–29.
- [118] Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251–6.
- [119] Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62:943–8.
- [120] Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:728–45.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS DE LA SP2A (SOCIÉTÉ PÉDIATRIQUE DE PNEUMOLOGIE ET D'ALLERGOLOGIE) POUR LA PRISE EN CHARGE DE L'ASTHME DE L'ENFANT DE 6 À 12 ANS

Sévérité initiale avant traitement et contrôle : définitions et facteurs associés



Initial severity before treatment and control: Definitions and associated factors

R. Abou Taam^{a,1}, G. Labouret^{b,1}, M. Michelet^{b,1},
C. Schweitzer^c, S. Lejeune^{d,2,*},
L. Giovannini-Chami^{e,2}

^a Service de pneumologie et d'allergologie pédiatrique, AP–HP, hôpital Necker, Paris, France

^b Service de pneumologie et d'allergologie pédiatrique, CHU de Toulouse, Toulouse, France

^c Service de médecine infantile et explorations fonctionnelles pédiatriques, hôpital d'enfants, université de Lorraine, faculté de médecine de Nancy, DeVAH EA 3450; CHRU de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy, France

^d Service de pneumologie et d'allergologie pédiatrique, hôpital Jeanne de Flandre, université Lille, CHU de Lille, 59000 Lille, France

^e Service de pneumologie et d'allergologie pédiatrique, université Côte d'Azur; hôpitaux pédiatriques de Nice CHU-Lenval, Nice, France

Disponible sur Internet le 23 août 2024

Définition de la sévérité initiale avant traitement

Une fois le diagnostic d'asthme confirmé, la détermination de son caractère intermittent ou persistant et de son degré de sévérité est nécessaire pour initier une prise en charge adaptée.

La détermination du degré de sévérité avant traitement tient compte de la fréquence et de l'intensité des symptômes sur les 3 derniers mois, du nombre de crises graves dans l'année précédente, de la mesure des fonctions respiratoires, la limitation des activités et la présence d'antécédents à risque.

* Auteur correspondant. Service de pneumologie et d'allergologie pédiatrique, hôpital Jeanne de Flandre, université Lille, CHU de Lille, 59000 Lille, France.

Adresse e-mail : stephanie.lejeune@chu-lille.fr (S. Lejeune).

¹ Ces auteurs ont contribué de manière égale au travail.

² Ces auteurs ont contribué de manière égale au travail.

Cette classification permettra de proposer un palier de traitement initial adapté dont les modalités seront abordées au WP4 (Tableau 1).

Les consultations de suivi s'attacheront à déterminer le contrôle (cf. WP4) qui déterminera l'adaptation du traitement. Lorsqu'il s'agit d'une initiation de traitement ou d'un traitement à doses fortes de corticoides inhalés, une consultation rapprochée, à 4 ou 6 semaines du début de traitement de fond est utile.

Définition du contrôle

Définition

Le contrôle de l'asthme comprend deux notions : le contrôle des symptômes et l'évaluation du risque de crises d'asthme ou d'altération des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR). Chez l'enfant asthmatique, la prise en charge a donc pour objectifs : le contrôle optimal de la maladie, la réduction du risque futur (absence de crise et normalité des fonctions respiratoires), tout en limitant les effets secondaires liés aux traitements.

Le contrôle des symptômes apprécie l'activité de la maladie sur les quatre dernières semaines. C'est l'évaluation des « événements » respiratoires cliniques et fonctionnels (activité, nuit) et de leur retentissement (sport, scolarité, vie sociale). Il est étroitement lié au risque de crise et doit être évalué à chaque consultation.

La définition clinique du contrôle des symptômes, selon les experts du Global Initiative for Asthma (GINA), permet de déterminer 3 niveaux de contrôle : bon, partiel et non contrôlé selon la présence de symptômes diurnes et/ou nocturnes dans les 4 dernières semaines (Tableau 2). Ces critères d'évaluation sont les mêmes que ceux des adolescents et des adultes [1]. Le contrôle doit être évalué à chaque

consultation, en tenant compte des informations données par les parents et dès que possible par l'enfant. En effet, les parents sous-estiment souvent les symptômes de leur enfant [2]. La définition du contrôle des symptômes dans le GINA tolère jusqu'à deux symptômes diurnes et deux prises de bêta-2-mimétiques par semaine.

Les recommandations de la *British Thoracic Society* (BTS) et du Groupe de recherche sur les avancées en pneumopédiatrie (GRAPP) en 2008 ont introduit la notion de contrôle total de la maladie qui se définit par : l'absence de symptôme diurne et nocturne, y compris à l'effort, l'absence de prise de bêta-2 mimétiques, pas d'absentéisme scolaire, l'absence de crise d'asthme grave dans l'année (nécessitant une hospitalisation et/ou une corticothérapie par voie générale d'une durée ≥ 72 heures) et une fonction respiratoire normale [3,4].

L'objectif de la prise en charge de l'asthme chez l'enfant doit tendre vers un contrôle optimal, tout en évaluant le rapport bénéfice/risque de la pression thérapeutique pour obtenir des effets indésirables minimes ou absents du traitement de fond.

Evaluation

L'évaluation du contrôle comprend les éléments suivants :

- contrôle des symptômes sur les quatre dernières semaines : en consultation, les scores de contrôle peuvent être utilisés aisément grâce à des auto-questionnaires adaptés. Deux questionnaires utilisés chez l'adulte ont été validés chez l'enfant : *Childhood Asthma Control Test* (C-ACT : 0–27) (non contrôlé si < 20) qui a fait l'objet d'une traduction en français [5] et/ou le score d'évaluation du contrôle selon le GINA (Tableau 2) [1] ;
- crise(s) d'asthme : s'il existe une crise d'asthme grave dans l'année, définie par une crise d'asthme nécessitant une corticothérapie par voie générale de plus de

Tableau 1 Sévérité initiale avant traitement.

	Intermittent	Persistant		
Symptômes diurnes ^a	≤ 1 /mois	≥ 2 /mois et < 2 /sem	≥ 2 /sem	≥ 2 /sem
Symptômes nocturnes ^a	0 mois	≥ 1 /mois et < 1 /sem	≥ 1 /sem	ET ≥ 1 /sem
Crises graves ^{a,b}	0	1 à 2/an		≥ 3 /an ou 1 séjour en soins critiques dans l'année
EFR anormales	0	$\pm$		
Limitation des activités	0	$\pm$		
Antécédent à risque ^a	0	$\pm$		
Palier du traitement à initier	1	2	3	4/5

EFR : explorations fonctionnelles respiratoires

^a La présence d'1 seul critère par colonne suffit pour définir le palier à initier. Hospitalisation en soins critiques pour asthme avec nécessité de support ventilatoire (oxygénothérapie haut débit avec nébulisation continue, ventilation non invasive ou intubation) au cours de la vie ; et/ou risque d'anaphylaxie d'origine alimentaire (correspondant aux patients porteurs d'un stylo d'adrénaline).

^b Avec hospitalisation ou corticostéroïdes par voie générale (CSG) d'une durée ≥ 3 jours, éventuellement après avoir évalué l'indication des CSG par l'interrogatoire a posteriori

Tableau 2 Évaluation du contrôle global de l'asthme d'après GINA 2022 [1].

Contrôle des symptômes		Contrôlé	Partiellement contrôlé	Non contrôlé
Au cours des 4 dernières semaines, l'enfant a-t-il présenté ?				
Symptômes d'asthme diurnes > 2/semaine	☐ Oui (=1) ☐ Non	Aucun	1–2	3–4
Un réveil nocturne dû à l'asthme	☐ Oui (=1) ☐ Non			
Utilisation de bronchodilatateurs > 2/semaine	☐ Oui (=1) ☐ Non			
Limitation d'activité due à l'asthme	☐ Oui (=1) ☐ Non			
Contrôle des crises graves : Nombre de crises par an nécessitant une hospitalisation ou la prise de CSG ≥ 72 h		0 ^a	≥ 1	≥ 1
Contrôle fonctionnel respiratoire : EFR		Normales	Anormales	

CSG : Corticostéroïdes par voie générale ; EFR : explorations fonctionnelles respiratoires ; GINA : Global Initiative for Asthma.
^a éventuellement après avoir évalué l'indication des CSG par l'interrogatoire à posteriori.

Tableau 3 EFR anormales chez l'enfant asthmatique (6–11 ans) [8].

Trouble Ventilatoire Obstructif :
 VEMS/CVF < -1,64 z-score
 (ou Rint > 2 z-score, Rrs > 150 % théorique, sRaw > 180 % théorique)
 Réversibilité :
 Δ VEMS et/ou Δ CVF post-pré > 10 % théorique
 (ou diminution de Rint de plus de 35 % théo, diminution de Rrs de plus de 40 % basal, diminution de Raw de plus de 50 % basal, diminution de sRaw de plus de 42 % basal)
 Distension pulmonaire :
 VR/CPT et/ou CRF/CPT > 1,64 z-score^a

CRF : capacité résiduelle fonctionnelle ; CVF : capacité vitale forcée ; Raw : résistance des voies aériennes par pléthysmographie ; Rint : résistance par interruption de débit ; Rrs : résistance par oscillométrie ; sRaw : résistance spécifique des voies aériennes par pléthysmographie ; VEMS : volume expiré maximal en 1 seconde (L/s) ; VR : volume résiduel.

^a si volumes réalisés du fait d'une CVF < -1.64 z score pour distinguer entre syndrome restrictif et distension pulmonaire sur obstruction périphérique.

- 72 heures, l'asthme n'est plus considéré comme contrôlé quels que soient les symptômes et le résultat des EFR. La nécessité de corticostéroïdes par voie générale (CSG) peut être confirmée *a posteriori* à l'interrogatoire ;
- EFR : l'objectif du traitement de l'asthme est le maintien d'une fonction pulmonaire normale. La fonction respiratoire reste d'ailleurs dans la grande majorité des cas dans les limites de la norme y compris chez les patients non contrôlés et/ou sévères [6,7]. Le suivi d'un enfant asthmatique devrait comporter la réalisation d'une spirométrie au diagnostic puis au cours du suivi avec une fréquence adaptée à l'évolution clinique. Elle peut être réalisée dès l'âge de 4 à 6 ans avec une mesure du VEMS/CVF et/ou des résistances, et une évaluation de la réponse aux bronchodilatateurs (Tableau 3) [8]. Ces derniers paramètres sont en effet étroitement liés au risque de mauvais contrôle, de crises d'asthme [9] ainsi que d'un déclin plus précoce de la fonction respiratoire à l'âge

adulte [10,11]. En cas de trouble ventilatoire obstructif fixé, un avis d'expert est recommandé (cf. WP1) ;

- scores composites intégrant le nombre de crises d'asthme récentes, la pression thérapeutique et la fonction respiratoire peuvent aussi être utilisés, comme le *Childhood asthma severity index* (CASI), non traduit [12] ;
- autres outils d'évaluation :
 - fraction expirée du monoxyde d'azote (FeNO) : la mesure du gaz monoxyde d'azote au cours d'une expiration prolongée peut être réalisée dès 5 ans. La revue Cochrane de 2016 ne recommande pas sa réalisation systématique chez l'enfant [13]. C'est un marqueur non invasif qui reflète l'inflammation bronchique à éosinophiles [14–16],
 - débit expiratoire de pointe (DEP) : il n'y a pas à ce jour de données suffisamment robustes pour recommander la réalisation de cet examen dans le suivi de l'asthme de l'enfant [17].

Recommandations

- le grade de sévérité initiale avant traitement est déterminé par la fréquence des symptômes dans les trois derniers mois, le nombre de crises graves dans l'année précédente, la fonction respiratoire, la limitation des activités et la présence d'antécédents à risque. Ainsi, initialement l'asthme peut être intermittent ou persistant. Cette classification permettra de proposer un palier de traitement initial adapté (Grade D : avis d'experts) ;
- le contrôle doit être évalué à chaque consultation, en tenant compte des informations données par les parents et dès que possible par l'enfant (Grade D : avis d'experts) ;
- chez l'enfant, il est recommandé d'évaluer à chaque consultation avec précision tous les symptômes, diurnes, nocturnes et à l'effort, révélateurs du mauvais contrôle et de s'assurer de l'absence d'effets indésirables des traitements (Grade D : avis experts) ;
- un asthme contrôlé se définit par :
 - un contrôle des symptômes : symptômes diurnes et utilisation de bêta2mimétiques ≤ 2 /semaine, y compris à l'effort, absence de réveil nocturne, absence de limitation des activités,
 - une absence de crise d'asthme grave dans l'année (nécessitant une corticothérapie par voie générale d'une durée ≥ 72 heures avec ou sans hospitalisation),
 - une fonction respiratoire normale (Grade D : avis d'experts) ;
- il n'est pas recommandé de mesurer systématiquement la FeNO pour évaluer le contrôle de l'asthme (Grade C : faible niveau de preuve).

Facteurs associés à la sévérité et au non-contrôle de l'asthme

L'identification des facteurs influençant le contrôle de l'asthme est essentielle, permettant de différencier les enfants ayant un asthme difficile à traiter de ceux ayant un asthme sévère, résistant aux traitements à base de corticostéroïdes inhalés (CSI) et de bronchodilatateurs de longue durée d'action (BDLA).

Les facteurs de sévérité et de mauvais contrôle de l'asthme sont résumés dans le [Tableau 4](#). Il faut rechercher à l'interrogatoire, dans le carnet de santé et à l'examen clinique les éléments suivants : persistance des symptômes et signes d'asthme non contrôlé ; les comorbidités allergiques et non allergiques ; les expositions environnementales persistantes. On évaluera l'utilisation et la posologie des différents traitements, ainsi que les anomalies fonctionnelles respiratoires éventuelles.

Persistance des symptômes et signes d'asthme non contrôlé

Le non-contrôle de l'asthme représente en soi un risque d'asthme sévère [18]. La survenue d'au moins une crise grave hospitalisée dans l'année précédente, ou l'antécédent d'hospitalisation en unité de soins intensifs représente un facteur de risque de récurrence de crise grave [19–21].

Sur le plan fonctionnel, un volume expiratoire maximal seconde (VEMS) bas et une réversibilité significative aux bronchodilatateurs sont des facteurs de risque de crise grave (odds ratio [OR] à 2 pour VEMS < 60 %) [7].

Observance thérapeutique et techniques d'inhalation

L'observance thérapeutique est indispensable pour l'obtention d'un bon contrôle de l'asthme. Une observance thérapeutique insuffisante, fréquente chez les enfants, est un facteur de risque de crises graves et de moins bon contrôle de l'asthme [22–26]. Elle doit donc être évaluée à chaque consultation, à fortiori en cas de contrôle insuffisant ou de critères de sévérité. Chez l'enfant, elle implique la supervision parentale. Le dispositif d'inhalation doit être adapté à l'âge et son utilisation évaluée à chaque consultation (Grade D : avis d'experts).

Les programmes d'éducation thérapeutique permettent une amélioration du contrôle de l'asthme et sont recommandés dans la prise en charge de l'asthme mal contrôlé et/ou sévère [25,27] (Grade D : avis d'experts).

L'utilisation d'un dispositif de surveillance électronique rappelant la prise de CSI améliore l'observance thérapeutique mais son impact sur le contrôle n'a pas été clairement démontré jusqu'alors [28,29]. Cependant, la perspective d'écosystèmes d'objets connectés ouvrant la voie à des systèmes de décision algorithmiques autonomes permettra peut-être ultérieurement d'adapter en continu la prise en charge des patients [30].

Comorbidités

Allergies alimentaires, rhinite allergique, rhino-sinusite chronique, trouble respiratoire obstructif du sommeil (TROS), obésité, facteurs psychosociaux sont associés à des profils d'asthme plus sévères et moins bien contrôlés.

Les crises d'asthme peuvent être déclenchées par un stress aigu ou chronique, par le biais d'un renforcement de la réponse inflammatoire à éosinophiles des voies respiratoires [31,32]. Parmi les problèmes psychosociaux, anxiété et dépression ont été plus fréquemment rapportées chez les enfants présentant un asthme persistant et sévère que chez ceux avec asthme léger ou intermittent, ainsi que chez leurs parents. Le lien de causalité pouvant aller dans un sens comme dans l'autre, il est de toute façon recommandé de rechercher et prendre en charge des manifestations d'anxiété chez les enfants asthmatiques.

L'implication du RGO dans la sévérité ou le moins bon contrôle d'un asthme n'est pas établie. Les troubles fonctionnels respiratoires peuvent mimer un asthme non contrôlé. Ces notions et les recommandations liées sont détaillées dans le WP1.

Expositions environnementales persistantes

Tabac

L'exposition passive au tabac est associée à une perte de contrôle de l'asthme, à une incidence accrue d'infections respiratoires, à un risque accru d'hospitalisations pour crise d'asthme [33,34]. Par ailleurs, l'exposition au tabac

Tableau 4 Facteurs de risque de sévérité et de mauvais contrôle de l'asthme [1].

Antécédents :
Hospitalisation en soins intensifs/réanimation, intubation
Persistance des symptômes : asthme non contrôlé, et/ou survenue d'au moins une crise d'asthme graves au cours des 12 derniers mois
Anomalie fonctionnelle :
VEMS/CVF < -1,64 z-score
Réversibilité du VEMS (+10 %/valeur théorique)
Traitement inadéquat :
Observance/technique d'inhalation incorrecte
Posologie des CSI inadaptée, utilisation importante des traitements de secours
Comorbidités :
Allergiques : dermatite atopique, allergie alimentaire IgE-médiée, rhino-conjonctivite allergique
Non allergiques : obésité, Trouble respiratoire obstructif du sommeil (TROS), rhino-sinusite chronique, RGO, facteurs psycho sociaux
Expositions persistantes :
Allergéniques en cas de sensibilisation
Tabagisme, moisissures, pollution

CSI : Corticostéroïdes inhalés ; CVF : capacité vitale forcée ; GINA : Global Initiative for Asthma ; RGO : reflux gastro-œsophagien ; TROS : trouble respiratoire obstructif du sommeil ; VEMS : volume expiré maximal en 1 seconde (L/s).

exacerbe la réponse inflammatoire des voies respiratoires vis-à-vis des allergènes [35].

Les composés chimiques, y compris les carbonyles réactifs, résultant du chauffage dans les cigarettes électroniques sont également connus pour leur effet toxique et irritant sur les voies respiratoires [36]. L'exposition passive à la cigarette électronique aurait un effet sur l'incidence de l'asthme de l'enfant et sur le contrôle des symptômes dans une population d'adolescents [37,38].

Il est donc recommandé de systématiquement rechercher une exposition à la fumée de cigarette ou de e-cigarette au domicile, et d'orienter les parents vers une aide au sevrage tabagique [39] (grade C : faible niveau de preuve scientifique).

Expositions allergéniques

En cas de terrain atopique, les expositions aux allergènes respiratoires extérieurs (pollens) et intérieurs (animaux de compagnie, acariens), sont associées à un moins bon contrôle de l'asthme [40] et augmentent le risque de crise d'asthme grave.

L'exposition aux acariens est associée à un risque accru d'hospitalisation en soins intensifs [41], et l'exposition à l'humidité et aux moisissures est associée à un défaut de contrôle de l'asthme [42]. L'augmentation de la concentration quotidienne en pollens de graminées et de bouleaux dans l'air ambiant est liée à une augmentation des crises d'asthme graves avec recours aux urgences [43,44].

Il a également récemment été décrit un phénotype particulier d'asthme sévère chez l'enfant associé à des sensibilisations fongiques (tests cutanés et/ou IgE spécifiques), et cortico-résistant [45].

Ces données reflètent l'importance de l'atopie dans la population pédiatrique et son rôle dans le contrôle et la sévérité de l'asthme : il est donc recommandé de rechercher systématiquement des sensibilisations allergéniques et des

expositions allergéniques dans l'environnement (domicile, école) (grade B : présomption scientifique).

Pollution intérieure, extérieure, phénomènes météorologiques en lien avec le réchauffement climatique

Cheminée, poêle, composés organiques volatiles (COV)

Des études suggèrent que l'environnement intérieur peut influencer sur le contrôle de l'asthme. Les principales sources de pollution intérieure sont les particules fines, dont l'exposition serait associée à un risque accru de toux nocturne et de recours au traitement de secours, et le dioxyde d'azote, produit de combustion de poêles et cheminées. Des concentrations élevées de dioxyde d'azote sont reliées à une incidence accrue de toux, de wheezing, de réveils nocturnes [46,47].

Pollution extérieure

L'exposition à la pollution extérieure liée au trafic routier est associée à la fois au développement de l'asthme et à la survenue de crises [37]. La qualité de l'air est altérée en zones urbaines, industrielles, ou en cas de fort trafic automobile, avec des concentrations plus importantes de particules de taille inférieure à 10 micromètres (PM10), ozone (O₃), dioxyde d'azote (NO₂) et dioxyde de soufre (SO₂). La pollution atmosphérique a pu être associée à un recours accru aux urgences pour crises d'asthme [48], et à une incidence augmentée d'hospitalisations en soins intensifs [49].

Phénomènes météorologiques en lien avec le réchauffement climatique

Les événements climatiques tels que les orages peuvent avoir des effets délétères en augmentant la fragmentation, la dispersion et la concentration des pollens et moisissures,

les rendant encore plus allergisants avec pour résultat les augmentations de la fréquentation des urgences pour crises d'asthme lors des orages [50]. Ce phénomène décrit depuis 2003 a été expliqué en 2017 par l'équipe de Melbourne après l'épidémie d'asthme d'orage qui a touché l'Australie le 21/11/2016 [51].

Recommandations

L'observance doit être évaluée à chaque consultation (Grade D : Avis d'experts).

- le dispositif d'inhalation doit être adapté à l'âge et son utilisation évaluée à chaque consultation (Grade D : Avis d'experts) ;
- il est recommandé de rechercher systématiquement, lors de la première consultation puis en cas d'asthme non contrôlé, des sensibilisations allergéniques et des expositions allergéniques dans l'environnement (domicile, école) (Grade B : Présomption scientifique) ;
- il est recommandé de systématiquement rechercher une exposition à la fumée de cigarette traditionnelle et électronique (Grade C : Faible niveau de preuve scientifique) au domicile, et d'orienter les parents vers une aide au sevrage tabagique ;
- il est recommandé de rechercher systématiquement une exposition à la pollution intérieure et extérieure afin de tenter de limiter cette exposition (grade C : faible niveau de preuve scientifique).

Contributions

RA : b,c,d ; GL : b,c,d ; MM : b,c,d ; CS : b,c,d ; SL : a,b,c,d ; LGC : a,b,c,d.

Relecteurs

David Drummond (SP2A), François Kermiche (CMG), Laure Goussard-Delbecq (ASPPIR), Laure Couderc (SP2A), Johan Personnic (GPse), Anne Broué Chabbert (ASPPIR), Myrna Achkar (AFPA), Agnès Hamzaoui (SPLF), Alain Didier (SPLF).

Déclaration de liens d'intérêts

Au cours des 5 dernières années, le Dr Rola Abou Taam a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation/conseil/participation à des groupes d'experts/travaux de recherche, de la part des Laboratoires/entreprises : Sanofi, Astra Zeneca, GSK, Novartis, Stallergenes Greer ; a été investigateur principal responsable scientifique d'études cliniques promues par les Laboratoires Astra Zeneca et GSK.

Le Dr Géraldine Labouret a perçu un financement pour participation à un congrès de la part du laboratoire Sanofi.

Le Dr Marine Michelet a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, participation à des groupes d'experts, travaux de recherche, de la part des laboratoires Astra-Zeneca, GSK, Novartis, Sanofi, Stallergenes Greer.

Le Pr Cyril Schweitzer a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, actions de formation, participation à des groupes d'experts, investigateur dans un essai clinique de la part de laboratoire Astra Zeneca.

Le Dr Stéphanie Lejeune a perçu des honoraires pour des financements pour participation à des congrès de la part du laboratoire Sanofi et ALK, pour communication de la part de Sanofi, pour des actions de formation de la part de Sanofi, Novartis et Stallergenes Greer, pour des travaux de recherche de la part d'Astra Zeneca.

Le Pr Lisa Giovannin-Chami a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation/conseil/participation à des groupes d'experts/travaux de recherche, de la part des laboratoires ALK, Stallergenes Greer, Sanofi, Novartis, Astra-Zeneca, GSK.

Références

- [1] Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2022. n.d.
- [2] Davis KJ, Disantostefano R, Peden DB. Is Johnny wheezing? Parent-child agreement in the Childhood Asthma in America survey. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:31–5.
- [3] SIGN Guideline development group (2019). SIGN158: British guideline on the management of asthma. Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
- [4] de Blic J, Deschildre A. Suivi de l'enfant asthmatique : définition et outils de mesure. *Rev Mal Respir* 2008;1277:655.
- [5] Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:817–25.
- [6] Strunk RC, Weiss ST, Yates KP, et al. Mild to moderate asthma affects lung growth in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1040–7.
- [7] Lo DK, Beardsmore CS, Roland D, et al. Lung function and asthma control in school-age children managed in UK primary care: a cohort study. *Thorax* 2020;75:101–7.
- [8] Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J* 2022;60:2101499.
- [9] Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, et al. FEV(1) is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:61–7.
- [10] Liu AH. Biomarkers and childhood asthma: improving control today and tomorrow. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:249–54.
- [11] McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, et al. Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma. *N Engl J Med* 2016;374:1842–52.
- [12] Wildfire JJ, Gergen PJ, Sorkness CA, et al. Development and validation of the Composite Asthma Severity Index-an outcome measure for use in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:694–701.
- [13] Petsky HL, Kew KM, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD011439.
- [14] Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:602–15.
- [15] Michils A, Baldassarre S, Van Muylen A. Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients. *Eur Respir J* 2008;31:539–46.

- [16] de Abreu FC, da Silva Júnior JLR, Rabahi MF. The fraction exhaled nitric oxide as a biomarker of asthma control. *Biomark Insights* 2019;14 [1177271919826550].
- [17] Wensley D, Silverman M. Peak flow monitoring for guided self-management in childhood asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:606–12.
- [18] Haselkorn T, Zeiger RS, Chipps BE, et al. Recent asthma exacerbations predict future exacerbations in children with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:921–7.
- [19] Carroll CL, Uygungil B, Zucker AR, et al. Identifying an at-risk population of children with recurrent near-fatal asthma exacerbations. *J Asthma* 2010;47:460–4.
- [20] Puranik S, Forno E, Bush A, et al. Predicting severe asthma exacerbations in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:854–9.
- [21] Levy ML, Winter R. Asthma deaths: what now? *Thorax* 2015;70:209–10.
- [22] Bossley CJ, Fleming L, Ullmann N, et al. Assessment of corticosteroid use in pediatric patients with severe asthma by using a multidomain approach. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:413–20.
- [23] Engelkes M, Janssens HM, de Jongste JC, et al. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. *Eur Respir J* 2015;45:396–407.
- [24] Klok T, Kaptein AA, Duiverman EJ, et al. Long-term adherence to inhaled corticosteroids in children with asthma: Observational study. *Respir Med* 2015;109:1114–9.
- [25] Ramratnam SK, Bacharier LB, Guilbert TW. Severe asthma in children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:889–98.
- [26] Chan AHY, Stewart AW, Foster JM, et al. Factors associated with medication adherence in school-aged children with asthma. *ERJ Open Res* 2016;2:87–2015.
- [27] Perry TT, Halterman JS, Brown RH, et al. Results of an asthma education program delivered via telemedicine in rural schools. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:401–8.
- [28] Chan AHY, Stewart AW, Harrison J, et al. The effect of an electronic monitoring device with audiovisual reminder function on adherence to inhaled corticosteroids and school attendance in children with asthma: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015;3:210–9.
- [29] Ramsey RR, Plevinsky JM, Kollin SR, et al. Systematic review of digital interventions for pediatric asthma management. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1284–93.
- [30] Drummond D. [Digital tools for remote monitoring of asthma patients: Gadgets or revolution?]. *Rev Mal Respir* 2022;39:241–57.
- [31] Kohlboeck G, Koletzko S, Bauer C-P, et al. Association of atopic and non-atopic asthma with emotional symptoms in school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:230–6.
- [32] Liu LY, Coe CL, Swenson CA, et al. School examinations enhance airway inflammation to antigen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1062–7.
- [33] Howrylak JA, Fuhlbrigge AL, Strunk RC, et al. Classification of childhood asthma phenotypes and long-term clinical responses to inhaled anti-inflammatory medications. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1289–300.
- [34] Lang JE, Dozor AJ, Holbrook JT, et al. Biologic mechanisms of environmental tobacco smoke in children with poorly controlled asthma: results from a multicenter clinical trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:172–80.
- [35] Diaz-Sanchez D, Rumold R, Gong H. Challenge with environmental tobacco smoke exacerbates allergic airway disease in human beings. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:441–6.
- [36] Kotoulas S-C, Katsaounou P, Riha R, et al. Electronic cigarettes and asthma: what do we know so far? *J Pers Med* 2021;11:723.
- [37] Paciência I, Cavaleiro Rufo J, Moreira A. Environmental inequality: Air pollution and asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2022;33.
- [38] Alnajem A, Redha A, Alroumi D, et al. Use of electronic cigarettes and secondhand exposure to their aerosols are associated with asthma symptoms among adolescents: a cross-sectional study. *Respir Res* 2020;21:300.
- [39] Hatoun J, Davis-Plourde K, Penti B, et al. Tobacco control laws and pediatric asthma. *Pediatrics* 2018;141:S130–6.
- [40] Dick S, Doust E, Cowie H, et al. Associations between environmental exposures and asthma control and exacerbations in young children: a systematic review. *BMJ Open* 2014;4:e003827.
- [41] Sala KA, Carroll CL, Tang Y-S, et al. Factors associated with the development of severe asthma exacerbations in children. *J Asthma* 2011;48:558–64.
- [42] Değer L, Plante C, Goudreau S, et al. Home environmental factors associated with poor asthma control in Montreal children: a population-based study. *J Asthma* 2010;47:513–20.
- [43] Di Cicco M, Del Tufo E, Fasola S, et al. The Effect of Outdoor Aeroallergens on Asthma Hospitalizations in Children in North-Western Tuscany, Italy. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:3586.
- [44] Shrestha SK, Lambert KA, Erbas B. Ambient pollen concentrations and asthma hospitalization in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma* 2021;58:1155–68.
- [45] Castanhinha S, Sherburn R, Walker S, et al. Pediatric severe asthma with fungal sensitization is mediated by steroid-resistant IL-33. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:312–22.
- [46] Breyse PN, Diette GB, Matsui EC, et al. Indoor air pollution and asthma in children. *Proc Am Thorac Soc* 2010;7:102–6.
- [47] Akar-Ghibril N, Phipatanakul W. The indoor environment and childhood asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020;20:43.
- [48] Strickland MJ, Darrow LA, Klein M, et al. Short-term associations between ambient air pollutants and pediatric asthma emergency department visits. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:307–16.
- [49] Silverman RA, Ito K. Age-related association of fine particles and ozone with severe acute asthma in New York City. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:367–73.
- [50] D'Amato G, Vitale C, D'Amato M, et al. Thunderstorm-related asthma: what happens and why. *Clin Exp Allergy* 2016;46:390–6.
- [51] Grundstein A, Shepherd M, Miller P, et al. The role of mesoscale-convective processes in explaining the 21 November 2016 epidemic thunderstorm asthma event in Melbourne, Australia. *J Appl Meteorol Clim* 2017;56:1337–43.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS DE LA SP2A (SOCIÉTÉ PÉDIATRIQUE DE PNEUMOLOGIE ET D'ALLERGOLOGIE) POUR LA PRISE EN CHARGE DE L'ASTHME DE L'ENFANT DE 6 À 12 ANS

Prise en charge thérapeutique et adaptation du traitement de fond



Therapeutic management and adjustment of long-term treatment

D. Drummond^{a,1}, J. Mazenq^{b,1}, G. Lezmi^a,
P. Cros^c, L. Coutier^{d,e}, B. Desse^f,
A. Divaret-Chauveau^g, J.-C. Dubus^b, P.-O. Girodet^h,
S. Kiefer^g, C. Llerenaⁱ, G. Pouessel^{j,k,n}, F. Troussier^l,
A. Werner^m, C. Schweitzer^g, S. Lejeune^{n,1,*},
L. Giovannini-Chami^{o,1}

^a Service de pneumologie et d'allergologie pédiatrique, hôpital Necker, AP–HP, université Paris Cité, Paris, France

^b Service de pneumologie pédiatrique, hôpital la Timone, AP–HM, université Aix-Marseille, Marseille, France

^c Service de pédiatrie, CHU Morvan, Brest, France

^d Unité Inserm U1028, CNRS, UMR 5292, université de Lyon 1, Lyon, France

^e Service de pneumologie pédiatrique, hospices civils de Lyon, hôpital Femme-Mère–Enfant, Bron, France

^f Service de pédiatrie-néonatalogie, CH de Grasse, Grasse, France

^g Service de médecine infantile et explorations fonctionnelles pédiatriques, DeVAH EA 3450, hôpital d'enfants, faculté de médecine de Nancy, CHRU de Nancy, université de Lorraine, Vandœuvre-Lès-Nancy, France

^h CIC1401, service de pharmacologie médicale, CHU de Bordeaux, université de Bordeaux, Bordeaux, France

ⁱ UTEP 38, hôpital Couple-Enfant, CHU de Grenoble Alpes, Grenoble, France

^j ULR 2694 : METRICS, université de Lille, Lille, France

^k Service de pédiatrie, CH de Roubaix, Roubaix, France

^l Service de pédiatrie, CHU d'Angers, Angers, France

^m Pôle pédiatrique, Association française de pédiatrie ambulatoire (AFPA) Ancenis Saint-Géon, Villeneuve-lès-Avignon, France

ⁿ Univ. Lille, Service de pneumologie et d'allergologie pédiatrique, hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille, F-59000 Lille, France.

^o Service de pneumologie et d'allergologie pédiatrique, hôpitaux pédiatriques de Nice CHU-Lenval, université Côte d'Azur, Nice, France

Disponible sur Internet le 23 août 2024

* Auteur correspondant. Service de pneumologie et d'allergologie pédiatrique, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHU de Lille, université de Lille, 59037 Lille cedex, France.

Adresse e-mail : stephanie.lejeune@chu-lille.fr (S. Lejeune).

¹ Ces auteurs ont contribué de manière égale au travail.

Modalités de prise en charge et suivi

Les objectifs de la prise en charge sont de porter le diagnostic d'asthme, d'éliminer les diagnostics différentiels, d'évaluer l'environnement et d'établir la sévérité de l'asthme. Les objectifs du suivi sont d'obtenir et de maintenir le contrôle de l'asthme, de déterminer la posologie minimale efficace de traitement, d'identifier et de prendre en charge les comorbidités allergiques et non allergiques, et de surveiller et limiter la dégradation de la fonction respiratoire, de prévenir les crises d'asthme et de prévenir et surveiller les effets indésirables du traitement.

Parcours de soins

Le parcours de soins de l'enfant asthmatique peut impliquer différents professionnels (pédiatres, médecins généralistes, pneumologues, allergologues, ORL, centre expert) selon la sévérité de la présentation et le phénotype de l'asthme. La multiplicité des intervenants et des messages complexifie le parcours et induit un risque de rupture de prise en charge. Une coordination optimale entre les différents acteurs impliqués est donc indispensable. Les éléments du diagnostic et du suivi sont résumés dans le [Tableau 1](#).

Le parcours de soins comporte au minimum la réalisation d'une radiographie de thorax de face, en inspiration ($\pm$ expiration), d'une exploration allergologique respiratoire, une évaluation de l'environnement, des comorbidités allergiques et non allergiques et la réalisation d'une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR).

Le médecin généraliste ou le pédiatre peuvent effectuer le suivi d'enfants asthmatiques. La formation régulière des médecins sur le traitement, le suivi et l'orientation est cependant indispensable. Les enfants ayant un asthme

intermittent ou persistant léger (correspondant aux paliers 1–2 de la [Fig. 1](#)) ne nécessitent pas systématiquement une évaluation par un pneumo-pédiatre. Une évaluation par un pneumo-pédiatre est nécessaire chez les enfants toujours symptomatiques malgré un traitement de fond bien conduit, chez les enfants présentant des facteurs de risque de crise d'asthme grave et au décours d'une hospitalisation pour crise d'asthme. En cas d'asthme difficile à traiter ou d'asthme sévère (correspondant au palier 5 de ces recommandations), l'enfant doit être référé à un centre de pneumologie pédiatrique spécialisé, dit « centre-expert » [\[1\]](#).

Le médecin traitant de l'enfant doit être tenu informé du degré de sévérité de la maladie, de son contrôle et des modifications éventuelles de traitement, par la transmission d'un compte-rendu après chaque consultation.

Il a récemment été montré au Royaume-Uni l'intérêt d'intégrer des infirmiers de pratique avancée dans le suivi des enfants asthmatiques au sein d'une équipe spécialisée de pneumologie pédiatrique [\[2\]](#). Les infirmiers de pratique avancée sont peu nombreux en France.

Suivi clinique

Il est recommandé d'évaluer systématiquement, à chaque consultation, l'utilisation des traitements prescrits, les symptômes de l'asthme (crise, contrôle) ainsi que le retentissement sur la vie quotidienne et les activités [\[3,4\]](#). L'observance du traitement et la technique d'inhalation sont évaluées en demandant aux enfants et aux parents de montrer comment ils utilisent les dispositifs prescrits. Les effets indésirables des traitements sont recherchés. Une attention particulière est portée à la croissance staturo-pondérale chez les enfants traités par corticoïdes inhalés.

Tableau 1 Éléments du diagnostic et du suivi chez un enfant asthmatique.

	Au diagnostic	Lors du suivi
Évaluation du contrôle de l'asthme (interrogatoire $\pm$ questionnaires standardisés)	Oui	À chaque consultation
Évaluation de l'observance et de la technique d'inhalation	Oui	À chaque consultation
Recherche d'arguments pour un diagnostic différentiel	Oui	À chaque consultation si asthme non contrôlé
Recherche de facteurs aggravants (comorbidités et environnement)	Oui	À chaque consultation
Recherche d'effets secondaires des traitements (locaux et taille pour corticostéroïdes inhalés, nombre de cures de corticoïdes systémiques, neuropsychiatriques pour antileucotriènes, biothérapies)		À chaque consultation si traitement de fond
Exploration fonctionnelles respiratoires	Oui	Au moins annuelle si traitement de fond
Exploration allergologique respiratoire	Oui	À répéter en cas d'apparition de nouvelles manifestations allergiques
Radiographie thoracique de face, en inspiration $\pm$ expiration	Oui	Non

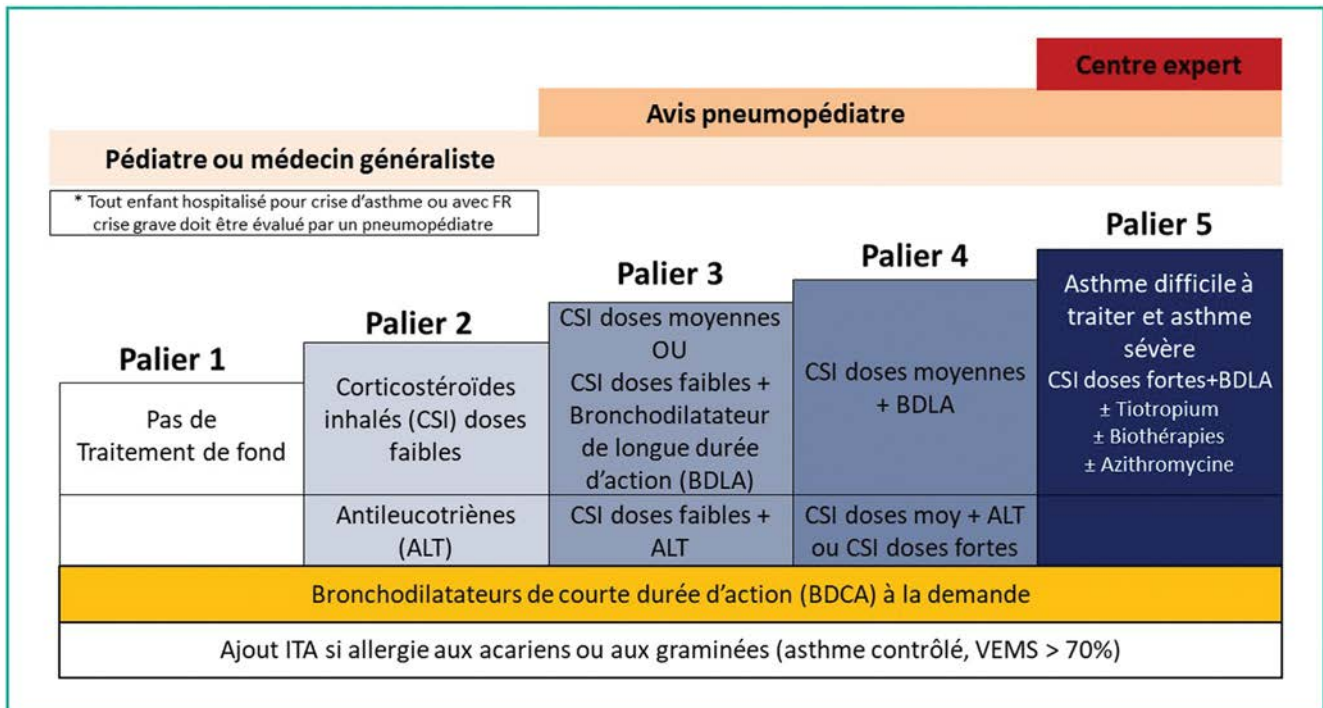


Figure 1. Stratégie thérapeutique du traitement de fond et du suivi de l'asthme de l'enfant de 6 à 12 ans.

L'interrogatoire revient sur les caractéristiques des symptômes présentés et l'efficacité des traitements de secours afin de les attribuer ou non à de l'asthme. Le contrôle de l'asthme au cours du dernier mois s'évalue sur les symptômes diurnes, nocturnes, à l'effort et la consommation de bronchodilatateurs de secours. Des questionnaires standardisés tels que le Childhood ACT (C-ACT) ou l'ACQ peuvent être utilisés pour évaluer le contrôle de l'asthme [4–7]. L'interrogatoire recherche un retentissement sur la qualité de vie en évaluant le sommeil et les activités scolaires et sportives. Avant de modifier le traitement d'un enfant dont l'asthme reste symptomatique, il est indispensable de vérifier l'absence d'argument pour un diagnostic différentiel, d'identifier et de prendre en charge les comorbidités allergiques et non allergiques et les facteurs environnementaux aggravants (tabagisme, salubrité du logement, expositions aux polluants, aux allergènes). Un plan d'action personnalisé détaillant la prise en charge des symptômes d'asthme est systématiquement remis et expliqué et la compréhension de ce plan d'action est évaluée régulièrement.

Suivi fonctionnel

Les EFR sont utiles pour le diagnostic, le suivi et l'adaptation du traitement de fond. Les experts du Global Initiative for Asthma (GINA) proposent une mesure de la fonction respiratoire à l'initiation du traitement de fond et 3 à 6 mois plus tard [1]. Le Groupe de Recherche sur les Avancées en Pneumo-Pédiatrie (GRAPP) recommande la réalisation d'EFR dans le suivi d'un asthme intermittent au début de la période d'aggravation saisonnière, en cas de nécessité d'un traitement de fond d'au moins 3 mois, dans un délai de 2 à 4 mois après une modification thérapeutique [6]. Les recommandations Américaines et Européennes préconisent la réalisation

d'une spirométrie au moins une fois par an et de façon plus rapprochée en cas d'altération de la fonction respiratoire ou lorsque l'asthme est toujours symptomatique [1,7].

Les autres examens : mesure de la fraction expirée du monoxyde d'azote (FeNO), analyse cytologique des crachats induits, analyse des condensats de l'air expiré restent encore réservés au domaine de la recherche ou d'une pratique de centre de recours [1,7–9].

Fréquence du suivi

Il n'existe à ce jour aucun consensus sur la fréquence optimale de suivi des enfants asthmatiques. Celle-ci devra être déterminée pour chaque patient selon la sévérité de son asthme.

En pratique, les patients sont vus en consultation 1 à 3 mois après l'initiation d'un traitement puis tous les 3 à 6 mois en cas d'asthme nécessitant un palier 5 (asthme sévère) ou un palier 4, tous les 6 mois en cas d'asthme nécessitant un palier 3 et tous les 12 mois en cas d'asthme nécessitant un palier 2 ou un palier 1 (intermittent) [1,6,7].

Traitement de fond

Quels systèmes d'inhalation utiliser ?

Entre 6 et 12 ans, 3 des 4 familles de systèmes d'inhalation sont utilisables : aérosol doseur pressurisé et dérivés (système auto-déclenché, chambre d'inhalation), poudre et nébuliseur. L'inhalation doit être effectuée via une délivrance buccale afin que le dépôt bronchique des traitements soit optimal. Les masques faciaux doivent être délaissés sauf cas particulier. L'inhalation à travers le masque facial induit

Recommandations

- La prise en charge d'un enfant asthmatique nécessite la réalisation d'au moins une radiographie de thorax de face, en inspiration ($\pm$ expiration) dans sa vie (grade B), d'une exploration allergologique respiratoire (grade A), et d'EFR au moins annuelles en cas d'asthme persistant (grade B).
- Il est recommandé dans l'asthme intermittent (palier 1) qu'une EFR soit réalisée au diagnostic. La fréquence de réalisation des EFR est ensuite adaptée à l'évolution des symptômes de l'enfant (grade D : avis d'expert).
- Il est recommandé d'adresser à un pneumo-pédiatre les enfants restants symptomatiques sous traitement de fond (grade D : avis d'expert).
- Il est recommandé d'adresser à un pneumo-pédiatre les enfants ayant présenté une crise d'asthme grave hospitalisée (grade D : avis d'expert).
- Il est recommandé d'adresser en centre-expert les enfants ayant un asthme sévère ou difficile (correspondant au palier 5) (grade D : avis d'expert).

en effet une déposition buccale, pharyngée et nasale du traitement inhalé, réduisant d'autant le dépôt bronchique [1,10]. Une harmonisation des systèmes prescrits pour le traitement de fond et de secours est à privilégier pour limiter au maximum les erreurs de manipulation. Ces erreurs concernent 45 à 90 % des utilisateurs pédiatriques [11]. Elles contribuent à réduire le dépôt bronchique du traitement inhalé et sont ainsi directement associées au mauvais contrôle de l'asthme [12,13].

