

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de L'enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique

UNIVERSITE SAAD DAHLEB DE BLIDA 1

FACULTE DE MEDECINE

Département de Médecine

THESE

Pour l'obtention du diplôme de Doctorat en Sciences Médicales

**Les Phénotypes de l'asthme du
nourrisson et du jeune enfant de
moins de cinq ans**

Docteur : TOURI Souad Nabila épouse ZEGGANE

Maitre Assistante en Pédiatrie. CHU Blida

Directrice de Thèse

Professeur Rachida BOUKARI

Chef de service de Pédiatrie. CHU Mustapha

Jury

Professeur T.ANANE : Président

Professeur L.SMATI BOURTEL Membre

Professeur L.KEDJI Membre

Professeur Y.BOUCHDOUB Membre

Année 2018

Remerciements

A ma directrice de thèse et Maitre, Madame le Professeur R. Boukari, pour avoir accepté de diriger ce travail,

Je vous remercie affectueusement pour votre disponibilité, vos précieux conseils et avoir réuni toutes les conditions pour que ce travail aboutisse, qu'elle trouve ici le témoignage de ma reconnaissance et mon profond respect.

A Monsieur le professeur T.ANANE qui nous a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse et à qui nous exprimons notre profonde gratitude et notre profond respect.

A Madame le professeur L.SMATI BOURTEL qui a accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A Madame le professeur L.KEDJI notre chef de service, qui a accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A Monsieur le professeur Y.BOUCHDOUB qui a accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Je remercie tout particulièrement,

Madame le Professeur CHAIB chef de service d'immunologie de l'hôpital central de l'armée de Ain Nadja et toute son équipe pour leur aide et collaboration.

Monsieur le professeur MAGHLAOU et toute son équipe du service d'immunologie du CHU Blida pour leur collaboration.

Monsieur BRAHIM ERRAHMANI de la faculté des sciences de l'université de Blida et le docteur ATTIF du service d'épidémiologie du CHU Blida pour leur collaboration pour l'analyse statistique des données.

Mes collègues et amis du service de pédiatrie du CHU Blida.

A tout le personnel paramédical du service de pédiatrie du CHU Blida.

DEDICACES

A la mémoire de mon père,

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation, tu nous as quitté alors que j'étais interne en pédiatrie, je t'ai fais la promesse d'aller au bout de tes profonds souhaits. J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondé en moi.

A la mémoire du Professeur Kaddache,

Je ne saurais exprimer mon chagrin en votre absence, vous avez toujours été là pour me soutenir et me conseiller. Vous avez tant souhaité assister à ce jour mais le destin en a décidé autrement. Reposez en paix.

A ma mère, qui a toujours été là dans les moments les plus difficiles. Tu m'as appris à être patiente dans la vie. Que dieu tout puissant te procure santé et longue vie.

A mon époux et à mes filles qui m'ont soutenu et qui ont été très patients pour me permettre de réaliser ce travail.

A mes beaux parents, qui ont toujours été là pour me soutenir

A mes frères, sœur, belles sœurs, beaux frères et neveux.

SOMMAIRE

I. Introduction et revue de la littérature	1
1. Introduction.....	1
2. Définition.....	1
3. Données épidémiologiques	2
3.1. Données épidémiologiques de l’asthme dans le monde	2
3.2. Données épidémiologiques de l’asthme du jeune enfant et du nourrisson.....	3
4. Facteurs de risque de l’asthme.....	5
4.1. Facteurs génétique.....	5
4.2. Le sexe.....	6
4.3. Anomalies précoces de la fonction pulmonaire	6
4.4. L’atopie	6
4.5. Les infections virales respiratoires.....	6
4.6. Les facteurs environnementaux.....	6
4.6.1. Tabagisme	6
4.6.2. Pollution.....	7
4.6.3. Les facteurs nutritionnels.....	7
5. Diagnostic.....	8
5.1. Diagnostic positif.....	8
5.2. Diagnostics différentiels.....	15
6. Phénotypes de l’asthme du jeune enfant.....	16
7. Facteurs de risques de persistance des sifflements.....	22
8. Index prédictif de l’asthme.....	24