Le système recommandé en cas de prescription d'un aérosol doseur pressurisé est une chambre d'inhalation de faible volume équipée d'un embout buccal [14]. Chaque bouffée est délivrée séparément et vidée en 3 respirations calmes à volume courant [1]. Cependant les erreurs critiques restent fréquentes, se majorant avec l'âge de l'enfant [15]. Le choix de la chambre d'inhalation est guidé par le traitement de fond choisi car il est validé pour une administration via une chambre d'inhalation spécifique.

L'utilisation d'aérosols doseurs pressurisés nécessite une coordination mains–bouche et une pause respiratoire en fin d'inspiration lente et ample. Cette coordination main–bouche–respiration est rarement maîtrisée chez les enfants et adolescents. L'utilisation d'aérosols doseurs pressurisés seuls, sans chambre d'inhalation, est donc déconseillée chez l'enfant.

L'aérosol doseur auto-déclenché est d'utilisation plus simple car son utilisation s'affranchit de la coordination mains–bouche, mais n'empêche pas d'autres erreurs à type d'arrêt de l'inspiration après délivrance de la dose ou de pause respiratoire trop courte [16]. Son choix limite également les principes actifs utilisables.

Les systèmes poudre permettent de s'affranchir de la coordination mains–bouche mais les erreurs de manipulation restent nombreuses avec la plupart d'entre eux [17] : armement délicat, expiration dans le système, inspiration rapide et profonde non faite, pause respiratoire insuffisante.

Les nébuliseurs, essentiellement de type pneumatique, sont le plus souvent réservés à la gestion des asthmes les

plus sévères en centre-expert. En pratique, ils sont rarement nécessaires.

Au total, le choix du système de délivrance des traitements inhalés chez l'enfant de 6–12 ans dépend de sa capacité à inhaler correctement le traitement via le dispositif choisi, des principes actifs utilisables dans le dispositif et des préférences de l'enfant. La prescription d'un aérosol doseur pressurisé avec chambre d'inhalation et embout buccal est à privilégier. La démonstration répétée de l'utilisation correcte du dispositif au fil des consultations est indispensable [1,18]. Le lien vers le guide ZEPHIR est utile : <https://guidezephir.fr/>.

Recommandations

- Il est préférable d'harmoniser les systèmes d'inhalation prescrits pour le traitement de fond et celui de la crise afin de limiter au maximum les erreurs de manipulation (grade D : avis d'expert).
- Le dispositif d'inhalation de choix chez l'enfant asthmatique d'âge scolaire est l'aérosol doseur pressurisé avec chambre d'inhalation et embout buccal, les autres dispositifs sont une alternative sous réserve de la démonstration d'une bonne technique utilisation (grade B).
- Il n'est pas recommandé d'utiliser un traitement de fond nébulisé sans validation préalable par un pneumo-pédiatre en lien avec un centre expert (grade D : avis d'expert).

Traitements pharmacologiques

Principes généraux

Le traitement de fond doit être pris quotidiennement pendant plusieurs mois à années, sans discontinuité notamment estivale. La stratégie thérapeutique est celle de l'instauration d'un traitement par paliers (Fig. 1).

Molécules disponibles

Corticostéroïdes inhalés

Les corticostéroïdes inhalés (CSI) représentent la première ligne de traitement de fond de l'asthme. Ils réduisent la mortalité liée à l'asthme, le nombre d'hospitalisations, la fréquence et la sévérité des crises d'asthme. Ils améliorent le contrôle des symptômes et la qualité de vie, et préservent la fonction respiratoire [19–23]. Une dose légère à modérée est suffisante chez la plupart des enfants pour contrôler les symptômes et réduire le risque de crise d'asthme [24–26]. Chez des enfants n'ayant jamais reçu de traitement de fond au préalable, une administration matin et soir est préférable à une administration une fois par jour lorsque la fluticasone est utilisée, car elle permet un meilleur contrôle des symptômes [27]. À l'inverse, chez des enfants ayant un asthme contrôlé sous des doses légères ou modérées de corticoïdes inhalés, une administration une fois par jour (avec la même dose totale journalière qu'en deux fois) est possible sauf lorsqu'il s'agit de bécloéthasone [27,28]. Les effets secondaires des CSI à des doses légères à modérées sont insignifiants cliniquement. L'impact sur la croissance staturale est limité à 1 % de la taille finale obtenue à l'âge adulte

Tableau 2 Tableau d'équivalence de doses en fonction de la molécule de corticostéroïde inhalé.

Corticostéroïde inhalé	Doses journalières ($\mu\text{g}/\text{j}$)		
	Faibles	Moyennes	Fortes
Dipropionate de béclométazone (AD, particules standard, ou IP)	100–200	> 200–400	> 400 – max 800
Dipropionate de béclométazone (AD, particules extrafines)	50–100	> 100–200	> 200 – max 400
Budesonide (IP)	100–200	> 200–400	> 400 – max 800
Propionate de fluticasone (AD ou IP)	50–100	> 100–250	> 250 – max 500

AD : aérosol doseur ; IP : inhalateur de poudre ; au sein des faibles doses, les très faibles doses (50 μg de fluticasone ou béclométazone particules extrafines, 100 μg de budesonide ou de béclométazone particules standard) ne sont utilisées qu'en cas de décroissance du traitement de fond avant arrêt, mais pas lors de l'instauration d'un traitement de fond.

Tableau 3 Formes combinées CSI-BDLA disponibles en France chez l'enfant d'âge scolaire.

Corticoïde inhalé	Doses journalières de CSI ($\mu\text{g}/\text{j}$)		
	Faibles	Moyennes	Fortes
Budesonide + formotérol (IP)	100–200	> 200–400	> 400 – max 800
Propionate de fluticasone (AD ou IP) + salmétérol	50–100	> 100–250	> 250 – max 500

AD : aérosol doseur ; IP : inhalateur de poudre.

[29]. En revanche, en cas de mésusage ou d'utilisation de fortes doses, ils peuvent être associés à une insuffisance surrénalienne et/ou une réduction significative de la croissance staturale [30–32].

Les différentes spécialités de CSI disponibles en France et leur équivalence de doses sont décrites dans le [Tableau 2](#).

Traitements additionnels

Bronchodilatateurs de longue durée d'action

Les bronchodilatateurs de longue durée d'action (BDLA) comprennent deux molécules chez l'enfant d'âge scolaire : le salmétérol et le formotérol ([Tableau 3](#)). Leur utilisation seule n'est pas recommandée du fait d'un possible surrisque de crises d'asthme graves nécessitant une hospitalisation, qui n'est pas retrouvé lorsqu'ils sont associés aux CSI [33,34]. Les BDLA doivent donc toujours être utilisés sous formes combinées CSI-BDLA. Aucune étude n'a comparé directement l'utilisation de fluticasone-salmétérol versus budesonide-formotérol chez l'enfant [35].

Anticholinergiques de longue durée d'action

Le seul anticholinergique de longue durée d'action (LAMA) commercialisé dans l'asthme de l'enfant correspond au tiotropium, administré une fois par jour en 2 bouffées successives soit 5 μg par jour. Comme les BDLA, l'effet du tiotropium est principalement une amélioration à court terme du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), avec un bon profil de tolérance [36–38].

Antileucotriènes

Le montelukast est le seul antileucotriène disponible en France. Son intérêt réside dans sa prise orale une fois par jour, à la dose de 5 mg chez l'enfant à partir de 6 ans. La prise du montelukast doit respecter un délai d'au moins une heure avant ou deux heures après la prise alimentaire afin d'optimiser son absorption et de garantir des

taux plasmatiques stables. La principale limite de ce traitement est la fréquence de ses effets secondaires d'ordre neuropsychiatriques. Des symptômes à type de cauchemars, irritabilité et agressivité voire de dépression, souvent visibles dès les 15 premiers jours après l'introduction du traitement peuvent concerner jusqu'à 20 % des enfants et nécessiter l'arrêt du traitement [39,40]. Ces données ont conduit en 2020 l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) à rappeler les risques de survenue d'effets indésirables neuropsychiatriques chez les patients prenant ce médicament, à indiquer aux prescripteurs d'en informer systématiquement les parents et de peser la balance bénéfice/risque en cas de survenue de ces derniers si un maintien est envisagé.

Paliers de traitements

Palier 1

L'utilisation de bronchodilatateurs de courte durée d'action (BDCA) à la demande est le traitement indiqué chez l'enfant ayant un asthme intermittent. La plus-value d'une association CSI + BDCA ou CSI + BDLA à la demande plutôt que BDCA seuls dans cette population est incertaine en l'absence d'études réalisées spécifiquement dans cette population. Spécifiquement, l'association budesonide/formotérol à la demande et sans traitement de fond associé n'a pas fait l'objet d'étude chez l'enfant et n'est donc pas recommandée.

Palier 2

CSI doses faibles en continu

Les enfants ne rentrant pas dans les critères d'asthme intermittent tels que définis ci-dessus nécessitent un traitement de fond par CSI au long cours. L'introduction précoce des CSI, dès l'apparition de symptômes diurnes plus d'une fois par mois (et non pas au seuil de deux fois par semaine

Recommandations palier 1

- L'utilisation de bronchodilatateurs de courte durée d'action (BDCA) à la demande est le traitement indiqué chez l'enfant ayant un asthme intermittent (grade experts).
- L'asthme intermittent est défini par l'association de l'ensemble des critères suivants (avis d'expert) :
 - des symptômes diurnes, et/ou à l'effort et/ou une utilisation de BDCA limités au maximum à une fois par mois sur les trois derniers mois,
 - et aucun réveil nocturne sur les trois derniers mois,
 - et aucune crise d'asthme grave nécessitant une corticothérapie orale dans les 12 derniers mois,
 - et aucune limitation des activités,
 - et aucun antécédent à risque (passage en soins critiques avec support ventilatoire [oxygénothérapie haut débit avec nébulisation continue, ventilation non invasive ou ventilation mécanique]) pour asthme ; anaphylaxie d'origine alimentaire (correspondant aux patients porteurs d'un stylo d'adrénaline),
 - et des explorations fonctionnelles respiratoires normales.

comme communément proposé) permet non seulement un meilleur contrôle des symptômes et une meilleure prévention des crises d'asthme, mais également une préservation de la fonction pulmonaire à long terme [19,41,42].

CSI doses faibles intermittents

Par rapport à une administration en continu, l'administration de CSI de façon intermittente, à la demande, est associée à une moindre efficacité sur la prévention des symptômes, des crises d'asthme, et de la préservation de la fonction pulmonaire, et un moindre impact sur la croissance staturale [43,44]. Seule une étude conduite en ouvert chez des enfants afro-américains urbains n'a pas retrouvé de différence significative sur ces paramètres [45]. Au total, en cas d'introduction d'un traitement de fond ou de non-contrôle de l'asthme au palier 1, les données actuelles plaident pour une administration continue des CSI plutôt qu'une administration intermittente.

Montelukast

Le montelukast (antileucotriène) administré de façon continue représente une alternative moins efficace que les CSI aux doses faibles proposées ci-dessus, que ce soit sur la prévention des symptômes, des crises d'asthme, ou la préservation de la fonction pulmonaire [46–48]. Les effets secondaires neuropsychiatriques décrits dans la section « molécules » représentent un autre frein à leur utilisation. Dans ce cadre, les CSI doivent toujours être préférés au montelukast du fait de leur meilleure efficacité et meilleur profil de tolérance.

Palier 3

Les options à ce stade sont les suivantes : augmenter les doses de CSI à des doses moyennes, maintenir des doses faibles et ajouter un BDLA ou du montelukast. L'association CSI doses faibles + formotérol comme traitement de fond et

Recommandations Palier 2

- Les corticostéroïdes inhalés (CSI) à doses faibles administrés de façon continue sont indiqués chez tous les enfants ne répondant pas aux critères d'asthme intermittent (grade A).
- Le montelukast est moins efficace que les CSI et responsable d'effets secondaires de type neuropsychiatriques chez 20 % des enfants. Il doit être réservé :
 - aux enfants n'ayant pas présenté de crise d'asthme ayant nécessité une corticothérapie par voie orale sur les 12 derniers mois et dont l'incapacité à adhérer à une corticothérapie par voie inhalée est démontrée,
 - au traitement préventif de l'asthme induit par l'effort isolé (grade B).

à la demande (schéma « MART » : *maintenance and reliever therapy*) qui représente une option proposée par le GINA dès l'âge de 6 ans, n'a pas été retenue dans ces recommandations pour les 6–11 ans faute d'étude bien conduite dans cette population.

CSI à doses moyennes versus CSI doses faibles + BDLA

La comparaison CSI doses moyennes versus CSI doses faibles + BDLA a été étudiée à deux reprises. Une première étude a comparé la fluticasone 100 µg × 2/j (CSI doses moyennes) à la fluticasone 100 µg × 1/j associée au salmétérol × 2/j (CSI doses faibles + BDLA) [49]. Sur les 12 mois de l'étude, l'utilisation de CSI doses moyennes était associée à un meilleur VEMS ($p < 0,01$, mais non pertinent cliniquement +2,7 %), une plus grande réduction de la FeNO ($p < 0,01$), et une durée sans crise d'asthme grave (nécessitant une corticothérapie orale) plus longue (mais non statistiquement significative $p = 0,1$) que lorsque l'association CSI doses faibles + BDLA était utilisée. Il n'y avait pas de différence sur les symptômes ou la croissance staturale entre les deux modalités de traitement. La limite de cette étude est que dans le bras CSI doses faibles + BDLA, la fluticasone n'était prescrite qu'une fois par jour alors que l'habitude est plutôt de prescrire fluticasone + salmétérol matin et soir.

Une seconde étude a comparé le budésonide à 320 µg × 1/j (CSI doses moyennes) à l'association budésonide/formotérol à 80 µg × 1/j de budésonide, soit une dose très faible (CSI doses très faibles + BDLA) [50]. Sur les 12 mois de l'étude, l'utilisation de CSI doses moyennes était associée à une proportion de jours sans symptôme moindre et une tendance à moins de crises graves par rapport à l'utilisation de CSI doses très faibles + BDLA (56 % versus 68 %, $p = 0,04$, de jours sans symptômes, et 20 % versus 31 %, $p = 0,1$, d'enfants avec crise grave). Il n'y avait pas de différence sur le VEMS entre les deux modalités de traitement. Cette étude présentait plusieurs limites méthodologiques décrites au paragraphe suivant.

Au total, les deux modalités CSI doses moyennes et CSI doses faibles + BDLA représentent deux options possibles au stade 3.

CSI à doses moyennes versus CSI doses faibles + montelukast

La comparaison CSI doses moyennes versus CSI doses faibles + montelukast a fait l'objet d'une étude chez 63 enfants randomisés entre deux interventions : budésonide 200 µg × 2/j et budésonide 100 µg × 2/j + montelukast 5 mg/j [51]. Il n'y avait pas de différence sur les symptômes ou le VEMS. Il y avait en revanche plus de crises d'asthme dans le groupe CSI doses faibles + montelukast (11 dites « légères » et 2 dites « modérées » dans ce groupe, 3 dites « légères » dans le groupe CSI doses moyennes ; les crises d'asthme n'étaient pas définies par les auteurs).

CSI doses moyennes en schéma fixe versus CSI-formoterol doses faibles en fond et demande

Une dernière option étudiée a été l'utilisation du budésonide-formotérol en fond et demande, dans la mesure où il s'agit d'une option recommandée par le GINA y compris chez les 6–11 ans. Dans l'étude évoquée ci-dessus qui a comparé le budésonide à 320 µg × 1/j (CSI doses moyennes) à l'association budésonide/formotérol à 80 µg × 1/jour de budésonide (CSI doses très faibles + BDLA), un troisième bras correspondait à des enfants prenant l'association budésonide doses très faibles (80 µg × 1/j) et formotérol en fond et demande, c'est-à-dire une fois par jour, et plus en cas de besoin en remplacement de la terbutaline [50]. Cette stratégie, en comparaison au budésonide à doses moyennes (320 µg/j), permettait une réduction de plus de 70 % du risque de crise d'asthme. Il n'y avait pas de différence sur les symptômes ou l'évolution du VEMS.

Il faut relever que la qualité méthodologique de cette étude est discutable : les enfants inclus avaient une dose moyenne de budésonide de 320 µg/j soit une dose moyenne correspondant à un palier 3. Or, leur asthme était non contrôlé lors de l'inclusion, avec ≥ 8 utilisations de BDCA sur les 10 jours précédant l'inclusion. La logique aurait voulu qu'ils reçoivent un traitement de palier 4 plutôt que de rester sur un palier 3 tel que prévu par l'étude. Ainsi, au cours de l'étude, la proportion de jours avec asthme contrôlé sur les symptômes n'était que de 50 à 60 %, indiquant que ces enfants ne recevaient probablement pas le traitement adapté à la sévérité de leur asthme, quel que soit leur groupe. Du fait de ces faiblesses méthodologiques, il a été jugé qu'il n'était pas possible de s'appuyer sur cette étude pour soutenir l'utilisation de budésonide-formotérol en fond et demande chez l'enfant. Ainsi, l'association CSI doses faibles + formotérol fond et demande (schéma MART : « Maintenance and Reliever Therapy ») n'a pas été retenue dans ces recommandations pour les 6–11 ans faute d'étude bien conduite dans cette population.

Palier 4

Chez les enfants déjà sous CSI doses moyennes, plusieurs options sont là encore possibles : augmenter pour des doses fortes de CSI, ou maintenir des doses moyennes et ajouter un BDLA ou du montelukast. L'option CSI doses moyennes et tiotropium n'a pas été retenue.

CSI doses fortes versus CSI doses moyennes + BDLA

La revue systématique avec méta-analyse publiée en 2010 sur ce thème a identifié six études chez l'enfant et conclut à un possible risque d'augmentation des crises d'asthme et des hospitalisations chez l'enfant sous CSI doses

Recommandations palier 3

- En cas de mauvais contrôle sous CSI à doses faibles, il est recommandé d'augmenter le traitement de fond au palier 3 en recourant soit aux CSI à des doses moyennes, soit à l'association de CSI à doses faibles + BDLA (grade A). Le traitement de secours associé est un BDCA dans les deux cas.
- L'utilisation de CSI à doses faibles + BDLA (budésonide-formotérol) en fond et demande n'est pas recommandée du fait de l'absence d'étude bien conduite chez l'enfant de 6 à 11 ans (avis d'experts).
- L'association CSI à doses faibles + montelukast est une alternative dans les cas exceptionnels de mauvaise tolérance des CSI à doses moyennes ou des BDLA (grade B).

moyennes et BDLA [52]. Depuis, trois études ont apporté de nouvelles données : deux études ont comparé la fluticasone à 200 µg × 2/j à la fluticasone 100 µg × 2/j associée au salmétérol [53,54]. Ces deux études n'ont pas retrouvé de différence significative quant au pourcentage de jours sans symptôme d'asthme, au VEMS, au nombre de crises. La troisième étude, dite étude BADGER, est abordée dans le paragraphe suivant [55].

CSI doses fortes versus CSI doses moyennes + BDLA versus CSI doses moyennes + montelukast

L'étude BADGER a comparé ces trois options lors d'un essai en cross-over au cours duquel chaque enfant recevait successivement, selon un ordre défini lors de la randomisation, les traitements suivants tous les 4 mois : fluticasone 250 µg × 2/j, fluticasone 100 µg × 2/j + salmétérol, fluticasone 100 µg × 2/j + montelukast [55]. Sur le critère de jugement principal, un critère composite associant le pourcentage de jours sans symptômes, la prise de corticothérapie orale et le VEMS, la séquence CSI doses moyennes + BDLA était plus efficace que les deux autres (CSI doses fortes et CSI doses moyennes + montelukast).

CSI doses moyennes + tiotropium

L'ajout d'un anticholinergique de longue durée d'action (LAMA) (tiotropium) à des CSI à doses moyennes a fait l'objet d'une étude chez l'enfant (étude CanoTinA) [36]. Parmi les 403 patients inclus dans les 3 bras (tiotropium 5 µg/j, tiotropium 2,5 µg/j et placebo), 20 à 30 % étaient également traités par montelukast, tandis qu'il était demandé que le BDLA ne soit pas/plus utilisé pendant l'étude. À l'issue des 12 mois de l'étude, le gain en VEMS était plus important de 100 et 70 mL dans les groupes tiotropium 5 et 2,5 µg/j par rapport au groupe placebo. Les symptômes évalués sur le score ACQ-IA (Interviewer-administered Asthma Control Questionnaire) et le nombre de patients sujets à des crises d'asthme graves (faibles, entre 5 et 7 par groupe) étaient similaires entre les trois groupes.

Palier 5

Lorsqu'un enfant nécessite de fortes doses de CSI, seuls ou en association à d'autres thérapeutiques, sa prise en charge relève d'un centre expert pour un phénotypage exhaustif et l'introduction de biothérapies le cas échéant. Cette prise

Recommandation Palier 4

- Au palier 4, il est recommandé de recourir à l'association CSI à doses moyennes et BDLA, afin de réduire le risque d'effets secondaires liés aux fortes doses de CSI (grade A).
- Les alternatives sont le recours aux CSI à doses fortes (grade A) ou le recours au montelukast dans les cas exceptionnels de mauvaise tolérance des BDLA (avis d'expert).
- Du fait de l'absence d'étude ayant comparé le tiotropium aux BDLA en traitement additionnel des CSI à doses moyennes, le tiotropium n'est pas recommandé au palier 4 (avis d'expert).

en charge est détaillée dans le chapitre asthme difficile à traiter et asthme sévère.

Modalité d'utilisation des paliers**Stratégie à l'initiation d'un traitement**

À l'exception des critères d'instauration du traitement de fond, détaillés au palier 2 et reposant en partie sur des études bien conduites, le choix du traitement de fond en fonction de la sévérité initiale d'un enfant n'a pas fait l'objet d'essais cliniques.

Recommandations

- Chez les enfants sans traitement de fond, l'instauration d'un traitement de fond dépend de la sévérité initiale de la présentation et des antécédents de l'enfant, selon le [Tableau 4](#) (avis d'experts).

Stratégie en cas de non-contrôle

En cas d'asthme non contrôlé, il convient de suivre la séquence suivante : vérifier l'observance, la technique d'inhalation, l'absence de diagnostic différentiel, prendre en charge les facteurs environnementaux et les comorbidités aggravantes (voir chapitre Définition, diagnostic positif et différentiel). Ce n'est qu'à l'issue de toutes ces étapes et en l'absence de facteur modifiable qu'une augmentation du traitement de fond est envisagée, en passant au palier supérieur selon le schéma fourni.

Stratégie en cas de contrôle

En cas d'asthme contrôlé, il faut envisager une décroissance thérapeutique si les conditions suivantes sont réunies : absence de symptôme d'asthme depuis au moins 3 mois, absence de crises d'asthme graves sur les 6 derniers mois, et EFR normales. Dans ces conditions, la décroissance thérapeutique est « réussie », c'est-à-dire ne s'accompagne ni d'une recrudescence des symptômes, ni de crises d'asthme, ni d'une aggravation de la fonction pulmonaire, chez plus de 70 % des enfants [56]. Il faut éviter de réaliser cette décroissance en période automnale, période de forte exposition virale, et en période pollinique s'il existe une allergie au pollen avérée, car le risque d'échec est alors majoré [56].

Seuls trois essais randomisés contrôlés chez l'enfant permettent de guider la stratégie de décroissance thérapeutique.

Du palier 2 au palier 1, l'arrêt des CSI doses faibles pour ne maintenir que des BDLA est associé à un risque de crise d'asthme majoré par rapport à l'utilisation de CSI doses faibles de façon intermittente lors des utilisations de BDCA [43]. Cependant, cette deuxième solution n'a pas été retenue du fait de la difficulté à la mettre en pratique (absence de forme combinée CSI-BDCA), et du risque de brouiller le message aux familles quant à la nécessité de prendre le traitement de fond quotidiennement. Une alternative est de réaliser une décroissance progressive en utilisant le traitement de fond quotidiennement, mais une seule fois par jour au lieu de deux.

En cas d'asthme contrôlé aux paliers 3 et 2, il est possible, plutôt que de descendre d'emblée d'un palier, de passer par une étape intermédiaire consistant à prescrire à l'enfant l'ensemble de sa dose de CSI quotidienne en une seule prise plutôt que deux [27,28].

Des paliers 5 à 4, et 4 à 3, l'arrêt des BDLA est associé à un risque accru de crises graves par rapport au maintien de la forme combinée avec diminution de la dose de CSI [57].

Le [Tableau 5](#) résume les études manquantes chez les enfants de 6 à 11 ans, et les futures aires de recherche.

Recommandations

- Avant de diminuer le traitement de fond, le praticien doit s'assurer de l'absence de symptômes d'asthme depuis au moins trois mois, qu'il n'y a pas eu de crise d'asthme grave dans les 6 derniers mois et que la fonction pulmonaire est normale (avis d'experts).
- La dose minimale de thérapeutique, particulièrement de CSI, doit toujours être recherchée (grade A).
- En cas d'asthme contrôlé sous CSI doses faibles (palier 2), ou CSI doses moyennes (palier 3), seuls ou en association, il est possible de passer à une seule prise par jour de traitement de fond – en maintenant la dose totale journalière – avant de descendre d'un palier (grade B).
- En cas d'asthme contrôlé sous une association CSI + BDLA, il est recommandé de diminuer la dose de CSI plutôt que de retirer le BDLA, jusqu'à atteindre une dose faible de CSI (grade A).

Vaccination antigrippale et antipneumococcique

Les gestes barrières (lavage des mains, utilisation de mouchoirs à usage unique, le fait de tousser ou d'éternuer dans son coude, le port du masque quand on est malade et la distanciation physique) restent la meilleure protection contre les virus respiratoires dont la grippe quelle que soit la sévérité de l'asthme.

Concernant la vaccination antigrippale, une revue de la *Cochrane* publiée en 2013 n'a identifié qu'un essai randomisé contrôlé ayant comparé l'efficacité de la vaccination versus placebo sur le risque de crises d'asthme [58]. Cette étude conduite aux Pays-Bas auprès de 696 enfants âgés de 6 à 18 ans lors d'une saison hivernale n'a pas montré de différence entre les deux groupes sur le risque de crise d'asthme [59]. À l'inverse, plusieurs études rétrospectives

Tableau 4 Initiation thérapeutique recommandée selon les situations, selon la sévérité initiale avant traitement.

	Intermittent	Persistant		
Symptômes diurnes ^a	≤ 1/mois	≥ 2/mois et < 2/sem	≥ 2/sem	≥ 2/sem ET ≥ 1/sem
Symptômes nocturnes ^a	0 mois	≥ 1/mois et < 1/sem	≥ 1/sem	
Crises graves ^{a,b}	0	1 à 2/an		≥ 3/an ou 1 séjour en soins critiques dans l'année
EFR anormales	0	±		
Limitation des activités	0	±		
Antécédent à risque ^c	0	±		
Palier du traitement à initier	1	2	3	4/5
Traitement initial	BDCA à la demande	CSI doses faibles	CSI doses faibles + BDLA ou CSI doses modérées	CSI doses modérées ou fortes + BDLA selon avis d'expert

BDCA : Bronchodilatateurs de courte durée d'action ; CSG : Corticostéroïdes par voie générale ; CSI : Corticostéroïdes inhalés ; EFR : explorations fonctionnelles respiratoires.

^a La présence d'1 seul critère par colonne suffit pour définir le palier à initier.

^b Avec hospitalisation ou corticostéroïdes par voie générale (CSG) d'une durée ≥ 3 jours, éventuellement après avoir évalué l'indication des CSG par l'interrogatoire a posteriori.

^c Hospitalisation en soins critiques pour asthme avec nécessité de support ventilatoire (oxygénothérapie haut débit avec nébulisations continues, ventilation non invasive ou intubation) au cours de la vie ; et/ou risque d'anaphylaxie d'origine alimentaire (correspondant aux patients porteurs d'un stylo d'adrénaline).

Tableau 5 Études manquantes chez l'enfant de 6 à 11 ans, et futures aires de recherche.

Palier 1

Comparaison entre BDCA seul, association de CSI + BDCA, et association CSI + BDLA en traitement d'urgence, chez des enfants ne recevant pas de traitement de fond

Effet sur les symptômes, le risque de crises, la fonction respiratoire à court et long terme, et les effets secondaires (taille)

Palier 3

Comparaison, au sein des associations CSI-BDLA, du salmétérol et du formotérol sur les symptômes, les crises et la fonction respiratoire à court terme

Paliers 3 et 4

Comparaison d'une association CSI-formotérol en fond et demande à une association fixe

CSI-formotérol + traitement d'urgence sur symptômes, le risque de crise, la fonction respiratoire à court terme, et les effets secondaires (taille)

Comparaison d'une association CSI-BDLA à une association CSI-LAMA sur les symptômes, le risque de crise, la fonction respiratoire à court terme (étude de non-infériorité possible)

Détermination des facteurs prédictifs de réponse à une stratégie par rapport à une autre parmi : augmentation des doses de CSI, ajout de BDLA, ajout d'antileucotriènes, ajout de LAMA

Formulations manquantes chez l'enfant de 6 à 11 ans pour faciliter l'émergence de nouvelles stratégies thérapeutiques

Association CSI + BDCA en aérosol doseur avec AMM chez l'enfant

Association CSI + formotérol en aérosol doseur avec AMM chez l'enfant

Associations CSI + LAMA, et CSI + BDLA + LAMA en aérosol doseurs avec AMM chez l'enfant

AMM : autorisation de mise sur le marché ; BDCA : bronchodilatateurs de courte durée d'action ; BDLA : bronchodilatateurs de longue durée d'action ; CSI : corticostéroïdes inhalés ; LAMA : anticholinergiques de longue durée d'action.

suggèrent une nette réduction du risque de crises d'asthme par la vaccination antigrippale, mais avec un risque de biais plus important [60]. À noter que depuis février 2023, la

Haute Autorité de santé recommande de proposer la vaccination antigrippale chez les enfants âgés de 2 à 17 ans révolus avec trois objectifs : réduire la morbidité de la

grippe chez l'enfant, réduire le poids de la grippe sur les services pédiatriques et réduire la transmission de la grippe aux personnes âgées et vulnérables [61]. Il est alors conseillé de recourir aux vaccins vivants d'administration intranasale afin d'éviter une injection aux enfants. Enfin, il a été montré que les vaccins antigrippaux, qu'ils soient inactivés ou vivants, n'ont pas pour effet indésirable le déclenchement de crise d'asthme [62].

La vaccination antipneumococcique doit également être discutée dans la mesure où les enfants atteints d'asthme ont plus de risque d'infections invasives à pneumocoque dont les pneumonies [63]. En France, la vaccination antipneumococcique par le vaccin conjugué 13 valences est obligatoire depuis 2018 chez les nourrissons, qui pourrait bientôt être remplacé par un vaccin conjugué 15 valences [64]. Bien qu'aucun essai contrôlé randomisé n'ait été conduit dans cette population spécifique, la vaccination par le vaccin polysaccharidique à 23 valences est recommandée chez les enfants atteints d'asthme recevant des doses fortes de CSI par la plupart des sociétés savantes [65–67]. En effet, certaines études suggèrent que les traitements par CSI pourraient favoriser les infections invasives à pneumocoque [63]. Chez les enfants atteints d'asthme sévère ayant reçu le schéma complet de vaccin conjugué dans la petite enfance, une injection de vaccination antipneumococcique par le vaccin polysaccharidique est recommandée (se référer au calendrier vaccinal en vigueur en cas de vaccination incomplète dans la petite enfance).

Recommandations

- Les gestes barrières restent la meilleure protection contre l'ensemble des virus respiratoires dont la grippe quelle que soit la sévérité de l'asthme (avis d'experts).
- Tous les enfants atteints d'asthme doivent être à jour de leurs vaccinations : ceci inclut la vaccination antigrippale recommandée avant chaque saison hivernale, et la vaccination antipneumococcique (avis d'experts).
- Chez les enfants atteints d'asthme sévère, une injection antipneumococcique par le vaccin polysaccharidique est recommandée chez les enfants ayant reçu le schéma complet de vaccin conjugué dans la petite enfance (avis d'experts).

Immunothérapie allergénique (ITA) dans l'asthme de l'enfant

Modalités d'initiation

L'ITA s'administre par voie sublinguale sous forme de lyophilisats ou de gouttes (Allergènes préparés spécialement pour un individu : APSI). Tous les APSI ont l'AMM dès 5 ans. Les lyophilisats graminées ont l'AMM dès 5 ans, les lyophilisats acariens à partir de 12 ans (les lyophilisats bouleau ont l'AMM chez l'adulte). La HAS préconise l'utilisation des lyophilisats en première intention et des APSI lorsque les lyophilisats ne peuvent être utilisés (<https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/>

[2018.03/recommandation.apsi_cd_2018.02.21.pdf](#)). La voie sous-cutanée ne bénéficie plus d'un remboursement en France et est abandonnée. Avant l'initiation d'une immunothérapie sublinguale (ITSL) chez un enfant asthmatique, il est primordial de s'assurer du contrôle (au moins partiel) de l'asthme et de la capacité d'observance du patient et de sa famille. La durée de traitement initialement proposée est généralement de 3 ans.

Bénéfices et efficacité de l'immunothérapie sublinguale (ITSL) aux acariens et aux pollens de graminées sur l'asthme

La majorité des études portent sur l'ITSL aux acariens et graminées, les ITSL aux autres allergènes ont été plus rarement étudiées.

L'efficacité de l'ITSL aux acariens sur l'asthme a été évaluée dans 10 essais randomisés (dont 8 contre placebo) chez des enfants de 5 à 15 ans, avec un asthme persistant léger à modéré, le plus souvent monosensibilisés. Dans la majorité des études, les bénéfices étaient évalués à court terme (6–12 mois), ou à moyen terme (18–24 mois). La plupart des études ont utilisé des scores non validés de symptômes d'asthme ou médicamenteux pour évaluer l'efficacité de l'ITSL. Les résultats montrent le plus souvent une amélioration des scores sous ITSL par rapport au traitement contrôle [68–75].

Certaines études ont également montré une réduction du nombre de crises chez les enfants traités par ITSL par rapport au traitement habituel de la rhinite allergique [76], ou par rapport à un placebo [70], ainsi qu'une amélioration du VEMS [72].

L'efficacité de l'ITSL aux graminées sur l'asthme a été évaluée dans 3 études chez des enfants de 5 à 17 ans. Les enfants inclus avaient une rhino-conjonctivite allergique avec pour certains un asthme, le plus souvent léger. L'efficacité de l'ITSL était appréciée sur l'utilisation de scores non validés de symptômes d'asthme, pendant la saison pollinique essentiellement. Les 3 études montrent une réduction plus marquée des scores de symptômes par rapport au placebo sur 1 ou 2 saisons polliniques consécutives [77–79]. Une de ces études a également montré une amélioration du VEMS plus marquée dans le groupe ITSL par rapport au groupe placebo [78].

L'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI) recommande l'ITA anti-acariens par solution sublinguale pour réduire les symptômes d'asthme en cas d'asthme partiellement contrôlé et/ou pour réduire la pression thérapeutique en cas d'asthme contrôlé, aux conditions d'une fonction respiratoire définie par un VEMS > 70 %, de l'absence de crise grave dans l'année et en précisant le peu de données disponibles dans l'asthme sévère même contrôlé (niveau de preuve considéré faible) [80]. En cas de majoration des symptômes après initiation de l'ITA, en particulier dans l'asthme sévère, il faudra stopper ce traitement.

Prise en Charge des Comorbidités

Les comorbidités doivent être recherchées chez les enfants asthmatiques, en particulier dans le cadre d'un asthme diffi-

Recommandations

- L'ITSL acariens ou graminées peut s'envisager dès l'âge de 5 ans chez l'enfant ayant un asthme allergique aux acariens ou aux graminées, au moins partiellement contrôlé, pour ses potentiels bénéfices sur les symptômes d'asthme, la fonction respiratoire et la diminution de la corticothérapie inhalée (grade C).
- En cas d'asthme sévère, l'ITA n'est pas recommandée en dehors d'une indication ayant fait l'objet d'un avis en centre expert, dans le cadre d'un traitement personnalisé chez un patient peu symptomatique et avec un VEMS > 70 % (grade C).
- L'asthme non contrôlé est une contre-indication absolue à la mise en place d'une ITA (grade C).

cile à traiter ou sévère [81]. Leur prise en charge permet de diminuer la fréquence et la sévérité des crises, d'améliorer le contrôle de l'asthme et la qualité de vie [82].

Obésité

La perte de poids est associée à un meilleur contrôle de l'asthme, une amélioration de la fonction respiratoire et de l'état de santé global, et contribue à réduire l'utilisation de CSI chez l'enfant asthmatique [83–85]. Aucune étude n'a évalué le lien entre activité physique, prise en charge d'un trouble respiratoire obstructif du sommeil (TROS) et contrôle de l'asthme chez l'enfant de 6 à 12 ans. L'augmentation isolée de la pratique physique semble insuffisante pour réduire les symptômes d'asthme chez les adultes obèses ou en surpoids [86]. Chez les adultes obèses présentant un TROS, l'utilisation de pression positive continue lors du sommeil pendant au moins 6 mois réduit la fréquence des crises d'asthme modérées [87]. Bien que l'efficacité des CSI puisse être réduite chez les adultes obèses par rapport aux non obèses, les CSI sont le traitement de fond de première intention chez les patients obèses (grade B) [88].

Recommandations

- Les CSI sont le traitement de fond de première intention chez les patients obèses (grade B).
- La perte pondérale doit être encouragée dans le plan de traitement (grade C).

Reflux gastro-œsophagien (RGO)

Peu de données chez l'enfant ayant un asthme et un RGO symptomatiques montrent le bénéfice sur l'asthme d'un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Une étude portant sur 306 enfants avec un asthme symptomatique sous CSI, sans RGO clinique, traités par lansoprazole vs placebo pendant 24 semaines, n'a montré aucun bénéfice du lansoprazole sur les scores de contrôle de l'asthme [89]. Une revue de la littérature publiée en 2009, portant sur 4 études ayant inclus des patients pédiatriques, dont 1 seule était randomisée contrôlée contre placebo, montrait des résultats contradictoires sur l'efficacité des IPP sur les

symptômes d'asthme chez des enfants asthmatiques avec pH-métrie positive [90].

Recommandations

- Les IPP prescrits pour RGO symptomatique ou pH-métrie positive n'ont pas montré d'efficacité sur l'asthme (grade expert).

Allergies alimentaires et anaphylaxie

À l'âge scolaire, la présence d'une allergie alimentaire est un facteur de risque d'asthme sévère et d'asthme aigu grave [91–93]. La présence d'une ou plusieurs allergies alimentaires IgE-médiées est associée à une morbidité plus importante de l'asthme [94,95]. La fréquence de l'allergie alimentaire chez les enfants asthmatiques sévères est élevée, de l'ordre de 30 % [91,93,96–98]. Il est donc important d'évaluer la présence d'asthme chez les enfants suivis pour une allergie alimentaire et d'assurer un contrôle de l'asthme [99].

Chez les enfants avec antécédent d'anaphylaxie alimentaire, la coexistence d'un asthme constitue un risque de réaction sévère et létale [99–103]. Les décès sont principalement dus à des réactions allergiques à l'arachide et aux fruits à coque, associés à un retard d'injection d'adrénaline et surviennent par bronchospasme ou œdème laryngé, et non par choc anaphylactique (grade B). Ce risque justifie la prescription systématique d'un stylo auto-injecteur d'adrénaline en cas d'asthme avec une allergie alimentaire IgE-médiée, même en l'absence d'antécédent d'anaphylaxie (avis d'experts).

Recommandations

- La présence d'allergies alimentaires IgE-médiées est associée à la sévérité de l'asthme (grade B).
- En cas d'allergie alimentaire, la présence d'un asthme augmente la sévérité d'une réaction allergique après l'ingestion de l'aliment en cause, en particulier le risque de bronchospasme et de réaction létale (grade B). Ce risque justifie la prescription systématique d'un stylo auto-injecteur d'adrénaline en cas d'asthme avec une allergie alimentaire IgE-médiée, même en l'absence d'antécédent d'anaphylaxie (experts).

Rhinite allergique

Le bénéfice du traitement de la rhinite allergique par corticoïdes par voie intranasale sur l'asthme chez l'enfant a été peu étudié. Dans une étude randomisée portant sur 151 enfants, âgés de 6 à 17 ans, avec rhino sinusite chronique et asthme non contrôlé traités par mométasone intranasale versus placebo pendant 24 semaines, la mométasone n'améliore pas le contrôle de l'asthme ni le débit expiratoire de pointe (DEP) [104]. Le traitement de la rhinite allergique par des corticoïdes par voie intranasale chez un patient asthmatique n'améliore pas les symptômes d'asthme [105]. Pour

autant la rhinite allergique doit être prise en charge comme toute comorbidité.

Recommandations

- La rhinite allergique doit être prise en charge chez tout enfant asthmatique (grade B).
- Les corticoïdes nasaux prescrits pour la rhinite allergique n'ont pas montré de bénéfice sur l'asthme de l'enfant (grade C).

Anxiété et dépression

Impact de la prise en charge de l'anxiété et de la dépression sur l'asthme

Aucune étude n'a été menée chez l'enfant d'âge scolaire. Chez l'adulte asthmatique, une revue *Cochrane* de 15 essais contrôlés randomisés d'interventions psychologiques incluant thérapie cognitivo-comportementale, prise en charge psychologique et relaxation a été réalisée [106]. Les résultats concernant la prise en charge de l'anxiété chez les patients asthmatiques sont contradictoires. Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant l'impact de la prise en charge de la dépression sur le contrôle de l'asthme chez les patients asthmatiques.

Impact du dépistage de l'anxiété et de la dépression sur le contrôle de l'asthme

Chez l'enfant asthmatique, une étude observationnelle a suggéré un bénéfice de la consultation de pédopsychiatrie sur les symptômes d'asthme et la meilleure adhérence au traitement de l'asthme [107].

Recommandations

- Il est nécessaire de prendre en charge les troubles anxiodépressifs éventuels (grade expert).

Troubles fonctionnels respiratoires

Chez l'adulte, la réhabilitation respiratoire associée à la prise en charge psychologique semble être une prise en charge adaptée du syndrome d'hyperventilation [108]. L'approche multidimensionnelle (groupes de parole, hypnose, relaxation) a montré un succès variable chez l'adolescent avec dyskinésie des cordes vocales ou dans le syndrome d'hyperventilation [109,110]. Certains auteurs suggèrent une prise en charge spécifique avec entretiens psychologiques guidés dans la prise en charge des troubles fonctionnels respiratoires chez l'enfant et l'adolescent [111].

Recommandations

- Il est nécessaire de prendre en charge les troubles fonctionnels respiratoires (grade C).

Activité physique

Le sport est un levier important dans la prise en charge et le traitement des maladies chroniques dont l'asthme. La loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016 a reconnu le sport comme « médicament ». Des idées reçues sur la dyspnée précoce ou l'asthme d'effort persistent malgré l'absence de contre-indication. Des revues récentes soulignent l'intérêt d'une activité physique et du réentraînement à l'effort dans la prise en charge de la maladie asthmatique [112–114]. L'entretien motivationnel doit faire partie intégrante de la consultation médicale. L'objectif est d'amener des changements dans la vie quotidienne des enfants pour à terme pratiquer une activité de manière régulière.

L'asthme n'est pas une contre-indication à la pratique sportive ni au sport de haut niveau en dehors du cas particulier de la plongée sous-marine avec bouteilles. Les enfants asthmatiques ne nécessitent pas de bilan particulier avant la reprise ou l'intensification des activités physiques ou sportives sauf en cas d'asthme difficile ou sévère (paliers 4 et 5), d'asthme non contrôlé et d'antécédent d'asthme aigu grave.

Recommandations

- L'activité physique est fortement recommandée pour tous les enfants asthmatiques (grade C).

Plan d'action

Le plan d'action est un support écrit, papier ou numérique décrivant la conduite à tenir en cas de survenue de symptômes d'asthme [115]. Il s'agit d'un support auquel les patients peuvent se référer pour traiter les symptômes d'asthme en autogestion et le plus rapidement possible. Il est recommandé par la Haute Autorité de santé (HAS) quel que soit l'âge de l'enfant et le niveau de sévérité de l'asthme. Il existe plusieurs modèles de plan d'action sur papier ou numérique [116]. Son utilisation est associée à une réduction de la sévérité des crises et des hospitalisations pour crises d'asthme [117]. De nombreuses études ont montré la posologie inadaptée (sous-utilisation) du salbutamol en cas de crise grave en préhospitalier.

Les recommandations françaises et internationales définissent le contenu du plan d'action [1,3,118]. Il est écrit (ou numérique), personnalisé et évolutif selon la situation de l'enfant. Il s'articule avec l'éducation du patient, un suivi régulier et une prise en charge globale. Le praticien doit s'assurer à chaque consultation que le patient dispose d'un plan d'action, et de sa compréhension : il n'a aucun intérêt s'il est donné sans explications [119].

D'après le GINA, le plan d'action contient des consignes sur l'utilisation du traitement de secours en cas de symptôme (BDCA, corticothérapie), le traitement d'entretien et leurs changements éventuels et précise les modalités de recours à un avis médical [1].

Il n'y a pas de schéma d'administration standardisé (posologie traitement) étant donné le caractère person-

nalisable du plan d'action. Il existe des spécificités chez l'enfant :

- il n'y a pas d'argument justifiant d'introduire la mesure du DEP dans le plan d'action [117];
- il n'y a pas d'intérêt à augmenter les doses de CSI lors des premiers symptômes de crise d'asthme (grade B) ;
- en cas de crise avec réponse insuffisante aux BDCA ou en cas de crise grave d'emblée, une corticothérapie par voie orale type prednisolone est utilisée à la posologie de 1 à 2 mg/kg maximum 40 mg pendant 3 à 5 jours (grade B) ;
- concernant les doses de salbutamol à administrer, les experts du GINA préconisent d'augmenter les doses (grade A) sans préciser la dose maximum ou les modalités [1]. La *British Thoracic Society* recommande 1 bouffée toutes les 30/60 secondes et une consultation si plus de 10 bouffées sont nécessaires [3]. Le GRAPP propose d'administrer le salbutamol à 1 bouffée par 2 kg de poids avec un minimum de 4 bouffées et un maximum de 15 bouffées, toutes les 20 minutes pendant 1 heure, puis de recourir à un avis médical en urgence avec administration de corticostéroïde par voie orale [120].

Recommandations

- Tout enfant asthmatique doit avoir un plan d'action personnalisé contenant au minimum la description des symptômes de crise, les traitements de secours y compris la corticothérapie orale et les modalités de recours à un avis médical (grade B).

Projet d'accueil individualisé (PAI)

Le projet d'accueil individualisé (PAI) est une démarche dont le but est de faciliter l'accueil et l'intégration des enfants avec une problématique de santé (notamment l'asthme) et s'appuie sur une circulaire actualisée le 2 février 2021 [121]. Cette nouvelle circulaire PAI permet d'harmoniser les pratiques et les supports au moyen de documents à télécharger sur le site de l'Éducation Nationale. En France, en 2013–2014, 99 744 élèves ont bénéficié d'un PAI et le motif le plus fréquent de demande (près de la moitié des cas) concernait l'asthme [122]. En plus des établissements d'accueil de premiers et seconds degrés, le PAI s'applique également aux établissements et services d'accueil des jeunes enfants : crèches collectives, halte-garderies, services d'accueil familial, crèches familiales, crèches parentales, jardins d'enfants, micro-crèches et multi-accueil.

Dans le cas de l'asthme, le PAI a pour objectifs d'identifier l'enfant à risque, de prévenir l'exposition aux allergènes identifiés à tout instant, de mettre à disposition une trousse d'urgence à tout instant, de savoir utiliser par les encadrants et de façon adaptée les médicaments de la trousse d'urgence en cas de symptômes ou de signes anormaux et d'appeler les secours si besoin.

Bénéficiaire d'un PAI pour asthme

La demande de PAI est faite par la famille, ou proposée par le médecin responsable de l'enfant ou même le directeur d'école ou le chef d'établissement, toujours en accord et avec la participation de la famille. Le directeur d'école ou le chef d'établissement élabore le PAI, avec le médecin scolaire ou la protection maternelle et infantile (PMI) et éventuellement l'infirmier scolaire, en lien avec le médecin qui suit l'enfant. Chaque personne s'engageant à participer à son application est invitée à signer le PAI.

Il n'existe pas de recommandation précisant les indications de mise en place d'un PAI pour asthme en France.

Rôle du médecin dans la demande du PAI pour asthme

Le médecin qui rédige le PAI fournit une ordonnance de moins de 3 mois, une fiche « Conduite à tenir en cas d'urgence », une demande d'aménagement spécifique si nécessaire, voire une fiche de liaison médicale ou un compte-rendu de suivi et la prescription d'un régime alimentaire éventuel selon le contexte.

Ces documents sont transmis sous pli cacheté au médecin de l'institution ou de la structure collective et mis à jour en fonction de l'évolution de la pathologie en veillant, en cas de traitement, à la présence d'une ordonnance valide et conforme au protocole en cours ou mise à jour.

Le PAI précise si l'enfant peut participer aux sorties avec ou sans nuitée. Les modalités de prise en charge concernent également le temps périscolaire. Il est envisagé que l'enfant puisse porter sa trousse d'urgence sur lui dans les différents temps scolaires et périscolaires, notamment sur la recommandation du médecin spécialiste de la pathologie (pédiatre, pneumologue) (cf. fiche de liaison).

Fiche « Conduite à tenir en cas d'urgence » et fiche de liaison médicale pour asthme

Le document PAI comporte trois parties :

- partie 1 (renseignements administratifs) et partie 2 (aménagements et adaptations) : remplies par le responsable de l'école ou le chef d'établissement, en concertation avec le médecin de l'éducation nationale. Les parties 1 et 2 sont communes à toutes les situations de santé ;
- partie 3 (fiche « Conduite à tenir en cas d'urgence », fiche spécifique n°1) : remplie et signée par le médecin qui suit l'enfant dans le cadre de sa pathologie, soit dans la fiche standard, soit dans une fiche spécifique validée au niveau national par la SP2A.

En cas d'asthme induit par l'exercice, une fiche de liaison médicale complémentaire peut être remplie par le médecin demandeur du PAI pour fournir des informations confidentielles utiles.

Ces fiches sont accessibles sur le site du ministère de l'Éducation nationale et de la Jeunesse, rubrique Eduscol, site Web officiel français d'information et d'accompagnement des professionnels de l'éducation [123]. Elles seront actualisées chaque année (<https://eduscol>).

education.fr/1207/poursuite-de-la-scolarité-avec-des-traitements-medicaux-particuliers).

Contenu de la trousse d'urgence du PAI pour asthme

Il n'existe pas de consensus sur le contenu de la trousse d'urgence pour asthme (corticoïdes par voie orale ou non par exemple) ni sur les indications de mise en place d'un PAI pour asthme.

Points non résolus et conclusions

Nous ne disposons pas d'information sur la problématique de l'asthme en milieu scolaire en France. La prise en charge des enfants asthmatiques en milieu scolaire paraît insuffisante dans l'expérience des experts du groupe de travail. Il n'existe pas de formation spécifique des personnels en milieu scolaire et périscolaire sur l'asthme et la reconnaissance des signes et symptômes de l'asthme.

Le groupe de travail recommande, sur avis des experts, que chaque enfant asthmatique dispose d'un PAI. En l'absence de recommandations formelles, le groupe de travail recommande sur l'avis des experts de prescrire une trousse d'urgence comportant : un BDCA par voie inhalée, une chambre d'inhalation en cas de prescription d'un aérosol doseur, éventuellement un corticoïde par voie orale selon le contexte.

Recommandations

- Tout enfant asthmatique doit pouvoir bénéficier d'un projet d'accueil individualisé (grade expert).

Éducation thérapeutique du patient

Selon l'OMS, l'éducation thérapeutique du patient (ETP) vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique [124]. Les recommandations internationales [1,3] et les instances ministérielles françaises incluent ainsi l'ETP dans la prise en charge globale de la maladie asthmatique, particulièrement en cas de non-contrôle ou d'asthme sévère.

Un programme ETP doit comprendre 4 étapes définies par le guide HAS : élaboration d'un bilan éducatif partagé (BEP) ou diagnostic éducatif, définition d'un parcours éducatif personnalisé, réalisation de séances éducatives et l'évaluation du parcours éducatif [125].

Au cours du BEP, le soignant recueille les besoins et attentes du patient et de ses parents. Ils échangent autour des difficultés face à la maladie asthmatique, les ressources qu'ils ont déjà expérimentées, l'impact sur le quotidien. À l'issue du BEP, un parcours éducatif est alors élaboré en convenant ensemble des objectifs dont la finalité est d'acquérir et/ou renforcer de nouvelles compétences dans la gestion de l'asthme. Elles font appel soit à des compétences d'auto-soins (savoir et savoir-faire), soit à des compétences d'adaptation (savoir-être et savoir-devenir) dont les éléments principaux sont détaillés ci-dessous [126] :

- exprimer ses représentations et son vécu sur la maladie et son traitement ;
- percevoir la présence de symptômes indiquant l'évolution de son état respiratoire vers la crise d'asthme ;
- s'approprier son Plan d'Action Personnalisé Écrit en cas de crise d'asthme et savoir initier un auto-traitement en cas de crise d'asthme [127] ;
- savoir surveiller son souffle par un débitmètre de pointe et interpréter la valeur observée et les symptômes ressentis pour se situer dans l'une des trois zones d'autogestion du traitement ;
- bien connaître ses facteurs déclenchants (virus, allergènes, environnement, effort, stress...) pour prévoir et éviter l'apparition d'une crise ;
- adapter son traitement en fonction des risques présents dans son environnement personnel, social, lors d'un changement de contexte, en fonction de ses activités, etc. ;
- identifier des ressources adultes (parents, entourage, école...) en cas de crise d'asthme et expliquer à son entourage la maladie et la conduite à tenir lors d'une crise d'asthme ;
- expliquer l'action des médicaments en s'aidant éventuellement des mécanismes de l'asthme ;
- utiliser correctement un aérosol doseur standard avec une chambre d'inhalation ou auto-déclenché ou un dispositif à poudre.

Agir sur la présence de facteurs asthmogènes dans son environnement et adapter ses activités quotidiennes et de loisirs en fonction de son état, de la pollution atmosphérique.

Ces compétences sont travaillées lors de séances éducatives associant techniques pédagogiques et/ou outils ludiques adaptés à l'âge, au public et accompagnées d'un dispositif d'évaluation.

Les programmes d'ETP sont dispensés par des soignants formés selon l'arrêté du 2 août 2010 modifié relatif aux compétences requises pour dispenser ou coordonner l'ETP [128].

Recommandations

- Il est recommandé que les enfants asthmatiques avec des difficultés d'observance, de compréhension de la maladie ou de la prise en charge et/ou présentant un asthme difficile à traiter participent à un programme d'ETP (grade expert).

Outils connectés

Les outils connectés les plus développés dans l'asthme pédiatrique correspondent aux applications mobiles, aux inhalateurs connectés et aux spiromètres connectés [129–131].

Applications mobiles

À l'échelle internationale, les applications mobiles pour l'asthme se comptent par centaines. Moins de 10 % concernent l'asthme de l'enfant et moins de 2 % ont fait l'objet

d'un essai randomisé contrôlé évaluant leur effet [132]. Ces applications associent souvent la possibilité d'enregistrer ses symptômes, des vidéos ou des jeux vidéo sérieux éducatifs et/ou motivationnels, des alertes à l'heure du traitement de fond, un plan d'action digital et un lien avec un professionnel de santé. Un essai randomisé chez l'enfant aux États-Unis n'a pas montré d'effet de telles applications sur le contrôle de l'asthme [133]. Il n'existe pas d'application mobile francophone à destination des enfants asthmatiques.

Inhalateurs connectés

Les inhalateurs connectés correspondent à des dispositifs se fixant sur les inhalateurs des patients, permettant d'enregistrer automatiquement la date et l'heure de chaque utilisation. Ils fournissent des données objectives sur l'observance du traitement de fond et peuvent ainsi être particulièrement utiles pour faire la différence entre un asthme difficile à traiter (par manque d'observance) et un véritable asthme sévère [134]. Associés à des alarmes visuelles, sonores, l'envoi de SMS ou de notifications en cas d'oubli d'une dose et/ou à un retour du médecin sur les données d'observance recueillies, ils permettent d'augmenter l'observance [135–141]. Cependant, une revue systématique de la littérature avec méta-analyse n'a pas retrouvé d'amélioration du contrôle de l'asthme, de diminution du risque de crises d'asthme ou d'amélioration de la fonction pulmonaire grâce au suivi électronique de l'observance [142] (grade A). Les inhalateurs connectés peuvent également être associés aux traitements d'urgence, pour détecter une perte de contrôle de l'asthme, et, par exemple, déclencher une téléconsultation. Une étude ayant associé inhalateurs connectés pour le traitement de fond et le traitement d'urgence chez des enfants âgés de 4–17 ans, avec alertes à l'équipe soignante dès les premiers signes d'une mauvaise observance et/ou d'une perte de contrôle, a montré qu'une telle approche était associée à un meilleur contrôle de l'asthme, mais également à un plus grand recours aux consultations aux urgences et hospitalisations [141].

Spiromètres connectés et mesures de la FeNO à domicile

L'utilisation de spiromètres connectés à domicile pour recueillir au quotidien les valeurs de VEMS et adapter le traitement en fonction n'a pas d'intérêt par rapport à une prise en charge habituelle ou basée sur un recueil quotidien des symptômes, y compris dans la sous-population d'enfants asthmatiques sévères [143–145]. De même, la gestion de l'asthme de l'enfant à partir de mesures quotidiennes de la FeNO au domicile n'apporte pas de bénéfice par rapport à une prise en charge basée sur les symptômes seuls [146]. En revanche, la mesure de la fonction pulmonaire et/ou de la FeNO au domicile des enfants pourrait être utile lors de téléconsultations réalisées ponctuellement [7].

Écosystèmes

Pour révéler leur plein potentiel, les outils connectés ne doivent pas être considérés isolément, mais comme faisant

partie d'un écosystème. Le « k-Health Asthma kit » développé aux États-Unis associe ainsi une application mobile pour le recueil des symptômes et de l'observance, un spiromètre connecté, un actimètre connecté, un appareil de mesure de la qualité de l'air intérieur, l'ensemble de ces données étant liées à des bases environnementales donnant l'exposition aux pollens, aux conditions atmosphériques, à la pollution [147]. Le recueil de l'ensemble de ces données objectives, quantitatives, en continu, depuis le domicile des patients, ouvre la voie à des algorithmes adaptant le traitement des enfants de façon automatisée [148,149]. Un tel changement de paradigme, reposant de plus en plus sur l'intelligence artificielle, serait accepté par la plupart des enfants et leurs parents en France [150,151].

Recommandations

- Les applications mobiles peuvent être utilisées comme aide-mémoire pour l'enregistrement des symptômes et pour un plan d'action digital, mais leur impact sur le contrôle de l'asthme n'est pas démontré (grade expert).
- Les inhalateurs connectés associés à des rappels peuvent contribuer à améliorer l'observance mais n'améliorent pas le contrôle de l'asthme (grade A).
- Le suivi quotidien de la spirométrie ou de la FeNO à domicile via des objets connectés n'est pas recommandé (grade A).

Relecteurs

Guillaume Aubertin (ASPIRR, SP2A), Ralph Epaud (SP2A), Valentine Marchac (ASPIRR, SP2A), Stéphanie Wanin (SP2A), Alexandre Malmartel (CMG), François Kermiche (CMG), Myrna Achkar (AFPA), Agnès Hamzaoui (SPLF), Alain Didier (SPLF).

Déclaration de liens d'intérêts

Au cours des 5 dernières années,

Le Dr David Drummond a été investigateur de l'étude JoeCare promue par la société LudoCare.

Le Dr Julie Mazenq a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications de la part des laboratoires Sanofi, AstraZeneca et Novartis.

Le Pr Guillaume Lezmi a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation/conseil/participation à des groupes d'experts/travaux de recherche, de la part des laboratoires/entreprises Novartis, ALK Abello, Chiesi, Sanofi, GSK, AstraZeneca.

Le Dr Pierrick Cros a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès/conseil/participation à des groupes d'experts, de la part des laboratoires/entreprises ALK, Stallergenes Greer, GSK, Novartis, AstraZeneca, et Sanofi.

Le Dr Laurianne Coutier a perçu des financements pour participation à des congrès de la part du laboratoire Novartis.

Le Dr Amandine Divaret-Chauveau a perçu des honoraires pour communication et participation à des groupes d'experts ainsi que des financements pour participation à des congrès de la part des laboratoires ALK, Stallergènes, Novartis et Sanofi ; a été investigateur principal d'un essai clinique promu par le laboratoire Novartis.

Le Pr Jean-Christophe Dubus a perçu des financements pour participation à des congrès de la part du laboratoire Novartis.

Le Dr Pierre-Olivier Girodet a été investigateur principal d'études cliniques promues par les laboratoires AstraZeneca, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novartis et Sanofi.

Le Dr Sébastien Kiefer a perçu des honoraires ou financements pour participation à des actions de formation de la part des laboratoires ALK et GSK.

Le Pr Guillaume Lezmi a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation/conseil/participation à des groupes d'experts/travaux de recherche, de la part des laboratoires/entreprises Novartis, ALK Abello, Chiesi, Sanofi, GSK, AstraZeneca.

Le Dr Andreas Werner a été investigateur principal d'une étude clinique promue par le laboratoire Sanofi.

Le Pr Cyril Schweitzer a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, actions de formation, participation à des groupes d'experts, investigateur dans un essai clinique de la part de laboratoire AstraZeneca.

Le Dr Stéphanie Lejeune a perçu des honoraires pour des financements pour participation à des congrès de la part du laboratoire Sanofi et ALK, pour communication de la part de Sanofi, pour des actions de formation de la part de Sanofi, Novartis et Stallergènes Greer, pour des travaux de recherche de la part d'AstraZeneca.

Le Pr Lisa Giovannin-Chami a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation/conseil/participation à des groupes d'experts/travaux de recherche, de la part des laboratoires ALK, Stallergènes Greer, Sanofi, Novartis, AstraZeneca, GSK.

Les Dr Blandine Desse, Catherine Llerena, Guillaume Pouessel et Françoise Troussier déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2022. [n.d.].
- [2] Sheikh SI, Ryan-Wenger NA, May A, et al. Impact of type of health care provider on long term asthma control. *J Asthma* 2022;59:1012–20.
- [3] British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2008;63:iv1–121.
- [4] Brand PLP, Mäkelä MJ, Szefer SJ, et al. Monitoring asthma in childhood: symptoms, exacerbations and quality of life. *Eur Respir Rev* 2015;24:187–93.
- [5] Dinakar C, Chipps BE, section on allergy and immunology, section on pediatric pulmonology and sleep medicine. Clinical tools to assess asthma control in children. *Pediatrics* 2017;139:e20163438.
- [6] de Blic J, Deschildre A, pour le Groupe de Recherche sur les Avancées en Pneumo-Pédiatrie (GRAPP). [Follow-up of asthmatic children: definition and measurement tools]. *Rev Mal Respir* 2008;25:695–704.
- [7] Pijnenburg MW, Baraldi E, Brand PLP, et al. Monitoring asthma in children. *Eur Respir J* 2015;45:906–25.
- [8] Cloutier MM, Dixon AE, Krishnan JA, et al. Managing asthma in adolescents and adults: 2020 Asthma guideline update from the National Asthma Education and Prevention Program. *JAMA* 2020;324:2301–17.
- [9] Petsky HL, Kew KM, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD011439.
- [10] Häselbarth J, Svedmyr J. Paediatric in vitro models showed significant variations in fluticasone propionate output from valved holding chambers. *Acta Paediatr* 2020;109:565–72.
- [11] Gillette C, Rockich-Winston N, Kuhn JA, et al. Inhaler technique in children with asthma: a systematic review. *Acad Pediatr* 2016;16:605–15.
- [12] de Groot EP, Kreggmeijer WJ, Brand PLP. Getting the basics right resolves most cases of uncontrolled and problematic asthma. *Acta Paediatr* 2015;104:916–21.
- [13] Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Respir J* 2002;19:246–51.
- [14] Malot L, Molimard M, Abouelfatah A, et al. [Assessment of the handling of inhaler devices: an observational study of children in primary care]. *Arch Pediatr* 2007;14:1190–5.
- [15] Samady W, Rodriguez VA, Gupta R, et al. Critical errors in inhaler technique among children hospitalized with asthma. *J Hosp Med* 2019;14:361–5.
- [16] Pedersen S, Dubus JC, Crompton GK, et al. The ADMIT series – issues in inhalation therapy. (5) Inhaler selection in children with asthma. *Prim Care Respir J* 2010;19:209–16.
- [17] Sanchis J, Gich I, Pedersen S, et al. Systematic review of errors in inhaler use: has patient technique improved over time? *Chest* 2016;150:394–406.
- [18] McCrossan P, Mallon O, Shields MD, et al. How we teach children with asthma to use their inhaler: a scoping review protocol. *Syst Rev* 2020;9:178.
- [19] Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, et al. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1167–74.
- [20] Suissa S, Ernst P, Kezouh A. Regular use of inhaled corticosteroids and the long-term prevention of hospitalisation for asthma. *Thorax* 2002;57:880–4.
- [21] Suissa S, Ernst P, Benayoun S, et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332–6.
- [22] O'Byrne P, Fabbri LM, Pavord ID, et al. Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 2019;54:1900491.
- [23] Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994;88:373–81.
- [24] Pedersen S, Hansen OR. Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: a dose-response study. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:29–33.
- [25] Zhang L, Axelsson I, Chung M, et al. Dose response of inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: a systematic review. *Pediatrics* 2011;127:129–38.
- [26] Masoli M, Weatherall M, Holt S, et al. Systematic review of the dose-response relation of inhaled fluticasone propionate. *Arch Dis Child* 2004;89:902–7.

- [27] LaForce CF, Pearlman DS, Ruff ME, et al. Efficacy and safety of dry powder fluticasone propionate in children with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:407–15.
- [28] Hodges IGC, Netherway TA. Once-daily fluticasone propionate is as effective as twice-daily treatment in stable, mild-to-moderate childhood asthma. *Clin Drug Investig* 2005;25:13–22.
- [29] Kelly HW, Van Natta ML, Covar RA, et al. Effect of long-term corticosteroid use on bone mineral density in children: a prospective longitudinal assessment in the childhood Asthma Management Program (CAMP) study. *Pediatrics* 2008;122:e53–61.
- [30] Zöllner EW, Lombard CJ, Galal U, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic school children. *Pediatrics* 2012;130:e1512–9.
- [31] Cavkaytar O, Vurali D, Arik Yilmaz E, et al. Evidence of hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression during moderate-to-high-dose inhaled corticosteroid use. *Eur J Pediatr* 2015;174:1421–31.
- [32] Loke YK, Blanco P, Thavarajah M, et al. Impact of inhaled corticosteroids on growth in children with asthma: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0133428.
- [33] Xia Y, Kelton CML, Xue L, et al. Safety of long-acting beta agonists and inhaled corticosteroids in children and adolescents with asthma. *Ther Adv Drug Saf* 2013;4:254–63.
- [34] Bisgaard H. Effect of long-acting beta2 agonists on exacerbation rates of asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:391–8.
- [35] Lasserson TJ, Ferrara G, Casali L. Combination fluticasone and salmeterol versus fixed dose combination budesonide and formoterol for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD004106.
- [36] Vogelberg C, Szefer SJ, Vrijlandt EJLE, et al. Tiotropium add-on therapy is safe and reduces seasonal worsening in paediatric asthma patients. *Eur Respir J* 2019;53:1801824.
- [37] Vogelberg C, Moroni-Zentgraf P, Leonaviciute-Klimantaviciene M, et al. A randomised dose-ranging study of tiotropium Respimat® in children with symptomatic asthma despite inhaled corticosteroids. *Respir Res* 2015;16:20.
- [38] Szefer SJ, Murphy K, Harper T, et al. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1277–87.
- [39] Haarman MG, van Hunsel F, de Vries TW. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults. *Pharmacol Res Perspect* 2017;5:e00341.
- [40] Benard B, Bastien V, Vinet B, et al. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur Respir J* 2017;50:1700148.
- [41] O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, et al. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:19–24.
- [42] Reddel HK, Busse WW, Pedersen S, et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet* 2017;389:157–66.
- [43] Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:650–7.
- [44] Turpeinen M, Nikander K, Pelkonen AS, et al. Daily versus as-needed inhaled corticosteroid for mild persistent asthma (The Helsinki early intervention childhood asthma study). *Arch Dis Child* 2008;93:654–9.
- [45] Sumino K, Bacharier LB, Taylor J, et al. A pragmatic trial of symptom-based inhaled corticosteroid use in African-American children with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:176–85 [e2].
- [46] Ostrom NK, Decotiis BA, Lincourt WR, et al. Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma. *J Pediatr* 2005;147:213–20.
- [47] Ducharme FM. Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. *BMJ* 2003;326:621.
- [48] Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. *Arch Dis Child* 2010;95:365–70.
- [49] Sorkness CA, Lemanske RF, Mauger DT, et al. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: the Pediatric Asthma Controller Trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:64–72.
- [50] Bisgaard H, Le Roux P, Bjämer D, et al. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006;130:1733–43.
- [51] Jat GC, Mathew JL, Singh M. Treatment with 400 microg of inhaled budesonide vs. 200 microg of inhaled budesonide and oral montelukast in children with moderate persistent asthma: randomized controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:397–401.
- [52] Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD005535.
- [53] de Blic J, Ogorodova L, Klink R, et al. Salmeterol/fluticasone propionate vs. double dose fluticasone propionate on lung function and asthma control in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:763–71.
- [54] Vaessen-Verberne AAPH, van den Berg NJ, van Nierop JC, et al. Combination therapy salmeterol/fluticasone versus doubling dose of fluticasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1221–7.
- [55] Lemanske RF, Mauger DT, Sorkness CA, et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med* 2010;362:975–85.
- [56] Rank MA, Branda ME, McWilliams DB, et al. Outcomes of stepping down asthma medications in a guideline-based pediatric asthma management program. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:354–8 [e2].
- [57] Stempel DA, Szefer SJ, Pedersen S, et al. Safety of adding salmeterol to fluticasone propionate in children with asthma. *N Engl J Med* 2016;375:840–9.
- [58] Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD000364.
- [59] Bueving HJ, Bernsen RMD, de Jongste JC, et al. Influenza vaccination in children with asthma: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:488–93.
- [60] Vasileiou E, Sheikh A, Butler C, et al. Effectiveness of influenza vaccines in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2017;65:1388–95.
- [61] Haute Autorité de Santé. Révision de la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière : évaluation de la pertinence de l'extension de la vaccination chez les enfants sans comorbidité. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023.
- [62] Schwarze J, Openshaw P, Jha A, et al. Influenza burden, prevention, and treatment in asthma – A scoping review by the EAACI Influenza in asthma task force. *Allergy* 2018;73:1151–81.
- [63] Castro-Rodriguez JA, Abarca K, Forno E. Asthma and the risk of invasive pneumococcal disease: a meta-analysis. *Pediatrics* 2020;145:e20191200.

- [64] Haute Autorité de santé. In: Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque — Place du vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé) chez l'adulte. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023. Disponible en ligne: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3457419/fr/strategie-de-vaccination-contre-les-infections-a-pneumocoque-place-du-vaccin-pneumococcique-polysidique-conjugué-20-valent-adsorbé-chez-l'adulte.
- [65] Ministère de la Santé et de la Prévention. In: Calendrier des vaccinations; 2023. Disponible en ligne: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>.
- [66] Sheikh A, Alves B, Dhimi S. Pneumococcal vaccine for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2014.
- [67] American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommendations for the prevention of Streptococcus pneumoniae infections in infants and children: use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *Pediatrics* 2010;126:186–90 <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1280>.
- [68] Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1990;18:277–84.
- [69] Pajno GB, Morabito L, Barberio G, et al. Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000;55:842–9.
- [70] Bahçeciler NN, Işık U, Barlan IB, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:49–55.
- [71] Ippoliti F, De Santis W, Volterrani A, et al. Immunomodulation during sublingual therapy in allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:216–21.
- [72] Niu C-K, Chen W-Y, Huang J-L, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy with high-dose mite extracts in asthma: a multi-center, double-blind, randomized, and placebo-controlled study in Taiwan. *Respir Med* 2006;100:1374–83.
- [73] Pham-Thi N, Scheinmann P, Fadel R, et al. Assessment of sublingual immunotherapy efficacy in children with house dust mite-induced allergic asthma optimally controlled by pharmacologic treatment and mite-avoidance measures. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:47–57.
- [74] Yukseken A, Kendirli SG, Yilmaz M, et al. Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:288–98.
- [75] Hirsch T, Sähn M, Leupold W. Double-blind placebo-controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extract (D.pt.) in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:21–7.
- [76] Keles S, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, et al. A novel approach in allergen-specific immunotherapy: combination of sublingual and subcutaneous routes. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:808–15 [e7].
- [77] Bufer A, Eberle P, Franke-Beckmann E, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:167–73 [e7].
- [78] Stelmach I, Kaczmarek-Woźniak J, Majak P, et al. Efficacy and safety of high-doses sublingual immunotherapy in ultra-rush scheme in children allergic to grass pollen. *Clin Exp Allergy* 2009;39:401–8.
- [79] Vourdas D, Syrigou E, Potamianou P, et al. Double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized olive pollen extract in pediatric patients with allergic rhinoconjunctivitis and mild asthma due to olive pollen sensitization. *Allergy* 1998;53:662–72.
- [80] Agache I, Lau S, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: house dust mite-driven allergic asthma. *Allergy* 2019;74:855–73.
- [81] Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, et al. Inflammatory and comorbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:302–13.
- [82] Boulet L-P. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J* 2009;33:897–906.
- [83] Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD009339.
- [84] Moreira A, Bonini M, Garcia-Larsen V, et al. Weight loss interventions in asthma: EAACI evidence-based clinical practice guideline (part I). *Allergy* 2013;68:425–39.
- [85] Longo C, Bartlett G, Schuster T, et al. Influence of weight status in the response to Step-2 maintenance therapies in children with asthma. *BMJ Open Respir Res* 2019;6:e000401.
- [86] Scott HA, Gibson PG, Garg ML, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy* 2013;43:36–49.
- [87] Serrano-Pariente J, Plaza V, Soriano JB, et al. Asthma outcomes improve with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Allergy* 2017;72:802–12.
- [88] Sutherland ER, Goleva E, Strand M, et al. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:682–7.
- [89] Writing Committee for the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers Holbrook JT, Wise RA, Gold BD, et al. Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:373–81.
- [90] Sopo SM, Radzik D, Calvani M. Does treatment with proton pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease (GERD) improve asthma symptoms in children with asthma and GERD? A systematic review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:1–5.
- [91] Lezmi G, Lejeune S, Pin I, et al. Factors associated with asthma severity in children: data from the French COBRAPed Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:1969–79.
- [92] Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, et al. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:168–74.
- [93] Deschildre A, Marguet C, Salleron J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J* 2013;42:1224–33.
- [94] Friedlander JL, Sheehan WJ, Baxi SN, et al. Food allergy and increased asthma morbidity in a School-based Inner-City Asthma Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:479–84.
- [95] Simpson AB, Glutting J, Yousef E. Food allergy and asthma morbidity in children. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:489–95.
- [96] Humbert M, Taillé C, Mala L, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J* 2018;51:1702523.
- [97] Chipps BE, Lanier B, Milgrom H, et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: review of clinical trial and real-world experience. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1431–44.
- [98] Zoratti EM, Krouse RZ, Babineau DC, et al. Asthma phenotypes in inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1016–29.
- [99] Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:906–20.
- [100] Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1016–8.

- [101] Pumphrey RSH, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1018–9.
- [102] Pouessel G, Alonzo S, Divaret-Chauveau A, et al. Fatal and near-fatal anaphylaxis: the Allergy-Vigilance® Network data (2002–2020). *Allergy* 2023;78:1628–38.
- [103] Turner PJ, Arasi S, Ballmer-Weber B, et al. Risk factors for severe reactions in food allergy: rapid evidence review with meta-analysis. *Allergy* 2022;77:2634–52.
- [104] American Lung Association–Asthma Clinical Research Centers’ Writing Committee Dixon AE, Castro M, et al. Efficacy of nasal mometasone for the treatment of chronic sinonasal disease in patients with inadequately controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:701–9 [e5].
- [105] Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466–76.
- [106] Yorke J, Fleming SL, Shuldharm CM. Psychological interventions for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2006:CD002982.
- [107] Godding V, Kruth M, Jamart J. Joint consultation for high-risk asthmatic children and their families, with pediatrician and child psychiatrist as co-therapists: model and evaluation. *Fam Process* 1997;36:265–80.
- [108] Rapin A, Deslee G, Percebois-Macadre L, et al. Which treatments for the hyperventilation syndrome in adults? *Rev Mal Respir* 2017;34:93–101.
- [109] Kayani S, Shannon DC. Vocal cord dysfunction associated with exercise in adolescent girls. *Chest* 1998;113:540–2.
- [110] Herman SP, Stickler GB, Lucas AR. Hyperventilation syndrome in children and adolescents: long-term follow-up. *Pediatrics* 1981;67:183–7.
- [111] Powell C, Brazier A. Psychological approaches to the management of respiratory symptoms in children and adolescents. *Paediatr Respir Rev* 2004;5:214–24.
- [112] Dimitri P, Joshi K, Jones N, et al. Moving more: physical activity and its positive effects on long term conditions in children and young people. *Arch Dis Child* 2020;105:1035–40.
- [113] Panagiotou M, Koulouris NG, Rovina N. Physical activity: a missing link in asthma care. *JCM* 2020;9:706.
- [114] Cordova-Rivera L, Gibson PG, Gardiner PA, et al. A systematic review of associations of physical activity and sedentary time with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1968–81 [e2].
- [115] Oukel H, Pineau A. Apports du plan d’action écrit dans la prise en charge de l’asthme. *Rev Mal Respir* 2021;38:372–81.
- [116] Société de pneumologie de langue française. Plans d’action dans l’asthme. (URL non disponible).
- [117] Ducharme FM, Bhogal SK. The role of written action plans in childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:177–88.
- [118] Deschildre A, Abou Taam R, Drummond D, et al. Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adolescents (de 12 ans et plus) sous l’égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A). Version courte. *Rev Mal Respir* 2022;39:179–87.
- [119] Gatheral TL, Rushton A, Evans DJ, et al. Personalised asthma action plans for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD011859.
- [120] Marguet C, Groupe de Recherche Sur Les Avancées En PneumoPédiatrie. Management of acute asthma in infants and children: recommendations from the French Pediatric Society of Pneumology and Allergy. *Rev Mal Respir* 2007;24:427–39.
- [121] Ministère de l’Éducation nationale et de la Jeunesse. Projet d’accueil individualisé pour raison de santé. <https://www.education.gouv.fr/bo/21/Hebdo9/MENE2104832C.htm> [n.d.].
- [122] Ministère de l’Éducation nationale et de la Jeunesse. L’accueil des élèves à besoins spécifiques: la mise en place d’un projet d’accueil individualisé. <https://www.education.gouv.fr/l-accueil-des-eleves-besoins-specifiques-la-mise-en-place-d-un-projet-d-accueil-individualise-6695> [n.d.].
- [123] Ministère de l’Éducation nationale et de la Jeunesse. Eduscol. Poursuite de la scolarité avec des traitements médicaux particuliers. <https://eduscol.education.fr/1207/poursuite-de-la-scolarite-avec-des-traitements-medicaux-particuliers> [n.d.].
- [124] WHO. Therapeutic patient education: continuing education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic diseases: report of a WHO working group; 1998 [n.d.] <https://apps.who.int/iris/handle/10665/108151?locale=fr>.
- [125] Haute Autorité de santé. Éducation thérapeutique du patient asthmatique adulte et adolescent. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2001 [https://www.has-sante.fr/jcms/c_271954/fr/education-therapeutique-du-patient-asthmatique-adulte-et-adolescent. n.d.].
- [126] d’Ivernois J-F, Gagnayre R, les membres du groupe de travail de l’IPCEM. Compétences d’adaptation à la maladie du patient : une proposition. *Educ Ther Patient/Ther Patient Educ* 2011;3:S201–5.
- [127] Feuillet-Dassonval C, Gagnayre R, Rossignol B, et al. Written asthma action plans: a useful tool for self-management. *Arch Pediatr* 2005;12:1788–96.
- [128] Association Asthme et Allergies. Liste des écoles de l’asthme avec autorisation HAS 2021. <https://splf.fr/wp-content/uploads/2021/02/Liste-officielle-des-Ecoles-de-l-asthme.pdf> [n.d.].
- [129] Mosnaim G, Safioti G, Brown R, et al. Digital health technology in asthma: a comprehensive scoping review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:2377–98.
- [130] Ferrante G, Licari A, Marseglia GL, et al. Digital health interventions in children with asthma. *Clin Exp Allergy* 2021;51:212–20.
- [131] Ramsey RR, Plevinsky JM, Kollin SR, et al. Systematic review of digital interventions for pediatric asthma management. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1284–93.
- [132] Wu AC, Carpenter JF, Himes BE. Mobile health applications for asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:446–8 [e1–16].
- [133] Real FJ, Beck AF, DeBlasio D, et al. Dose matters: a smartphone application to improve asthma control among patients at an urban pediatric primary care clinic. *Games Health J* 2019;8:357–65.
- [134] Jochmann A, Artusio L, Jamalzadeh A, et al. Electronic monitoring of adherence to inhaled corticosteroids: an essential tool in identifying severe asthma in children. *Eur Respir J* 2017;50:1700910.
- [135] Burgess SW, Sly PD, Devadason SG. Providing feedback on adherence increases use of preventive medication by asthmatic children. *J Asthma* 2010;47:198–201.
- [136] Otsuki M, Eakin MN, Rand CS, et al. Adherence feedback to improve asthma outcomes among inner-city children: a randomized trial. *Pediatrics* 2009;124:1513–21.
- [137] Charles T, Quinn D, Weatherall M, et al. An audiovisual reminder function improves adherence with inhaled corticosteroid therapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:811–6.
- [138] Chan AHY, Stewart AW, Harrison J, et al. The effect of an electronic monitoring device with audiovisual reminder function on adherence to inhaled corticosteroids and school attendance in children with asthma: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015;3:210–9.

- [139] Vasbinder EC, Goossens LMA, Rutten-van Mölken MPMH, et al. e-Monitoring of Asthma Therapy to Improve Compliance in children (e-MATIC): a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2016;48:758–67.
- [140] Morton RW, Elphick HE, Rigby AS, et al. STAAR: a randomised controlled trial of electronic adherence monitoring with reminder alarms and feedback to improve clinical outcomes for children with asthma. *Thorax* 2017;72:347–54.
- [141] Gupta RS, Fierstein JL, Boon KL, et al. Sensor-based electronic monitoring for asthma: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2021;147 [e20201330].
- [142] Lee JR, Leo S, Liao S, et al. Electronic adherence monitoring devices for children with asthma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Nurs Stud* 2021;122:104037.
- [143] Brouwer AFJ, Roorda RJ, Brand PLP. Home spirometry and asthma severity in children. *Eur Respir J* 2006;28:1131–7.
- [144] Deschildre A, Béghin L, Salleron J, et al. Home telemonitoring (forced expiratory volume in 1 s) in children with severe asthma does not reduce exacerbations. *Eur Respir J* 2012;39:290–6.
- [145] Wensley D, Silverman M. Peak flow monitoring for guided self-management in childhood asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:606–12.
- [146] de Jongste JC, Carraro S, Hop WC, et al. Daily telemonitoring of exhaled nitric oxide and symptoms in the treatment of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:93–7.
- [147] Venkataramanan R, Thirunarayan K, Jaimini U, et al. Determination of personalized asthma triggers from multimodal sensing and a mobile app: observational study. *JMIR Pediatr Parent* 2019;2:e14300.
- [148] Rikkers-Mutsaerts ERVM, Winters AE, Bakker MJ, et al. Internet-based self-management compared with usual care in adolescents with asthma: a randomized controlled trial. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:1170–9.
- [149] Drummond D. Between competence and warmth: the remaining place of the physician in the era of artificial intelligence. *NPJ Digit Med* 2021;4:85.
- [150] Abdoul C, Cros P, Coutier L, et al. Parents' views on artificial intelligence for the daily management of childhood asthma: a survey. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:1728–30 [e3].
- [151] Gonsard A, AbouTaam R, Prévost B, et al. Children's views on artificial intelligence and digital twins for the daily management of their asthma: a mixed-method study. *Eur J Pediatr* 2023;182:877–88.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS DE LA SP2A (SOCIÉTÉ PÉDIATRIQUE DE PNEUMOLOGIE ET D'ALLERGOLOGIE) POUR LA PRISE EN CHARGE DE L'ASTHME DE L'ENFANT DE 6 À 12 ANS

De l'asthme difficile à traiter à l'asthme sévère : palier 5



From difficult-to-treat asthma to severe asthma: Step 5

S. Lejeune^{a,*}, E. Hullo^b, P. Bierme^c, M. Baravalle^d,
C. Schweitzer^e, L. Giovannini-Chami^f

^a Service de pneumologie et d'allergologie pédiatrique, hôpital Jeanne de Flandre, université de Lille, CHU de Lille, 59000 Lille, France

^b Service de pneumologie pédiatrique, hôpital Couple-Enfant, CHU de Grenoble, Grenoble, France

^c Service de pneumologie et d'allergologie pédiatrique, CHU de Lyon, Lyon, France

^d Service de pneumologie pédiatrique, AP-HM, Marseille, France

^e Service de médecine infantile et explorations fonctionnelles pédiatriques, hôpital d'enfants, DeVAH EA 3450, CHRU de Nancy, faculté de médecine de Nancy, université de Lorraine, Vandœuvre-Lès-Nancy, France

^f Service de pneumologie et d'allergologie pédiatrique, hôpitaux pédiatriques de Nice, CHU-Lenval, université Côte d'Azur, Nice, France

Disponible sur Internet le 26 août 2024

Définitions, phénotype et évolution

Définitions

Asthme difficile à traiter

Si la majorité des enfants d'âge scolaire obtiennent un contrôle satisfaisant de leur asthme avec un traitement de fond de palier 2, 3 ou 4, une partie reste mal contrôlée : il s'agit des asthmes difficiles à traiter [1]. L'asthme difficile à traiter est un asthme qui reste non contrôlé malgré un traitement de palier 4 ou 5 ou qui nécessite un traitement de palier 5 pour rester contrôlé.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : stephanie.lejeune@chu-lille.fr (S. Lejeune).

Les enfants ayant un asthme entrant dans cette définition doivent être adressés à un centre expert afin que (1) le diagnostic d'asthme soit confirmé et (2) les facteurs modifiables et comorbidités identifiés soient pris en charge [2], (3) le traitement soit ajusté.

Asthme sévère

Ce n'est qu'après 3 à 6 mois de suivi permettant une évaluation exhaustive des facteurs potentiellement modifiables et comorbidités, et une optimisation de la prise en charge, que l'on pourra conclure, en l'absence d'amélioration du contrôle de l'asthme sous traitement adapté en termes de doses et de galénique, au diagnostic d'asthme sévère (AS).

On estime que l'AS concerne seulement 0,5 % de la population pédiatrique, soit 4,5 % des enfants asthmatiques [3]. Bien que minoritaire, l'AS est responsable d'une altération majeure de la qualité de vie et de la plupart des dépenses de santé liées à l'asthme, liées à une morbidité très élevée, représentant un véritable problème de santé publique [4–7].

L'AS regroupe des asthmes sans facteurs modifiables ni comorbidités, et des asthmes pour lesquels la prise en charge des facteurs modifiables (difficultés sociales) ou comorbidités (obésité par exemple) n'a pas été possible.

L'AS de l'enfant de plus de 6 ans a été défini par les sociétés Américaines et Européennes American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) en 2014 comme un asthme nécessitant un traitement de fond de palier 5 [1] au cours de l'année précédente, soit de fortes doses de CSI (associés aux BDLA ou anti-leucotriènes), ou corticoïdes systémiques plus de 50 % du temps, pour être contrôlé, ou restant mal contrôlé malgré ce traitement après prise en charge des facteurs modifiables et comorbidités [8].

Phénotypes d'asthme sévère

L'AS de l'enfant est une affection hétérogène, de par sa variabilité de présentations cliniques et de caractéristiques physiopathologiques [8]. On peut le caractériser par différents phénotypes en fonction des manifestations cliniques (présence de crises d'asthme graves), de l'altération de la fonction respiratoire, du début d'apparition des symptômes respiratoires, de la présence ou non d'une atopie, de comorbidités dont l'allergie respiratoire ou alimentaire, de facteurs déclenchant les manifestations (exposition au tabac, pollution, virus, bactéries), et de certains marqueurs inflammatoires biologiques [9,10]. Cette détermination phénotypique de l'AS est indispensable pour prendre en charge de façon adaptée et personnalisée le patient et notamment choisir au mieux une biothérapie et prédire la réponse au traitement. Chez l'enfant d'âge scolaire, le phénotype le plus fréquent d'AS est le phénotype T2 allergique (85 %) caractérisé par la présence de comorbidités allergiques dès la petite enfance, associé à une forte hyperréactivité bronchique et un possible déclin précoce de la fonction respiratoire. Ce phénotype est associé à une augmentation du risque de crises et de persistance de l'asthme à l'âge adulte [11–15]. Plus rarement on

retrouve les phénotypes d'asthme d'apparition plus tardive en période pré-pubertaire : asthme T2 hyperéosinophilique non-atopique avec polypose nasale, et asthme neutrophilique chez les filles obèses avec retard pubertaire [16].

La cohorte française COBRAPed a récemment mis en évidence les facteurs associés à un AS chez l'enfant âgé de 3 à 12 ans. Chez l'enfant d'âge scolaire la présence d'une dermatite atopique, et surtout d'allergie(s) alimentaire(s) ou d'explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) anormales (trouble ventilatoire obstructif [TVO]/réversibilité) est associée à l'AS, alors que chez l'enfant d'âge préscolaire, les facteurs environnementaux dominant, l'exposition aux moisissures ou au tabagisme étant associée à l'AS [15].

Évolution

Le pronostic de l'AS chez l'enfant dépend de ses caractéristiques phénotypiques et endotypiques [17]. L'histoire naturelle de l'AS chez l'enfant n'est pas encore parfaitement connue. Il existe un risque de persistance de l'asthme à l'âge adulte, et une évolution possible vers une bronchopathie chronique obstructive (BPCO). Dans l'étude « Childhood Asthma Management Program » (CAMP), comprenant à l'inclusion des enfants américains âgés de 5 à 12 ans ayant un asthme défini comme léger à modéré, 11 % avaient à l'âge adulte (âge moyen de 26 ans) des critères fonctionnels de BPCO. Ce risque était notamment majoré en cas de fonction respiratoire déjà altérée à l'inclusion [18]. Toutefois, une étude longitudinale récente concernant une population pédiatrique sélectionnée (cohorte américaine SARP, 188 enfants avec un âge moyen de 11,5 ans, dont 59 % d'origine afro-américaine et hispanique, 34 % d'enfants obèses) a montré que la moitié des enfants présentant un AS n'avait plus les critères cliniques d'AS 3 ans plus tard, mais qu'ils pouvaient garder une altération de leur fonction respiratoire. Ces derniers étaient ceux ayant une éosinophilie sanguine élevée à l'inclusion ($> 436/\mu\text{L}$) [19,20]. Le suivi des patients de cette cohorte jusqu'à l'adolescence tardive (17–19 ans) et le jeune âge adulte (21–23 ans) a montré que respectivement 12 % et 19 % des patients présentaient toujours des critères d'asthme sévère, et que les facteurs associés à la persistance de la sévérité étaient : les altérations précoces de la fonction respiratoire, l'exposition au tabagisme in utero [20].