9.	Les nouveaux bio marqueurs pour phénotyper l’asthme du nourrisson.....	27
10.	Traitement.....	29
10.1.	Armes thérapeutiques.....	29
10.2.	Traitement de l’asthme des enfants d’âge préscolaire selon le phénotype.....	31
10.3.	Recommandations internationales du traitement de l’asthme des enfants de moins de cinq ans.....	35
II. Problématique.....		38
III. Objectifs.....		39
1.	Objectif principal.....	39
2.	Objectifs secondaires.....	39
IV. Matériel et méthodes.....		40
1. Méthodologie de l’étude.....		40
1.1.	Lieu de l’étude.....	40
1.2.	Type d’étude.....	40
1.3.	Population d’étude.....	40
1.3.1.	Critères d’inclusion.....	40
1.3.2.	Critères d’exclusion.....	40
1.4.	Calcul de la taille de l’échantillon.....	40
1.5.	Durée de l’étude.....	41
1.6.	Ethique.....	41

2. Réalisation pratique de l'étude.....	41
2.1. Variables étudiées.....	42
2.1.1. Anamnèse et examen clinique.....	
2.1.2. Radiographie du thorax	42
2.1.3. Exploration allergologique.....	42
2.1.3.1. NFS : Eosinophile.....	42
2.1.3.2. Tests cutanés allergologiques.....	42
2.1.3.3. Dosage des IgE spécifiques	42
2.1.4. Evaluation de la fonction respiratoire par mesure des résistances	43
à l'interruption (Rint) des enfants âgés entre 3 et 5 ans	44
2.1.5. Calcul de l'index prédictif d'asthme modifié.....	46
2.2. Analyse non supervisée en cluster et détermination des phénotypes	47
2.2.1. Sélection des variables.....	48
2.2.2. Caractéristiques environnementales des enfants selon l'analyse en cluster.....	48
2.2.3. Analyse des clusters en fonction du sexe.....	49
2.2.4. Paramètres utilisés pour déterminer la sévérité des phénotypes.....	50
2.3. Modalités de suivi.....	50
2.3.1. Devenir à 1 an de suivi.....	50
2.3.2. Devenir à 2 ans de suivi.....	50
3. Analyse statistique.....	51
3.1. Méthodes statistique usuelles.....	51
3.2. Analyse statistique en cluster.....	51

4.	Collaborateurs scientifiques.....	52
	V. Résultats.....	
		52
1.	Etude descriptive de la population à l'inclusion.....	53
1.1.	Mode de recrutement.....	
		53
1.2.	Diagnostic.....	
1.3.	Répartition de la population en fonction de l'âge et du sexe	
		53
1.4.	Données anamnestiques	
		53
1.4.1.	Antécédents familiaux d'atopie.....	
		54
1.4.2.	Antécédents personnels.....	
		55
1.4.2.1.	Terme de naissance.....	
		55
1.4.2.2.	Détresse respiratoire néonatale.....	
		56
1.4.2.3.	Allaitement maternel	
		56
1.4.2.4.	Antécédents personnels d'atopie.....	
		56
1.4.3.	Symptômes cliniques	
		56
1.4.3.1.	Age des premières manifestations respiratoires.....	
		57
1.4.3.2.	Nombre d'épisodes moyen de sifflements	
		58
1.4.3.3.	Facteurs déclenchants	
		58
1.4.3.4.	Période inter critique.....	
		58
1.4.4.	Retentissement de la maladie.....	
		59
1.4.4.1.	Sur l'activité physique des enfants.....	
		60
1.4.4.2.	Hospitalisations.....	
		60
1.4.5.	Environnement et conditions socio économiques.....	
		60
1.4.5.1.	Environnement	
		61
1.4.5.2.	Niveau d'instruction des parents.....	
		61

1.4.5.3.	Couverture sociale.....	61
1.4.6.	Traitements antérieurs.....	62
1.4.6.1.	Corticoïdes par voie orale.....	62
1.4.6.2.	Traitement de fond	62
1.5.	Données cliniques.....	62
1.5.1.	Croissance : Indice de masse corporelle	63
1.5.2.	Examen clinique.....	63
1.6.	Explorations.....	63
1.6.1.	Radiographie du thorax.....	64
1.6.2.	Exploration allergologique.....	64
1.6.2.1.	Numération formule sanguin.....	64
1.6.2.2.	Tests cutanés allergologiques	64
1.6.2.2.1.	Tests cutanés allergologiques aux pneumallergènes	64
1.6.2.2.2.	Tests cutanés allergologiques aux trophallergènes.....	65
1.6.2.3.	Dosage des IgE spécifiques.....	65
1.6.2.3.1.	Dosage des IgE spécifiques aux pneumallergènes.....	66
1.6.2.3.2.	Dosage des IgE spécifiques aux trophallergènes.....	68
1.7.	Calcul de l'index prédictif de l'asthme modifié.....	68
1.8.	Prise en charge thérapeutique.....	69
2.	Analyse en cluster et détermination des phénotypes de l'asthme.....	70
		70
2.1.	Distribution des clusters.....	
2.2.	Analyse des caractéristiques des clusters.....	71
2.3.	Répartition du sexe dans les différents clusters.....	72
2.4.	Analyse de la sévérité et comparaison des clusters	74
2.5.	Caractéristiques environnementales des enfants selon l'analyse en cluster.....	75

	75
3. Evolution des enfants à 1an et 2 ans de suivi.....	77
3.1. Nombre de consultations effectuées par an.....	78
3.2. Nombre d'exacerbations par an	78
3.3. Nombre d'hospitalisation.....	79
3.4. Prise en charge de la maladie asthmatique.....	79
3.4.1. Traitement de fond.....	80
3.4.2. Education thérapeutique.....	80
3.4.2.1. Observance au traitement de fond.....	81
3.4.2.2. Causes d'inobservance au traitement de fond	81
3.4.2.3. Technique d'inhalation.....	81
3.5. Contrôle de la maladie asthmatique.....	81
3.6. Acquisition d'une sensibilisation à 2 ans de suivi.....	82
3.7. Evolution des symptômes à 2 ans de suivi.....	82
4. Exploration fonctionnelle respiratoire des enfants.....	83
4.1. Résultats de l'exploration fonctionnelle respiratoire par mesures des résistances expiratoires à l'interruption (Rint).....	83
4.2. Caractéristiques de la fonction respiratoire des enfants par l'analyse en cluster.....	84
VI. Discussion.....	85
1. Matériels et méthode.....	86
1.1. Type d'étude.....	86
1.2. Taille de l'échantillon.....	86

1.3.	Critères d'inclusion et d'exclusion.....	86
1.4.	Démarche diagnostique.....	86
1.5.	Exploration allergologique.....	87
1.6.	Identification des phénotypes de l'asthme des jeunes enfants.....	88
1.7.	Prise en charge thérapeutique et suivi des patients.....	93
2.	Facteurs de risque	93
		94
2.1.	Le sexe.....	94
2.2.	Naissance prématurée et détresse respiratoire néonatale.....	95
2.3.	Antécédents familiaux d'atopie.....	95
2.4.	Atopie personnelle.....	96
2.4.1.	Dermatite atopique.....	96
2.4.2.	Allergie alimentaire et sensibilisation aux trophallergènes.....	96
2.5.	Index prédictif d'asthme modifié.....	96
2.6.	Facteurs déclenchants et période inter critique.....	97
		98
3.	Résultats de l'analyse non supervisée en cluster	100
3.1.	Phénotype de l'asthme des nourrissons et des jeunes enfants.....	100
3.2.	Analyse de la sévérité des phénotypes.....	105
3.3.	Répartition du sexe dans les différents clusters.....	
3.4.	Caractéristiques environnementales des enfants par analyse en cluster.....	106
		107
4.	Exploration fonctionnelle respiratoire	
4.1.	Analyse des résultats de l'EFR par mesure des résistances.....	108
4.2.	Caractéristiques de la fonction pulmonaire par analyse en cluster..	108
		110