En conclusion, la sévérité de l'asthme chez l'enfant n'apparaît pas fixée a priori, notamment en l'absence d'altérations fonctionnelles. Il est donc nécessaire de réévaluer les critères cliniques et fonctionnels régulièrement.

Recommandations

1 – Il est recommandé de caractériser le phénotype de l'AS afin d'adapter la prise en charge thérapeutique et notamment le recours aux biothérapies (grade A, preuve scientifique établie), de prédire la réponse au traitement (grade B, présomption scientifique), et le pronostic évolutif (grade D, avis d'expert).

Démarche diagnostique

Stratégie diagnostique

La démarche diagnostique doit être systématique et rigoureuse [2]. Elle fait appel à des centres experts dans l'asthme de l'enfant dans un cadre multidisciplinaire. Elle requiert une observation et une évaluation sur plusieurs mois, et repose sur 2 étapes-clés chez l'enfant d'âge scolaire.

1^{re} étape : confirmer le diagnostic d'asthme sévère

Ceci implique en premier lieu de :

1. Reconsidérer le diagnostic d'asthme, et éliminer un diagnostic différentiel, par la réalisation d'un bilan clinique et paraclinique exhaustif.

Les autres pathologies obstructives (bronchopathies génétiques comme la mucoviscidose, la dyskinésie ciliaire primitive, des déficits immunitaires humoraux ; bronchopathies acquises tels que des séquelles de virose, les pathologies d'inhalation, la dysplasie bronchopulmonaire, le corps étranger inhalé ; malformations congénitales compressives, trachéomalacie) doivent être recherchées d'autant plus facilement que l'asthme a débuté à un jeune âge et qu'il existe des éléments cliniques atypiques. Chez le grand enfant, la dysfonction des cordes vocales et le syndrome d'hyperventilation peuvent être confondus avec des symptômes d'asthme par l'enfant et son entourage et faire conclure à tort à un asthme non contrôlé.

Une fois ces diagnostics différentiels écartés, et l'asthme confirmé sur les épreuves fonctionnelles respiratoires, les facteurs aggravants, modifiables ou accessibles au traitement doivent être recherchés.

2. Confirmer le diagnostic d'asthme sévère, en prenant soin d'éliminer les autres causes d'asthme difficile à traiter par : a. L'évaluation de l'observance et la vérification de la technique d'inhalation :

La première cause d'asthme difficile à traiter est une observance insuffisante des thérapeutiques prescrites. Dans l'asthme de l'enfant, l'observance déclarée par les parents ou l'enfant est très supérieure à l'observance réelle mesurée par des inhalateurs connectés, qui ne dépasse habituellement pas les 50 % de doses prescrites [21]. Au cours d'une discussion empathique, le médecin doit chercher à évaluer l'observance via des questions ouvertes : « La plupart des enfants oublient très souvent de prendre leur traitement de fond ? Et toi ? T'arrive-t-il de l'oublier ? Si oui, combien de fois par semaine l'oublies-tu ... ? ».

Les erreurs dans la technique d'inhalation sont également fréquentes en pédiatrie [22], ne permettant pas aux thérapeutiques d'être efficaces. L'évaluation de la technique d'inhalation nécessite de demander au patient de mimer l'utilisation de son propre dispositif ou d'un matériel de démonstration à chaque consultation [1,23].

Les familles ayant un faible niveau de compréhension de l'asthme et de ses enjeux sont à risque d'asthme difficile à traiter [24]. Le médecin doit veiller à réexpliquer la maladie, les enjeux d'un contrôle optimal et les risques d'un asthme non contrôlé [25,26]. Des facteurs socioéconomiques entrent également en jeu, l'asthme étant de façon générale plus difficile à contrôler chez les enfants appartenant

à des classes sociales défavorisées [27]. Si le médecin dépiste des difficultés de compréhension, d'observance ou de technique, il est utile de renforcer l'éducation thérapeutique par un diagnostic éducatif complet et l'inclusion dans un programme adapté.

Enfin l'asthme peut être difficile à contrôler par défaut de prise en charge médicale. La prescription des thérapeutiques appropriées selon les recommandations existantes, le maintien ou la promotion d'une activité physique régulière et d'une alimentation équilibrée, des gestes barrières lors des épidémies hivernales, et la vaccination antigrippale et anti-pneumococcique sont autant d'opportunités d'améliorer le contrôle de l'asthme.b. L'évaluation de l'environnement et la recherche de facteurs psychosociaux :

Les principaux facteurs environnementaux pouvant aggraver l'asthme d'un enfant et le rendre difficile à traiter sont représentés par le tabagisme passif, l'exposition aux moisissures, l'exposition allergénique (essentiellement aux allergènes per-annuels comme les acariens les ou encore les phanères animaux), la pollution atmosphérique, et l'exposition aux agents microbiens, virus en particulier [28], les événements stressants comme le dysfonctionnement, la violence intra familiale et le harcèlement scolaire. L'accompagnement par un tabacologue peut représenter une aide précieuse pour un sevrage tabagique chez les parents. Une évaluation du domicile par un conseiller en environnement peut également être très aidante pour connaître et contrôler les expositions au domicile.c. La recherche et la prévention des comorbidités :

Les principales comorbidités aggravant l'asthme correspondent aux pathologies ORL (rhinites, sinusites, hypertrophie des végétations chez le jeune enfant, exceptionnellement chez l'enfant d'âge scolaire ou l'adolescent une polyposse nasosinusienne) y compris le syndrome d'apnées chroniques du sommeil, à l'allergie alimentaire, à l'obésité, aux difficultés psychologiques ou pédopsychiatriques et au reflux gastro-œsophagien. La dyskinésie des cordes vocales et le syndrome d'hyperventilation peuvent être aussi considérés comme des comorbidités. Leur dépistage et leur prise en charge est essentiel pour optimiser le contrôle de l'asthme [29,30].

2^e étape : établir le profil du patient

Dans l'objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique et globale, le praticien devra s'attacher, à :

- explorer le phénotype de l'AS : T2 allergique/T2 éosinophilique et hyperéosinophilique/neutrophilique ;
- déterminer si sous palier 5 le patient est contrôlé ou non contrôlé, ce qui, à l'heure actuelle, détermine son éligibilité aux biothérapies.

Explorations diagnostiques

L'évaluation initiale d'un enfant présentant un asthme difficile à traiter doit permettre d'exclure un diagnostic différentiel, de rechercher des comorbidités, et/ou facteurs de risque ou aggravants de l'asthme et devra donc comporter [31,32] :

- une évaluation clinique pneumo-pédiatrique spécialisée, incluant un interrogatoire ciblé avec évaluation du

Tableau 1 Asthme difficile à traiter : explorations diagnostiques.

Systématiques	Selon contexte/orientation clinique
EFR + réversibilité + FeNO Bilan allergologique : IgE totales, NFS (PNE), IgE spécifiques et/ou tests cutanés allergologiques TDM thoracique si possible injecté et si possible avec coupes expirées Bilan immunitaire de 1^{re} intention (NFS, dosage pondéral des immunoglobulines IgG, IgA, IgM, et sérologies post-vaccinales)	Examens à la recherche d'un diagnostic différentiel : – Test de la sueur – Échographie cardiaque – Fibroscopie bronchique avec LBA, brossage, biopsies ciliaires, biopsies bronchiques – Bilan immunitaire de 2^e intention (dosage des sous-classes d'IgG, phénotypage lymphocytaire [T, B, NK], proliférations lymphocytaires T, dosage des voies classiques et alternes du complément, étude fonctionnelle des phagocytes [NBT et chimiotactisme], recherche de Corps de Jolly, Allo Hémagglutinines) – Mesure du NO nasal Examens à la recherche de comorbidités : – Consultation ORL ($\pm$ TDM des sinus, polygraphie ou polysomnographie) – Test d'hyperventilation, épreuve d'effort – Explorations digestives hautes : pH-métrie/FOGD – Évaluation psychologique Évaluation de l'environnement : – Intervention d'un conseiller médical en environnement intérieur (CMEI)

contrôle : contrôle des symptômes, évaluation du risque de crises, score ACT, et un examen clinique complet ;

- un bilan multidisciplinaire, indispensable, à organiser en centre expert pédiatrique, incluant (Tableau 1) :

- de façon systématique :

- une EFR avec mesure de la réversibilité aux broncho-dilatateurs β_2 , et mesure de la fraction exhalée du NO (FeNO),
- des biomarqueurs comme le dosage des IgE totales, NFS (PNE),
- un bilan allergologique, incluant tests cutanés allergologiques et/ou IgE spécifiques,
- une tomodensitométrie (TDM) thoracique si possible avec injection de produit de contraste [8], incluant si possible la réalisation de coupes en expiration [33–35],
- un bilan immunitaire de 1^{ère} intention, comportant : NFS, dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM), et sérologies post-vaccinales ;

- selon le contexte et les éléments d'orientation clinique :

- examens à la recherche d'un diagnostic différentiel : un test de la sueur, une échographie cardiaque, une fibroscopie bronchique avec LBA, brossage, biopsies ciliaires, biopsies bronchiques, un bilan immunitaire de seconde intention, qui pourra comporter : dosage des sous-classes d'IgG, phénotypage lymphocytaire (T, B, NK), proliférations lymphocytaires T, dosage des voies classiques et alternes du complément, étude fonctionnelle des phagocytes (NBT et chimiotactisme), recherche de Corps de Jolly, Allo Hémagglutinines, une mesure du NO nasal ;
- examens à la recherche de comorbidités : une consultation ORL ($\pm$ TDM des sinus, polygraphie ou polysomnographie), un test d'hyperventilation, une épreuve d'effort, une exploration digestive haute :

pH-métrie œsophagienne des 24 heures, FOGD, une évaluation psychologique,

- évaluation de l'environnement : l'intervention d'un conseiller médical en environnement intérieur (CMEI).

Au terme de cette 1^{re} étape d'évaluation, et après adaptation éventuelle des thérapeutiques, une phase d'observation de 3 à 6 mois est nécessaire pour évaluer la réponse (clinique et fonctionnelle) au traitement, optimiser la prise en charge des facteurs modifiables de mauvais contrôle (observance, technique d'inhalation, environnement, prise en charge des comorbidités), et confirmer le diagnostic d'AS. Si celui-ci est confirmé, les éléments à colliger issus de la première évaluation ou à réaliser le cas échéant devront permettre de préciser le phénotype de l'asthme, et de guider la prise en charge thérapeutique.

L'évaluation suivante au bout de 3–6 mois d'un enfant présentant une suspicion d'AS devra donc comporter :

- une réévaluation du contrôle de l'asthme, incluant :
 - un interrogatoire et un examen clinique, et la recherche d'éventuels effets secondaires thérapeutiques,
 - une EFR avec mesure de la réversibilité sous broncho-dilatateurs (après test aux corticoïdes oraux en cas de trouble ventilatoire obstructif non réversible sous bronchodilatateurs) ;
- une évaluation du phénotype de l'AS (dont les éléments permettront en outre de vérifier l'éligibilité aux biothérapies), incluant :
 - les données cliniques et fonctionnelles (obstruction bronchique avec son degré de réversibilité),
 - la réactualisation, si besoin, du bilan allergologique et de la mesure de biomarqueurs inflammatoires :
 - IgE totales,

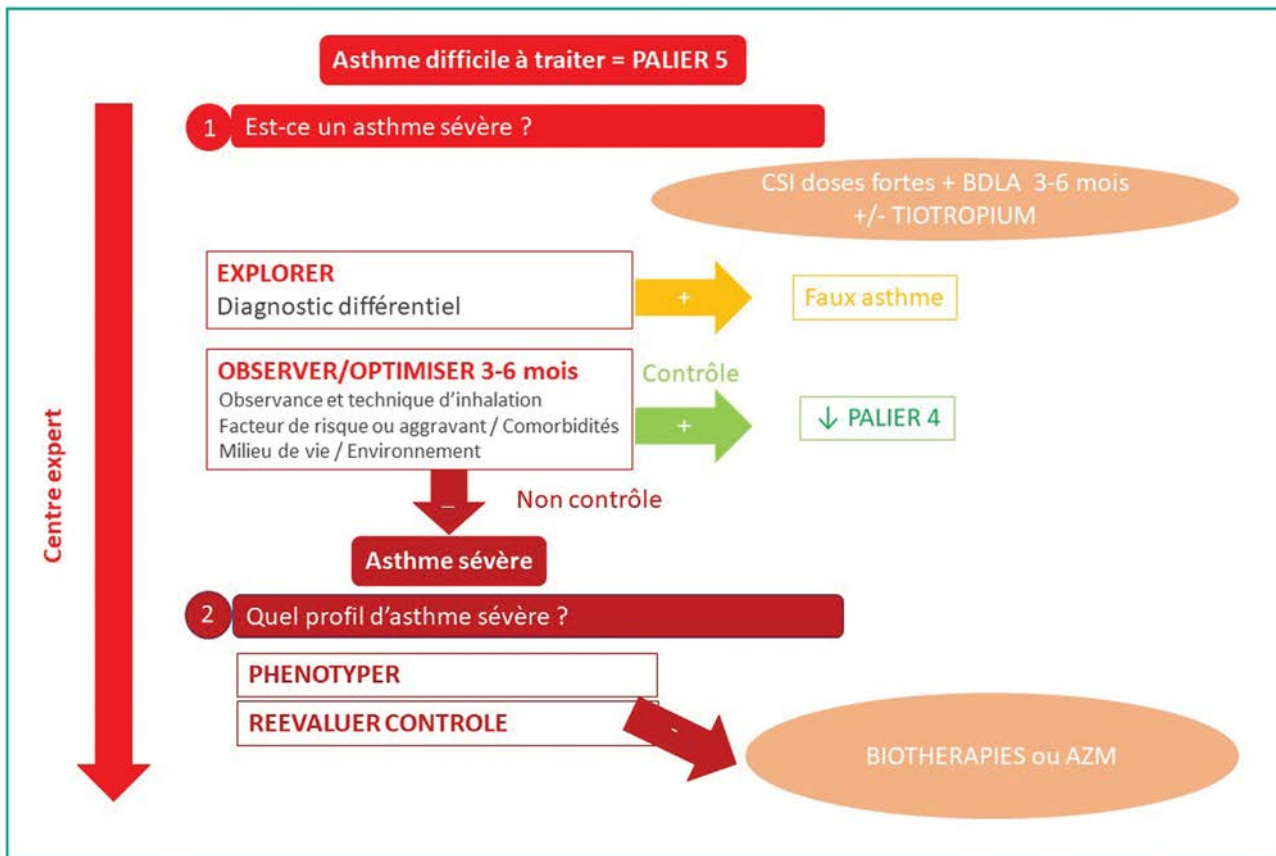


Figure 1. Synthèse de la démarche diagnostique et thérapeutique de l'asthme sévère chez l'enfant âgé de 6 à 12 ans.

- éosinophilie sanguine, à distance d'une prise de corticoïdes par voie générale [31],
- FeNO : la mesure de réalisation facile, est indiquée pour évaluer l'inflammation des voies aériennes à éosinophiles, et peut prédire la réponse au traitement par corticoïdes inhalés ou aux biothérapies [8],
- expectoration induite : la mesure du taux d'éosinophiles dans l'expectoration induite est une technique non invasive mais de réalisation complexe. De plus la cellularité paraît non stable dans le temps. Elle n'est pas recommandée en pratique courante [8,31,36],
- LBA : l'analyse de la cellularité du LBA reste la technique de référence dans l'exploration du profil inflammatoire de l'enfant asthmatique sévère. Il est indiqué en cas de réalisation d'une fibroscopie bronchique, mais son caractère invasif ne permet pas de recommander sa réalisation systématique [31,37] ;
- une évaluation de la corticosensibilité : en cas de trouble ventilatoire obstructif non réversible sous bronchodilatateurs, la réalisation d'un test thérapeutique aux corticoïdes par voie générale (PO, éventuellement par voie IM en cas de doute sur l'observance) doit être réalisé. Les protocoles sont non standardisés concernant les modalités, modes et durées et peuvent être réalisés soit per os (1,5 à 2 mg/kg/j max 60 mg [38]

ou 40 mg pendant 15 jours maximum [39]), soit IM (triamcinolone 1 mg/kg maximum 40 mg [40] ou 40 mg [41] ou 80 mg [39]). L'évaluation est réalisée au terme du traitement par voie orale ou à 3 [40] ou 4 [41] semaines après l'injection IM. Le principal critère est l'amélioration de la fonction respiratoire : normalisation du VEMS ou amélioration d'au moins ≥ 15 % du VEMS dans les protocoles proposés (avant les recommandations récentes sur les EFR de l'enfant). Une normalisation du VEMS/CVF serait sans doute un critère plus objectif. D'autres critères ont été proposés : amélioration du contrôle (normalisation du score de contrôle ($> 20/25$) ou augmentation d'au moins 50 % ou augmentation d'au moins 5 points du score ACT) ; normalisation du FeNO ; éosinophilie sur le sputum induit $\leq 2,5$ % [41,42]. La réponse au test peut être observée sur l'ensemble des critères ou n'être que partielle. En confirmant la corticosensibilité, ce test pourrait permettre l'identification ciblée de patients à priori répondeurs à une intensification de la corticothérapie inhalée au long cours [8,32,41].

Démarche diagnostique

La stratégie globale concernant les explorations à mener dans le cadre d'un AS de l'enfant est proposée dans la Fig. 1.

Recommandations

Il est recommandé de prendre en charge de manière multidisciplinaire en centre expert tout enfant ayant un asthme difficile à traiter nécessitant un passage au palier 5.

Il est alors recommandé de rechercher un diagnostic différentiel d'asthme, d'optimiser l'observance et la technique d'inhalation, de renforcer l'éducation thérapeutique, de dépister et prendre en charge les comorbidités allergiques et non allergiques, et d'assainir l'environnement dans la mesure du possible sur une durée de 3 à 6 mois (grade D, avis d'expert).

Pour phénotyper un asthme difficile à contrôler, il est recommandé, de réaliser une EFR avec mesure de la réversibilité aux bronchodilatateurs β_2 , un bilan allergologique, incluant tests cutanés allergologiques et/ou IgE spécifiques, une mesure des marqueurs bio-inflammatoires (IgE totales, PNE, FeNO) pour phénotypage (grade A, preuve scientifique établie). La réalisation d'expectorations induites, d'une fibroscopie bronchique pour LBA peuvent être proposés mais ne sont pas recommandées de façon systématique, dans le cadre du phénotypage (grade D, avis d'expert). Selon la situation clinique et/ou fonctionnelle, la réalisation d'un test aux CSG sera discutée. Elle n'est pas recommandée à titre systématique (grade D, avis d'expert).

Dans le cadre du diagnostic différentiel, la réalisation d'une tomodensitométrie thoracique si possible avec injection est recommandée de façon systématique, si possible avec réalisation de coupes en expiration. Un bilan immunitaire est également recommandé de façon systématique. Selon le contexte, d'autres examens seront réalisés (test de la sueur, échographie cardiaque, fibroscopie bronchique avec LBA, brossage, biopsies ciliaires et/ou bronchiques, bilan immunitaire de seconde intention, mesure du NO nasal) (grade D, avis d'experts).

Prise en charge

Objectifs du traitement spécifique de l'asthme sévère

Après une démarche diagnostique rigoureuse et une période d'observation minimale de quelques mois, on pourra poser le diagnostic d'AS en cas de persistance de signes de mauvais contrôle et/ou de crises malgré une optimisation du traitement (CSI forte do-dose + BDLA $\pm$ tiotropium) et de la prise en charge, ou en cas de nécessité d'une forte pression thérapeutique pour maintenir un bon contrôle. En pratique, l'AS correspond donc au palier 5 de traitement (Fig. 2).

Le traitement de l'AS de l'enfant est actuellement basé sur des données issues de travaux chez l'adulte et/ou l'adolescent, mais aussi sur des études exclusivement pédiatriques. À l'avenir, des études spécifiques chez l'enfant sont nécessaires pour mieux caractériser l'AS de l'enfant et développer des stratégies thérapeutiques personnalisées [42].

Le traitement de l'AS a pour principaux objectifs [8,31] :

- de réduire le nombre de crises graves menant à des corticothérapies itératives, à des séjours en hospitalisation

avec mise en jeu du pronostic vital en cas d'asthme aigu grave ;

- d'améliorer la qualité de vie par un meilleur contrôle des symptômes d'asthme, en limitant l'impact sur les activités quotidiennes, le retentissement sur le sommeil et l'absentéisme scolaire ;
- de limiter les effets indésirables associés à une pression thérapeutique élevée, en particulier les effets indésirables des corticoïdes par voie générale (exceptionnellement administrés en traitement de fond, mais très fréquemment en cures courtes et répétées au moins 3 fois par année et souvent beaucoup plus) ou de fortes doses de CSI comme les complications métaboliques, le retentissement sur la croissance staturale ;
- de préserver la fonction respiratoire normale et la croissance de la fonction respiratoire jusqu'à l'âge adulte et/ou de limiter l'altération de la fonction respiratoire ;
- potentiellement, de modifier grâce aux nouveaux traitements l'histoire naturelle de l'asthme, hypothèse restant à démontrer sur des études prospectives de cohorte.

Principes du traitement de l'asthme sévère

L'AS justifie d'une déclaration auprès de l'organisme d'assurance maladie pour prise en charge à 100 %, dans le cadre d'une affection de longue durée « hors liste » (ALD 31).

La prise en charge doit être multidisciplinaire, idéalement discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et réalisée en centre expert.

Dans le cadre d'une évaluation et d'une discussion avec un centre expert, la prise en charge de l'AS reposera alors sur 3 piliers principaux :

- la prise en charge des comorbidités, en particulier les comorbidités allergiques, et des facteurs favorisant le mauvais contrôle de l'asthme, en particulier la gestion d'un environnement défavorable ;
- le maintien d'un traitement de fond bien conduit, avec une bonne technique d'inhalation et une bonne observance ;
- pour les patients éligibles, après discussion multidisciplinaire en centre expert, l'initiation d'un traitement additionnel par une biothérapie ou l'azithromycine lorsque l'asthme n'est toujours pas contrôlé au palier 5. Trois biothérapies sont à l'heure actuelle disponibles en France chez l'enfant âgé de 6 à 12 ans dans cette indication : l'omalizumab, le dupilumab et le mepolizumab. Les critères de choix reposent sur (i) le phénotype du patient (ii) le niveau des biomarqueurs permettant d'être éligibles à une ou plusieurs thérapeutiques, (iii) la présence de comorbidités atopiques qui peuvent orienter le choix. La galénique enfin peut entrer dans des critères de décision médicale partagée (Fig. 3).

Stratégie thérapeutique au palier 5

En cas de non contrôle malgré des doses moyennes de CSI et un 2^e traitement de fond, un test thérapeutique par doses fortes de CSI, en association avec un BDLA, pourra être réalisé pour une durée de 3 à 6 mois, en surveillant

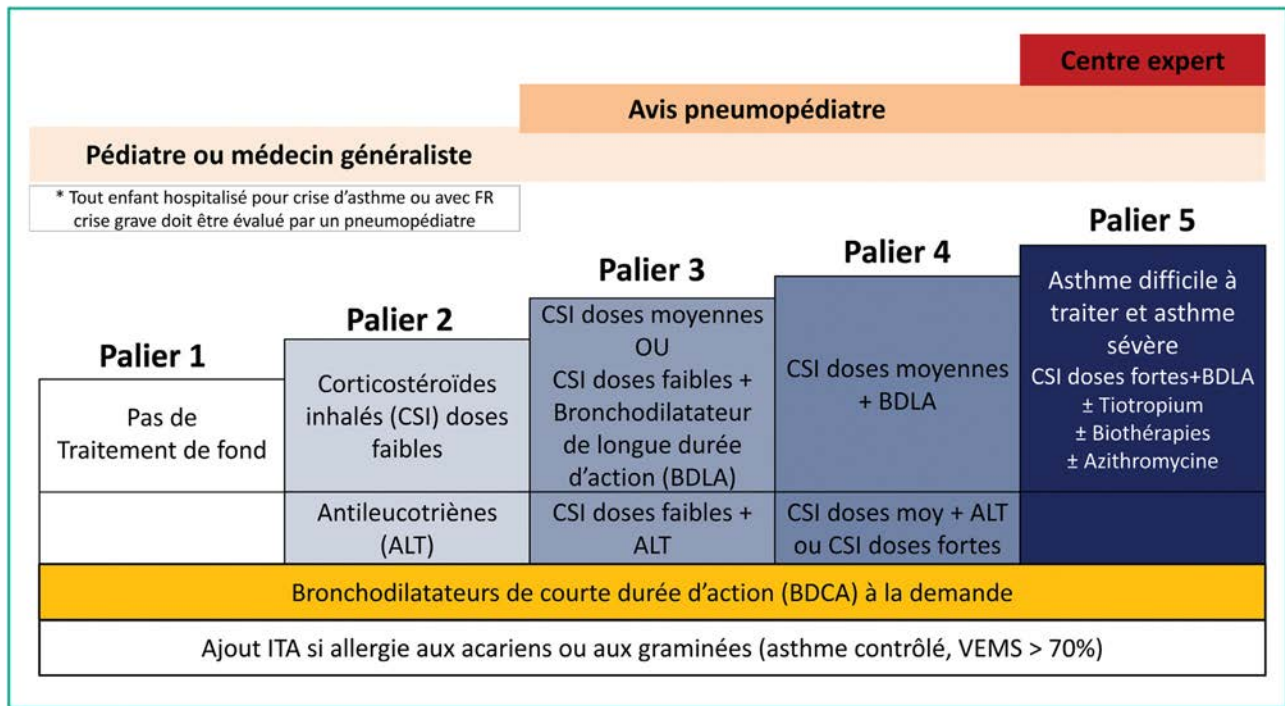


Figure 2. Palier de traitement de l'asthme de l'enfant 6-12 ans.

Abréviations : ALT : Anti-leukotriènes ; ITA : Immunothérapie Allergénique ; BDLA : Bronchodilatateurs de Longue Durée d'Action ; CSI : Corticostéroïdes Inhalés ; VEMS : Volume Expiratoire Maximal en 1 seconde.

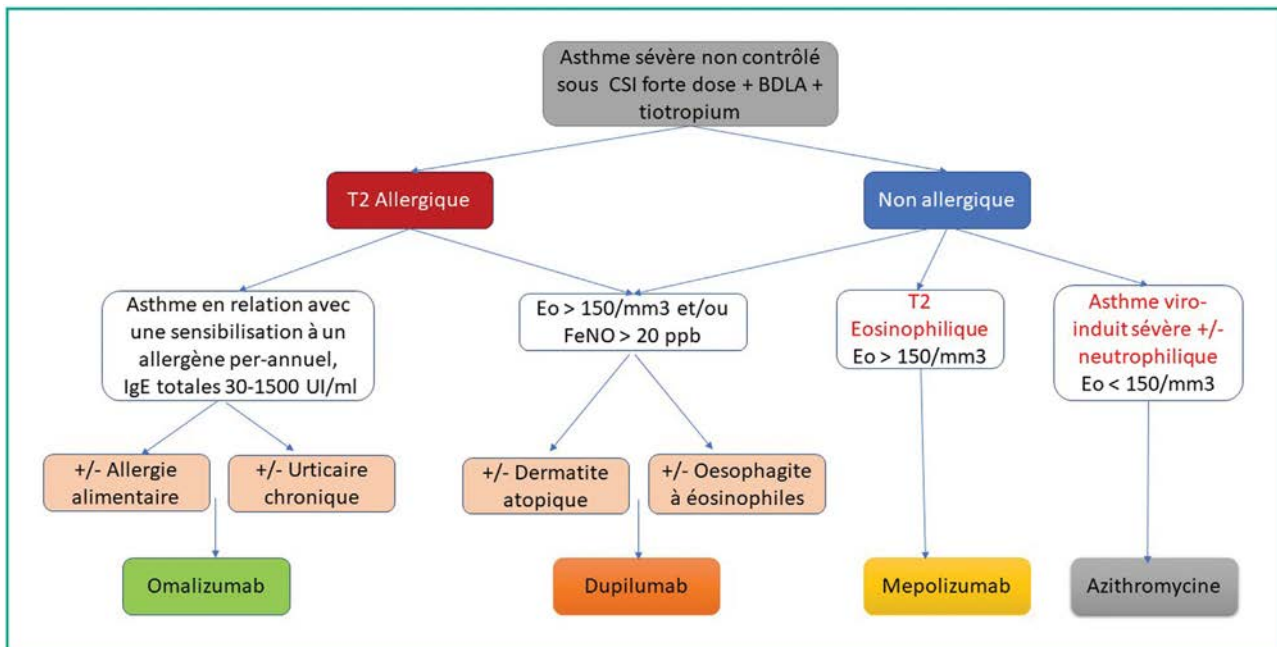


Figure 3. Critères de choix des traitements de l'asthme sévère en synthèse multidisciplinaire en centre expert chez l'enfant âgé de 6 à 12 ans, non contrôlé par un traitement de palier 5.

la survenue d'effets indésirables [1] (grade B, présomption scientifique). La corticothérapie générale au long cours n'a plus de place sauf exception dans le traitement de fond de l'AS de l'enfant.

En cas d'asthme sévère, l'immunothérapie allergénique (ITA) n'est pas recommandée en dehors d'une indication

ayant fait l'objet d'un avis en centre expert, dans le cadre d'un traitement personnalisé chez un patient peu symptomatique et avec un VEMS > 70 % [43] (grade C : faible niveau de preuve). L'asthme non contrôlé est une contre-indication absolue à la mise en place d'une ITA (grade C : faible niveau de preuve).

Le tiotropium, seul antagoniste muscarinique de longue durée d'action (LAMA) commercialisé dans l'asthme de l'enfant, à la posologie de 5 µg/j (soit 2 bouffées de 2,5 µg) en 1 prise, peut être ajouté en traitement d'épreuve (3 à 6 mois) à l'association CSI-LABA, en cas d'asthme non contrôlé malgré un traitement pas CSI-LABA à moyennes ou fortes doses (palier 5) (grade A, preuve scientifique établie). Comme les BLDA, l'effet du tiotropium, résumé dans 2 méta-analyses, porte principalement sur une amélioration du VEMS, en particulier chez les patients avec VEMS pré-bronchodilatateur < 90 %, avec un bon profil de tolérance (grade A, preuve scientifique établie) [44,45]. En association à des doses moyennes de CSI, une étude de phase 2 en crossover a testé sur des périodes successives de 4 semaines le tiotropium dosé à 1,25 µg, 2,5 µg et 5 µg contre placebo chez 101 asthmatiques de 6–11 ans. Le VEMS était significativement amélioré, de l'ordre de 75 à 100 mL quelle que soit la dose de tiotropium utilisée. Le contrôle de l'asthme évalué sur le score ACQ, le nombre de crises et la qualité de vie n'étaient pas différents sous tiotropium ou placebo [46]. Dans l'essai de phase 3 CanoTinA-asthma, son utilisation à la posologie de 5 µg/j chez 401 enfants avec un asthme persistant modéré, sous CSI doses moyennes (200–400 µg équivalent budesonide) ± un autre traitement, améliore le VEMS de plus de 100 mL, mais sans effet sur les crises et avec un faible effet sur les symptômes, uniquement observé en l'absence de BLDA associé (amélioration du score ACQ de $\geq 0,5$ point chez 87 % des patients du groupe tiotropium 5 µg contre 74 % du groupe placebo) [47]. Dans l'essai de phase 3 VivaTinA-asthma, chez 401 sujets avec des doses élevées de CSI + un traitement additionnel ou avec des doses moyennes de CSI + 2 traitements additionnels, l'effet du tiotropium 5 µg/j est également noté sur les paramètres fonctionnels, avec une amélioration du VEMS au pic de 139 mL [IC95 % : 75–203, $p < 0,001$] par rapport au groupe Placebo, mais pas sur les symptômes, ni sur les crises [48]. Une étude complémentaire ayant regroupé les données de ces deux essais avec deux autres menés chez l'adolescent a montré que l'impact du tiotropium sur la fonction respiratoire était observé quel que soit le phénotype, en particulier quel que soit le taux d'IgE totales ou d'éosinophilie sanguine [49].

Azithromycine à doses faibles (anti-inflammatoires)

L'ajout de l'azithromycine à doses faibles (anti-inflammatoires) a été évalué dans une étude spécifiquement pédiatrique [50]. Il s'agissait d'un essai contrôlé randomisé en ouvert chez 120 enfants âgés de 5–15 ans, avec un asthme non contrôlé (ACT < 20), recevant des doses médianes de CSI de 400 µg/j, ayant évalué l'impact de l'ajout d'un traitement par azithromycine à la posologie de 10 mg/kg 3 fois/semaine pendant 3 mois au traitement de fond (posologie maximale de 500 mg/prise chez les enfants de > 40 kg). Il a été montré un impact sur l'amélioration du score ACT dans le groupe contrôle ($21,7 \pm 2,17$ vs $18,3 \pm 2,2$, $p < 0,001$), le nombre d'enfants avec un asthme bien contrôlé selon les critères GINA (73,2 % vs 17,9 %, $p < 0,001$), et la réduction du nombre médian de crises graves sur les 3 mois (0 [IQR 3] vs 1 [IQR 6], $p < 0,001$). Compte tenu de ces données, l'azithromycine à dose anti-inflammatoire peut être proposée en test thérapeutique de

3 à 6 mois comme traitement additionnel en cas d'asthme symptomatique au palier 5, en particulier en l'absence d'éligibilité aux biothérapies (grade B, présomption scientifique). Une fibroscopie bronchique est particulièrement indiquée pour rechercher d'un diagnostic différentiel et/ou pour phénotyper en mettant en évidence potentiellement une neutrophilie avant ce test thérapeutique. En raison du risque de survenue sous macrolides d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes par allongement de l'intervalle QT, le traitement par azithromycine à dose anti-inflammatoire au long cours ne peut être prescrit qu'après vérification de l'absence de QT long sur un électrocardiogramme.

L'omalizumab, anticorps monoclonal anti-IgE, est recommandé en cas d'AS allergique de l'enfant à partir de 6 ans avec sensibilisation à au moins un allergène per-annuel (test cutané positif et/ou réactivité in vitro), et IgE totales entre 30 et 1500 UI/mL, nécessitant un traitement de palier 5, c'est-à-dire de fortes doses de CSI, associées à un BDLA et éventuellement à un autre traitement de fond, avec absence de contrôle des symptômes (symptômes diurnes et réveils nocturnes fréquents) et des crises graves et fréquentes (grade A, preuve scientifique établie). Il est par ailleurs indiqué chez les adolescents de plus de 12 ans dans l'urticaire chronique spontanée insuffisamment contrôlée par les anti-histaminiques. Plusieurs études mentionnent son efficacité dans l'allergie alimentaire [51].

Preuves d'efficacité

L'omalizumab est la biothérapie la plus étudiée dans l'asthme de l'enfant, avec un recul dans les essais thérapeutiques [52–63] et en vie réelle (AMM en France depuis 2009) [59,60,63–69] de plus de 20 ans. L'omalizumab a une efficacité dans l'AS de l'enfant d'âge scolaire en termes de réduction des crises graves, en particulier de celles amenant à une hospitalisation, d'amélioration du contrôle des symptômes, amenant à une réduction de l'exposition à la corticothérapie générale et des doses de CSI, d'amélioration de la qualité de vie et de stabilisation ou amélioration de la fonction respiratoire (Tableau 2). L'expérience de l'utilisation de l'omalizumab en vraie vie chez 101 enfants d'âge scolaire et adolescents Français a montré que l'introduction de l'anticorps monoclonal était efficace à un an pour réduire les crises nécessitant une corticothérapie générale de 72 %, les hospitalisations de 88 % et améliorer le contrôle, obtenu dans 67 % des cas [64]. Le bénéfice est observé y-compris chez les patients avec une hyperéosinophilie [68]. Une étude française a ainsi montré que le phénotype d'asthme sévère éosinophilique avec multi-morbidités allergiques représentait le phénotype associé à une réponse rapide (4 à 6 mois) et complète en terme de contrôle de l'asthme (clinique et fonctionnel) [62]. L'essai Américain « Preventative Omalizumab or Step-up Therapy for Severe Fall Exacerbations » (PROSE) a montré un impact spécifique de l'omalizumab sur la limitation de la survenue des crises automnales viro-induites à rhinovirus (rentrée scolaire) chez l'enfant d'âge scolaire, avec un potentiel effet de potentialisation des défenses antivirales (molécules de type interféron) [58,70].

Modalités d'initiation

La posologie dépend du taux d'IgE totales (qui doit être compris entre 30 et 1500 UI/mL) et du poids, avec une injection par voie sous-cutanée toutes les 2 à 4 semaines.

Tableau 2 Biothérapies : essais cliniques et études en vie réelle ayant inclus des enfants asthmatiques d'âge scolaire (e-publiées au 27/06/23).

Étude Design	Population	Indications	Traitement (dose, fréquence)	Critères de jugement	Tolérance
Essais cliniques en double aveugle OMZ Milgrom et al. <i>Pediatrics</i> . 2001 [54] Essai randomisé en double aveugle contrôlé contre Placebo 0/Phase de <i>screening</i> 1S 1/Phase d'initiation 4-6S : Switch CSI par dipropionate de bécloéthasone (BDP), doses ajustées 2/Phase de maintien des doses de CSI (16S) 3/Phase de réduction des doses de CSI (12S) (doses min efficaces) 4/Essai en ouvert Lemanske et al. <i>Pediatrics</i> . 2002 [55] Étude centrée sur la QdV Silkoff et al. <i>Pediatrics</i> . 2004 [56] Étude complémentaire dans 2 centres, centrée sur la variation de la FeNO	334 patients 6–12 ans (69 % garçons) 225 OMZ 109 Placebo (Ratio 2:1) 29 patients 18 OMZ 11 Placebo	Asthme allergique bien contrôlé par doses de CSI (168–420 mg/j BDP) et BDCA à la demande	OMZ Sous-cutané 0,016 mg/kg/IgE [UI/mL] Toutes les 4 semaines	1/Diminution doses BDP : 100 % OMZ vs 67 % Placebo ($p=0,001$) 2/Diminution crises (phase 3) : 18 % OMZ vs 39 % Placebo ($p<0,001$) 3/Diminution durée moyenne des crises : 0,42 vs 2,72, $p<0,001$ 4/Diminution recours BDCA : 0 bouffée vs 0,46, ($p=0,004$) 5/Diminution nombre de jours moyens d'absentéisme scolaire, nombre consultations médicales pour asthme 6/Pas de différences pour scores de symptômes d'asthme/données EFR (VEMS, CVF, DEP) À la fin de la phase de réduction (3), chez patients OMZ : – Améliorations significatives des scores de QdV (global, domaines « activités » et « symptômes ») – Plus de changements cliniquement pertinents ($>0,5$ point) des scores de QdV Pendant la phase de maintien (2) : – Pas de différence significative de la variation de la FeNO par rapport à la valeur de base entre les groupes OMZ et Placebo Analyse sur les 52 semaines : – Réduction significative de la FeNO par rapport à la valeur de base dans le groupe OMZ, malgré une diminution des doses de corticostéroïdes	Aucun EI grave Fréquence et types de tous les EI similaires dans les 2 groupes Majorité des EI d'intensité légère à modérée Aucun EI suggérant la formation de complexes immuns Urticaire signalée chez 9 patients sous OMZ (4 %) vs 1 patient sous Placebo (0,9 %)

Tableau 2 (suite)

Étude Design	Population	Indications	Traitement (dose, fréquence)	Critères de jugement	Tolérance
Lanier et al. <i>JACI</i> . 2009 [57] Essai randomisé en double aveugle contrôlé contre Placebo 0/Phase de sélection 1S 1/Phase de <i>screening</i> 8S : ajustement doses sur 4S 2/Après randomisation, période ttt sans ajustement des doses CSI 24S 3/Période ttt avec ajustement doses CSI 28S	627 patients 6–12 ans (68 % garçons) 421 OMZ 206 Placebo (ratio 2:1) Analyse efficacité chez 384 OMZ, 192 Placebo	Asthme allergique persistant modéré à sévère insuffisamment contrôlé par doses moyennes ou élevées CSI ± autre médicament de contrôle	OMZ Sous-cutané 75–375 mg 1 à 2 fois/mois	Au cours de la phase de 24 semaines (2) : – Diminution du taux de crises cliniquement significatives (aggravation des symptômes nécessitant le doublement des doses de CSI et/ou une corticothérapie générale) dans groupe OMZ : 0,45 vs 0,64 ; rate R 0,69 ; $p=0,007$) Sur la période des 52S (2 + 3) : – Taux de crise dans groupe OMZ réduit de 43 % par rapport au Placebo ($p<0,001$) – Réduction des crises graves	Profil de sécurité acceptable, pas de différence dans la survenue des EI
Kulus et al. <i>Curr Med Res Opinion</i> . 2010 [58]	Analyse chez 235 OMZ 159 Placebo	Sous-groupe non contrôlé par doses élevée de CSI (500 µg/j fluticasone) + LABA, ± autre		Dans groupe OMZ : – Diminution du taux de crises cliniquement significatives de 34 % par rapport au Placebo sur 24 semaines (0,42 vs 0,63, rate ratio 0,662 ; $p=0,047$) et de 50 % sur 52 semaines ($p<0,001$)	
Busse et al. <i>Engl J Med</i> . 2011 [59] ICATA : Essai randomisé en double aveugle contrôlé contre Placebo Multicentrique, milieu urbain 1/Phase de <i>screening</i> 4S 2/Phase de ttt 60 semaines	419 patients 6–20 ans IgE : 30–1300 kU/L	Asthme allergique modéré à sévère : 73 %	OMZ Sous-cutané 0,016 mg/kg/IgE toutes les 2 ou 4 semaines	OMZ vs Placebo : – Nombre de jours avec symptômes d'asthme : – 25,5 % – % de patients présentant au moins une crise : –38 %	≥ 1 EI sévère : 13,7 % (Placebo) vs 6,3 % (OMZ), ($p=0,02$) OMZ : troubles gastro-intestinaux > troubles hématologiques, 1 anaphylaxie (toux, prurit pharyngé)
Teach et al. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2015 [60] PROSE : Essai randomisé en double aveugle contrôlé contre Placebo, multicentrique, milieu urbain, Inclusions Nov-Mars (4-9M) Phase d'intervention : 4-6S avant rentrée scolaire – 90 jours après 3 bras : (1) OMZ ; (2) Boost CSI 4-6S (≤ 1000 µg/j équivalent fluticasone) avant rentrée scolaire ; (3) Placebo Vie réelle OMZ	478 enfants (6–17 ans) Au moins une crise récente (19 mois précédents)	Asthme allergique Sévérité variable 200 µg/j équivalent fluticasone 184 (35 %) reçoivent un traitement de palier 5	OMZ Sous-cutané 75–375 mg 1 à 2 fois/mois	Probabilité de présenter au moins une crise : 11,3 % dans groupe OMZ vs 21,0 % dans groupe Placebo ; OR : 0,48 (IC95 % : 0,25 à 0,92) Après stratification par paliers : – Effet OMZ vs Placebo persistant chez les patients au palier 5 – Pas d'effet OMZ vs boost CSI chez les patients aux paliers 2–4 : 8,4 % vs 11,1 % ; OR : 0,73 (IC95 % : 0,33–1,64) – Bénéfice en lien avec l'amélioration des défenses antivirales (réponse interféron)	≥ 1 ES : – Pas de différence OMZ vs Placebo, qq soit stratification par paliers Anaphylaxie grade 1 : – 3 dans le bras OMZ – 3 dans le bras boost CSI – 2 dans le bras Placebo – Pas d'ES sévère dans bras OMZ

Tableau 2 (suite)

Étude Design	Population	Indications	Traitement (dose, fréquence)	Critères de jugement	Tolérance
Brodie et al. <i>Arch Dis Child</i> . 2012 [71] Essai thérapeutique en ouvert OMZ pendant 16 semaines	34 enfants (5–16A, 15 enfants < 12A) IgE : 30–1300 kU/L Médiane IgE : 411 kU/L	Asthme sévère sous corticothérapie générale au long cours (3 mois)	OMZ Sous-cutané 75 à 375 mg selon la table de dose, par 2 ou 4 semaines	Dose quotidienne médiane de prednisolone réduite de 20 mg (2,5–50 mg) à 5 mg (0–40 mg) ($p < 0,0001$) 7 enfants ont arrêté complètement la prednisolone La dose a été diminuée chez 29 enfants, avec une diminution médiane de 15 mg (2–40 mg) Analyse en sous-groupe chez les < 12 ans : diminution de la dose médiane de 20 mg (5–50 mg) à 5 mg (0–40 mg) ($p < 0,0001$) QdV : amélioration du score médian du mini-AQLQ 3,5 (1–8,4) à 5,9 (3,2–9,9) ($p < 0,0001$)	Pas d'effets secondaires majeurs rapportés (pas de détails)
Deschildre et al. <i>Eur Respir J</i> . 2013 [66] Étude prospective multicentrique (centres tertiaires Français) Évolution à 1A des enfants débutant une biothérapie par OMZ	104 6–18A 47 6–12A Médiane IgE : 1125 kU/L Polysensibilisation (≥ 3 allergènes) : 66 % Exacerbateurs (4,4/an)	Asthme sévère allergique résistant à un traitement à fortes doses (dose médiane 703 $\mu\text{g}/\text{j}$ équivalent fluticasone)	OMZ Sous-cutané 75 à 375 mg selon la table de dose, par 2 ou 4 semaines	Amélioration du contrôle : bon contrôle : de 0 % à l'initiation à 53 % à la semaine 20 et 67 % à la semaine 52 Taux de crises : –72 % Taux d'hospitalisations : –88,5 % VEMS : +4,9 % Doses journalières CSI : –30 %	Première année tt : – ≥ 1 ES : 47 patients (46 %) Douleur au point d'injection : 26 % – 6 patients avec ES sévères induisant l'arrêt du traitement : réaction multisystémique (4), urticaire généralisée (1), anaphylaxie (1) 1 anaphylaxie non liée au traitement (allergie au kiwi)
Deschildre et al. <i>Eur Respir J</i> . 2015 [67] Même population Évolution à 2A des enfants débutant une biothérapie par OMZ	78 enfants traités pendant 2 ans			Amélioration du contrôle : bon contrôle : 80 % à la semaine 104 Taux de crises : –83 % Pas d'hospitalisations Pas de gain significatif supplémentaire sur le VEMS ou la dose quotidienne moyenne de CSI	Deuxième année tt : – 8 patients avec ES induisant l'arrêt du traitement : fatigue (6) et réaction multisystémique (2)

Tableau 2 (suite)

Étude Design	Population	Indications	Traitement (dose, fréquence)	Critères de jugement	Tolérance
Lieberman et al. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2016 [75] Étude cas-témoin 30 cas d'anaphylaxie associées à OMZ/88 témoins OMZ sans anaphylaxie		Asthme allergique sévère résistant à un traitement à fortes doses	OMZ Sous-cutané 75 à 375 mg selon la table de dose, par 2 ou 4 semaines		80 % cas (24/30) : symptômes cutanéomuqueux et respiratoires 70 % événements dans l'heure suivant l'injection, 1 seul > 2 h 39,3 % avec doses 1–3, 28,6 % avec doses 4–20 Antécédent anaphylaxie toute cause : facteur risque d'anaphylaxie avec OMZ (OR : 8,1 ; IC95 % : 2,7–24,3)
Pitrez et al. <i>Pediatr Pulmonol.</i> 2017 [69] Étude rétrospective Brésilienne	14 enfants (âge moyen : 11,9A)	Asthme sévère allergique résistant à un traitement à fortes doses dont corticothérapie par voie générale	OMZ Sous-cutané 75 à 375 mg selon la table de dose, par 2 ou 4 semaines	Taux d'hospitalisation réduit de 70 % Arrêt de la corticothérapie orale : 8 enfants/9	
Humbert et al. <i>Eur Respir J.</i> 2018 [70] Étude STELLAIR Étude multicentrique Française rétrospective en vie réelle Réponse à l'OMZ en fonction de l'éosinophilie sanguine avant tt Bonne réponse à OMZ à 4-6M : (1) Évaluation par le médecin (échelle GETE) ; (2) Réduction ≥ 40 % du taux annuels de crises (3) Réponse combinée (1) + (2)	872 patients avec asthme sévère allergique dont 149 enfants de 6–17A Éosinophilie sanguine $\geq 300/\text{mm}^3$ chez 73,8 % enfants	Asthme sévère allergique résistant à un traitement à fortes doses	OMZ Sous-cutané 75 à 375 mg selon la table de dose, par 2 ou 4 semaines	Selon (1) évaluation par le médecin (échelle GETE) : 67,2 % adultes et 77,2 % enfants bons répondeurs Selon (2) réduction taux crises : 71,1 % adultes et 78,5 % enfants bons répondeurs Selon (3) réponse combinée : 58,2 % adultes et 67,8 % enfants bons répondeurs Chez enfants : – 70,9 % bon répondeurs si $\text{eo} \geq 300/\text{mm}^3$ ($n = 110$) vs 59 % si $\text{eo} < 300/\text{mm}^3$ ($n = 39$) – 72,5 % bons répondeurs si $\text{eo} \geq 600/\text{mm}^3$ ($n = 80$) vs 62,3 % si $\text{eo} < 600/\text{mm}^3$ ($n = 69$)	

Tableau 2 (suite)

Étude Design	Population	Indications	Traitement (dose, fréquence)	Critères de jugement	Tolérance
Sesé et al. <i>Clin Exp Allergy</i> . 2019 [64] Enfants sélectionnés au sein de la cohorte Trousseau Severe Asthma Programme Cohorte monocentrique d'enfants asthmatiques sévères Analyse en clusters pour identifier marqueurs prédictifs de bonne réponse chez la sous-population d'enfants avec AS recevant OMZ depuis au moins 4M	45 enfants 6–18 ans	Asthme allergique sévère résistant à un traitement à forte doses Mauvais répondeurs : – (1) ACT < 20 – (2) Persistance de crises graves – (3) pas d'amélioration de la fonction respiratoire	OMZ Sous-cutané 75 à 375 mg selon la table de dose, par 2 ou 4 semaines	Cluster 1 : 16 enfants avec asthme éosinophilique (eo > 300/mm ³ , n = 15 [94 %], p = 0,001), altération fonction respiratoire (VEMS moyen 65 % ± 10 valeur théorique, p = 0,006) et mauvaise réponse OMZ (n = 1 [6 %] bon répondeur, p < 0,001) ; Cluster 2 : 11 enfants avec tabagisme environnemental (n = 6 [55 %], p = 0,016), fonction respiratoire normale, réponse inconstante à OMZ (n = 4 [37 %] bons répondeurs) ; Cluster 3 : 18 enfants avec comorbidités allergiques multiples (n = 15 [83,3 %], p = 0,001), dont eczéma (n = 13 [72 %], p < 0,001), sensibilisations multiples (n = 15 [83 %] p < 0,009), fonction respiratoire normale et bons répondeurs OMZ (n = 16 [89 %] bons répondeurs, p < 0,001)	
Essais cliniques Mepolizumab Gupta et al. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2019 [78] Essai en ouvert, non contrôlé 2 phases : A/12 semaines tt B/52 semaines tt	36 enfants 6–11A (moy : 8,6A) 30 enfants (83 %) dans la phase B	Asthme éosinophilique Au moins 2 crises dans l'année résistant à un traitement (> 200 µg/j équivalent fluticasone + 2 ^e médicament de contrôle) Eo > 150/mm ³ ou Eo > 300/mm ³ dans l'année	Mepolizumab Sous-cutané 40 mg (< 40 kg) 100 mg (≥ 40 kg) Toutes les 4 semaines	Amélioration du contrôle : ACT moyen de 17,6 à l'inclusion à 22,0 à 36 semaines et 22,0 à 52 semaines Diminution du taux de crises de 69 % : 14/30 (46 %) : au moins 1 crise à S52, dont 5 avec passage urgences/hospitalisation Taux moyen de crise annualisé de 3,5 exa/an à l'inclusion à 1,09 exa/an à 52 semaines Diminution du taux moyen d'eo de 336/mm ³ à l'inclusion à 47/mm ³ à 52 semaines	À 52 semaines : – 27/30 EI : bronchite (9), céphalées (8), crise d'asthme (7) – 8 EI reliés au tt : céphalées (4), douleurs abdominales (3), fièvre (2) – 7/30 EI sévères dont 1 anaphylaxie (allergie alimentaire/cacahuète) – Aucun EI sévère lié au tt À 12 semaines : – 2/36 patients avec Ac anti-mepolizumab (1 patient non inclus dans phase B) À 52 semaines : – Pas de détection d'Ac neutralisant anti-mepolizumab

Tableau 2 (suite)

Étude Design	Population	Indications	Traitement (dose, fréquence)	Critères de jugement	Tolérance
Jackson DJ. <i>Lancet</i> . 2022 [80] MUPPITS-2 : Essai randomisé en double aveugle contrôlé contre Placebo 9 centres urbains aux États-Unis ≥ 2 crises dans l'année précédente PNN ≥ 150/mm ³ Randomisation 1:1 52 semaines Essais cliniques en double aveugle Dupilumab	335 6–17A MPZ (n = 146) Placebo (n = 144)	Asthme sévère ≥ 2 crises dans l'année PNN ≥ 150/mm ³ Paliers 3, 4 ou 5 du GINA : CSI ≥ 250 µg/j fluticasone	MPZ : 6–11 ans : 40 mg/4 semaines	Diminution crises dans le groupe MPZ : rate ratio 0,73 ; 0,56–0,96 ; p = 0,027	
Bacharier et al. <i>N Engl J Med</i> . 2021 [88] VOYAGE : Essai randomisé en double aveugle contrôlé contre Placebo Multicentrique, multinational 52 semaines	408 enfants 6–11A 273 Dupilumab 135 Placebo 2 profils de patients : – (1) Phénotype T2 (eo ≥ 150/mm ³ et/ou médicament de FeNO ≥ 20 ppb) : 236 Dupilumab/114 Placebo – (2) Phénotype eo ≥ 300/mm ³ 175 Dupilumab/84 Placebo	Asthme persistant modéré à sévère insuffisamment contrôlé par doses moyennes ou élevées CSI ± autre contrôle Au moins 1 crise grave dans l'année VEMS ≤ 95 % th Réversibilité VEMS ≥ 10 %	Dupilumab Sous-cutané 100 mg (≤ 30 kg) 200 mg (> 30 kg) Toutes les 2 semaines	À 52 semaines : (1) Chez patients avec phénotype T2 : – Taux crises annualisé de 0,31 (0,22–0,42) Dupilumab vs 0,75 (0,54–1,03) Placebo (p < 0,001) – Changement du VEMS pré par rapport à l'inclusion : 10,5 % ± 1,01 Dupilumab vs 5,3 % ± 1,4 Placebo (p < 0,001) – Amélioration du contrôle (2) Chez patients avec phénotype eo ≥ 300/mm ³ : – Taux crises annualisé de 0,24 (0,16–0,35) Dupilumab vs 0,67 (0,47–0,95) Placebo (p < 0,001) – Amélioration du VEMS pré par rapport à l'inclusion – Amélioration du contrôle	Fréquence des EI comparable entre groupe Dupilumab (83 %) et Placebo (79,9 %) Arrêt de tt dû à un EI : 1,8 % Dupilumab vs 1,5 % Placebo EI sévères chez 13 patients (4,8 %) Dupilumab vs 6 patients (4,5 %) Placebo Éosinophilie chez 5,9 % Dupilumab vs 0,7 % Placebo Infections parasitaires non sévères chez 7 patients (2,6 %) Dupilumab vs 0 Placebo
BDCA : bronchodilatateurs de courte durée d'action ; BDP : dipropionate de bécloéthasone ; CSI : corticostéroïdes inhalés ; CVF : capacité vitale forcée ; DEP : débit expiratoire de pointe ; EI : effet indésirable ; FeNO : Fraction exhalée de NO ; GETE : Global Evaluation of Treatment Effectiveness ; OMZ : omalizumab ; AQLQ : Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaires ; QdV : qualité de vie ; VEMS : volume expiré maximal en 1 seconde.					

La prescription initiale est hospitalière et la ou les premières injections peuvent être réalisées en milieu spécialisé, au cours d'une hospitalisation de jour ou en soins externes, avec une courte surveillance de la tolérance [71]. Pour limiter la douleur, l'application préalable de patchs analgésiques ou l'utilisation de pompes à perfusion ambulatoire pourront être envisagées. Les injections suivantes pourront être réalisées en dehors de l'hôpital (médecin traitant ou IDE). Les auto-injections ne sont pas recommandées dans cette population (grade D, avis d'expert).

Tolérance

Le traitement est en général bien toléré [59,64,65,72,73]. Des effets secondaires, essentiellement locaux (site de l'injection), beaucoup plus rarement généraux, comme les arthralgies, la fatigue ou la perte de cheveux, potentiellement transitoires, sont décrits. Des cas exceptionnels d'anaphylaxie ont été rapportés et doivent conduire à l'arrêt du traitement [74]. Il n'a pas été démontré de risque de pathologie maligne [59].

Modalités de suivi

La réponse au traitement est observée dès les premiers mois, et même très souvent dès les premières semaines [75]. Une évaluation complète doit donc être réalisée après les 4 à 6 premiers mois.

Il n'est ni nécessaire ni recommandé de mesurer les IgE totales et/ou spécifiques et l'éosinophilie sanguine sous omalizumab.

En cas d'efficacité et de bonne tolérance, l'omalizumab sera poursuivi pour une durée minimale de 3 ans. Le traitement inhalé, en particulier la corticothérapie, sera initialement maintenu à fortes doses puis pourra être diminué en cas de bon contrôle sous biothérapie. Il ne devra en aucun cas être interrompu. Dans le cas exceptionnel où l'enfant nécessiterait une corticothérapie orale au long cours, il est conseillé d'arrêter en premier lieu la corticothérapie orale.

Une étude française en vie réelle menée chez 100 enfants traités depuis au moins 2 ans a montré la possibilité d'interrompre le traitement chez 35, sans perte de contrôle chez 27 d'entre eux [76]. Il y a eu un échec chez huit autres patients, qui présentaient plus de comorbidités allergiques, allergie alimentaire en particulier, et avaient reçu le traitement pendant une période plus courte, avec un bénéfice retrouvé du traitement après sa reprise. Par conséquent, en cas de bon contrôle durable après au moins 3 ans de traitement, absence de crises, fonction respiratoire conservée, on pourra proposer, après discussion et avis d'un centre expert, l'arrêt du traitement par omalizumab, qui se fait alors d'un seul coup. La bonne observance du traitement inhalé, la prise en compte des facteurs de risque (notamment des antécédents d'asthme aigu grave) et des comorbidités allergiques, et une surveillance rapprochée dans les mois suivant l'arrêt sont indispensables, avec une reprise le cas échéant en cas de récurrence des manifestations [75].

Le mepolizumab, anticorps monoclonal anti-IL-5

Le mepolizumab, anticorps monoclonal anti-IL-5, est disponible depuis 2019 en France et est indiqué dans l'AS de l'enfant âgé de 6 à 12 ans, avec éosinophilie $\geq 150/\text{mm}^3$ dans les 12 derniers mois, ET (i) au moins deux épisodes de

crises ayant nécessité un traitement par corticoïdes oraux (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à forte dose et un BDLA, ou (ii) une corticothérapie orale sur une période prolongée (≥ 6 mois sur les 12 derniers mois) (Grade B, présomption scientifique).

Preuves d'efficacité

Une première étude menée chez 30 enfants d'âge scolaire a été publiée en 2019, avec une efficacité limitée en termes de réduction des crises et d'amélioration du contrôle [63,77,78]. L'essai randomisé en double aveugle contrôlé contre placebo MUPPITS-2, a été publié en 2022 [79]. Une population sélectionnée de 335 enfants âgés de 6 à 17 ans vivant dans des centres urbains Américains (conditions socioéconomiques défavorables, afro-américains : 70 %), exacerbateurs fréquents (≥ 2 crises dans l'année), recevant des doses $\geq 200 \mu\text{g/j}$ d'équivalent fluticasone, ont été inclus dans 9 centres urbains Américains. L'essai a montré une diminution significative des crises dans le groupe traité (risque relatif de 0,73 [0,56 ; 0,96] ; $p = 0,027$). En revanche, les auteurs ne rapportaient pas de bénéfice sur les autres critères évalués (score de contrôle CASI ; VEMS ; évaluation globale par le patient ou le médecin). Cette étude a été complétée par une analyse transcriptomique (brosage nasal) permettant d'associer à la réponse à au niveau d'expression de gènes associés à l'inflammation à éosinophile (bonne réponse) ou d'autres voies non T2 (mauvaise réponse). Ce type d'analyse ouvre de nouvelles perspectives pour optimiser le choix personnalisé de la biothérapie. On dispose de très peu de recul en vraie vie. Les études menées chez l'adulte et l'adolescent suggèrent que certains phénotypes de patients pourraient être de bons répondeurs au mepolizumab (existence d'une éosinophilie sanguine, infiltration à éosinophiles dans le lavage bronchoalvéolaire et/ou l'expectoration induite, élévation de la FeNO), avec une efficacité sur la diminution des crises, l'amélioration du contrôle, mais peu d'effet sur la fonction respiratoire et l'hyperréactivité bronchique [60,63,80–82]. Les critères de bonne réponse décrits chez l'adulte et repris par les dernières recommandations ERS/ATS ne paraissent pas adaptés à l'enfant [75,82–84].

Modalités d'initiation

La posologie chez l'enfant âgé de 6–12 ans est de 40 mg toutes les 4 semaines, par voie sous-cutanée.

La prescription initiale est hospitalière et la ou les premières injections peuvent être réalisées en milieu spécialisé, au cours d'une hospitalisation de jour ou en soins externes, avec une courte surveillance de la tolérance [71]. Les injections suivantes pourront être réalisées hors de l'hôpital (médecin, IDE). Les auto-injections ne sont pas recommandées dans cette population (Grade D, avis d'expert).

Tolérance

La tolérance du mepolizumab paraît bonne, mais le nombre d'enfants exposés au mepolizumab étant très limité, il est important de surveiller les effets indésirables dans cette population, notamment le risque infectieux en raison de la déplétion prolongée en éosinophiles [75,77].

Modalités de suivi

La réponse au traitement est observée dans les 4 à 6 premiers mois. Il n'est ni nécessaire ni recommandé de mesurer l'éosinophilie sanguine. En cas d'efficacité et de bonne tolérance, le mepolizumab sera poursuivi pour une durée minimale de 3 ans. Le traitement inhalé, en particulier la corticothérapie, sera initialement maintenu à fortes doses et pourra ensuite être progressivement diminué en cas de bon contrôle sous biothérapie. Il ne devra en aucun cas être interrompu.

Le dupilumab, anticorps monoclonal anti-IL-4R α

Le dupilumab, anticorps monoclonal anti-IL-4R α , sous-unité commune au récepteur de l'IL-4 et le l'IL-13, a depuis avril 2021 l'AMM en France dans la dermatite atopique sévère en échec d'un traitement topique dermocorticoïde de l'enfant âgé de plus de 6 ans [85,86]. Depuis 2023, le dupilumab est également indiqué et remboursé dans l'AS de l'enfant de 6–12 ans avec éosinophilie $\geq 150/\text{mm}^3$ et/ou FeNO ≥ 20 ppb. Il est par ailleurs indiqué chez l'adolescent de plus de 12 ans dans l'œsophagite à éosinophile en cas d'échec ou de contre-indication/intolérance des traitements conventionnels, à une posologie spécifique dans cette indication.

Preuves d'efficacité dans l'asthme sévère

Chez l'enfant âgé de 6 à 11 ans, les premiers résultats de l'essai clinique de phase 3 VOYAGE ont été publiés en décembre 2021 [87]. L'essai a évalué l'efficacité et la tolérance du dupilumab en injections sous-cutanées (100 mg en cas de poids ≤ 30 kg ou 200 mg en cas de poids > 30 kg, toutes les 2 semaines) versus placebo chez 408 enfants de 6 à 11 ans présentant un asthme modéré/sévère non contrôlé, un VEMS pré β_2 moyen à 78 % avec (i) un phénotype d'inflammation T2, définie par éosinophilie $\geq 150/\text{mm}^3$ et/ou FeNO ≥ 20 ppb ou (ii) une éosinophilie $\geq 300/\text{mm}^3$. Dans le groupe avec phénotype d'inflammation de type 2, le dupilumab versus placebo a significativement réduit le taux de crises graves dans l'année qui a suivi l'initiation, amélioré le VEMS et la FeNO à 12 semaines, amélioré le score de contrôle ACQ-7-IA à 24 semaines. La tolérance était similaire dans les deux bras.

Modalités d'initiation

La prescription initiale est hospitalière et la posologie est dépendante du phénotype. En cas de dermatite atopique sévère associée, il faut suivre le schéma posologique recommandé pour celle-ci, soit 300 mg sous-cutanée pour la dose initiale puis 300 mg au jour 15 puis 300 mg toutes les 4 semaines chez l'enfant de 15 à 60 kg ; 600 mg pour la dose initiale puis 300 mg toutes les 2 semaines au-delà de 60 kg. Dans l'AS isolé, la posologie est de 100 mg toutes les 2 semaines ou 300 mg toutes les 4 semaines de 15 kg à 30 kg ; de 200 mg toutes les 2 semaines ou 300 mg toutes les 4 semaines de 30 kg à 60 kg ; et de 200 mg toutes les 2 semaines chez les > 60 kg. L'intégration du schéma posologique de 300 mg toutes les 4 semaines pour les moins de 60 kg dans l'AS n'a pas fait l'objet d'essai de phase 3 à l'heure actuelle. Cette posologie, validée par l'EMA pour les enfants de 6 à 11 ans dans l'indication de la DA sévère, a été confirmée dans l'asthme sévère par des modélisations

pharmacocinétiques. Un bras 300 mg toutes les 4 semaines a été intégré à l'étude d'extension de l'essai VOYAGE (EXCURSION), qui montre le maintien du bénéfice à la fois sur les crises graves et sur la fonction respiratoire chez les patients traités deux années consécutives, le bénéfice chez les patients initialement traités par placebo sur les différents critères mais une amélioration numériquement plus forte chez les patients traités d'emblée, qui pourrait traduire un bénéfice accru d'un traitement plus précoce [88].

La prescription initiale est hospitalière et la ou les premières injections peuvent être réalisées en milieu spécialisé, au cours d'une hospitalisation de jour ou en soins externes, avec une courte surveillance de la tolérance [71]. Les injections suivantes pourront être réalisées hors de l'hôpital (médecin, IDE). Les auto-injections ne sont pas recommandées dans cette population (grade D, avis d'expert).

Tolérance

Le profil de sécurité paraît similaire à celui observé chez les adultes mais doit faire l'objet d'une surveillance dans cette population. Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez l'adulte sont la conjonctivite/blépharoconjonctivite rapportée dans le contexte de la prescription pour dermatite atopique et les réactions au site d'injection [89]. Des cas d'hyperéosinophilie sous traitement, sans signe d'atteinte viscérale, ont également été rapportés chez l'adulte [90].

Le choix entre ces biothérapies sera à réaliser après avis d'un centre expert, idéalement au cours d'une synthèse multidisciplinaire.

À l'heure actuelle, l'omalizumab peut être proposé :

- en cas d'AS allergique de l'enfant avec sensibilisation à au moins un allergène per-annuel, un taux d'IgE totales compatible avec la table de dose (30–1500 kU/L), en particulier si le patient présente des crises fréquentes (grade A, preuve scientifique établie) ;
- en cas d'AS allergique en échec des autres biothérapies (grade D, avis d'experts).

Le dupilumab peut être proposé :

- en cas d'AS associé à une dermatite atopique sévère résistante aux corticoïdes locaux (grade A, preuve scientifique établie) ;
- en cas d'AS, allergique ou non allergique, avec éosinophilie $\geq 150/\text{mm}^3$ et/ou FeNO ≥ 20 ppb (grade A, preuve scientifique établie) ;
- et en cas d'AS avec éosinophilie $\geq 150/\text{mm}^3$ et/ou FeNO ≥ 20 ppb en échec d'une autre biothérapie et après discussion en RCP (grade D, avis d'experts).

Le mepolizumab peut être proposé :

- en cas d'asthme avec crises fréquentes (au moins 2 avec recours aux corticoïdes oraux dans les 12 derniers mois) et avec une éosinophilie sanguine $\geq 150/\mu\text{L}$ dans les 12 derniers mois (grade B, présomption scientifique) dans les situations suivantes :
 - AS allergique et non allergique éosinophilique en échec d'une autre biothérapie, après discussion en RCP (grade D, avis experts),
 - AS non allergique éosinophilique en 1^{re} intention après discussion en RCP (grade D, avis experts).

La réponse à une biothérapie est définie une amélioration des critères initiaux de non contrôle, de la qualité de vie et de la consommation de CSG [91]. La réponse peut être complète ou partielle. En cas d'échec du traitement par la biothérapie choisie, après un minimum de 6 mois de recul et éligibilité à une autre biothérapie, un changement pourra être réalisé. Le choix de la nouvelle biothérapie devra de nouveau être soumis à l'avis d'un centre expert et discuté en RCP. Le changement de traitement aura lieu d'un coup, sans nécessité de période de diminution/augmentation ou de chevauchement des 2 traitements (grade D, avis d'expert).

Modalités de suivi d'un patient sous biothérapie

Le suivi d'un patient avec AS doit être réalisé en lien avec un centre expert et multidisciplinaire. Une évaluation clinique et fonctionnelle régulière, au minimum 2 à 3 fois/an, est à réaliser.

En cas d'initiation d'une biothérapie, un délai minimal de 4 à 6 mois est nécessaire pour évaluer l'efficacité. Celle-ci sera évaluée sur le contrôle de l'asthme, la survenue de crises (ainsi que leur nombre et leur sévérité), l'évolution de la fonction respiratoire avec mesure de la fraction exhalée du NO, l'impact sur la qualité de vie [91] (grade D, avis d'expert).

Recommandations

Après une démarche diagnostique rigoureuse et une période d'observation minimale de quelques mois, la prise en charge de l'AS doit être multidisciplinaire et réalisée en centre expert (grade D, avis d'expert).

La prise en charge médicamenteuse de l'AS reposera alors sur 3 piliers principaux : (1) la prise en charge des comorbidités et facteurs favorisant le mauvais contrôle de l'asthme ; (2) le maintien d'un traitement de fond bien conduit, avec une bonne technique d'inhalation et une bonne observance (grade B : présomption scientifique) ; (3) pour certains patients éligibles, la mise en route d'une des biothérapies de l'AS disponible à l'heure actuelle en France chez l'enfant âgé de 6 à 12 ans (grade A, preuve scientifique établie).

Le tiotropium, à la posologie de 5 µg/j (soit 2 bouffées de 2,5 µg) en 1 prise, peut être ajouté en traitement d'épreuve (3 à 6 mois) à l'association CSI-LABA, en cas d'asthme non contrôlé malgré un traitement pas CSI-LABA à moyennes ou fortes doses (palier 5) (grade A : preuve scientifique établie).

Après discussion en synthèse multidisciplinaire en centre expert, réalisation d'une bronchoscopie afin d'éliminer un diagnostic différentiel et phénotyper et la réalisation d'un ECG pour éliminer un QT long qui serait une contre-indication à l'emploi de ce traitement, l'azithromycine à doses anti-inflammatoires (10 mg/kg 3 fois/semaine maximum 500 mg pour les plus de 40 kg) peut être proposée en test thérapeutique de 3 à 6 mois comme traitement additionnel en cas d'asthme symptomatique au palier 5, en particulier en l'absence d'éligibilité aux biothérapies (grade B, présomption scientifique).

Le choix entre ces biothérapies sera à réaliser après avis d'un centre expert, idéalement au cours d'une synthèse multidisciplinaire et prendra en compte le phénotype, les biomarqueurs et la présence de comorbidités (grade D, avis d'expert).

À l'heure actuelle, l'omalizumab peut être proposé :

- en cas d'AS allergique de l'enfant avec sensibilisation à au moins un allergène per-annuel, un taux d'IgE totales compatible avec la table de dose (30–1500 kU/L), en particulier si le patient présente des crises graves fréquentes (grade A, preuve scientifique établie) ;
- en cas d'AS allergique en échec des autres biothérapies (grade D, avis d'experts).

Le dupilumab peut être proposé :

- en cas d'AS associé à une dermatite atopique sévère résistante aux corticoïdes locaux (grade A, preuve scientifique établie) ;
- en cas d'AS, allergique ou non allergique, avec éosinophilie $\geq 150/\text{mm}^3$ et/ou FeNO ≥ 20 ppb (grade A, preuve scientifique établie) ;
- et en cas d'AS avec éosinophilie $\geq 150/\text{mm}^3$ et/ou FeNO ≥ 20 ppb en échec d'une autre biothérapie et après discussion en RCP (grade D, avis d'experts).

Le mepolizumab peut être proposé :

- en cas d'asthme avec crises fréquentes (au moins 2 avec recours aux corticoïdes oraux dans les 12 derniers mois) et avec une éosinophilie sanguine $\geq 150/\mu\text{L}$ dans les 12 derniers mois (grade B, présomption scientifique) dans les situations suivantes :
 - AS allergique et non allergique éosinophilique en échec d'une autre biothérapie, après discussion en RCP (grade D, avis experts),
 - AS non allergique éosinophilique en 1^{re} intention après discussion en RCP (grade D, avis experts).

Pour limiter la douleur, l'application préalable de patches analgésiques ou l'utilisation d'une pompe à perfusion ambulatoire pourront être envisagées (grade D, avis d'expert).

Les auto-injections ne sont pas recommandées dans cette population (grade D, avis d'expert).

En cas d'efficacité et de bonne tolérance, la biothérapie sera poursuivie pour une durée minimale de 3 ans (grade D, avis d'expert).

Le suivi d'un patient avec AS doit être réalisé en lien avec un centre expert et multidisciplinaire. Une évaluation clinique et fonctionnelle régulière, au minimum 2 à 3 fois/an, est à réaliser (grade D, avis d'expert).

Contributions

SL : a, b, c, d ; EH : b, c, d ; PB : b, c, d, MB : b, c, d, CS : b, c, d ; LGC : a, b, c, d.

* Codification des contributions : a. conception et mise au point de l'étude ; b : analyse et interprétation des données ; c : écriture de l'article, ou analyse critique amenant des modifications significatives au contenu intellectuel ; d : approbation finale de la version soumise après relecture critique.

Relecteurs

Rola Abou Taam (SP2A), Jocelyne Just (SP2A), Antoine Deschildre (SP2A), Pierrick Cros (SP2A), Agnès Hamzaoui (SPLF), Alain Didier (SPLF).

Déclaration de liens d'intérêts

Au cours des 5 dernières années, le Dr Stéphanie Lejeune a perçu des honoraires pour des financements pour participation à des congrès de la part du laboratoire Sanofi et ALK, pour communication de la part de Sanofi, pour des actions de formation de la part de Sanofi, Novartis et Stallergènes Greer, pour des travaux de recherche de la part d'Astrazeneca.

Le Dr Eglantine Hullo a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, de la part des laboratoires GSK et SANOFI.

Le Dr Priscille Bierme a perçu des honoraires pour participation à des congrès, communications, participation à des groupes d'expert, de la part des laboratoires Sanofi, Astrazeneca, GSK, Novartis, Stallergènes Greer, ALK, Mead Johnson, et Novalac.

Le Pr Cyril Schweitzer a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, actions de formation, participation à des groupes d'experts, investigateur dans un essai clinique de la part du laboratoire Astra Zeneca.

Le Pr Lisa Giovannin-Chami a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation, conseil, participation à des groupes d'experts, travaux de recherche, de la part des laboratoires ALK, Stallergènes Greer, Sanofi, Novartis, Astrazeneca, GSK.

Le Dr Mélissa Baravalle déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2022. n.d.
- [2] Hedlin G, Bush A, Lødrup Carlsen K, et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. *Eur Respir J* 2010;36:196–201.
- [3] Lang A, Carlsen KH, Haaland G, et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy* 2008;63:1054–60.
- [4] Fleming L, Murray C, Bansal AT, et al. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. *Eur Respir J* 2015;46:1322–33.
- [5] Fleming L, Wilson N, Bush A. Difficult to control asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:190–5.
- [6] Mukherjee M, Stoddart A, Gupta RP, et al. The epidemiology, healthcare and societal burden and costs of asthma in the UK and its member nations: analyses of standalone and linked national databases. *BMC Med* 2016;14:113.
- [7] Szeffler SJ, Zeiger RS, Haselkorn T, et al. Economic burden of impairment in children with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:110–9 [e1].
- [8] Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343–73.
- [9] Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:382–9 [e1–13].
- [10] Just J, Bourgoin-Heck M, Amat F. Clinical phenotypes in asthma during childhood. *Clin Exp Allergy* 2017;47:848–55.
- [11] Garden FL, Simpson JM, Marks GB, CAPS Investigators. Atopy phenotypes in the Childhood Asthma Prevention Study (CAPS) cohort and the relationship with allergic disease: clinical mechanisms in allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2013;43:633–41.
- [12] Newby C, Heaney LG, Menzies-Gow A, et al. Statistical cluster analysis of the British Thoracic Society Severe refractory Asthma Registry: clinical outcomes and phenotype stability. *PLoS One* 2014;9:e102987.
- [13] Just J, Saint-Pierre P, Gouvis-Echraghi R, et al. Childhood allergic asthma is not a single phenotype. *J Pediatr* 2014;164:815–20.
- [14] Posa D, Perna S, Resch Y, et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:541–9 [e8].
- [15] Lezmi G, Lejeune S, Pin I, et al. Factors associated with asthma severity in children: data from the French COBRAPed Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:1969–79.
- [16] Just J, Gouvis-Echraghi R, Rouve S, et al. Two novel, severe asthma phenotypes identified during childhood using a clustering approach. *Eur Respir J* 2012;40:55–60.
- [17] Just J. Les phénotypes de l'asthme chez l'enfant et l'adolescent. *Rev Fr Allergol* 2020;60:465–8.
- [18] McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, et al. Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma. *N Engl J Med* 2016;374:1842–52.
- [19] Teague WG, Phillips BR, Fahy JV, et al. Baseline Features of the Severe Asthma Research Program (SARP III) Cohort: differences with age. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:545–54 [e4].
- [20] Ross KR, Gupta R, DeBoer MD, et al. Severe asthma during childhood and adolescence: a longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:140–6 [e9].
- [21] Bender B, Wamboldt FS, O'Connor SL, et al. Measurement of children's asthma medication adherence by self report, mother report, canister weight, and Doser CT. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:416–21.
- [22] Kamps AW, van Ewijk B, Roorda RJ, et al. Poor inhalation technique, even after inhalation instructions, in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:39–42.
- [23] de Groot EP, Kreggmeijer WJ, Brand PLP. Getting the basics right resolves most cases of uncontrolled and problematic asthma. *Acta Paediatr* 2015;104:916–21.
- [24] Iliescu C, Tillie-Leblond I, Deschildre A, et al. [Difficult asthma in children]. *Arch Pediatr* 2002;9:1264–73.
- [25] Bracken M, Fleming L, Hall P, et al. The importance of nurse-led home visits in the assessment of children with problematic asthma. *Arch Dis Child* 2009;94:780–4.
- [26] Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceño MP, Sinha IP. When adherence and inhalation technique matter: difficult-to-control pediatric asthma in low- to middle-income countries. *Pediatr Pulmonol* 2021;56:1366–73.
- [27] Cope SF, Ungar WJ, Glazier RH. Socioeconomic factors and asthma control in children. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:745–52.
- [28] Sheehan WJ, Phipatanakul W. Difficult-to-control asthma: epidemiology and its link with environmental factors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15:397–401.
- [29] Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, et al. Inflammatory and comorbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:302–13.

- [30] Boulet L-P, Boulay M-È. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med* 2011;5:377–93.
- [31] Haktanir Abul M, Phipatanakul W. Severe asthma in children: evaluation and management. *Allergol Int* 2019;68:150–7.
- [32] Barsky EE, Giancola LM, Baxi SN, et al. A practical approach to severe asthma in children. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:399–408.
- [33] Silva TKB da, Zanon M, Altmayer S, et al. High-resolution CT pulmonary findings in children with severe asthma. *J Pediatr (Rio J)* 2021;97:37–43.
- [34] de Blic J, Scheinmann P. The use of imaging techniques for assessing severe childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:808–10.
- [35] Debray M-P, Ghanem M, Khalil A, et al. [Lung imaging in severe asthma]. *Rev Mal Respir* 2021;38:41–57.
- [36] Fleming L, Wilson N, Regamey N, et al. Use of sputum eosinophil counts to guide management in children with severe asthma. *Thorax* 2012;67:193–8.
- [37] Ben Tkhatay R, Taytard J, Corvol H, et al. Benefits and risks of bronchoalveolar lavage in severe asthma in children. *ERJ Open Res* 2021;7:00332–2021.
- [38] Marchac V, Scheinmann P, de Blic J. [Severe asthma in children: identification and investigation]. *Arch Pediatr* 2004;11:80s–5s.
- [39] Bossley CJ, Saglani S, Kavanagh C, et al. Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma. *Eur Respir J* 2009;34:1052–9.
- [40] Phipatanakul W, Mauger DT, Sorkness RL, et al. Effects of age and disease severity on systemic corticosteroid responses in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1439–48.
- [41] Bossley CJ, Fleming L, Ullmann N, et al. Assessment of corticosteroid response in pediatric patients with severe asthma by using a multidomain approach. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:413–20 [e6].
- [42] Papadopoulos NG, Čustović A, Cabana MD, et al. Pediatric asthma: an unmet need for more effective, focused treatments. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:7–16.
- [43] Agache I, Lau S, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: house dust mite-driven allergic asthma. *Allergy* 2019;74:855–73.
- [44] Rodrigo GJ, Neffen H. Efficacy and safety of tiotropium in school-age children with moderate-to-severe symptomatic asthma: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:573–8.
- [45] Vogelberg C, Szeffler SJ, Vrijlandt EJLE, et al. Tiotropium add-on therapy is safe and reduces seasonal worsening in paediatric asthma patients. *Eur Respir J* 2019;53:1801824.
- [46] Vogelberg C, Moroni-Zentgraf P, Leonaviciute-Klimantaviciene M, et al. A randomised dose-ranging study of tiotropium Respimat® in children with symptomatic asthma despite inhaled corticosteroids. *Respir Res* 2015;16:20.
- [47] Vogelberg C, Engel M, Laki I, et al. Tiotropium add-on therapy improves lung function in children with symptomatic moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:2160–2 [e9].
- [48] Szeffler SJ, Murphy K, Harper T, et al. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1277–87.
- [49] Szeffler SJ, Vogelberg C, Bernstein JA, et al. Tiotropium is efficacious in 6- to 17-year-olds with asthma, independent of T2 phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2286–95 [e4].
- [50] Ghimire JJ, Jat KR, Sankar J, et al. Azithromycin for poorly controlled asthma in children: a randomized controlled trial. *Chest* 2022;161:1456–64.
- [51] Zuberbier T, Wood RA, Bindeslev-Jensen C, et al. Omalizumab in IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023;11:1134–46.
- [52] Milgrom H, Berger W, Nayak A, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001;108:E36.
- [53] Lemanske RF, Nayak A, McAlary M, et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. *Pediatrics* 2002;110:e55.
- [54] Silkoff PE, Romero FA, Gupta N, et al. Exhaled nitric oxide in children with asthma receiving Xolair (omalizumab), a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody. *Pediatrics* 2004;113:e308–12.
- [55] Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1210–6.
- [56] Kulus M, Hébert J, Garcia E, et al. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1285–93.
- [57] Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011;364:1005–15.
- [58] Teach SJ, Gill MA, Togias A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1476–85.
- [59] Chipps BE, Lanier B, Milgrom H, et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: review of clinical trial and real-world experience. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1431–44.
- [60] Just J, Deschildre A, Lejeune S, et al. New perspectives of childhood asthma treatment with biologics. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:159–71.
- [61] Busse WW, Humbert M, Haselkorn T, et al. Effect of omalizumab on lung function and eosinophil levels in adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124:190–6.
- [62] Sesé L, Schneider M, Bourgoin M, et al. Asthma with multiple allergic comorbidities is associated with complete response to omalizumab. *Clin Exp Allergy* 2019;49:733–5.
- [63] Ramphul M, Lo DKH, Gaillard EA. Precision medicine for paediatric severe asthma: current status and future direction. *J Asthma Allergy* 2021;14:525–38.
- [64] Deschildre A, Marguet C, Salleron J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J* 2013;42:1224–33.
- [65] Deschildre A, Marguet C, Langlois C, et al. Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma. *Eur Respir J* 2015;46:856–9.
- [66] Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:551–6.
- [67] Pitrez PM, de Souza RG, Roncada C, et al. Impact of omalizumab in children from a middle-income country with severe therapy-resistant asthma: a real-life study. *Pediatr Pulmonol* 2017;52:1408–13.
- [68] Humbert M, Taillé C, Mala L, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J* 2018;51:1702523.
- [69] Brodlie M, McKean MC, Moss S, et al. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. *Arch Dis Child* 2012;97:604–9.
- [70] Esquivel A, Busse WW, Calatroni A, et al. Effects of omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:985–92.
- [71] Barnig C, Baron-Thurotte A, Barbaud A, et al. Recommandations de la Société française d’allergologie. Indications des actes allergologiques en hôpital de jour. *Rev Fr Allergol* 2017;57:442–63.

- [72] Berger W, Gupta N, McAlary M, et al. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:182–8.
- [73] Milgrom H, Fowler-Taylor A, Vidaurre CF, et al. Safety and tolerability of omalizumab in children with allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin* 2011;27:163–9.
- [74] Lieberman PL, Umetsu DT, Carrigan GJ, et al. Anaphylactic reactions associated with omalizumab administration: analysis of a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:913–5 [e2].
- [75] Deschildre A, Abou Taam R, Drummond D, et al. Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adolescents (de 12 ans et plus) sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A). Version courte. *Rev Mal Respir* 2022;39:179–87.
- [76] Deschildre A, Roussel J, Drumez E, et al. Omalizumab discontinuation in children with severe allergic asthma: an observational real-life study. *Allergy* 2019;74:999–1003.
- [77] Gupta A, Ikeda M, Geng B, et al. Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:1336–42 [e7].
- [78] Gupta A, Poulliquen I, Austin D, et al. Subcutaneous mepolizumab in children aged 6 to 11 years with severe eosinophilic asthma. *Pediatr Pulmonol* 2019;54:1957–67.
- [79] Jackson DJ, Bacharier LB, Gergen PJ, et al. Mepolizumab for urban children with exacerbation-prone eosinophilic asthma in the USA (MUPPITS-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet* 2022;400:502–11.
- [80] Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000;356:2144–8.
- [81] Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1062–71.
- [82] Krings JG, McGregor MC, Bacharier LB, et al. Biologics for severe asthma: treatment-specific effects are important in choosing a specific agent. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1379–92.
- [83] Comberiati P, McCormack K, Malka-Rais J, et al. Proportion of severe asthma patients eligible for mepolizumab therapy by age and age of onset of asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2689–96 [e2].
- [84] Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2020;55:1900588.
- [85] Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:1282–93.
- [86] Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, et al. Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged ≥ 6 to < 12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. *Br J Dermatol* 2021;184:857–70.
- [87] Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, et al. Dupilumab in children with uncontrolled moderate-to-severe asthma. *N Engl J Med* 2021;385:2230–40.
- [88] Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, et al. Assessment of long-term safety and efficacy of dupilumab in children with asthma (LIBERTY ASTHMA EXCURSION): an open-label extension study. *Lancet Respir Med* 2024;12:45–54.
- [89] Deleuran M, Thaçi D, Beck LA, et al. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:377–88.
- [90] Wechsler ME, Klion AD, Paggiaro P, et al. Effect of dupilumab on blood eosinophil counts in patients with asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, atopic dermatitis, or eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10:2695–709.
- [91] Khaleva E, Rattu A, Brightling C, et al. Development of Core Outcome Measures sets for paediatric and adult Severe Asthma (COMSA). *Eur Respir J* 2023;61:2200606.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS DE LA SP2A (SOCIÉTÉ PÉDIATRIQUE DE PNEUMOLOGIE ET D'ALLERGOLOGIE) POUR LA PRISE EN CHARGE DE L'ASTHME DE L'ENFANT DE 6 À 12 ANS

Prise en charge de la crise d'asthme de l'enfant âgé de 6 à 12 ans



Management of asthma attack in children aged 6 to 12 years

C. Marguet^{a,*}, Gregoire^b, A. Werner^c, O. Cracco^d,
S. L'excellent^e, J. Rhagani^f, A. Tamalet^g,
B. Vrignaud^h, C. Schweitzerⁱ, S. Lejeune^j,
L. Giovannini-Chami^k, G. Mortamet^l, V. Houdouin^m

^a Université de Rouen-Normandie Inserm 1311 Dynamicure, CHU Rouen Département de pédiatrie et médecine de l'adolescent, unité de pneumologie et allergologie et CRCM mixte, FHU RESPIRE, 76000 Rouen, France

^b Service de pédiatrie-urgences enfants, CHU Ambroise-Paré, AP-HP, 92100 Boulogne-Billancourt, France

^c Pneumologie pédiatrique, 30400 Villeneuve-les Avignon, France

^d Service de pédiatrie, centre hospitalier de Saint-Nazaire, 44600 Saint-Nazaire, France

^e Service de pneumologie pédiatrique, CHU Femme-Mère-Enfant, 69500 Bron, France

^f Service urgences pédiatriques, CHU de Rouen, 76000 Rouen, France

^g Pneumologie pédiatrique, 92100 Boulogne-Billancourt, France

^h Service pédiatrie générale, urgences pédiatriques, CHU de Nantes, 44000 Nantes, France

ⁱ Université de Lorraine DeVAH, CHRU de Nancy département de pédiatrie, 54000 Nancy, France

^j Université de Lille Inserm U1019CILL, CNRS UMR9017, CHRU de Lille hôpital Jeanne-de-Flandres, service de pneumologie et allergologie pédiatrique, 59000 Lille, France

^k Service de pneumologie pédiatrique, hôpitaux pédiatriques, CHU de Lenval, 06000 Nice, France

^l Université de Grenoble Inserm U1300, CHU de Grenoble-Alpes, service de soins critiques, 38000 Grenoble, France

^m Université de Paris-Cité Inserm U1151, CHU Robert Debré, service de pneumologie allergologie et CRCM pédiatrique, AP-HP, 75019 Paris, France

* Auteur correspondant. Département de pédiatrie et médecine de l'adolescent, CHU Charles-Nicolas, 76031 Rouen cedex, France.
Adresse e-mail : christophe.marguet@chu-rouen.fr (C. Marguet).

Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP²A)

Société française de pédiatrie (SFP)

Association française de pédiatrie ambulatoire (AFPA)

Association des pneumo-pédiatres interrégionale (ASP-PIR)

Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques (GFRUP)

Membres experts

Dr Aline Tamalet (Paris), pneumopédiatre, Association des pneumo-pédiatres interrégionale (ASPPIR)

Dr Andreas Werner (Villeneuve-les-Avignons), pédiatre, Association française de pédiatrie ambulatoire (AFPA)

Pr Guillaume Mortamet (CHU de Grenoble), pédiatre réanimateur (GFRUP)

Dr Gregoire Benoist (CHU de Boulogne-Billancourt), pédiatre, groupe de pédiatrie générale, Société française de pédiatrie (SFP)

Dr Juliette Raghani (CHU de Rouen), pédiatre urgentiste, pneumopédiatre (GFRUP et SP²A)

Dr Sophie L'excellent (HCL Lyon), pneumopédiatre (SP²A)

Dr Ophélie Cracco (centre hospitalier de Saint-Nazaire), pédiatre, Société française de pédiatrie (SFP)

Dr Bénédicte Vrignaud (CHU de Nantes), pédiatre urgentiste (GFRUP)

Groupe de relecteurs

Pr Stéphane Dager (Paris, Robert-Debré) (GFRUP)

Pr Jean-Christophe Dubus (CHU de Marseille) (SP²A)

Dr Hortense Petat (CHU de Rouen) (SP²A)

Dr Simon Rivière (Paris, Trousseau) (GFRUP)

Pr Ralph Epaud (Créteil, CHIC) (SP²A)

Dr Dominique Ploin (Lyon, CHU) (GFRUP)

Dr Kévin Arlaud (Aix-en-Provence) (AFPA)

Dr Myrna Achkar (Creil) (AFPA)

Dr Caroline Thumerelle (Lille, CHU) (SP²A)

Dr Ania Carsin (Marseille, centre hospitalier de Saint-Joseph) (SP²A)

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions

développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données. Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences du patient. Cette recommandation de bonne pratique a été initiée par la société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP²A) et établie de façon collaborative avec le GFRUP, le GPGse, et l'AFPA. Elle a été élaborée selon la méthode résumée dans l'argumentaire scientifique et décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : élaboration de recommandations de bonne pratique – méthode recommandations pour la pratique clinique. Les recommandations sont exprimées en grade de recommandation, les articles sont exprimés en niveau de preuve ([Tableau 1](#)).

Les objectifs de cette recommandation, la population et les professionnels concernés par sa mise en œuvre sont brièvement présentés en dernière page (fiche descriptive) et détaillés dans l'argumentaire scientifique. Ce dernier ainsi que la synthèse de la recommandation sont téléchargeables sur www.sp2a-sante.fr.

Quoi de neuf dans ces recommandations ?

Les précédentes recommandations de la prise en charge de la crise d'asthme de l'enfant de la Sp²A datent de 2007. Ces recommandations s'accompagnent d'une revue de la littérature qui s'est voulue exhaustive de 2010 à avril 2024, avec le constat que les études restent insuffisantes sur les progrès thérapeutiques. Ces recommandations ont été guidées par une volonté de simplification, de pragmatisme, applicables par tous et pour tous.

Les nouveautés de ces recommandations sont les suivantes :

- le terme de crise d'asthme est préféré car compréhensible par tous ;
- la crise se définit en niveau de gravité, la maladie asthmatique en niveau de sévérité ;
- les niveaux de gravités sont binaires : en non-grave et grave. Les crises graves en grave ou asthme aigu grave ;

Tableau 1 Grade des recommandations.

A	Preuve scientifique établie. Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées
B	Présomption scientifique. Fondée sur des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte
C	Faible niveau de preuve. Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4)
AE	Accord d'experts. En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires

- la mise à jour des facteurs de risque de crise d'asthme.

L'approche pragmatique et précise des étapes (Figure 1–3) de prise en charge incluant :

- une étape initiale applicable quel que soit le lieu ;
- les temps d'évaluation ;
- l'apparition du score de PRAM et la proposition d'outils pour l'évaluation ;
- la place des examens complémentaires ;
- les critères d'hospitalisation ;
- la conduite à tenir pour préparer le retour à domicile et le suivi.

La posologie simplifiée des bronchodilatateurs de courte durée d'action et des corticoïdes oraux.

La place limitée du bromure d'ipratropium dans la crise d'asthme de l'enfant.

L'inutilité d'augmenter ou d'ajouter des corticoïdes inhalés pour le traitement de la crise.

La nécessité d'études pour clarifier l'efficacité du sulfate de magnésium IV chez l'enfant.

La mise au point sur les traitements de l'asthme aigu grave (Figure 1–3).

La mise à disposition d'outils pour l'évaluation et la sortie : annexes suppl. (Annexes 1–6). Matériel supplémentaire en ligne.

Sémantique et définitions

Crise d'asthme

Nous proposons d'utiliser le mot « crise » plutôt que celui d'exacerbation. Le terme de crise d'asthme est mieux compris par les patients et reflète mieux l'évènement aigu. Il clarifie la place distincte du traitement d'urgence et du traitement de fond [1–3].

La définition de la « crise d'asthme » est une modification clinique dont les symptômes sont une dyspnée habituellement expiratoire, d'apparition brutale ou progressive, variable dans le temps et dans son intensité, s'accompagnant d'une obstruction bronchique réversible soit spontanément, soit après intervention thérapeutique [4]. Le mot exacerbation est fréquemment utilisé, mais il existe des différences sémantiques entre autres pour s'appliquer à l'ensemble des pathologies respiratoires chroniques.

En effet, l'exacerbation se définit de façon minimale par toute modification de l'état de base du patient, ou par la nécessité de traitements de recours (corticoïdes oraux, BDCA) [1]. Par conséquent, une exacerbation signe une rupture ou une détérioration du contrôle de l'asthme. Elle relève de l'adaptation du traitement de fond [5]. La perte de contrôle peut être brutale avec des symptômes marqués (la crise d'asthme) ou au contraire progressive avec des symptômes légers (perte du contrôle) [6]. En 2011, une étude de la cohorte CAMP (NP = 1) regroupant plus de 1000 enfants a démontré une différence entre les facteurs prédictifs de la perte du contrôle de l'asthme (syndrome obstructif, hyper-réactivité bronchique) et ceux associés à une crise d'asthme [7]. Les propositions thérapeutiques de la perte du contrôle de l'asthme sont développées dans la prise en charge de l'asthme.

Afin de clarifier la prise en charge et qu'elle soit applicable par tous, nous définissons la crise d'asthme par l'existence de symptômes inhabituels ou des critères décrits ci-dessous. Nous proposons de retenir deux niveaux de gravité initiale : non grave et grave.

Gravité de la crise

L'évaluation initiale permet de caractériser la crise d'asthme en non grave ou grave et d'adapter la prise en charge immédiate. La crise d'asthme est dite grave lorsqu'au moins un des symptômes suivants est observé : diminution/abolition du murmure vésiculaire, polypnée ou bradypnée, signes d'hypercapnie ou d'hypoxémie, impossibilité de se déplacer ou de parler normalement. La présence d'au moins un de ces critères nécessite un recours urgent aux soins.

La gravité de la crise est également définie par une non-réponse ou une réponse insuffisante au traitement (paragraphe « Les Examens complémentaires : lesquels et quand ? »).

Asthme aigu grave

Parmi les crises graves, on définit l'asthme aigu grave (AAG ; « life-threatening asthma » des anglo-saxons) pouvant évoluer très rapidement vers la mise en jeu du pronostic vital et un arrêt cardiorespiratoire (« near fatal asthma, fatal asthma, life threatening asthma »). Il est caractérisé par un épuisement, un silence auscultatoire, un retentissement hémodynamique et neurologique, une bradypnée ou une polypnée élevée, une bradycardie, une hypercapnie et/ou une hypoxémie profonde, et/ou la nécessité d'un recours à l'assistance ventilatoire.

Recommandations pour définir la crise d'asthme

AE	Le terme de crise d'asthme doit être préféré au terme d'exacerbation pour une compréhension par tous les intervenants et les familles
A	L'apparition ou l'aggravation aiguë des symptômes : sifflement, toux sèche, gêne respiratoire doit évoquer une crise d'asthme
A	L'évaluation initiale doit classer la crise d'asthme en grave ou non grave, en fonction de la présence ou l'absence de signes de gravité
AE	La différence entre perte du contrôle et crise d'asthme non grave peut être difficile. Le contexte clinique et le mode d'évaluation approprié permettent de guider le clinicien

Les facteurs de risque de crise d'asthme

Ils doivent être différenciés des facteurs de risque d'asthme mal contrôlé, même s'ils sont parfois communs, comme le faible revenu économique et les difficultés d'accès aux soins [5]. L'étude de Wu et al. (NP = 1) de la cohorte CAMP reste une référence, différenciant à 4 ans les facteurs associés à la persistance des symptômes : pas de traitement de fond par corticoïdes inhalés (CSI), présence d'un syndrome obstructif et d'une hyperréactivité bronchique ; et les facteurs associés à la survenue d'une crise d'asthme

ALGORITHME 1 : EVALUATION DE LA GRAVITE DE LA CRISE D'ASTHME CHEZ L'ENFANT				
Rechercher les facteurs déclenchants de la crise et les facteurs de risques d'asthme aigu grave : Perte du contrôle de l'asthme de plus de 7 jours, Terrain polyallergique, Allergie alimentaire, Logement humide, Séjour en réanimation				
Tenir compte des traitements pris à domicile et de leur technique d'administration				
Signes de gravité	NON	OUI		Asthme aigu grave Pronostic vital engagé*
		Un seul critère suffit		L'asthme aigu grave associe généralement plusieurs critères cliniques
État général altéré Modification du comportement	Non	Fatigue Refus de marcher Difficulté à parler		Trouble de la conscience Elocution hachée
Troubles hémodynamiques	Non	Non		Oui
Fréquence respiratoire (mesurée sur 1 min) <16/min ; > 20/min	16-30/min	>30/min		Elevée ou < 16/min
Fréquence cardiaque <60/min ; ≥ 125/min **	Non	>124/min		Elevée ou < 60/min
Murmure vésiculaire (MV)	Présent	Diminué/absent		Absent
Sibilants à interpréter avec le MV et les traitements par BDCA reçu avant l'examen	Présents Ou absents	Diffus ou rares + MV diminué		Rares ou absents Et MV absent Silence auscultatoire
Utilisation des muscles accessoires	Absente	Présente		Intense, longue expiration, ou ampliation faible
SpO2 en air ambiant	≥ 95 %	< 95%		≤ 90% ou cyanose
Capnie veineuse ou capillaire	-	-		PvCO2 >40mmHg
Score de PRAM	≤ 3	≥ 4		≥ 8
DEP  technique*	≥ 75%	51-74%		≤ 50% ou impossible
* La technique nécessite une inspiration profonde puis une expiration profonde, en position assise, le dos droit. Elle doit être réalisée chez des enfants éduqués à la technique. Elle est souvent difficile à appliquer pendant les crises d'asthme.				
** La fréquence cardiaque doit être interprétée en fonction de la prise de BDCA et/ou de la présence d'une fièvre				

Figure 1. Algorithme 1 : évaluation de la gravité de la crise d'asthme chez l'enfant.

grave : asthme mal contrôlé, nécessité d'une consultation aux urgences ou d'une hospitalisation pour asthme dans l'année, au moins une crise avec une prise de corticoïdes oraux pendant au moins trois jours dans les trois mois qui précèdent, et une augmentation des taux d'éosinophiles [6]. L'éosinophilie reste un marqueur de gravité (NP=2), bien qu'inconstamment retrouvée [7]. D'autres facteurs sont mis en avant : la sévérité de l'asthme (NP=1), les asthmes difficiles à traiter (NP=1) ; la saisonnalité (NP=1) [8,9], les infections virales (NP=1) [10,11], les pics d'ozone (NP=1) [12], avec un effet majoré par la pollution des petites particules (NP=1) [13]. Le facteur de risque le plus robuste (NP=1) est le fait d'avoir fait une crise d'asthme dans l'année, et surtout dans les semaines précédentes [14,15].

Grunwell et al. [16] ont réalisé une analyse par latence des patients ayant eu une crise d'asthme avec une corticothérapie de trois jours dans l'année précédente (NP=1). Ils rapportent 4 groupes parmi 517 enfants de 5–17 ans :

- non allergique et fonction respiratoire normale ;

- non allergique et fonction respiratoire normale et crise d'asthme ;
- polyallergique et réversibilité complète des fonctions respiratoires ;
- polyallergique avec réversibilité partielle.

Ce dernier groupe se caractérise par des enfants plus âgés, un recours plus fréquent aux urgences et à la réanimation, une exposition au tabac, un environnement défavorable. Vingt-deux pour cent, 28 %, 45 % et 64 % des enfants de chacun des groupes avaient au moins une récurrence de crise d'asthme grave dans l'année. L'analyse de plusieurs cohortes nationales [17] montre une hétérogénéité dans les facteurs de risque associés : la sévérité de l'asthme et le fait d'avoir fait des crises d'asthme dans l'année précédente sont constamment retrouvés. Le risque de nouvelle hospitalisation pour crise d'asthme dans l'année est nettement plus élevé en cas d'asthme sévère : 79 % à 17 %. Les trois autres facteurs indépendants, mais non constants, sont l'obésité, le RGO et l'atopie. Une méta-analyse et revue systématique

<u>ALGORITHME 2 : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE INITIALE AU CABINET DU MEDECIN</u> <u>Ou sur le lieu de vie où se trouve l'enfant</u>			
Réassurer, Ne pas laisser seul, position semi-assise, desserrer les vêtements, aérer Recherche de facteurs de risque d'asthme aigu grave : Perte du contrôle de l'asthme de plus de 7 jours, terrain polyallergique, allergie alimentaire, logement humide, séjour en réanimation			
Présence de signes de gravité : fatigue, difficulté à parler ou marcher, FR< 16c/min ou FR>30c/min, FC ≥ 125 bpm ou FC < 60bpm, SpO2% <95%, détresse respiratoire, MV diminué ou absent avec des sibilants, rares ou absents, score de PRAM≥4			
NON		OUI	
Administration de BDCA par chambre inhalation			
4 bouffées à répéter toutes les 20minutes si besoin		10 bouffées toutes les 20 minutes pendant une heure	
Corticothérapie orale			
Présence de facteurs de risque d'asthme grave		OUI prednisone ou méthylprednisolone 20 mg si < 20Kg 40 mg si ≥ 20Kg	
NON	OUI		
Pas de corticoïdes oraux	prednisone ou méthylprednisolone 20 mg si < 20Kg 40 mg si ≥ 20Kg	Présence de signes d'asthme aigu grave : MV absent, pas de sibilants, troubles conscience ou difficulté à parler, signes de lutte marqués, polypnée superficielle, FR > 30/min ou FR < 16/min, SpO2%< 90%, FC>60 ou FC>130/min, score de PRAM ≥8	
		NON	OUI
EVALUATION DE L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE A 1H			Appel du 15 et transfert médicalisé

Figure 2. Algorithme 2 : prise en charge thérapeutique initiale au cabinet du médecin.

(NP = 1), retrouve un lien faible entre RGO et crise d'asthme (OR = 1,27) [18].

Une étude récente, britannique, réalisée en médecine de ville, montre qu'une crise d'asthme, définie par une utilisation de bronchodilatateurs dans un contexte aigu, survenue dans les 6 mois précédents (OR = 2,03), un défaut d'observance (OR = 2,99), une FeNO élevée (OR = 1,02) sont des facteurs de risque de faire une crise d'asthme [19].

Une large étude en cluster (NP = 1) a été réalisée en Floride et confirme que différents profils viennent consulter aux urgences [17]. Parmi les 39 807 enfants inclus, d'âge médian de 7,1 ans, 5 phénotypes sont identifiés. Un phénotype (7,9 % des patients) est sévère avec plus de caucasiens, de tabagisme passif, d'obésité (31 %), d'hypertension (8,2 %), d'apnées du sommeil (37,4 %), plus de comorbidité allergiques (rhinite, eczéma, sinusites), de reflux gastro-œsophagien (74 %). Tous ont des traitements de fond par CSI, 30 % avec des bronchodilatateurs de longue durée d'action (BDLA), tous des antihistaminique et 1,6 % ont des biothérapies (0 à 0,5 % dans les autres groupes). À l'inverse, un des phénotypes (31,7 % de la population) se

caractérise par le moins de comorbidités citées ci-dessus, moins d'afro-américains et seulement 49 % de traitement de fond. Ce groupe comprend probablement le plus de crises inaugurales. Parmi les 3 autres phénotypes, un phénotype où le reflux gastro-œsophagien prédomine (18,3 %), un phénotype (13,2 %) avec moins d'hispano-américains, de comorbidités allergiques et surtout moins de traitement de fond (29 %) et le dernier (28,8 %) avec un phénotype allergique prédominant et tous traités par CSI. On constate ainsi que la population présentant une crise d'asthme est très hétérogène, avec des comorbidités retrouvées comme l'allergie, l'obésité, et le RGO. L'absence de traitement de fond et le tabagisme passif sont retrouvés dans le groupe de crise le plus grave.

Peu d'études se sont intéressées aux facteurs de risques associés à un séjour en réanimation. En 2012, van den Bosch et al. [20] (NP = 2) rapportent les facteurs indépendants suivants : allergie (OR = 5,2 [1,1–23,4]), exposition passive ou active au tabac (OR = 5,9 [1–33]), logement avec moisissures (OR = 17,8 [2,8–112]) et antécédents d'hospitalisation pour asthme (OR = 5,4 [1,3–21]). L'asthme sévère, la prise

Algorithme 3 : : Prise en charge hospitalière de la crise d'asthme			
Evaluer la gravité de la crise et établir le score de PRAM (ou le score utilisé)			
Rechercher les traitements de la crise administrée en pré-hospitalier en tenant compte du mode d'administration			
Rechercher les facteurs de risques d'asthme aigu grave (AAG)			
Signes de gravité	NON	OUI	AAG
Monitoring	SpO2% avant et après BDCA	SpO2%, FC, FR, TA continu ou discontinu	SpO2%, FC, FR, TA En continu
BDCA Nébulisation sous O2 6L/min 2,5 mg si ≤15Kg 5 mg si > 15 Kg Si chambre inhalation jetable ou système d'inhalation de l'enfant	1 nébulisation à renouveler selon la réponse à 15 minutes 4 bouffées à renouveler	3 nébulisations en 1 heure	3 nébulisations en 1 heure
Prednisone ou methylprednisolone <i>per os</i> 20 mg si ≤ 20Kg 40 mg si > 20Kg	Non Sauf si facteurs de risque de crise grave associés	oui	oui
Bromure d'Ipratropium 0,25 mg si ≤ 30Kg 0,5 mg si > 30Kg	Non	Non systématique	Systématique
Oxygène pour une cible SpO2% ≥ 95%	-	Si SpO2≤ 94%	Systématique
Autres			Discuter voie d'abord Discuter Sulfate de Magnésium en IVL
EVALUATION H1 de la réponse au traitement, signes de gravité, score de PRAM.			
Réponse au traitement	OUI PRAM ≤3, Etat stable Pas de signes de gravité	NON ou Partielle SCORE PRAM 4-7	NON ou Partielle SCORE PRAM ≥ 8
Prise en charge	Retour au domicile	Traitement de seconde ligne	
		Monitoring continu FR, FC, SpO2%, TA, envisager Gaz du sang	Monitoring continu FR, FC, SpO2%, TA, envisager Gaz du sang
		Nébulisations BDCA + Bromure ipratropium 3 nébulisations en 1 heure	Appeler les réanimateurs BDCA en continu par nébulisation Voie d'abord
Prednisone methylprednisolone		Oui, si non administré auparavant	
Sulfate de Magnesium IVL de 20 mn 50mg/kg et 2g maximum		Oui	Oui si non administré avant
Oxygénothérapie		Cible pour SpO2% ≥ 95%	
EVALUATION répétée H2 et H4 de la réponse au traitement			
Réponse au traitement	OUI Score de PRAM ≤3, Pas de signes de gravité Etat stable	NON Score PRAM > 4 ou si sulfate de magnesium IVL	
Prise en charge	Retour au domicile	Hospitalisation	
Traitement en milieu hospitalier (Monitoring continu FR, FC, TA, SpO2%, Gaz du sang, Rx de thorax de face)			
Réponse au traitement	Oui	Non	
Nébulisation de BDCA	Espacement des aérosols en fonction de la réponse clinique	En continu à la posologie de 15mg/h si poids ≥ 15kg et 10mg/h si poids < 15kg, ou alternative en nébulisation horaire aux posologies de 2,5 mg ou 5mg selon le poids ; Surveillance de la kaliémie	
BDCA en IV continue		Dose initiale 1 gamma/Kg/min	
Réponse au traitement	Oui Décroissance du traitement	Non Transfert en réanimation pédiatrique	

Figure 3. Algorithme 3 : prise en charge hospitalière de la crise d'asthme.

de corticostéroïdes sont des facteurs univariés, tandis que la non-observance et le sous-traitement ne sont pas associés. Boeschoten et al. [21] ont analysé 110 patients âgés de 2 à 17 ans hospitalisés en réanimation en Hollande, et comparés à un groupe apparié (NP = 2). Les facteurs indépen-

dants sont d'être plus âgés, d'avoir une perte du contrôle de l'asthme depuis plus de 7 jours et une exposition au tabac plus importante. En analyse univariée, on retrouve l'âge, les symptômes > 7 jours, l'exposition au tabac mais aussi l'atopie et l'allergie alimentaire, et le fait d'avoir déjà

été hospitalisé en réanimation. Le contrôle de l'asthme, le nombre de crises graves, l'adhésion au traitement n'ont pas d'impact.

Ainsi, la recherche des facteurs de risque connus de crise d'asthme chez un enfant, permet d'évaluer son propre risque de faire une crise d'asthme. Ces facteurs de risque sont à différencier des facteurs déclenchants. Cependant, il existe également un chevauchement entre ces deux notions. L'exposition attendue à un allergène connu est un risque possible de crise d'asthme, l'exemple classique étant un animal lors de visites chez des membres de la famille.

Recommandations pour les facteurs de risque de la crise d'asthme

A Dès l'initiation de la prise en charge de la crise d'asthme, il est recommandé de rechercher les facteurs de risque d'asthme aigu grave

Les facteurs de risque d'asthme aigu grave au cours d'une crise sont :

A Perte du contrôle de l'asthme de plus de 7 jours

A Terrain polyallergique

B Allergie alimentaire

B Logement humide

B Séjour en réanimation pour asthme

A Lors de la prise en charge de la crise d'asthme, il est recommandé de rechercher les facteurs de risque de crise d'asthme associés à haut niveau de preuve : survenue d'une crise d'asthme récente et au plus tard dans l'année ; période virale saisonnière ; asthme sévère ; pic de pollution récent

B Il est recommandé de rechercher les facteurs de risque de crise d'asthme à niveau de preuve plus faible

Les facteurs de risque de crise d'asthme à niveau de preuve plus faible sont :

B Asthme non contrôlé

B Terrain polyallergique

B VEMS < 60 %

C Hyperéosinophilie

C Reflux gastro-œsophagien

AE Exposition à un environnement allergénique

AE Exposition à un tabagisme passif

Ils sont repris dans le GINA 2023 [4]. La fréquence cardiaque, reflet de l'adaptation à l'obstruction bronchique est rapportée dans certains scores, mais son interprétation devient difficile si l'enfant est fébrile, a inhalé des bronchodilatateurs ou est stressé (pleurs). Chez l'adulte de 18 à 50 ans, la fréquence cardiaque n'est pas discriminante [32]. Les recommandations anglaises [33], italiennes [26], canadiennes pédiatriques [34], un avis d'expert américain [35] intègrent une diminution du VEMS dans l'évaluation de la gravité de la crise d'asthme du « grand enfant » avec des seuils de VEMS < 33 % pour l'asthme aigu grave. Ces recommandations interrogent cependant sur la qualité d'un tel examen en pleine crise. L'utilisation du débit expiratoire de pointe (DEP) n'a pas fait l'objet de nouvelles études depuis les recommandations de 2007 [24].

Recommandations pour les signes de gravités cliniques

A L'évaluation de la gravité de la crise d'asthme doit reposer sur des critères simples, reproductibles et standardisés pour être appliqués par tous et pour tous, professionnels de santé ou non

A Il est recommandé d'évaluer la crise d'asthme en utilisant au minimum l'ensemble des critères suivants : la fréquence respiratoire, la mise en jeu des muscles accessoires, l'auscultation (murmure vésiculaire, sibilants), le comportement physique (conscience, élocution, capacité de déplacement) et la SpO₂ en air ambiant

AE Il est recommandé pour évaluer une crise d'asthme chez un enfant de plus de 6 ans de s'équiper d'un capteur de saturation

A Il est recommandé d'évaluer le DEP uniquement si la technique est rigoureuse et la valeur stable de l'enfant est connue

B En cas de crise d'asthme grave, la présence de sibilants traduit la persistance d'un flux aérien dans les voies aériennes par opposition au silence auscultatoire qui est un signe d'alerte d'AAG

B L'augmentation des sibilants après BDCA n'est pas un critère d'aggravation en soi

AE L'augmentation des sibilants est fréquente après la levée du bronchospasme dans les formes graves

Prise en charge : évaluer la crise d'asthme

Définir la gravité de la crise d'asthme

Pour évaluer la gravité d'une crise d'asthme, les principaux paramètres validés dans la littérature sont : la présence de *wheezing*, de sibilants inspiratoires et expiratoires, les signes de lutte, la fréquence respiratoire, le retentissement physique, le retentissement sur l'élocution et la conscience, ainsi que la saturation évaluée par oxymétrie de pouls (SpO₂ %), mesurée par un appareil avec capteur adapté à l'âge de l'enfant pendant 5 minutes [22,23] (Figure 1). Ces symptômes sont déjà ceux rapportés dans les précédentes recommandations françaises [24] et confirmés dans les recommandations anglaises [25], italiennes [26], espagnoles [27], canadiennes [28], américaines [29], australiennes [30] et d'Afrique du Sud [31].

Les scores cliniques

Les scores cliniques ont pour vocation de faciliter la prise en charge, d'offrir un outil de standardisation, afin de déterminer la gravité de la crise, prédire une hospitalisation et, le cas échéant la durée de celle-ci (Figure 1). Il existe beaucoup de scores dans la littérature : PRAM, AS, ASS, RAD, Pulmonary Index Score (PIS) or Modified (mPIS), Pediatric Asthma Severity Score (PASS) détaillés en annexe [36] (Annexe 1 suppl). De récentes études montrent que leur utilisation est très variable [22,37]. La difficulté de l'évaluation de critères ou de scores réside dans la complexité de leur mise en pratique ou de l'absence de validité interne et externe. Concernant les scores de gravité, ces critères semblent insuffisamment validés dans la littérature comme le suggère Bekhof et al. [36] dans sa revue systématique (NP=1). L'évaluation de la détresse respiratoire apparaît particulièrement difficile lorsqu'elle

est validée sur une vidéo [38]. Ekking et al. [39] ont fait une comparaison des 5 scores qui avaient les meilleurs critères de validation : PRAM, AS, ASS, CAES-2, RAD. Si tous s'améliorent après bronchodilatateurs, 3 scores (PRAM, AS, et RAD) partageant des paramètres communs sont associés à la réponse thérapeutique. Aucun ne se révèle avoir une valeur prédictive positive suffisante pour l'hospitalisation, alors que leur variation contribue à évaluer la réponse thérapeutique. Dans une large étude rétrospective (NP=1) (cf. paragraphe « Prise en charge : déterminer la réponse au traitement (Algorithme 2&3)), le score initial mPSI est identique dans le groupe hospitalisé ou non hospitalisé [40]. Dans la publication princeps de Ducharme et al. [41], il y a une bonne corrélation entre l'élévation des scores (la gravité) et l'admission (NP=1). Un score de PRAM de 0–3 est associé à un risque faible d'hospitalisation (0–10 %), de 4–7 à un risque modéré (10–50 %) ; de 8–12 à un risque élevé (> 50 %). Ainsi, seule la valeur prédictive négative est élevée pour un score de 0–3. Dans une autre étude prospective (NP=1), incluant 972 enfants de 1 an à 17 ans, un score de PRAM ≥ 4 survenait plus fréquemment quand il y avait un virus détecté par PCR (OR = 1,53 [1,05, 2,22]). Dans cette même étude, le risque d'hospitalisation augmentait avec le score de PRAM, sans que de valeur prédictive positive pour un seuil ne soit précisée [42]. Le score Pulmonary Score Index (PSI) [43], l'Acute Asthma Intensity Research Score (AAIRS) sont des scores validés, mais leur évaluation du ratio inspiration/expiration les rendent difficiles à généraliser. Le PSI modifié (mPSI) [44] utilise les paramètres des scores AS, ASS et PRAM. Le score PRAM [41,45] est un score dont la validation est bonne ; il est largement utilisé avec le PSI. Outre les critères de validation de reproductibilité inter- et intra-individuel par les professionnels, il a une bonne sensibilité pour suivre l'évolution de la réponse aux traitements, et le risque d'hospitalisation. Le score PRAM est devenu un comparateur de référence pour la réponse au traitement [46–48].

Recommandations pour les scores de gravité

AE	Il est recommandé d'utiliser un score de gravité en cas de prise en charge par plusieurs intervenants
AE	Il est recommandé d'utiliser un seul et même score de gravité dans une même structure hospitalière pour l'évaluation initiale et le suivi
A	Il est recommandé de choisir un score validé et comprenant un minimum des paramètres utiles à l'évaluation de la gravité. Il doit être d'application simple
AE	Il est recommandé d'utiliser préférentiellement le score de PRAM
B	Il est recommandé de considérer le niveau du score de PRAM ≥ 4 comme un seuil définissant les formes graves

Les facteurs à prendre en compte avant d'évaluer la crise d'asthme

La prise des traitements de recours, bronchodilatateurs de courte durée d'action et corticoïdes oraux, ainsi que les doses administrées, et les horaires sont à prendre en compte

pour évaluer la crise d'asthme (check-list [Annexe 2](#)). Il convient de s'assurer que les modalités d'administration ont permis une inhalation efficace. En effet, si la prise en charge initiale correspond aux recommandations de traitement de première ligne, il convient en cas de non-réponse de passer à une prise en charge de seconde ligne.

Recommandations pour l'évaluation initiale

AE	Il est recommandé de tenir compte des traitements d'urgence administrés en amont et de leurs horaires pour l'évaluation initiale de la gravité de la crise d'asthme
AE	Il est recommandé de s'assurer du mode et de la technique d'administration et des doses administrées de BDCA ou de corticoïdes oraux avant d'en tenir compte lors de l'évaluation
A	Il est recommandé de rechercher les facteurs de risque associés à la survenue d'un asthme aigu grave
A	Il est recommandé de rechercher un facteur déclenchant la crise d'asthme
A	Le facteur déclenchant de la crise d'asthme le plus fréquent est un virus respiratoire même chez l'enfant ayant des sensibilisations allergiques

Quand adresser un enfant aux urgences ? Quel recours hospitalier ?

En se fondant sur les articles précédents, il est possible de déterminer des recommandations. La présence d'un score de PRAM ≥ 4 persistant après la 1^{re} ligne de prise en charge (BDCA répétés sur 1 heure nécessite d'adresser les enfants aux urgences, car il existe un risque d'aggravation ou d'asthme aigu grave. Il est nécessaire d'appeler un numéro d'urgences (15 ou 112 actuellement) pour organiser l'adressage aux urgences.

Un asthme aigu grave (AAG), ou un score de PRAM ≥ 8 après le traitement de première ligne, mettent en jeu le pronostic vital par un arrêt cardiorespiratoire. Il nécessite d'appeler un numéro d'appel d'urgence (actuellement 15 ou 112) pour organiser un transport médicalisé vers l'hôpital le plus proche équipé au minimum de lits de soins critiques.

L'évaluation environnementale, telles les possibilités de recours aux soins, de surveillance à domicile, les compétences familiales ne sont pas spécifiques mais à prendre en compte pour un adressage aux urgences.

Recommandations pour le recours hospitalier

AE	La présence d'un score de PRAM ≥ 4 évalué 1 heure après la première ligne de prise en charge (BDCA répétés sur 1 heure) nécessite d'adresser l'enfant à un service d'urgence
AE	Il est recommandé d'appeler un numéro d'urgence (15 ou 112 actuellement) pour organiser l'adressage aux urgences
AE	L'évaluation de l'environnement familial, les possibilités de recours aux soins, les compétences familiales ne sont pas spécifiques mais à prendre en compte pour un adressage aux urgences

- A La décision d'hospitalisation dépend essentiellement de la non-réponse au traitement initial
- A Tout asthme aigu grave doit être hospitalisé
- A Un asthme aigu grave, nécessite d'appeler un numéro d'urgence pour organiser un transport médicalisé

Les traitements de la crise d'asthme

Les bronchodilatateurs de courte durée d'action (BDCA)

Les BDCA inhalés

Leur utilisation est de première ligne et présente dans toutes les recommandations depuis de nombreuses années [49] (Figure 2 et 3) (Annexe 3). En France, deux molécules sont disponibles, la terbutaline en nébulisation, forme poudre et injectable, et le salbutamol en aérosol doseur, en aérosol doseur auto-déclenchant, forme poudre, nébulisation et par voie injectable. Pollock et al. [50] ont publié une revue systématique des méta-analyses et revues systématiques (NP = 1) sur les bronchodilatateurs de courte durée d'action, la grande majorité datant d'avant les années 2000. Cette analyse confirme l'efficacité des BDCA, et met en exergue une meilleure efficacité de l'administration par chambre d'inhalation. Il existe cependant une grande hétérogénéité au sein des études analysées par ces revues et méta-analyses. La méta-analyse de Cates [51] en 2013 est plus modérée (NP = 1) : l'utilisation de la chambre d'inhalation diminue le temps passé aux urgences et a moins d'effets systémiques (tachycardie, tremblement), mais ne diminue pas le risque d'hospitalisation ou la moins bonne réponse au traitement. Les auteurs [51] insistent sur le fait que ces études ne concernent pas les asthmes aigus graves. Il est notable que les études sont anciennes, et essentiellement nord-américaines, alors que l'hétérogénéité des prises en charges persiste.

Les recommandations internationales sont consensuelles. La posologie recommandée est de 4 à 12 bouffées pour les dispositifs aérosol doseurs. Les recommandations des fortes doses de BDCA, répétées toutes les 15–20 min font consensus [4,24,26,27,30,33,52]. Par l'intermédiaire d'une chambre d'inhalation, les posologies sont au moins de 4 bouffées par prise, sans dépasser 10 ou 15 bouffées par prise. Toutes les recommandations citent les nébulisations comme mode d'administration du salbutamol, bien que l'efficacité de l'administration par chambre d'inhalation soit équivalente à celle des nébulisations dans une récente méta-analyse (NP = 2), qui ne stratifie pas en fonction de la gravité de l'asthme [53]. Les recommandations anglaises, australiennes, espagnoles et françaises [24,26,27,30,33] privilégient les nébulisations dans l'asthme grave. En nébulisations, la posologie retenue dans de précédentes recommandations [24] est de 2,5 mg en cas de poids $\leq$ 15 kg, 5 mg au-delà de 15 kg. Elles sont conseillées d'être réalisées sous oxygène, à un débit de 6 L/min. L'apparition de nouveaux systèmes de nébulisation et de qualité de nébuliseurs type Aerogen® est susceptible de faire modifier l'utilisation systématique de l'O₂.

Dans l'asthme aigu grave, il existe un consensus pour proposer des nébulisations continues (NP = 2), les études étant essentiellement adultes et anciennes analysées dans une revue systématique de la *Cochrane* [54]. Les réactions paradoxales existent chez l'enfant [55]. Il a été évoqué soit 2 nébulisations successives, soit $\geq$ 4 par heure [35,36] pour définir la nébulisation continue. Les dispositifs pour l'administration en continu ne sont que rarement précisés. Une étude descriptive incluant 3003 enfants âgés de 2–18 ans, a comparé les deux modes d'administration intermittente (toutes les 2 h) versus continue dès les urgences, après standardisation du protocole de prise en charge. Les deux modes d'administration sont efficaces avec une population plus grave dans le groupe « continu ». La moyenne de l'administration en continu était de 14 heures. Cette étude montre une bonne tolérance de ces fortes doses de BDCA, y compris en secteur d'hospitalisation traditionnelle (NP = 1) [56]. Les posologies étaient de 7,5 mg/h pour les 5–10 kg, 11,25 mg/h pour les 10–20 kg et 15 mg/h pour les plus de 20 kg. Une étude a comparé une posologie de 25 mg/h vs 10 mg/h administrée en continu, chez des enfants avec un asthme aigu grave. Les résultats apparaissent en faveur de la posologie de 10 mg/h, et par défaut ne permettent pas de recommander des doses d'emblée fortement élevées [57]. Il est cependant indispensable de standardiser les doses utilisées au sein d'un protocole bien défini pour avoir une évaluation reproductible [58]. La BTS propose une posologie de 10 mg/h de façon standardisée [33]. Une étude rétrospective portant sur 112 enfants hospitalisés pour crise d'asthme grave traités soit par nébulisations en continu à la posologie de 10 mg/h ou discontinu à la dose de 2,5 mg par nébulisations/20 minutes pendant 1 à 4 heures objective une meilleure réponse et une durée d'hospitalisation plus courte (–9,9 heures) pour le groupe nébulisations en continu (NP = 3) [59]. Une étude antérieure prospective, portant sur 16 enfants avait trouvé des résultats comparables avec une réponse thérapeutique plus rapide (12 heures versus 18 heures) dans le groupe nébulisations en continu à la posologie de 0,3 mg/kg/heure versus 0,3 mg/kg toutes les 20 minutes (NP = 3) [60]. L'apparition récente de nouveaux systèmes de nébulisation en France facilite la nébulisation des bronchodilatateurs via des supports ventilatoires et en position couchée. La nébulisation continue est considérée dans les études comme bien tolérée.

Les BDCA injectables

Le salbutamol injectable peut s'administrer en une seule dose starter, ou en continu, en cas de non-amélioration malgré un traitement maximal bien conduit. L'administration d'une dose unique starter de BDCA (15 μ g/kg pour le salbutamol) a montré son efficacité sur la levée du bronchospasme dans trois études randomisées ([61], NP = 1) [61–63], en recours urgent salvateur chez un adolescent avec un pronostic vital engagé [64], mais non bénéfique dans une population d'enfants en réanimation [65]. Une étude pharmacocinétique récente, plaide pour une injection starter avant l'administration en continue des BDCA [66]. Malgré le faible niveau de preuve (NP = 3) [67], qui a peu évolué depuis les dernières recommandations françaises [24] son utilisation en IV continue, reste une alternative thérapeutique en troisième ligne dans certaines recommandations

[25,26,31,34,68]. Une étude néerlandaise récente, a analysé l'efficacité d'une injection de salbutamol IV versus placebo dans deux groupes de 27 patients ayant un asthme aigu grave. Les auteurs n'observent pas de bénéfice à ce traitement starter, mais restent très prudents sur la conclusion. Cette population est très hétérogène et les traitements en amont ne sont pas cités (NP = 3) [65]. Dans les recommandations australiennes, leur utilisation reste possible alors qu'ils ne sont pas autorisés aux États-Unis [29] et non recommandée par les experts du GINA 2023 [4]. Dans une large analyse de population traitée pour asthme, l'utilisation du salbutamol IV en continue reste d'actualité chez les 5–12 ans en Australie. Dans une étude en Grande-Bretagne, 3,3 % des enfants de 1–16 ans reçoivent un traitement par voie injectable, et parmi ceux-ci, 55,5 % ont au moins une dose starter de salbutamol à des doses de 2 à 15 µg/kg [69]. Les posologies sont très variables, les posologies canadiennes [70], françaises [49] et celles utilisées en Grande-Bretagne [69] sont similaires pour l'administration IV en continu, en commençant à 1 µg/kg/min. L'absence de réponse au palier de 1 µg/kg/min nécessite un avis auprès des équipes de réanimation si l'enfant n'est pas en réanimation pédiatrique (avis d'expert).

Surveillance des bronchodilatateurs de courte durée d'action

L'administration de salbutamol IV en continu nécessite un monitoring de la FC, FR, TA et SpO₂ % en continu. Les principales complications sont :

- l'hypokaliémie ;
- un risque d'hyperlactatémie de type 2 ;
- une hyperglycémie.

Le salbutamol a également un effet tachycardisant, et provoque des tremblements associés.

La littérature est cependant limitée. La surveillance de la TA et de la kaliémie sont recommandées lors d'administration de salbutamol à fortes doses en nébulisation continue, et par voie IV en continu.

En ce qui concerne l'hypokaliémie : il existe un effet dose, et les études anciennes montraient une baisse de la kaliémie pendant 2 h puis une normalisation en 1h30 [71]. Une durée similaire de normalisation est trouvée chez la femme enceinte traitée par salbutamol IV [72]. Les hypokaliémies rapportées varient de 3 % à 55,5 % [56,73,74]. Dans l'étude la plus récente, l'hypokaliémie était définie par une concentration < 3,5 mmol/L. Celle-ci porte sur 156 enfants (âge médian de 7 ans) traités par salbutamol IV en continu. Les mesures biologiques sont celles prescrites par les médecins. Dans cette étude, 87/156 enfants ont ainsi une kaliémie basse, 36/156 < 3,00 mmol/L et 13 enfants ont été traitées. Les auteurs ne rapportent aucun lien entre hypokaliémie, dose et durée d'administration du salbutamol IV (NP=2) [73]. On ne retrouve aucune hypokaliémie profonde (< 2,4 mmol/L) à l'exception d'un enfant proche de 2 mmol/L.

Les autres complications décrites sont la pression diastolique basse sans conséquence clinique [75] et les arythmies qui restent rares [56].

Recommandations pour le traitement par bronchodilatateurs de courte durée d'action

- A Les bronchodilatateurs de courte durée d'action (BDCA) sont les traitements de recours de première intention quelle que soit la gravité de la crise
- A L'objectif de l'administration des bronchodilatateurs est de lever le bronchospasme
- A La fréquence d'administration dépend de la gravité
- A La terbutaline et le salbutamol sont pharmacologiquement équivalents
- A Leur administration est en première intention par voie inhalée
- A Le mode d'administration doit être adapté à l'âge et à la gravité de la crise
- A Il est recommandé d'administrer le bronchodilatateur par des systèmes d'inhalation sans coordination main-bouche
- A Les systèmes recommandés sont : la chambre d'inhalation à tout âge, avec ou sans masque en fonction de l'âge de l'enfant, la nébulisation à tout âge, les systèmes auto-déclenchant ou sans coordination en fonction des capacités de l'enfant
- B La posologie initiale recommandée pour les formes non graves est de 4 bouffées par prise
- A La posologie initiale recommandée pour les formes graves est de 10 à 15 bouffées
- A Il est recommandé de réaliser les nébulisations de BDCA préférentiellement sous 6l/min d'oxygène
- A La posologie recommandée pour des nébulisations est de : 2,5 mg de salbutamol ou terbutaline si ≤ 15 kg et 5 mg de salbutamol ou terbutaline si > 15 kg
- A En cas d'asthme aigu grave, il est recommandé d'administrer le bronchodilatateur par nébulisation en continu ou au minimum toutes les heures (alternative) jusqu'au lever du bronchospasme
- A La posologie recommandée pour les nébulisations en continu est de : 10 mg/h de salbutamol ou terbutaline si ≤ 15 kg et 15 mg/h de salbutamol ou terbutaline si > 15 kg
- A Le salbutamol en dose starter ou en IV continu est recommandé en cas de non levée du bronchospasme malgré l'administration inhalée en continu des bronchodilatateurs
- A Une dose starter de salbutamol peut être administrée par voie IV à la dose de 15 µg/kg pour aider au lever du bronchospasme
- B La posologie initiale du salbutamol IV continu est de 1 µg/kg/min et peut être augmentée selon les besoins de l'enfant après avis auprès des réanimateurs
- AE En cas d'administration de salbutamol à forte dose par voie inhalée ou IV, il est recommandé de monitorer la fréquence cardiaque avec tracé, la fréquence respiratoire et la SpO₂ en continu, de monitorer la TA, en réglant les alarmes de façon adaptée à l'âge

- B En cas d'administration de salbutamol inhalé en continu ou par voie IV, il est recommandé de monitorer la kaliémie au minimum de façon quotidienne
- C Lors d'administration de salbutamol inhalé en continu ou par voie IV, il n'est pas recommandé d'augmenter de façon systématique les apports en potassium (C)

Les anticholinergiques : le bromure d'ipratropium

L'analyse individuelle des études ne montre pas d'efficacité supérieure du bromure d'ipratropium dans la crise d'asthme de l'enfant comparée au salbutamol, le critère principal étant le nombre d'hospitalisations, l'autre critère étant l'amélioration des symptômes. Une méta-analyse récente a confirmé l'absence d'alternative au salbutamol par le bromure d'ipratropium (NP = 1) [76].

Plusieurs études se sont intéressées à l'ajout de bromure d'ipratropium au salbutamol, afin de rechercher un effet potentiateur sur la crise d'asthme. En 2017, une revue sur l'utilisation des BDCA aux urgences, concluait à la nécessité d'utiliser le bromure d'ipratropium en traitement adjuvant dans les formes graves [50]. Deux méta-analyses publiées en 2013 [77] et 2021 [78] ont respectivement inclus 28 et 55 études (6396 enfants et adolescents < 18 ans). Les deux méta-analyses concluent à une efficacité de l'ajout d'ipratropium au salbutamol avec une diminution de 20 % du nombre d'hospitalisations. La méta-analyse de Griffith et Ducharme [77] en 2013 suggérait un effet sur les crises graves, et proposait que l'administration de bromure d'ipratropium soit répétée selon le mode d'administration suivant : 0,25 mg $\times$ 3 ou 0,5 mg $\times$ 2 en 60 à 90 min (NP = 2). Une étude rétrospective a montré que l'adjonction du bromure d'ipratropium diminuait la durée des nébulisations continues de salbutamol [79]. À l'inverse, trois études récentes bien conduites dont une portant sur 30 patients en réanimation [80], et deux autres (NP = 1) avec un effectif calculé pour obtenir une puissance suffisante [81,82], n'ont pas montré d'effet supplémentaire de l'ajout de bromure d'ipratropium. Une étude médico-économique récente est en faveur de l'administration du bromure d'ipratropium, cependant dans cette même étude, les auteurs soulignent l'utilisation insuffisante d'utilisation de corticostéroïdes oraux qui sont moins coûteux [83].

Dans les recommandations internationales et le GINA [4], le bromure d'ipratropium est recommandé par aérosol doseur ou nébulisations. Les canadiens et les espagnols recommandent 3 $\times$ 0,25 mg et pour un poids de plus de 30 kg 3 $\times$ 0,5 mg avec le salbutamol en nébulisation continue [27,70]. Seules les praticiens italiens [26] recommandent l'ajout de bromure d'ipratropium dès les formes modérées, les autres précisent leur ajout si échec des 3 premiers cycles de salbutamol [25,27,29,31,68,84].

Les effets secondaires rapportés sont essentiellement la sécheresse de la bouche, les nausées et les vomissements [78].

Recommandations pour l'administration de bromure d'ipratropium

- A L'administration de bromure d'ipratropium n'est pas recommandée de façon systématique en première ligne
- A L'administration de bromure d'ipratropium n'a d'intérêt démontré qu'aux urgences
- B L'ajout de bromure d'ipratropium est recommandé dans les crises graves
- B L'ajout de bromure d'ipratropium est recommandé en cas de réponse insuffisante aux BDCA lors de l'évaluation à H1
- A L'administration du bromure d'ipratropium est toujours associée à un BDCA
- B Le bromure d'ipratropium est administré par 3 nébulisations successives
- A Les posologies recommandées par nébulisation sont : 0,25 mg pour un poids < 30 kg et 0,50 mg pour un poids $\geq$ 30 kg
- A Il n'est pas recommandé de poursuivre les nébulisations de bromure d'ipratropium en hospitalisation

L'aminophylline

Dans les recommandations internationales [25,26,31,34,68], ce traitement est une possibilité de recours dans les crises graves résistantes au traitement. Les recommandations US [29] et les experts du GINA [4] ne le recommandent pas. Une méta-analyse incluant des adultes et enfants [85] souligne, d'une part, une efficacité possible et, d'autre part, une meilleure tolérance qu'exprimée dans les recommandations américaines. Une récente mise au point défend la nécessité de garder cette molécule en recours chez l'enfant [86]. En 2016, Cooney et al. [87] retient 14 études randomisées pour une revue systématique, avec la recherche d'une posologie optimale. Celles-ci varient de 0,5 mg/kg/h à 1,2 mg/kg/h après des doses de charge de 5 à 10 mg. Deux études constatent une amélioration du score clinique, les deux autres critères étudiés, la durée de séjour et la rapidité d'amélioration clinique ne sont pas significatives. Au Royaume-Uni, l'aminophylline est préférentiellement administrée lors de l'utilisation de bronchodilatateurs par voie IV (NP = 3). Quarante-sept pour cent de ces 110 enfants de 1–16 ans recevant un traitement injectable (3,3 % des asthmatiques de la cohorte) [69] ont été traités par aminophylline à la dose de charge de 5 mg/kg puis 1 mg/kg/h en perfusion continue. En Australie et Nouvelle-Zélande, le recours est aussi très fréquent (28 % des 265 asthmes avec des signes de gravité) et est supérieur à celui du salbutamol IV (13 %) [88]. Une large étude [89] a été menée sur une base pédiatrique de données de santé, dans 57 centres nord-américains, de 2016 à 2019 : 11 133 enfants âgés de 0 à 18 ans ont été hospitalisés pour asthme aigu grave. 1144 (10,1 %) ont eu soit de l'aminophylline, soit de la terbutaline en perfusion continue, et 1246 (11 %) ont été intubés avant l'admission. Bien que non recommandée aux États-Unis, l'aminophylline connaît un regain d'intérêt pour traiter les enfants afro-américains chez lesquels il a été découvert des résistances aux B2-mimétiques. Le résultat principal est un recours moins important à la VNI (33,4 % vs 53,8 %) et à

l'intubation chez les Afro-Américains dans le groupe aminophylline que le groupe terbutaline, avec un effet régional des pratiques (OR=0,78) (NP=2).

L'aminophylline nécessite un dosage des concentrations plasmatiques. La posologie recommandée est une dose de charge à 5 à 7 mg/kg sur 20 minutes, puis une perfusion de 0,7 à 1,2 mg/kg/h. Si l'enfant est déjà sous theophylline en traitement de fond, la dose de charge n'est pas réalisée. La demi-vie étant d'environ 4 heures, un monitoring des taux sanguins est recommandé, avec un premier dosage 4 h après le début de la perfusion. Un taux thérapeutique est entre 5 et 15 mg/L à confronter avec l'amélioration clinique.

L'ANSM recommande d'administrer ce traitement en réanimation (<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0135917.htm>). Les principaux effets secondaires sont l'hypokaliémie, les nausées, vomissements, tachycardie initiale, parfois tremblement. La survenue de convulsion est un signe de gravité d'intoxication. Dans les études, l'aminophylline est finalement bien tolérée, les effets secondaires sont rapportés à des fréquences variables et plus fréquents d'un facteur 5 à 6 comparés à des groupes placebo [86,90,91].

Recommandations pour l'administration de l'aminophylline

C	L'aminophylline est un traitement de recours dans l'asthme aigu grave
A	L'administration de l'aminophylline est effectuée dans un service de réanimation.
A	L'administration de l'aminophylline se fait en deux temps : une dose de charge de 7 mg/kg sur 30 minutes, et une perfusion continue à la dose de 0,7 à 1,2 mg/kg/h
B	Si l'enfant a un traitement de fond par théophylline, la dose de charge n'est pas réalisée
A	Le monitoring des concentrations sanguines de théophyllinémie est obligatoire, avec une cible thérapeutique comprise entre 5 et 15 mg/L. Le monitoring s'appuie sur la demi-vie estimée à cet âge entre 3 et 4 heures

Le sulfate de magnésium

Sulfate de magnésium IV

Le sulfate de magnésium est recommandé dans les formes les plus graves dans toutes les recommandations internationales [25,30,34,92] et les deux revues d'experts [4,35]. Le sulfate de magnésium est un traitement indiqué en 2^e ligne, s'il persiste des signes de gravité après la prise en charge initiale. Le mécanisme précis de la bronchodilatation du sulfate de magnésium n'a pas encore été totalement résolu. Il semble résulter d'un mécanisme antagoniste compétitif des récepteurs calciques, associé à une inhibition de la dégranulation mastocytaire et une augmentation de l'effet des bronchodilatateurs inhalés [93]. Selon trois récentes revues de la littérature, l'administration IV de sulfate de magnésium permet de diminuer le risque et la durée d'hospitalisation NP=2 [94–96]. Dans une étude comparative avec l'aminophylline sur 3 heures, le sulfate de magnésium réduit le risque

d'hospitalisation de 32 % et améliore la SpO₂ % [97]. Il serait associé à une diminution du recours à la ventilation mécanique [98] et à une majoration significative des fonctions respiratoires NP=2 [96]. Une administration précoce est évoquée sans niveau de preuve. Cependant, une étude observationnelle récente montre que l'administration de sulfate de magnésium dans les formes graves ne modifie pas l'évolution (NP=3). Les auteurs pour justifier ces résultats suggèrent une administration trop tardive [99]. Une récente étude colombienne a étudié le coût/efficacité et montré un coût moindre pour les enfants hospitalisés ayant reçu du sulfate de magnésium NP=3 [100].

La majorité des études utilisent des posologies comprises entre 25 et 75 mg/kg, celle de 40 à 50 mg/kg (max 2 g) étant la plus souvent retenue dans les recommandations sus-citées. L'administration se fait en une injection IV lente sur 20 à 30 mn sans effets secondaires majeurs et peut être faite dès le service des urgences. Une étude récente a proposé une perfusion continue de 4 h à la dose de 50 mg/kg/h, qui a été bien tolérée et associée à une amélioration des symptômes [101]. Une étude post hoc récente [102] a analysé l'impact du sulfate de magnésium par voie IV chez 816 enfants d'âge moyen de 5 ans (3–7 ans). Cent quatre-vingt-dix des 215 (88,4 %) enfants ayant reçu ce traitement ont été hospitalisés, contre 29 % dans le groupe ne l'ayant pas eu. Il s'agit d'un facteur de risque indépendant d'hospitalisation avec un OR=22,6 (période 2011–2016) et OR=4,2 (période de l'étude 2017–2019), NP=1. Dans la large étude de Johnson et al. [103] incluant 61 854 enfants, le sulfate de magnésium est administré chez 6497 d'entre eux (10,5 %) avec une grande hétérogénéité selon les pratiques. Vingt-cinq pour cent des patients hospitalisés ont reçu du sulfate de magnésium IV, et seulement 11 % en ayant reçu n'ont pas été hospitalisés (NP=1). Cette étude souligne la grande difficulté à apprécier ce traitement avec une administration tardive à 154 minutes. Plus récemment, une autre étude rétrospective a inclus 1911 enfants dont 1541 ont reçu précocement (79 min, dont 35 % < 60 min) du sulfate de magnésium. L'administration précoce de magnésium IV était un facteur de risque d'hospitalisation (OR=1,63 ; 95 % CI : 1,16–2,28), d'autant plus important que la crise était grave (NP=1).

L'analyse de cette littérature montre une insuffisance dans les études prospectives, mais également un faible niveau de preuve de son efficacité, incitant les pédiatres à remettre en question son utilisation [104]. En effet, les données actuelles de la littérature démontrent que l'utilisation du sulfate de magnésium est un marqueur a posteriori de gravité de la crise. Les questions sur le lien entre heure d'administration et efficacité sont toujours en suspens. La recommandation d'un traitement de recours a été maintenue comme avis d'expert au regard de possibles réponses individuelles dans une situation mettant en jeu le pronostic vital. Une large étude randomisée est nécessaire.

La majorité des effets secondaires rapportés sont de faible intensité tels que nausées, vomissements, bouffées vasomotrices, sensation de brûlure, douleur au site injection ou encore faiblesse musculaire [101]. Dans une large étude multicentrique rétrospective, incluant 61 854 enfants traités pour asthme, l'hypotension secondaire est légère et

retrouvée chez 6,7 % (439/6497) des enfants traités par sulfate de magnésium IV versus 0,8 % chez ceux ne l'ayant pas reçu, NP = 1 [105]. L'hypotension en lien avec l'effet vasodilatateur de la molécule est peu rapportée. Aucune étude n'a démontré le bénéfice du remplissage vasculaire systématique à ce stade. Si un remplissage est nécessaire, il est alors conseillé de réaliser une échocardiographie cardiaque pour déterminer le mécanisme de l'hypovolémie et éliminer ainsi une contre-indication (une gêne au retour veineux par exemple) [106].

Le sulfate de magnésium inhalé

Les études sur les nébulisations de sulfate de magnésium, en général associées au salbutamol, n'ont pas démontré de bénéfice significatif sur la fonction respiratoire ou sur les signes cliniques [107,108], y compris en nébulisation continue [79]. Les données scientifiques actuelles ne permettent pas de recommander l'utilisation des nébulisations de sulfate de magnésium dans la crise d'asthme. Seules les recommandations anglaises proposent en deuxième ligne d'ajouter 150 mg de sulfate de magnésium au salbutamol nébulisé.

Recommandations pour le traitement par sulfate de magnésium

AE	Il est recommandé d'administrer du sulfate de magnésium par voie IVL dans les formes graves qui ne répondent pas au traitement de première ligne
B	Il est recommandé d'administrer le sulfate de magnésium à la dose de 50 mg/kg, avec une dose maximale de 2 g, sur une durée de 20 min
B	Il est recommandé d'administrer le sulfate de magnésium sous monitoring FC, FR, SpO ₂ % et TA dès les urgences
AE	Il est recommandé une surveillance de 24 h en milieu hospitalier après l'administration IV de sulfate de magnésium
AE	L'administration de sulfate de magnésium étant associée aux formes graves, un contact pourra être pris avec une unité de surveillance continue pour une surveillance adaptée
B	Il n'est pas recommandé d'administrer du sulfate de magnésium par voie inhalée

La kétamine

Son utilisation a fait l'objet de publications depuis 1992, reprises dans deux revues systématiques [109,110]. Tiwari et al. [111] a trouvé un effet bronchodilatateur comparable entre la kétamine IV et l'aminophylline IV chez des enfants ayant un score de PRAM ≥ 5 (NP = 4). Un cas clinique pédiatrique [112] est en faveur d'une réponse immédiate pour traiter un asthme réfractaire au salbutamol. Deux études chez l'adulte montrent un effet modeste [113,114]. Une revue récente ne retient que 5 études chez l'enfant, qui donne des résultats discordants [115]. Les études et les comparateurs, de même que l'absence de retour d'expérience sur des populations de taille suffisante, ne permettent pas de conclure sur une recommandation.

Le sevoflurane

Anesthésique inhalé ayant des propriétés bronchodilatrices, son utilisation est citée par les recommandations anglaises [25]. La littérature rapporte des cas cliniques d'adultes avec un asthme aigu grave réfractaire ayant reçu ce traitement avec succès [116,117]. Une série descriptive espagnole de 10 patients rapportent une efficacité chez des enfants intubés et ventilés [118]. Les études, ne permettent pas de conclure sur une recommandation.

Recommandations pour les autres bronchodilatateurs

C	La kétamine n'est pas recommandée dans l'asthme aigu grave au regard du faible niveau de preuve
C	Le sevoflurane n'est pas recommandée dans l'asthme aigu grave au regard du faible niveau de preuve

La corticothérapie

La corticothérapie par voie systémique

La corticothérapie orale est efficace dans les crises d'asthme modérées à graves. Les études *versus* placebo sont anciennes et ne peuvent plus être réalisées actuellement au regard de l'éthique. L'ancienne analyse de la Cochrane montre que son administration systémique par rapport au placebo réduit les rechutes de 62 % dans les 10 jours et de 65 % le recours à l'hospitalisation [119]. Plus récemment, une méta-analyse a confirmé l'efficacité sur les rechutes [120]. Plus son administration est précoce, meilleure est son efficacité, ce qui s'explique par son action non génomique [121]. Dans une étude observationnelle rétrospective portant chez 841 enfants âgés de 2 à 17 ans, 88,3 % ont reçu lors du transfert vers les urgences des bronchodilatateurs, et 21 % des corticoïdes systémiques. Les auteurs ne retrouvent pas de diminution du taux d'hospitalisation chez les patients traités par corticoïdes (33 % vs 32 %). Cependant, une tendance se dégage en faveur de la corticothérapie si les patients habitent à plus de 40 minutes, si le traitement a été donné le plus précocement ou si la crise est légère (NP = 3) [122]. Certains protocoles de soins aux urgences font donner la corticothérapie orale dès l'infirmerie d'orientation (NP = 3) [123]. Le recours à une forme injectable n'est justifié qu'en cas de vomissements ou d'impossibilité d'avaler [124].

Il persiste des discussions sur la molécule, le nombre de prises, la dose à administrer, et la durée de la corticothérapie.

Les études sur une seule ou deux doses sont réalisées sans pouvoir apporter un niveau de preuve suffisant. Une autre discussion concerne la dexaméthasone dont la demi-vie est plus longue, et qui pourrait être administrée un seul jour, en une ou deux prises. Les études récentes [125,126] et les méta-analyses [127,128] ne montrent pas de différences entre une ou deux prises (NP = 2). Ces méta-analyses montrent une hétérogénéité importante des études. Les posologies de dexaméthasone varient d'une étude à l'autre de 0,3 à 0,6 mg/kg. Il manque une étude comparant des durées identiques pour la dexaméthasone la prednisone, et la prednisolone, en 1 ou 2 administrations sur une journée.

Actuellement, la dexaméthasone orale n'est pas disponible en France pour cette indication. La bétaméthasone est disponible en France avec une AMM, mais n'a pas été étudiée dans l'asthme de l'enfant.

La dose à administrer d'équivalent prednisone est discutée, les protocoles variant de 1 à 2 mg/kg/J chez l'enfant avec un consensus de ne pas dépasser 60 mg par jour [25,29,30,70]. Cependant, l'administration d'une dose forte n'a pas de supériorité par rapport à une dose plus faible. La dose maximale de 40 mg revient le plus souvent, et est utilisée chez l'adulte, NP = 2 [129,130]. La méthylprednisolone pour la voie IV est prescrite de 1 à 8 mg/kg/J [25,27,30,31,70]. L'hydrocortisone peut être utilisée mais sa demi-vie est courte.

La durée de la corticothérapie est également variable. Si les méta-analyses des anciennes études relèvent une durée de 5 jours, des études ont comparé des durées de 3 vs 5 jours, sans montrer de différences sur l'évolution clinique à court terme et le contrôle de l'asthme [130]. L'administration des corticoïdes oraux à domicile réduirait également le recours aux consultations d'urgence et les rechutes, NP = 2 [131–133]. Le recours aux urgences est plus fréquent lorsque les prescriptions à domicile sont insuffisantes [134]. Cependant, il convient de faire attention aux doses cumulées liées à des prises récurrentes prescrites ou par automédications, souvent liées à un traitement inhalé insuffisant ou non pris [135–138].

Enfin, l'utilisation des corticoïdes à une dose efficace lors de la prise en charge d'une crise d'asthme non grave doit tenir compte des facteurs de risque d'évolution vers un asthme aigu grave.

La modalité de recherche d'une insuffisance surrénalienne à l'arrêt de la prise prolongée d'une corticothérapie orale reste discutée. Ce risque dépend non seulement de la durée et de la dose de la corticothérapie orale mais aussi d'une susceptibilité individuelle [139]. En pratique, une corticothérapie orale pendant plus de 14 jours semble être le seuil pour rechercher et/ou prendre en charge une possible insuffisance surrénalienne, NP = 2 [140]. Un arrêt peut être complet et sans décroissance avant 14 jours.

Les recommandations précisent la nécessité d'évaluer la notion de varicelle dans l'entourage et l'état des vaccinations en général.

Recommandations pour le recours à la corticothérapie orale

- B À domicile, la corticothérapie orale est le traitement de recours en l'absence de réponse des BDCA à H1 accompagné d'un avis médical
- AE La corticothérapie orale est à administrer dès le début de la prise en charge d'une crise non grave s'il existe des facteurs de risque d'asthme aigu grave
- A La corticothérapie orale est à administrer dès le début de la prise en charge si la crise est grave
- A L'administration précoce de la corticothérapie orale diminue la durée des soins et le risque d'hospitalisation
- B Il est recommandé d'utiliser la prednisone ou prednisolone en comprimé ou en forme orodispersible, seules molécules étudiées disponibles

- B La posologie quotidienne de prednisone ou prednisolone recommandée est de 20 mg si < 20 kg et de 40 mg si > 20 kg
- B Le gain thérapeutique au-delà de 40 mg par jour équivalent prednisone n'est pas démontré
- B La durée d'administration en première intention est de 3 jours
- AE Une prolongation d'une corticothérapie orale au-delà de 3 jours est possible au cas par cas
- A La voie injectable n'est indiquée que si la voie orale est impossible
- AE L'administration de la posologie quotidienne peut se faire en 1 ou 2 prises par jour.
- B L'arrêt de la corticothérapie orale peut être brutal (sans décroissance) si celle-ci est $\leq$ 14 jours
- AE La fréquence des cures de corticothérapie orale doit être évaluée, à la recherche d'un recours insuffisant aux bronchodilatateurs, un défaut d'observance ou un traitement de fond non adapté
- AE Il n'est pas recommandé d'utiliser la bétaméthasone dans la crise d'asthme de l'enfant en l'absence d'étude

La corticothérapie inhalée

L'hypothèse de l'action des CSI dans la crise d'asthme repose sur l'action non génomique des corticoïdes, qui auraient un effet myorelaxant en diminuant les flux calciques dans les muscles lisses ; leur action rapide est médiée par une protéine G [141]. La molécule la plus étudiée est le budésonide en nébulisation. La méta-analyse de Liu et al. n'a pas été retenue au regard des choix des publications et de l'analyse [142]. La méta-analyse de Kearns [143], regroupe 4 études pédiatriques budésonide versus placebo, le salbutamol étant donné dans les 2 groupes. L'analyse montre une réduction du nombre d'hospitalisations, mais les effectifs sont petits et l'hétérogénéité des études très importante (NP = 3). La comparaison des CSI versus corticothérapie orale n'est pas significative [143,144]. Enfin, l'ajout du budésonide à une corticothérapie orale ne montre pas de gain sur les admissions hospitalières chez les enfants de plus de 6 ans (NP = 2) [143,145]. Deux études avec un effectif suffisant ont étudié l'impact des corticoïdes inhalés versus placebo en association avec du salbutamol et une corticothérapie orale à la maison (NP = 1) [146], et aux urgences, NP = 1 [147]. Ces sous-analyses ne montrent pas d'avantage à administrer du budésonide en thérapeutique adjuvante à la corticothérapie orale. Dans les crises graves, l'étude d'Alangari [148] montre un effet du budésonide sur la réduction de l'hospitalisation, avec un intervalle de confiance qui frôle 1, NP = 3 (OR = 0,42 [0,19–0,94], [27/76 vs 39/73]).

Le dernier point concerne l'augmentation des CSI du traitement de fond pendant la crise d'asthme. Une méta-analyse récente regroupant huit études n'a pas montré de gain sur la prise en charge, NP = 1 [149]. L'une de ces études [150], montre en particulier l'absence d'effet protecteur de quintupler la dose de CSI sur le risque de refaire une crise, et observe un effet pharmacologique délétère sur la croissance, NP = 1.

En conclusion, l'ajout ou l'augmentation des CSI n'est pas justifiée dans la crise d'asthme de l'enfant. Les recomman-

datations internationales ne le préconisent pas, seul le GINA [4] suggère un bénéfice non étayé par la bibliographie.

Initiation ou modification d'un traitement de fond par corticothérapie inhalée au décours d'une crise d'asthme

Un enfant ayant été hospitalisé pour crise d'asthme et/ou ayant des signes inter-critiques faisant craindre un mauvais contrôle doit avoir une prescription de corticoïdes inhalés pour au moins 3 mois, en raison du risque de récurrence [17,151–153].

En l'absence de traitement de fond préalable, la décision d'initiation et le choix du traitement (molécules, doses) seront fonction de la gravité de l'épisode aigu actuel, des éventuels signes inter-critiques l'ayant précédé ainsi que du facteur déclenchant retrouvé (cf recommandation de la prise en charge de l'asthme de l'enfant de 6–12 ans).

Recommandations pour la corticothérapie inhalée

- | | |
|----|--|
| A | Il n'est pas recommandé d'augmenter les doses de corticothérapie inhalée pour traiter la crise d'asthme |
| A | Il n'est pas recommandé d'administrer des nébulisations de budesonide ou d'instituer une corticothérapie inhalée pour traiter la crise d'asthme |
| AE | Il est recommandé de ne pas interrompre le traitement de fond pendant la crise d'asthme même si des corticoïdes oraux ont été prescrits |
| A | Il est recommandé d'instaurer un traitement de fond par corticothérapie inhalée pour une durée d'au moins 3 mois lorsque la crise d'asthme est associée à des symptômes intercritiques |
| A | Il est recommandé d'instaurer un traitement de fond par corticothérapie inhalée pour une durée d'au moins 3 mois pour une crise d'asthme ayant nécessité le recours à une corticothérapie systémique |

Les anti-leucotriènes

Une revue systématique publiée en 2012 a inclus 1470 adultes et 470 enfants (entre 2 et 12 ans) pris en charge pour crise d'asthme et randomisés pour recevoir des anti-leucotriènes ou un placebo en plus du traitement habituel [154]. Il n'existe pas de différence statistiquement significative sur le risque d'hospitalisation. L'absence de bénéfice des anti-leucotriènes dans la prise en charge de la crise d'asthme aux urgences, a été rapporté par Wang et al. [106] dans une étude comparant montélukast versus placebo chez 117 enfants âgés de 2 à 5 ans et ne trouvait pas de différence sur la fonction respiratoire, critère qui peut également être soumis à critique au regard de l'âge des enfants.

- | | |
|---|--|
| A | Les anti-leucotriènes ne sont pas recommandés dans la crise d'asthme |
|---|--|

Support ventilatoire

L'oxygénothérapie

Les recommandations pédiatriques émises par la SP²A [155] sont toujours d'actualité en l'absence d'études récentes dans la crise d'asthme. La borne de l'hypoxémie de $SpO_2 \leq 94\%$ fait consensus pour l'indication d'une oxygénothérapie dans le cadre d'une crise d'asthme, avec un objectif de rétablir une SpO_2 % entre 95 % et 98 %. L'hypoxémie est un facteur de risque d'admission chez les patients présentant une crise d'asthme aux urgences, et la SpO_2 % $\leq 90\%$ est un signe d'asthme aigu grave [156], données qui préexistaient dans des études anciennes [24]. Très peu d'études ont évalué les modalités d'oxygénothérapie dans la population pédiatrique. Une seule étude randomisée contrôlée de faible effectif a montré qu'une oxygénothérapie titrée pour obtenir une SpO_2 entre 92 % et 95 % (versus une oxygénothérapie à haute concentration à débit fixe) limitait le risque d'hypercapnie chez les enfants présentant une crise d'asthme modérée à grave [157]. Des études prospectives sur le seuil de SpO_2 % sont nécessaires dans la crise d'asthme de l'enfant.

Recours à une aide à la ventilation

Les données concernant l'utilisation de lunettes à haut débit (LHD) sont principalement issues de travaux rétrospectifs, NP = 3 [158–163] ou d'études randomisées contrôlées de faible effectif, NP = 3 [164,165]. Ces 2 dernières études montrent des résultats controversés concernant l'efficacité des LHD sur l'amélioration des paramètres respiratoires. Un essai randomisé contrôlé en cours (NCT03157102) devrait permettre de préciser la place des LHD dans cette indication. Une revue critique récente conclue à la faisabilité, la bonne tolérance de l'LHD dans la crise grave de l'enfant avec un débit de 1 à 2 L/min/kg chez les moins de 10 kg et de 1 L/min/kg chez les plus de 10 kg.

Dans une étude randomisée contrôlée de faible effectif, la PPC ne semble pas améliorer les paramètres respiratoires des patients présentant une crise grave [166]. En revanche, trois travaux prospectifs, dont 2 études randomisées contrôlées, NP = 1 [167,168], mettent en évidence une amélioration des paramètres cliniques et gazométriques en utilisant la ventilation non invasive (à 2 niveaux de pression) dans la crise grave [169].

Cependant, l'effet du support ventilatoire non invasif sur le devenir des patients n'a pas été démontré [170]. Dans une étude des pratiques de 37 services de réanimation pédiatriques (6 en France), la place des supports respiratoires non invasifs reste très hétérogène avec une utilisation pour plus de la moitié des asthmes aigus graves dans 12 services de réanimation. À l'inverse, la ventilation mécanique reste un recours fréquent dans 24 % des services qui l'utilisent [37].

Un état des lieux des pratiques d'escalade thérapeutique en Australie et Nouvelle-Zélande, incluant 14 029 enfants, renforce la place des LHD dans la prise en charge de l'asthme aigu grave, NP = 1. Parmi les 3348 âgés de 6 à 18 ans, 295 ont eu une escalade thérapeutique, le recours aux LHD a concerné 40 % de ces enfants, 3,3 % ont bénéficié de VNI et seulement 2 enfants (0,7 %) ont été intubés [88].

Les recommandations les plus récentes citent le recours à une ventilation non invasive en première intention dans les

formes les plus graves [25,30,34]. Une méta-analyse récente [171] inclut 10 études randomisées (dont 7 chinoises), soient 588 enfants. Cette étude rapporte une efficacité clinique, sur les données du gaz du sang (PaO₂, PcO₂) supérieure au traitement conventionnel.

Les experts suggèrent de considérer l'utilisation des LHD, de la PPC et de la VNI chez l'enfant avec hypercapnie et/ou avec des signes d'épuisement respiratoire en cas d'échec des traitements conventionnels. Ces décisions relèvent de la réanimation pédiatrique.

Heliox®

Les recommandations anglaises ne le recommandent pas [25], les italiennes et canadiennes pédiatriques présentent l'Heliox® comme un recours possible avec un faible niveau de preuve [26,34]. Deux larges études rétrospectives sont publiées récemment par les mêmes auteurs. La première [172] inclut 19 780 enfants de 5–17 ans, de 41 centres de réanimation pédiatriques. Les auteurs constatent une diminution de l'utilisation de l'Heliox® au cours des années, concernant 16 % de ces enfants en 2010 et 6 % en 2019. Ceux qui ont reçu de l'Heliox® seul ont un risque moindre d'être intubé (OR=0,33) et a contrario ceux qui ont eu Heliox® associé à d'autres prises en charge thérapeutiques ont un risque augmenté (OR=2,89) d'être intubé. Ceci suggère un bénéfice limité de l'Heliox® dans ces formes plus graves (12,5 % des enfants dans cette étude). La seconde étude inclut 97 centres de réanimation pédiatrique, 43 287 enfants âgés de 3 à 17 ans. Celle-ci montre une utilisation rare de l'Heliox® (2,5 %) sans effet sur le recours et la durée de la ventilation mécanique [173]. Un éditorial [174] discute de l'intérêt de maintenir l'Heliox® dans la stratégie thérapeutique.

Troubles hémodynamiques et asthme aigu grave

Les interactions cœur-poumon dans l'asthme aigu grave sont admises [175], par l'intermédiaire de différents mécanismes. L'apparition d'un pouls paradoxal (baisse de la pression systolique à l'inspiration d'au moins 10 mmHg) est un signe de gravité et nécessite un avis en réanimation pédiatrique. Le corollaire, est que tout remplissage vasculaire dans l'asthme grave ne peut se prescrire sans avoir évalué la gêne au retour veineux. Celui-ci peut s'évaluer par une échocardiographie cardiaque.

Recommandations pour le recours aux supports ventilatoires

- | | |
|----|--|
| A | Il est recommandé une supplémentation en O ₂ si la SpO ₂ est ≤ 94 % |
| A | Il est recommandé d'administrer l'O ₂ par le mode adapté selon les débits : lunettes si débit ≤ 3L/min ; Masque à moyenne ou haute concentration si débit > 3L/min |
| AE | Il est recommandé de solliciter les réanimateurs pour discuter d'un support ventilatoire en cas de non-réponse aux traitements et de signes cliniques d'aggravation ou d'épuisement respiratoire, élévation de la capnie, hypoxémie requérant une oxygénothérapie > 3L/min avec des besoins croissants |

- | | |
|----|--|
| C | Il n'y a pas de données suffisantes pour préférer en 1 ^{re} intention, les lunettes à haut débits (LHD), la CPAP ou la VNI |
| AE | Le traitement par support ventilatoire est réalisé exclusivement en milieu spécialisé de soins critiques pédiatriques |
| AE | L'intubation d'un enfant asthmatique est un geste à risque, devenu exceptionnel et doit être réalisé dans un environnement de réanimation, de préférence pédiatrique |
| B | L'asthme aigu grave peut s'accompagner de troubles hémodynamiques nécessitant un avis réanimatoire avant toute décision de remplissage |
| A | Il n'est pas recommandé l'administration d'Heliox® au regard de ses difficultés d'utilisation et du faible niveau de preuve chez l'enfant |

Traitement associé des facteurs déclenchants identifiés

Un arrêt des activités sportives intenses peut être proposé pour une durée de 2 semaines, notamment en cas de crise grave. Ceci pourra être réévalué lors de la consultation de suivi.

Un antihistaminique est associé en cas de pneumallergène identifié comme causal.

Si la crise d'asthme est survenue dans un contexte d'exposition à un allergène alimentaire ou à une piqûre d'hyménoptère, il convient de prescrire un auto-injecteur d'adrénaline et d'orienter le patient vers une consultation d'allergologie spécialisée [176].

- | | |
|----|--|
| A | Si le facteur déclenchant de la crise d'asthme est un des allergènes suivants : aliment, médicament, piqûre d'hyménoptère ; la crise d'asthme est un signe d'anaphylaxie, et doit être traitée comme telle associant adrénaline IM et prise en charge de la crise d'asthme |
| AE | Un antihistaminique par voie orale est prescrit sur l'ordonnance de sortie en cas de pneumallergène identifié comme causal |

Hydratation

Aucune donnée récente ne permet de modifier les recommandations de 2004. Il est connu que la crise d'asthme est associée à des obstructions bronchiques muco-cellulaires. Il convient de faciliter l'hydratation du mucus en s'assurant de l'hydratation du patient.

- | | |
|---|---|
| C | Il est recommandé d'assurer une hydratation au minimum égale aux besoins quotidiens |
|---|---|

Autres thérapeutiques

Les traitements suivants n'ont pas fait l'objet d'ajouts de données récentes et leurs recommandations restent inchangées par rapport aux recommandations françaises et internationales : antibiotique, antitussifs, mucolytiques, hydratation, remplissage vasculaire, kinésithérapie respiratoire.

A	Il n'est pas recommandé d'administrer un antibiotique en cas de crise d'asthme
C	Il n'est pas recommandé d'administrer des anti-leucotriènes dans la crise d'asthme
C	Il n'est pas recommandé d'administrer un antitussif en cas de crise d'asthme
C	Il n'est pas recommandé d'administrer des mucolytiques en cas de crise d'asthme
C	La kinésithérapie respiratoire n'est pas recommandée dans la crise d'asthme

Les examens complémentaires : lesquels et quand ?

Ils ne seront réalisés qu'en cas de crise d'asthme grave et/ou de mauvaise réponse au traitement [177].

Examens biologiques

Les gaz du sang

Les gaz du sang sont préférentiellement réalisés sur du sang veineux ou capillaire.

Ils sont indiqués lorsqu'un enfant présente une crise d'asthme grave ou un asthme aigu grave ne répondant pas au traitement de 1^{re} ligne, en milieu hospitalier [177,178].

La PvCO₂ doit être interprétée en fonction de la fréquence respiratoire (tachypnée ou bradypnée) En effet, une PvCO₂ normale ou élevée (supérieure à 40 mmHg en veineux) est un signe d'épuisement respiratoire.

Une PvCO₂ basse, associée à une acidose métabolique ainsi qu'une augmentation du lactate, peut être un effet secondaire du salbutamol à fortes doses [178].

Les autres examens biologiques

Un bilan inflammatoire n'est généralement pas nécessaire car la plupart des crises d'asthme sont causées par des infections virales. La recherche d'un facteur déclenchant viral peut être effectuée à visée d'une veille épidémiologique. Elle permet également la facilitation du regroupement ou isolement des patients en milieu hospitalier, prévention d'un entourage composé de personnes vulnérables. L'identification du virus peut conduire à des traitements antiviraux.

La surveillance de la kaliémie est recommandée lors d'un traitement par Salbutamol en voie inhalée continue ou par voie veineuse (cf supra « surveillance des BDCA »).

Imagerie

Radiographie de thorax

Les études sont plutôt en faveur de ne pas faire la radiographie thoracique de manière systématique pour diminuer l'irradiation [179] lors d'une crise d'asthme, NP=3. La diminution drastique de l'irradiation rend cet argument discutable. Elle est susceptible de retrouver des anomalies dans 1/3 des cas, le plus souvent non pertinentes pour la prise en charge directe du patient. Sa réalisation n'est donc justifiée qu'en cas d'asthme aigu grave ou résistante au

traitement ou de doute sur un diagnostic différentiel. Elle permet de mettre en évidence des lésions pulmonaires à type de bronchopneumopathie sévère, d'atélectasie ou une rare complication comme le pneumothorax ou pneumomédiastin.

Échographie pulmonaire

C'est une technique en développement pour une prise en charge rapide et non irradiante [180]. Lors d'une crise d'asthme, la constatation d'anomalies sur l'échographie pulmonaire de l'enfant est corrélée à une durée d'hospitalisation plus importante, NP=4 [181]. Actuellement la place de l'échographie n'est pas déterminée.

Recommandations pour la prescription d'examens complémentaires

AE	Les examens complémentaires se discutent dans les formes graves ou résistantes au traitement
A	Les gaz du sang peuvent être réalisés sur du sang veineux ou capillaire
A	Il est recommandé de faire des gaz du sang si l'enfant a : un asthme aigu grave, une crise d'asthme grave ne répondant pas au traitement de première ligne
A	L'existence d'une normocapnie et a fortiori d'une hypercapnie sont des signes de gravité
B	En cas d'administration de salbutamol inhalé en continu ou par voie IV, il est recommandé de monitorer la kaliémie au minimum de façon quotidienne
AE	La réalisation d'une PCR virale est justifiée par le regroupement ou isolement du patient, l'étude épidémiologique ou si elle conduit à des précautions pour des personnes vulnérables de l'entourage
AE	La radiographie de thorax de face est recommandée en cas d'asthme aigu grave ou de réponse insuffisante au traitement ou de doute sur un diagnostic différentiel
C	L'échographie thoracique n'est pas recommandée dans la prise en charge de la crise d'asthme

Prise en charge : déterminer la réponse au traitement

Définir la réponse au traitement

La définition d'une réponse au traitement est actuellement mal définie, et il n'existe aucun consensus (Figure 2 et 3). On ne retrouve ce concept dans aucune des recommandations françaises, anglaises, américaines, italiennes ou australiennes. L'efficacité des traitements est associée à une amélioration significative de chacun des critères d'évaluation de la gravité d'une crise d'asthme, dont le VEMS, sans que des seuils de gradation de la réponse ne soient déterminés.

Les scores outils de réponse au traitement

Les scores Asthma Severity Score (ASS), PRAM et Pulmonary Index Score modifié ont été validés comme outils de réponse au traitement. En 2008, Gorelick et al. [182] analyse la réponse au traitement de 852 enfants de 2 à 18 ans, dont la moitié ont plus de 6 ans à une population contrôle de 369 enfants pour reproduire et tester le modèle de réponse au traitement. Plus le score est élevé ou plus le score diminue, plus l'enfant sera respectivement non répondeur (LHR positive = 5,0 [3,1–8,1]) ou répondeur (LHR négative = 0,22 [95 % CI, 0,17–0,28]), NP = 1. Ducharme et al. [45] a démontré que, plus le score de PRAM est élevé, plus la diminution de ce score doit être marquée pour parler de réponse au traitement, sans donner de seuil, NP = 1. Dans une étude prospective, regroupant 972 enfants dont un quart sont âgés de plus de 6 ans ($n=242$), les facteurs associés à un échec du traitement aux urgences ont été analysés. L'échec a été défini essentiellement par le recours à une hospitalisation (118/165 enfants), mais aussi par une prise en charge de plus de 8 heures aux urgences, ou un retour aux urgences dans les 72 h [42]. Le risque d'hospitalisation augmente avec un score de PRAM élevé à l'entrée (OR = 1,37 [1,16–1,63]), une saturation basse ($SpO_2 \leq 94$ %) ; une PCR virale positive et l'escalade thérapeutique. Le risque d'hospitalisation diminue [HR = 0,86 (0,74 ; 0,99)] dans un modèle ajusté au score de PRAM associant l'absence de virus, l'absence de recours à une corticothérapie orale et au délai de retour à domicile NP = 1. Dans une large étude rétrospective et monocentrique, 872 enfants de plus de 2 ans ont été classés en répondeurs et non répondeurs [183]. Les non-répondeurs sont ceux qui n'ont eu aucune amélioration de leur score du mPIS/horaire sur toute la durée de leur prise en charge aux urgences, quelle qu'en soit la durée. Dans cette étude, les facteurs de risques associés aux non-répondeurs étaient une prise en charge précoce de corticostéroïdes oraux et de salbutamol, le fait d'arriver en ambulance ($p < 0,001$). Les enfants non répondeurs sur le score de mPIS ont un risque plus important d'être hospitalisés (OR = 2,7 [1,8–4,0]), et en hospitalisation en soins critiques/réanimation (OR = 5,0 [3,1–8,1]), NP = 1.

Récemment, une étude par la méthode Delphi [184] a tenté de standardiser une définition de réponse thérapeutique de la crise d'asthme ; Les auteurs demandent de définir les signes de gravité clinique et leur lien avec la réponse au traitement. Les principaux critères retenus sont le score clinique (incluant le score de PRAM), les sibilants et l'hospitalisation. Cette évaluation auprès de seulement 22 experts soulève des questions par l'hétérogénéité des réponses, NP = 3.

Les facteurs de risques associés à un échec du traitement

Dans une revue systématique et méta-analyse [185], les critères d'échec du traitement définis par le retour aux urgences (SU) ou hospitalisation (H) ou réhospitalisation (RH) sont évalués chez les 5–15 ans, NP = 2. La majorité des études sont nord-américaines. Les résultats montrent une augmentation du risque de SU et RH associée à une prise en charge aux urgences ou une hospitalisation anté-

rieure (OR_{SU} = 2,94 [2,71–3,20] et OR_{RH} = 2,37 [1,78–3,14]), de RH associée à une comorbidité allergique (OR_{RH} = 1,90 [1,43–2,52]) mais avec une hétérogénéité significative ($I^2 = 44$ %). Le risque de SU, H et RH est associé à un bas niveau socio-économique (OR_{SU} = 1,97 [1,17–3,34] ; OR_H = 1,25 [1,07–1,47] et OR_{RH} = 1,20 [1,07–1,35]). Le tabagisme environnemental est associé aux réhospitalisations (OR_{RH} = 1,60 [0,94–2,72]) mais les 5 études l'ayant étudié regroupent uniquement 377 enfants. Une large étude de 772 enfants âgés de 1 à 16 ans [186] trouve également une association entre les taux sériques et salivaires de nicotine et les réhospitalisations. Cependant, les résultats ne sont pas ajustés sur l'âge, la moyenne de celle-ci étant proche de 6 ans, NP = 1.

Quand évaluer la réponse au traitement ?

La réponse au traitement s'appuie sur l'évaluation de l'amélioration clinique. Une étude rétrospective incluant 242 enfants sur 2 ans, montre une stabilité clinique ou une amélioration à H1 pour tous leurs patients ayant une crise d'asthme légère à modérée, permettant le retour à domicile sans retour aux urgences ni réadmissions (NP = 3) [187]. Les différentes recommandations internationales [24,27,30,33] sont consensuelles sur une évaluation à 1 h. Les études sus-citées montrent une corrélation entre l'amélioration clinique évaluée par tranche horaire et le risque d'admission [40,42,182]. La durée de 3 nébulisations correspond également à 1 heure de traitement. Cette évaluation à H1 permet de déterminer s'il est nécessaire de proposer les traitements de seconde ligne. Au décours, la surveillance doit être répétée.

Recommandations pour évaluer la réponse au traitement

- | | |
|----|---|
| A | Il n'existe aucun consensus ou définition de réponse aux traitements autre qu'une amélioration symptomatique du patient |
| B | Le score de PRAM peut être utilisé pour évaluer la réponse au traitement |
| A | Une amélioration franche ou rapide du score utilisé est en faveur d'une efficacité du traitement |
| A | Il est recommandé de considérer le niveau du score de PRAM ≥ 4 , comme un seuil de maintien ou d'augmentation de la pression thérapeutique et de surveillance du patient |
| C | Une non-réponse au traitement est l'absence d'amélioration clinique ou la persistance ou l'apparition de signes de gravité |
| A | Il est recommandé d'évaluer l'efficacité de la prise en charge initiale à H1 |
| A | Une durée d'observation d'au moins 1 heure est nécessaire avant de parler d'échec thérapeutique |
| A | En l'absence de réponse au traitement, il est recommandé de répéter les évaluations |
| AE | Une deuxième évaluation est proposée au minimum entre H2 et H4 |
| AE | Il n'est pas recommandé de réaliser une spirométrie pour la réponse au traitement devant l'absence de données qualitatives et la signification des mesures spirométriques chez un enfant en crise |

Quand transférer en soins critiques ?

La prise en charge en soins critiques est très hétérogène [188], avec des niveaux de gravité différents. Le transfert en soins critiques doit être discuté avec les réanimateurs après avoir évalué les signes de gravité et la réponse thérapeutique. Dans une étude rétrospective descriptive [188], les patients hospitalisés avaient une capnie en moyenne à 46 mmHg (tous modes de prélèvements confondus) pour les 298 enfants admis en USC/réanimation pédiatrique. La persistance de signes de gravité, ou un score de PRAM > 8 malgré un traitement bien conduit nécessite un contact avec une unité de soins critiques. Le transfert en unité de soins critiques doit permettre une surveillance continue, une escalade thérapeutique et si besoin une assistance ventilatoire.

Retour à domicile

Celui-ci doit être standardisé pour éviter une réadmission aux urgences et s'accompagner d'une information adaptée [189,190] (Annexe 4). Le retour à domicile est jugé pertinent lorsqu'il n'existe plus de signes de gravité et/ou il existe une stabilité des signes cliniques non grave. Ces critères sont ceux également retenus dans les recommandations internationales [25,30,34,92].

Recommandations pour le retour à domicile

B	Un enfant peut rentrer à domicile s'il n'a pas de signes de gravité et est stable
AE	Un enfant est stable si les prises de BDCA peuvent être espacées toutes les 4 heures minimums
A	Un enfant peut rentrer à domicile si son score de PRAM est ≤ 3
AE	Il est recommandé de s'assurer de la bonne compréhension par les parents du plan de traitement et de la bonne technique d'inhalation des BDCA avant le retour au domicile
AE	L'utilisation du DEP peut permettre d'évaluer le retour à domicile si la technique est initialement connue avec une valeur en état stable connue
B	Le retour à domicile est dans ce cas envisageable si le DEP est $\geq 75\%$ du DEP basal

Ordonnances de sortie

Traitement d'attaque

Lorsque les critères cliniques permettent un retour à domicile, les recommandations internationales [25,27,30,34,92] et les deux revues d'experts [4,35] précisent que la prise en charge de l'épisode aigu doit être poursuivie, en associant un bronchodilatateur de courte durée d'action (salbutamol, terbutaline) et les corticoïdes oraux si initiés.

Concernant le BDCA, aucun consensus n'existe actuellement sur le nombre de bouffées, la fréquence d'administration journalière ou encore la durée de cette

prescription d'entretien au décours de la crise. La plupart des centres proposent 2 à 4 bouffées de salbutamol 100 µg AD 4 fois par jour pour une durée d'au moins 7 jours, à adapter selon la durée de résolution totale des signes. Aucune étude ne permet de discuter l'intérêt d'une décroissance progressive en termes de doses ou de fréquence d'administration.

Concernant les corticoïdes oraux, ils sont poursuivis pour 3 jours, durée pouvant être prolongée en cas de crise grave ayant nécessité une hospitalisation ou en cas de résolution traînante des signes [191]. On recommande de ne pas dépasser 40 mg pour la tranche d'âge de 6–11 ans. Une décroissance n'est pas nécessaire vu la durée totale prévue de corticothérapie systémique (< 15 jours).

Plan d'action, apprentissage et éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique suite à une crise d'asthme a pour principaux objectifs :

- la gestion de la crise d'asthme ;
- l'apprentissage de l'autonomie pour les enfants et les parents ;
- la sensibilisation à l'observance d'un éventuel traitement de fond (recommandations de la prise en charge de l'asthme de l'enfant de 6 à 12 ans).

Les plans d'action (PA) et l'apprentissage de la prise des traitements font partie de l'éducation thérapeutique des enfants et parents leur permettant d'être autonome dans la prise en charge du contrôle et des crises d'asthme [192]. Les plans d'actions se définissent par « une description des stratégies pour atteindre et maintenir le contrôle, quand et comment ajuster le traitement de secours et de contrôle en réponse à une perte aiguë du contrôle de l'asthme » selon la définition canadienne [192], reprise dans une revue récente de la littérature [193].

Les plans d'action doivent être écrits avec la possibilité de pictogrammes (PAE) et personnalisé (PAEP). La remise des plans d'action au patient est recommandée par les Français [24], Canadiens [28], Anglais [33], Américains [92], Espagnols [27], Coréens [194], Australiens [30], ainsi que dans le GINA [4]. Les Canadiens [28,192] et les Australiens détaillent le contenu des plans d'actions, les Australiens [30] proposent des check-lists regroupant éducation et PAEP. Malgré ces recommandations, les PAEP sont peu remis dans les études internationales dédiées à l'enfant (< 50 %) [195,196]. Dans une étude française effectuée chez 108 pneumologues, 65 % les remettent systématiquement et le manque de temps est le principal obstacle à la remise ou à l'explication [197].

Les plans d'action ne sont ni universels, ni uniformes. Il existe un consensus pour qu'ils comportent 3 zones au minimum selon le degré de gravité. Ils doivent être en adéquation avec les recommandations nationales de gravité et de traitements. Par conséquent, sur le plan thérapeutique, un PAEP pour un enfant de 6 à 12 ans doit comporter un bronchodilatateur de courte durée d'action et si besoin une corticothérapie orale. L'apprentissage des modes et techniques d'inhalation est indispensable avant le retour au domicile. De nombreux modèles de PAEP sont disponibles en ligne [198]. Un groupe de travail va être mis en place pour proposer un modèle pédiatrique standardisé en France.

Conseils pour les parents

Réaggravation des signes

En cas de reprise d'une gêne respiratoire à moins de 4 heures de la prise du bronchodilatateur (traitement d'attaque 4 fois par jour) ou de l'arrêt des corticoïdes oraux (3 à 5 jours), et à tout moment en cas de critères de gravité clinique, il convient de consulter de nouveau un médecin dans la journée ([Annexes 5 et 6](#)). Appel du numéro d'appel d'urgence nécessaire en cas de : difficultés à parler, somnolence ou sueurs, respiration très rapide ou au contraire épuisement, lèvres bleues.

Réévaluation médicale

Les données anglaises [199] australiennes [200] et canadiennes [201] montrent à la fois l'importance d'avoir un médecin généraliste et la difficulté du suivi au retour d'une prise en charge hospitalière. Le lien ville-hôpital est un objectif indispensable dans la prise en charge, et doit être initiée dès les urgences.

Une consultation médicale de suivi à 7 jours du début de la crise est utile afin de s'assurer de la normalisation des signes auscultatoires, d'identifier d'éventuels facteurs de récurrence et de reprendre l'éducation thérapeutique, incluant l'appréciation des techniques d'inhalation, ainsi que la bonne compréhension du plan d'action. Elle est particulièrement nécessaire en cas de 1^{re} crise afin d'évaluer ces différents objectifs. Elle permettra également d'apprécier le traitement de fond, sa poursuite effective ou son adaptation.

Une consultation médicale de suivi, idéalement à 1, 2 mois est nécessaire afin de faire un point plus global sur la maladie asthmatique.

Le contrôle doit être apprécié (4 critères) ainsi que la connaissance ou la recherche d'éventuels facteurs déclenchants, le contrôle de l'environnement dont l'impact du tabagisme passif. L'observance du traitement de fond et les techniques d'inhalation doivent être contrôlées. Un cliché thoracique de référence doit avoir été pratiqué. Cette consultation permet de mettre en place l'évaluation et le suivi de l'asthme.

Quand adresser à un pneumo-pédiatre ou un pédiatre allergologue ?

Cette orientation spécialisée apparaît particulièrement nécessaire en cas d'asthme aigu grave, d'asthme non contrôlé malgré un traitement de fond bien conduit ou de besoins de doses fortes de CSI, de signes d'alerte évoquant un diagnostic différentiel, de comorbidités cardiopulmonaires ou atopiques (notamment polyallergies alimentaires) ou de terrain particulier.

Cette consultation chez un pédiatre spécialisé permet de réaliser les investigations fonctionnelles, lésionnelles et étiologiques et d'ajuster la prise en charge nécessaire à ces formes cliniques d'asthme.

Recommandations pour le retour à domicile

AE	A domicile, il est recommandé de poursuivre l'administration de BDCA à la posologie de 4 bouffées 4 fois par jour jusqu'à résolution des symptômes
A	Il est recommandé que l'ordonnance de sortie comprenne la poursuite du traitement de la crise et le traitement de fond instauré ou à poursuivre pour une durée minimale de 3 mois
A	La technique d'inhalation doit être systématiquement revue et le choix du mode d'administration du traitement de fond adapté en fonction
AE	Au décours d'une crise grave, il est recommandé un repos à la maison d'un minimum de 24 heures
AE	Au décours d'une crise grave, il est recommandé un arrêt des activités sportives de 15 jours. Celui-ci sera réévalué à la visite de j7
A	Un plan d'action personnalisé écrit doit être remis et expliqué à l'enfant et à sa famille
A	Un plan d'action personnalisé comprend au minimum trois volets avec graduation de la gravité
A	Il comprend au minimum un bronchodilatateur de courte durée d'action (salbutamol, terbutaline)
AE	Il est recommandé de fournir aux patients un document expliquant les signes d'aggravation
AE	Il est recommandé que la lettre de sortie à destination du médecin traitant précise au minimum la gravité de la crise, le facteur déclenchant, le traitement de sortie, les recommandations du suivi
AE	Il est recommandé que l'enfant bénéficie d'une visite chez son médecin traitant dans les 7 jours suivant une crise d'asthme
AE	Il est recommandé une visite chez le médecin traitant de l'enfant entre 1 et 2 mois après la crise pour une évaluation globale de la maladie asthmatique
AE	Il est recommandé de proposer à l'enfant et aux parents de bénéficier d'une éducation thérapeutique à la suite d'une crise d'asthme
AE	Après un asthme aigu grave, il est recommandé un suivi spécialisé, de préférence par un pneumopédiatre

Déclaration des liens d'intérêts

Au cours des 5 dernières années, le Pr Christophe Marguet a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, action de formation, groupes d'expert des laboratoires Sanofi, Novartis, GSK, AstraZeneca.

Le Dr Andreas Werner a été investigateur principal d'une étude clinique promue par le laboratoire Sanofi.

Le Dr Ophélie Cracco a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès et communications des laboratoires Sanofi, prestataires Elivie et Asten Santé.

Le Dr Aline Tamalet a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, de la part des laboratoires ALK et Stallergènes Greer.

Le Dr Bénédicte Vrignaud a perçu des honoraires pour des actions de formation, de la part du laboratoire Ménarini.

Le Pr Cyril Schweitzer a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, actions de formation, participation à des groupes d'experts, investigateur dans un essai clinique de la part de laboratoire Astra Zeneca.

Le Dr Stéphanie Lejeune a perçu des honoraires pour des financements pour participation à des congrès de la part du laboratoire Sanofi et ALK, pour communication de la part de Sanofi, pour des actions de formation de la part de Sanofi, Novartis et Stallergènes Greer, pour des travaux de recherche de la part d'Astra Zeneca.

Le Pr Lisa Giovannin-Chami a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation/conseil/participation à des groupes d'experts/travaux de recherche, de la part des laboratoires ALK, Stallergènes Greer, Sanofi, Novartis, Astra-Zeneca, GSK.

Le Pr Véronique Houdouin ne déclare pas de liens d'intérêt.

Les Dr Grégoire Benoist, Sophie L'excellent, Juliette Raghani et le Pr Guillaume Mortamet déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Supplément en ligne. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2024.07.007>.

Références

- [1] Blaiss MS, Nathan RA, Stoloff SW, et al. Patient and physician asthma deterioration terminology: results from the 2009 Asthma Insight and Management survey. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:47–53.
- [2] Jones KA, Gibson PG, Yorke J, et al. Attack, flare-up, or exacerbation? The terminology preferences of patients with severe asthma. *J Asthma* 2021;58:141–50.
- [3] Pavord ID, Beasley R, Agusti A, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet* 2018;391:350–400.
- [4] Global-initiative-for-asthma. The GINA global strategy for asthma; 2023. www.ginasthma.org.
- [5] De Keyser HH, Szefer S. Asthma attacks in children are always preceded by poor asthma control: myth or maxim? *Breathe (Sheff)* 2020;16:200169.
- [6] Wu AC, Tantisira K, Li L, et al. Predictors of symptoms are different from predictors of severe exacerbations from asthma in children. *Chest* 2011;140:100–7.
- [7] Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, et al. Inflammatory and comorbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:302–13.
- [8] Engelkes M, Janssens HM, de Ridder MA, et al. Real life data on incidence and risk factors of severe asthma exacerbations in children in primary care. *Respir Med* 2016;119:48–54.
- [9] Teach SJ, Gergen PJ, Szefer SJ, et al. Seasonal risk factors for asthma exacerbations among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1465–73.e5.
- [10] Esquivel A, Busse WW, Calatroni A, et al. Effects of omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:985–92.
- [11] Jackson DJ, Johnston SL. The role of viruses in acute exacerbations of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1178–87 [quiz 88–9].
- [12] Zu K, Liu X, Shi L, et al. Concentration-response of short-term ozone exposure and hospital admissions for asthma in Texas. *Environ Int* 2017;104:139–45.
- [13] Gleason JA, Bielory L, Fagliano JA. Associations between ozone, PM_{2.5}, and four pollen types on emergency department pediatric asthma events during the warm season in New Jersey: a case-crossover study. *Environ Res* 2014;132:421–9.
- [14] Hayden LP, Hardin ME, Qiu W, et al. Asthma is a risk factor for respiratory exacerbations without increased rate of lung function decline: five-year follow-up in adult smokers from the COPDGene study. *Chest* 2018;153:368–77.
- [15] Hoch HE, Calatroni A, West JB, et al. Can we predict fall asthma exacerbations? Validation of the seasonal asthma exacerbation index. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1130–7.e5.
- [16] Grunwell JR, Gillespie S, Morris CR, et al. Latent class analysis of school-age children at risk for asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:2275–84.e2.
- [17] Engelkes M, Baan EJ, de Ridder MAJ, Svensson E, Prieto-Alhambra D, Lapi F, et al. Incidence, risk factors and re-exacerbation rate of severe asthma exacerbations in a multinational, multidatabase pediatric cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31:496–505.
- [18] Mallah N, Turner JM, Gonzalez-Barcala FJ, et al. Gastroesophageal reflux disease and asthma exacerbation: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2022;33:e13655.
- [19] Lo D, Beardsmore C, Roland D, et al. Risk factors for asthma attacks and poor control in children: a prospective observational study in UK primary care. *Arch Dis Child* 2022;107:26–31.
- [20] van den Bosch GE, Merkus PJ, Buysse CM, et al. Risk factors for pediatric intensive care admission in children with acute asthma. *Respir Care* 2012;57:1391–7.
- [21] Boeschoten SA, Boehmer AL, Merkus PJ, et al. Risk factors for intensive care admission in children with severe acute asthma in the Netherlands: a prospective multicentre study. *ERJ Open Res* 2020;6 [00126–2020].
- [22] Chacko J, King C, Harkness D, et al. Pediatric acute asthma scoring systems: a systematic review and survey of UK practice. *J Am Coll Emerg Physicians Open* 2020;1:1000–8.
- [23] Magpuri AT, Dixon JK, McCorkle R, et al. Adapting an evidence-based pediatric acute asthma exacerbation severity assessment tool for pediatric primary care. *J Pediatr Health Care* 2018;32:10–20.
- [24] Marguet C, Groupe de Recherche Sur Les Avances En P. Traitement de la crise d'asthme de l'enfant : recommandations de la Société française pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP²A). *Rev Mal Respir* 2007;24:427–39.
- [25] Society SIGNBT. British guideline on the management of asthma. SIGN 1582019. Available from: www.sign-ac.uk.
- [26] Indinnimeo L, Chiappini E, Miraglia Del Giudice M. Italian Panel for the management of acute asthma attack in children Roberto B. Guideline on management of the acute asthma attack in children by Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr* 2018;44:46.
- [27] Plaza Moral V, Alonso Mostaza S, Alvarez Rodriguez C, et al. Spanish guideline on the management of asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2016;26 Suppl. 1:1–92.

- [28] Yang CL, Mitchell P, Reisman J, et al. Canadian Thoracic Society 2021 Guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults. *Can J Resp Crit Care Sleep Med* 2021 <https://www.tandfonline.com/loi/ucs20>.
- [29] National Heart Blood Institute National Asthma Education and Prevention Program. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Full Report. Washington, DC; 2007. L. a. B. I. N. a. e. a. National Heart and p. p. e. p. report-3; 2012. https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/EPR-3_Asthma_Full_Report_2007.pdf.
- [30] Council NA. Australian Asthma Handbook. Version 2.1; 2020. <https://www.astmahandbook.org.au/>.
- [31] Kling S, Zar HJ, Levin ME, et al. Guideline for the management of acute asthma in children: 2013 update. *S Afr Med J* 2013;103:199–207.
- [32] Rodrigo GJ, Neffen H. Assessment of acute asthma severity in the ED: are heart and respiratory rates relevant? *Am J Emerg Med* 2015;33:1583–6.
- [33] NICE BS. British Guideline of management of asthma, updated revision; 2019. www.sign-acuk.
- [34] Trotter ED, Chan K, Allain D, et al. Managing an acute asthma exacerbation in children. *Paediatr Child Health* 2021;26:438–9.
- [35] Hasegawa K, Craig SS, Teach SJ, et al. Management of asthma exacerbations in the emergency department. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:2599–610.
- [36] Bekhof J, Reimink R, Brand PL. Systematic review: insufficient validation of clinical scores for the assessment of acute dyspnoea in wheezing children. *Paediatr Respir Rev* 2014;15:98–112.
- [37] Boeschoten S, de Hoog M, Kneyber M, et al. Current practices in children with severe acute asthma across European PICUs: an ESPNIC survey. *Eur J Pediatr* 2020;179:455–61.
- [38] Bekhof J, Reimink R, Bartels IM, et al. Large observer variation of clinical assessment of dyspnoeic wheezing children. *Arch Dis Child* 2015;100:649–53.
- [39] Eggink H, Brand P, Reimink R, et al. Clinical scores for dyspnoea severity in children: a prospective validation study. *PLoS One* 2016;11:e0157724.
- [40] Sneller H, Carroll CL, Welch K, et al. Differentiating non-responders from responders in children with moderate and severe asthma exacerbations. *J Asthma* 2020;57:405–9.
- [41] Ducharme FM, Chalut D, Plotnick L, et al. The pediatric respiratory assessment measure: a valid clinical score for assessing acute asthma severity from toddlers to teenagers. *J Pediatr* 2008;152:476–80 [480.e1].
- [42] Ducharme FM, Zemek R, Chauhan BF, et al. Factors associated with failure of emergency department management in children with acute moderate or severe asthma: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Respir Med* 2016;4:990–8.
- [43] Carroll CL, Sekaran AK, Lerer TJ, et al. A modified pulmonary index score with predictive value for pediatric asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:355–9.
- [44] Maekawa T, Ohya Y, Mikami M, et al. Clinical utility of the modified pulmonary index score as an objective assessment tool for acute asthma exacerbation in children. *JMA J* 2018;1:57–66.
- [45] Chalut DS, Ducharme FM, Davis GM. The Preschool Respiratory Assessment Measure (PRAM): a responsive index of acute asthma severity. *J Pediatr* 2000;137:762–8.
- [46] Abecassis L, Gaffin JM, Forbes PW, et al. Validation of the Hospital Asthma Severity Score (HASS) in children ages 2–18 years old. *J Asthma* 2022;59:315–24.
- [47] Thaweerujirot C, Daengsuwan T. Comparison between pediatric respiratory assessment measure (PRAM) score and Wood's asthma score to assess acute asthma exacerbation. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2019;37:123–9.
- [48] Maekawa T, Oba MS, Katsunuma T, et al. Modified pulmonary index score was sufficiently reliable to assess the severity of acute asthma exacerbations in children. *Allergol Int* 2014;63:603–7.
- [49] Marguet C, Michelet I, Couderc L, et al. [Management of acute asthma exacerbation in childhood: French recommendations]. *Arch Pediatr* 2009;16:505–7.
- [50] Pollock M, Sinha IP, Hartling L, et al. Inhaled short-acting bronchodilators for managing emergency childhood asthma: an overview of reviews. *Allergy* 2017;72:183–200.
- [51] Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD000005.
- [52] Cloutier MM, Dixon AE, Krishnan JA, et al. Managing asthma in adolescents and adults: 2020 Asthma Guideline update from the national asthma education and prevention program. *JAMA* 2020;324:2301–17.
- [53] Payares-Salamanca L, Contreras-Arrieta S, Florez-Garcia V, et al. Metered-dose inhalers versus nebulization for the delivery of albuterol for acute exacerbations of wheezing or asthma in children: a systematic review with meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2020;55:3268–78.
- [54] Camargo Jr CA, Spooner CH, Rowe BH. Continuous versus intermittent beta-agonists in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001115.
- [55] Ozer M, Buyuktiryaki B, Sahiner UM, et al. Repeated doses of salbutamol and aeroallergen sensitisation both increased salbutamol-induced hypoxia in children and adolescents with acute asthma. *Acta Paediatr* 2018;107:647–52.
- [56] Kenyon CC, Fieldston ES, Luan X, et al. Safety and effectiveness of continuous aerosolized albuterol in the non-intensive care setting. *Pediatrics* 2014;134:e976–82.
- [57] Lin AT, Moore-Clingenpeel M, Karsies TJ. Comparison of two continuous nebulized albuterol doses in critically ill children with status asthmaticus. *J Asthma* 2020;57:980–6.
- [58] Melendez E, Dwyer D, Donnelly D, et al. Standardized protocol is associated with a decrease in continuous albuterol use and length of stay in critical status asthmaticus. *Pediatr Crit Care Med* 2020;21:451–60.
- [59] Kulalert P, Phinyo P, Patumanond J, et al. Continuous versus intermittent short-acting beta2-agonists nebulization as first-line therapy in hospitalized children with severe asthma exacerbation: a propensity score matching analysis. *Asthma Res Pract* 2020;6:6.
- [60] Papo MC, Frank J, Thompson AE. A prospective, randomized study of continuous versus intermittent nebulized albuterol for severe status asthmaticus in children. *Crit Care Med* 1993;21:1479–86.
- [61] Browne GJ, Lam LT. Single-dose intravenous salbutamol bolus for managing children with acute severe asthma in the emergency department: reanalysis of data. *Pediatr Crit Care Med* 2002;3:117–23.
- [62] Browne GJ, Penna AS, Phung X, et al. Randomised trial of intravenous salbutamol in early management of acute severe asthma in children. *Lancet* 1997;349:301–5.
- [63] Bogie AL, Towne D, Luckett PM, et al. Comparison of intravenous terbutaline versus normal saline in pediatric patients on continuous high-dose nebulized albuterol for status asthmaticus. *Pediatr Emerg Care* 2007;23:355–61.
- [64] Boeschoten SA, van der Crabben RS, Boehmer ALM, et al. A loading dose of IV salbutamol in an adolescent with severe acute asthma and cardiac arrest. *Case Rep Pediatr* 2019;2019:5057390.
- [65] Boeschoten SA, Buysse CMP, de Winter BCM, et al. Efficacy of a loading dose of IV salbutamol in children with severe acute

- asthma admitted to a PICU: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr* 2022;181:3701–9.
- [66] Vet NJ, de Winter BCM, Koninckx M, et al. Population pharmacokinetics of intravenous salbutamol in children with refractory status asthmaticus. *Clin Pharmacokinet* 2020;59:257–64.
- [67] Gray CS, Powell CVE, Babl FE, et al. Variability of outcome measures in trials of intravenous therapy in acute severe paediatric asthma: a systematic review. *Emerg Med J* 2019;36:225–30.
- [68] Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e V/Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e V, and Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e V, et al. [Guideline for the Diagnosis and Treatment of Asthma – Guideline of the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Paediatric Respiratory Society and the Austrian Society of Pneumology]. *Pneumologie* 2017;71:849–919.
- [69] Morris I, Lyttle MD, O’Sullivan R, et al. Which intravenous bronchodilators are being administered to children presenting with acute severe wheeze in the UK and Ireland? *Thorax* 2015;70:88–91.
- [70] Trottier ED, Chan K, Allain D, et al. Managing an acute asthma exacerbation in children. *Paediatr Child Health* 2021;26:438–40.
- [71] van den Berg BT, Louwerse RT, Luiken GJ, et al. Hypokalaemia in healthy volunteers after single and multiple doses of formoterol or salbutamol. *Clin Drug Investig* 1998;15:523–9.
- [72] Chua S, Razvi K, Wong MT, et al. Is there a need to treat hypokalaemia associated with intravenous salbutamol infusion? *J Obstet Gynaecol Res* 1997;23:381–7.
- [73] Cox C, Patel K, Cantu R, et al. Hypokalemia measurement and management in patients with status asthmaticus on continuous albuterol. *Hosp Pediatr* 2022;12:198–204.
- [74] Hartman S, Merkus P, Maseland M, et al. Hypokalaemia in children with asthma treated with nebulised salbutamol. *Arch Dis Child* 2015;100:970–2.
- [75] Wisecup S, Eades S, Hashmi SS, et al. Diastolic hypotension in pediatric patients with asthma receiving continuous albuterol. *J Asthma* 2015;52:693–8.
- [76] Teoh L, Cates CJ, Hurwitz M, et al. Anticholinergic therapy for acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD003797.
- [77] Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Paediatr Respir Rev* 2013;14:234–5.
- [78] Xu H, Tong L, Gao P, et al. Combination of ipratropium bromide and salbutamol in children and adolescents with asthma: a meta-analysis. *PLoS One* 2021;16:e0237620.
- [79] Shein SL, Farhan O, Morris N, et al. Adjunctive pharmacotherapies in children with asthma exacerbations requiring continuous albuterol therapy: findings from the Ohio pediatric asthma repository. *Hosp Pediatr* 2018;8:89–95.
- [80] Murphy K, Mahmood N, Craven D, et al. Randomized pilot trial of ipratropium versus placebo in children with critical asthma. *Pediatr Pulmonol* 2020;55:3287–92.
- [81] Nomura O, Ihara T, Morikawa Y, et al. Metered-dose inhaler ipratropium bromide for children with acute asthma exacerbation: a prospective, non-randomized, observational study. *Pediatr Int* 2020;62:319–23.
- [82] Iramain R, Castro-Rodriguez JA, Jara A, et al. Salbutamol and ipratropium by inhaler is superior to nebulizer in children with severe acute asthma exacerbation: randomized clinical trial. *Pediatr Pulmonol* 2019;54:372–7.
- [83] Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceno MP, Buendia JA. The use of ipratropium bromide for treating moderate to severe asthma exacerbations in pediatric patients in an emergency setting: a cost-effectiveness analysis. *Pediatr Pulmonol* 2021;56:3706–13.
- [84] Comit  Nacional de A, Comit  Nacional de A, Comit  Nacional de Medicina I, et al. Diagnosis and treatment guideline: asthma in children > 6 years. Update 2016. Executive summary. *Arch Argent Pediatr* 2016;114:595–6.
- [85] Mahemuti G, Zhang H, Li J, et al. Efficacy and side effects of intravenous theophylline in acute asthma: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:99–120.
- [86] Aralikhond A, Shanta Z, Pullattayil A, et al. Treating acute severe asthma attacks in children: using aminophylline. *Breathe (Sheff)* 2020;16:200081.
- [87] Cooney L, Sinha I, Hawcutt D. Aminophylline dosage in asthma exacerbations in children: a systematic review. *PLoS One* 2016;11:e0159965.
- [88] Craig S, Powell CVE, Nixon GM, et al. Treatment patterns and frequency of key outcomes in acute severe asthma in children: a Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative (PREDICT) multicentre cohort study. *BMJ Open Respir Res* 2022;9:e001137.
- [89] Stulce C, Gouda S, Said SJ, et al. Terbutaline and aminophylline as second-line therapies for status asthmaticus in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Pulmonol* 2020;55:1624–30.
- [90] Cooney L, McBride A, Lilley A, et al. Using pharmacokinetic modelling to improve prescribing practices of intravenous aminophylline in childhood asthma exacerbations. *Pulm Pharmacol Ther* 2017;43:6–11.
- [91] Mahemuti G, Zhang H, Li J, et al. Efficacy and side effects of intravenous theophylline in acute asthma: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:99–120.
- [92] National Heart LaBinaea, report-3 ppep. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Full report. Washington, DC; 2007 [accessed 2020 Dec 9]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7232/>; 2020.
- [93] Rower JE, Liu X, Yu T, et al. Clinical pharmacokinetics of magnesium sulfate in the treatment of children with severe acute asthma. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73:325–31.
- [94] Craig SS, Dalziel SR, Powell CV, et al. Interventions for escalation of therapy for acute exacerbations of asthma in children: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8:CD012977.
- [95] Griffiths B, Kew KM. Intravenous magnesium sulfate for treating children with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD011050.
- [96] Su XM, Yu N, Kong LF, et al. Effectiveness of inhaled corticosteroids in the treatment of acute asthma in children in the emergency department: a meta-analysis. *Ann Med* 2014;46:24–30.
- [97] Kassisse E, Jimenez J, Mayo N, et al. Magnesium sulfate vs aminophylline as a second line of treatment in children with severe acute asthma. Randomized clinical trial. *Andes Pediatr* 2021;92:367–74.
- [98] Torres S, Sticco N, Bosch JJ, et al. Effectiveness of magnesium sulfate as initial treatment of acute severe asthma in children, conducted in a tertiary-level university hospital: a randomized, controlled trial. *Arch Argent Pediatr* 2012;110:291–6.
- [99] Arnold DH, Gong W, Antoon JW, et al. Prospective observational study of clinical outcomes after intravenous magnesium for moderate and severe acute asthma exacerbations in children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10:1238–46.
- [100] Buendia JA, Acuna-Cordero R, Rodriguez-Martinez CE. The cost-utility of intravenous magnesium sulfate for treat-

- ting asthma exacerbations in children. *Pediatr Pulmonol* 2020;55:2610–6.
- [101] Gross Junior M, Lago PM, Santana JCB, et al. Use of magnesium sulfate in continuous infusion in patients with severe acute asthma, in a pediatric emergency room. *Pediatr Pulmonol* 2021;56:1924–30.
- [102] Schuh S, Freedman SB, Zemek R, et al. Association between intravenous magnesium therapy in the emergency department and subsequent hospitalization among pediatric patients with refractory acute asthma: secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2117542.
- [103] Forster BL, Thomas F, Arnold SR, et al. Early intravenous magnesium sulfate administration in the emergency department for severe asthma exacerbations. *Pediatr Emerg Care* 2023;39:524–9.
- [104] Tanverdi MS, Navanandan N. Intravenous magnesium for acute asthma exacerbations in children: to mag or not to mag. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10:1247–8.
- [105] Johnson MD, Zorc JJ, Nelson DS, et al. Intravenous magnesium in asthma pharmacotherapy: variability in use in the PECARN registry. *J Pediatr* 2020;220:165–74.e2.
- [106] Repesse X, Charron C, Vieillard-Baron A. Assessment of the effects of inspiratory load on right ventricular function. *Curr Opin Crit Care* 2016;22:254–9.
- [107] Knightly R, Milan SJ, Hughes R, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD003898.
- [108] Kassab M, Shdiefat D, Hadoush H, et al. Therapeutics effects of inhaled magnesium sulfate combined with adrenergic beta-2 agonist on children with acute asthma: systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Nurs* 2022;64:e40–51.
- [109] Hendaus MA, Jomha FA, Alhammadi AH. Is ketamine a lifesaving agent in childhood acute severe asthma? *Ther Clin Risk Manag* 2016;12:273–9.
- [110] Maddox RP, Seupaul RA. Is ketamine effective for the management of acute asthma exacerbations in children? *Ann Emerg Med* 2014;63:309–10.
- [111] Tiwari A, Guglani V, Jat KR. Ketamine versus aminophylline for acute asthma in children: a randomized, controlled trial. *Ann Thorac Med* 2016;11:283–8.
- [112] Elkoundi A, Bentalha A, El Koraichi A, et al. Nebulized ketamine to avoid mechanical ventilation in a pediatric patient with severe asthma exacerbation. *Am J Emerg Med* 2018;36 [734.e3–e4].
- [113] Esmailian M, Koushian Esfahani M, Heydari F. The effect of low-dose ketamine in treating acute asthma attack; a randomized clinical trial. *Emerg (Tehran)* 2018;6:e21.
- [114] Farshadfar K, Sohooli M, Shekouhi R, et al. The effects of nebulized ketamine and intravenous magnesium sulfate on corticosteroid resistant asthma exacerbation; a randomized clinical trial. *Asthma Res Pract* 2021;7:15.
- [115] Binsaeedu AS, Prabakar D, Ashkar M, et al. Evaluating the safety and efficacy of ketamine as a bronchodilator in pediatric patients with acute asthma exacerbation: a review. *Cureus* 2023;15:e40789.
- [116] Munusamy S, Monfared SSN, Iqbal P, et al. Challenging case of severe acute asthma in a mechanically ventilated patient managed with sevoflurane. *Clin Case Rep* 2023;11:e6571.
- [117] Ruszkai Z, Bokretas GP, Barthá PT. Sevoflurane therapy for life-threatening acute severe asthma: a case report. *Can J Anaesth* 2014;61:943–50.
- [118] Palacios A, Mencia S, Llorente AM, et al. Sevoflurane therapy for severe refractory bronchospasm in children. *Pediatr Crit Care Med* 2016;17:e380–4.
- [119] Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, et al. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD000195.
- [120] Kirkland SW, Vandermeer B, Campbell S, et al. Evaluating the effectiveness of systemic corticosteroids to mitigate relapse in children assessed and treated for acute asthma: a network meta-analysis. *J Asthma* 2019;56:522–33.
- [121] Bhogal SK. A question of time: systemic corticosteroids in managing acute asthma in children. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:73–8.
- [122] Riney L, Palmer S, Finlay E, et al. EMS administration of systemic corticosteroids to pediatric asthma patients: an analysis by severity and transport interval. *Prehosp Emerg Care* 2023;27:900–7.
- [123] Zemek R, Plint A, Osmond MH, et al. Triage nurse initiation of corticosteroids in pediatric asthma is associated with improved emergency department efficiency. *Pediatrics* 2012;129:671–80.
- [124] Kirkland SW, Cross E, Campbell S, et al. Intramuscular versus oral corticosteroids to reduce relapses following discharge from the emergency department for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD012629.
- [125] Hemani SA, Glover B, Ball S, et al. Dexamethasone versus prednisone in children hospitalized for acute asthma exacerbations. *Hosp Pediatr* 2021;11:1263–72.
- [126] Walia MK. Oral dexamethasone versus oral prednisolone in acute asthma: a new randomized controlled trial and updated meta-analysis: pediatric pulmonologist's viewpoint. *Indian Pediatr* 2018;55:159.
- [127] Cai KJ, Su SQ, Wang YG, et al. Dexamethasone versus prednisone or prednisolone for acute pediatric asthma exacerbations in the emergency department: a meta-analysis. *Pediatr Emerg Care* 2021;37:e1139–44.
- [128] Wei J, Lu Y, Han F, et al. Oral dexamethasone vs. oral prednisone for children with acute asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr* 2019;7:503.
- [129] Zhang L, Mendoza RA. Doses of systemic corticosteroids in hospitalised children with acute asthma: a systematic review. *J Paediatr Child Health* 2006;42:179–83.
- [130] Normansell R, Kew KM, Mansour G. Different oral corticosteroid regimens for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016:CD011801.
- [131] Sarzynski LM, Turner T, Stukus DR, et al. Home supply of emergency oral steroids and reduction in asthma healthcare utilization. *Pediatr Pulmonol* 2017;52:1546–9.
- [132] Weinberger M, Hendeles L, Abu-Hasan M. Oral corticosteroids should be available on-hand at home for the next asthma exacerbation! *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121:18–21.
- [133] Vuillermin PJ, Robertson CF, Carlin JB, et al. Parent initiated prednisolone for acute asthma in children of school age: randomised controlled crossover trial. *BMJ* 2010;340 [c843].
- [134] Self TH, Chrisman CR, Jacobs AR, et al. Preventing emergency department visits and hospitalizations for asthma by use of oral corticosteroids at home: are we adhering to national guidelines? *J Asthma* 2010;47:1123–7.
- [135] Arabkhazaeli A, Vijverberg SJ, van der Ent CK, et al. High incidence of oral corticosteroids prescriptions in children with asthma in early childhood. *J Asthma* 2016;53:1012–7.
- [136] Farber HJ, Silveira EA, Vicere DR, et al. Oral corticosteroid prescribing for children with asthma in a Medicaid managed care program. *Pediatrics* 2017;139:e20164146.
- [137] Hew M, McDonald VM, Bardin PG, et al. Cumulative dispensing of high oral corticosteroid doses for treating asthma in Australia. *Med J Aust* 2020;213:316–20.
- [138] Tran TN, MacLachlan S, Hicks W, et al. Oral corticosteroid treatment patterns of patients in the United States with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:338–46.e3.

- [139] Laulhe M, Dumaine C, Chevenne D, et al. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency in children: morning cortisol values to avoid LDSST. *Front Pediatr* 2022;10:981765.
- [140] Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF, et al. Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood. *Pediatrics* 2007;119:e484–94.
- [141] Cazzola M, Calzetta L, Rogliani P, et al. Interaction between corticosteroids and muscarinic antagonists in human airways. *Pulm Pharmacol Ther* 2016;36:1–9.
- [142] Li CY, Liu Z. Effect of budesonide on hospitalization rates among children with acute asthma attending paediatric emergency department: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr* 2021;17:152–63.
- [143] Kearns N, Maijers I, Harper J, et al. Inhaled corticosteroids in acute asthma: a systemic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:605–17.e6.
- [144] Beckhaus AA, Riutort MC, Castro-Rodriguez JA. Inhaled versus systemic corticosteroids for acute asthma in children. A systematic review. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:326–34.
- [145] Castro-Rodriguez JA, Pincheira MA, Escobar-Serna DP, et al. Adding nebulized corticosteroids to systemic corticosteroids for acute asthma in children: a systematic review with meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2020;55:2508–17.
- [146] Alangari AA, Malhis N, Mubasher M, et al. Asthma diagnosis and treatment – 1012. The efficacy of budesonide in the treatment of acute asthma in children: a double-blind, randomized, controlled trial. *World Allergy Organ J* 2013;6:P12.
- [147] Upham BD, Mollen CJ, Scarfone RJ, et al. Nebulized budesonide added to standard pediatric emergency department treatment of acute asthma: a randomized, double-blind trial. *Acad Emerg Med* 2011;18:665–73.
- [148] Alangari AA, Malhis N, Mubasher M, et al. Budesonide nebulization added to systemic prednisolone in the treatment of acute asthma in children: a double-blind, randomized, controlled trial. *Chest* 2014;145:772–8.
- [149] Zhang Y, He J, Yuan Y, et al. Increased versus stable dose of inhaled corticosteroids for asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2019;49:1283–90.
- [150] Jackson DJ, Bacharier LB, Mauger DT, et al. Quintupling inhaled glucocorticoids to prevent childhood asthma exacerbations. *N Engl J Med* 2018;378:891–901.
- [151] Covar RA, Szefer SJ, Zeiger RS, et al. Factors associated with asthma exacerbations during a long-term clinical trial of controller medications in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:741–7.e4.
- [152] Miller MK, Johnson C, Miller DP, et al. Severity assessment in asthma: an evolving concept. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:990–5.
- [153] Yavuz ST, Koc O, Kaya G, et al. Risk factors for exacerbations in school-age children with asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2023;184:142–8.
- [154] Watts K, Chavasse RJ. Leukotriene receptor antagonists in addition to usual care for acute asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012:CD006100.
- [155] Aubertin G, Marguet C, Delacourt C, et al. [Recommendations for pediatric oxygen therapy in acute and chronic settings: needs assessment, implementation criteria, prescription practices and follow-up]. *Arch Pediatr* 2012;19:528–36.
- [156] Fisher JD, Sakaria RP, Siddiqui KN, et al. Initial ED oxygen saturation $\leq 90\%$ increases the risk of a complicated hospital course in pediatric asthmatics requiring admission. *Am J Emerg Med* 2019;37:1743–5.
- [157] Patel B, Khine H, Shah A, et al. Randomized clinical trial of high concentration versus titrated oxygen use in pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol* 2019;54(7):970–6.
- [158] Gates RM, Haynes KE, Rehder KJ, et al. High-flow nasal cannula in pediatric critical asthma. *Respir Care* 2021;66:1240–6.
- [159] Gonzalez Martinez F, Gonzalez Sanchez MI, Toledo Del Castillo B, et al. Treatment with high-flow oxygen therapy in asthma exacerbations in a paediatric hospital ward: experience from 2012 to 2016. *An Pediatr (Engl Ed)* 2019;90:72–8.
- [160] Pilar J, Modesto IAV, Lopez-Fernandez YM, et al. High-flow nasal cannula therapy versus non-invasive ventilation in children with severe acute asthma exacerbation: an observational cohort study. *Med Intensiva* 2017;41:418–24.
- [161] Baudin F, Pouyau R. High-flow nasal cannula in the pediatric ICU: popular or efficient? *Respir Care* 2017;62:1116–7.
- [162] Coletti KD, Bagdure DN, Walker LK, et al. High-flow nasal cannula utilization in pediatric critical care. *Respir Care* 2017;62:1023–9.
- [163] Russi BW, Lew A, McKinley SD, et al. High-flow nasal cannula and bilevel positive airway pressure for pediatric status asthmaticus: a single center, retrospective descriptive and comparative cohort study. *J Asthma* 2022;59:757–64.
- [164] Ballesterio Y, De Pedro J, Portillo N, et al. Pilot clinical trial of high-flow oxygen therapy in children with asthma in the emergency service. *J Pediatr* 2018;194:204–10.e3.
- [165] Gauto Benitez R, Morilla Sanabria LP, Pavlicich V, et al. High flow nasal cannula oxygen therapy in patients with asthmatic crisis in the pediatric emergency department. *Rev Chil Pediatr* 2019;90:642–8.
- [166] Navanandan N, Federico M, Mistry RD. Positive expiratory pressure for the treatment of acute asthma exacerbations: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2017;185:149–54.e2.
- [167] Basnet S, Mander G, Andoh J, et al. Safety, efficacy, and tolerability of early initiation of noninvasive positive pressure ventilation in pediatric patients admitted with status asthmaticus: a pilot study. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13:393–8.
- [168] Thill PJ, McGuire JK, Baden HP, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation in children with lower airway obstruction. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:337–42.
- [169] Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, et al. Non-invasive ventilation in pediatric status asthmaticus: a prospective observational study. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:949–55.
- [170] Golden C, Xu M, Estrada CM, et al. Clinical outcomes after bilevel positive airway pressure treatment for acute asthma exacerbations. *JAMA Pediatr* 2015;169:186–8.
- [171] Dai J, Wang L, Wang F, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for children with acute asthma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pediatr* 2023;11:1167506.
- [172] Lew A, Morrison JM, Amankwah E, et al. Heliox for pediatric critical asthma: a multicenter, retrospective, registry-based descriptive study. *J Intensive Care Med* 2022;37:776–83.
- [173] Lew A, Morrison JM, Ernest EK, et al. Heliox prescribing trends for pediatric critical asthma. *Respir Care* 2022;67:510–9.
- [174] Al-Subu AM, Rehder KJ. Heliox as adjunctive therapy for pediatric critical asthma: time to question its role? *Respir Care* 2022;67:624–6.
- [175] Caplan M, Hamzaoui O. Cardio-respiratory interactions in acute asthma. *Front Physiol* 2023;14:1232345.
- [176] Pouessel G, Balerdi M, Lejeune S, et al. Recurrent food anaphylaxis and risk factors in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32:779–82.
- [177] Ortiz-Alvarez O, Mikrogianakis A, Canadian Paediatric Society, et al. Managing the paediatric patient with an acute asthma exacerbation. *Paediatr Child Health* 2012;17:251–62.
- [178] Dodda VR, Spiro P. Can albuterol be blamed for lactic acidosis? *Respir Care* 2012;57:2115–8.
- [179] Buckmaster A, Boon R. Reduce the rads: a quality assurance project on reducing unnecessary chest X-rays in children with asthma. *J Paediatr Child Health* 2005;41:107–11.

- [180] Ozkaya AK, Baskan Vuralkan F, Ardic S. Point-of-care lung ultrasound in children with non-cardiac respiratory distress or tachypnea. *Am J Emerg Med* 2019;37:2102–6.
- [181] Dankoff S, Li P, Shapiro AJ, et al. Point of care lung ultrasound of children with acute asthma exacerbations in the pediatric ED. *Am J Emerg Med* 2017;35:615–22.
- [182] Gorelick M, Scribano PV, Stevens MW, et al. Predicting need for hospitalization in acute pediatric asthma. *Pediatr Emerg Care* 2008;24:735–44.
- [183] Sneller H, Carroll CL, Welch K, et al. Differentiating non-responders from responders in children with moderate and severe asthma exacerbations. *J Asthma* 2020;57:405–9.
- [184] Navanandan N, Thompson T, Pyle L, et al. Defining treatment response for clinical trials of pediatric acute asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023;11:1450–8.e1.
- [185] Ardura-Garcia C, Stolbrink M, Zaidi S, et al. Predictors of repeated acute hospital attendance for asthma in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2018;53:1179–92.
- [186] Howrylak JA, Spanier AJ, Huang B, et al. Cotinine in children admitted for asthma and readmission. *Pediatrics* 2014;133:e355–62.
- [187] Lenko D, Purcell R, Starr M, et al. Does discharging asthma patients after one hour of treatment if clinically well affect emergency department length of stay. *J Paediatr Child Health* 2019;55:1445–50.
- [188] Lachaussee N, Angoulvant F, Dauger S. High variability of treatments for paediatric status asthmaticus: a retrospective study in PICUs. *Intensive Care Med* 2017;43:1735–7.
- [189] To T, Zhu J, Ryckman K, et al. Risk factors for return to the emergency department for asthma: a population-based study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1907–13.e4.
- [190] Navanandan N, Schmidt SK, Cabrera N, et al. The caregiver perspective on unscheduled 72-hour return visits to pediatric acute care sites: a focus on discharge processes. *Acad Pediatr* 2017;17:755–61.
- [191] Chang AB, Clark R, Sloots TP, et al. A 5- versus 3-day course of oral corticosteroids for children with asthma exacerbations who are not hospitalised: a randomised controlled trial. *Med J Aust* 2008;189:306–10.
- [192] Loughheed MD, Leniere C, Ducharme FM, et al. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults: executive summary. *Can Respir J* 2012;19:e81–8.
- [193] Oukel H, Pineau A. The role of written action plans in the management of asthma. *Rev Mal Respir* 2021;38:372–81.
- [194] Kim DK, Park YB, Oh YM, et al. Korean asthma guideline 2014: summary of major updates to the Korean asthma guideline 2014. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2016;79:111–20.
- [195] Gupta S, Kaplan A. Solving the mystery of the yellow zone of the asthma action plan. *NPJ Prim Care Respir Med* 2018;28:1.
- [196] Simon AE, Akinbami LJ. Asthma action plan receipt among children with asthma 2–17 years of age, United States, 2002–2013. *J Pediatr* 2016;171:283–9.e1.
- [197] Soumagne T, Chenivresse C, Didier A, et al. [Written action plans for asthma control: how are they used by pulmonologists in France?]. *Rev Mal Respir* 2024;41:102–9.
- [198] Soumagne TCBC, Perotin-Collard J-M, Taillé C. Un plan d'action pour tous ! *Rev Mal Respir* 2024;40:306–7.
- [199] Jones R, Hiscock H, Shanthikumar S, et al. Exploring gaps and opportunities in primary care following an asthma hospital admission: a multisite mixed-methods study of three data sources. *Arch Dis Child* 2023;108:385–91.
- [200] Chen KY, Jones R, Lei S, et al. Primary health care utilization and hospital readmission in children with asthma: a multi-site linked data cohort study. *J Asthma* 2023;60:1584–91.
- [201] Cooper S, Rahme E, Tse SM, et al. Are primary care and continuity of care associated with asthma-related acute outcomes amongst children? A retrospective population-based study. *BMC Prim Care* 2022;23:5.