VII. Conclusion	112
VIII. Recommandations	
XI. Perspectives	114
IX. Bibliographie	

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques cliniques suggérant un asthme chez l'enfant de moins de 5 ans (GINA 2016).....	10
Tableau 2. Critères diagnostic de l'asthme du jeune enfant selon les différents consensus.....	11
Tableau 3. Diagnostics différentiels de l'asthme des enfants de moins de cinq ans.....	15
Tableau 4. Caractéristiques des phénotypes persistants atopiques et non atopiques.....	22
Tableau 5. Index prédictif d'asthme modifié et initial.....	25
Tableau 6. Les autres index prédictif de l'asthme.....	26
Tableau 7. Recommandations internationales du traitement de l'asthme de moins de cinq ans.....	36

Tableau 8. Transformation des valeurs des IgE spécifiques (Ku/l) dosés par méthode immuno-enzymatique en classe.....	45
Tableau 9. Transformation des valeurs des IgE spécifiques (Ku/l) dosés par chimiluminescence en classe.....	
Tableau 10 Evaluation du contrôle de l'asthme avant 6 ans (GINA 2016).....	
Tableau 11. Examens complémentaires réalisés durant l'étude.....	46
Tableau 12. Diagnostics différentiels.....	51
Tableau 13. Répartition des patients en fonction de l'âge et du sexe	54
Tableau 14. Antécédents familiaux d'atopie.....	54
Tableau 15. Antécédents familiaux d'atopie : nature des symptômes.....	54
Tableau 16. Terme de naissance.....	
Tableau 17. Antécédents de détresse respiratoire néonatale.....	55
Tableau 18. Allaitement maternel.....	55
Tableau 19. Antécédents personnels d'atopie	
Tableau 20. Nombre moyen d'épisodes des sifflements dans les deux groupes d'enfants	56
	56

56

57

58

LISTE DES TABLEAUX (2) :

59

Tableau 21. Facteurs déclenchants

60

Tableau 22. Période inter critique.....

60

Tableau 23. Retentissement de la maladie sur l'activité physique des enfants

61

Tableau 24. Hospitalisation lors des exacerbations.....

61

Tableau 25. Nombre d'hospitalisations pour exacerbations.....

61

Tableau 26. Environnements des patients et conditions socio économiques

62

Tableau 27. Niveau d'instruction des parents.....

62

Tableau 28. Couverture sociale.....

62

Tableau 29. Nombre de cures de corticothérapie reçues par voie orale.....	63
Tableau 30. Traitements de fond.....	63
Tableau 31. Dose des corticostéroïdes inhalés reçue.....	63
Tableau 32. Croissance des enfants et indice de masse corporelle.....	64
Tableau 33. Interprétation de la radiographie du thorax.....	64
Tableau 34. Taux moyen d'éosinophiles sanguin	65
Tableau 35. Nombre d'enfants présentant une hyper éosinophilie.....	65
Tableau 36. Résultats des TCA aux pneumallergènes.....	65
Tableau 37. Résultats des TCA aux pneumallergènes chez les deux groupes d'enfants..	66
Tableau 38. Répartition des TCA positifs en fonction du nombre d'allergènes.....	66
Tableau 39. Répartition des tests positifs selon le type d'allergènes.....	67
Tableau 40. Résultats des TCA aux trophallergènes.....	67
Tableau 41. Répartition des TCA aux trophallergènes selon les types d'allergènes	67
Tableau 42. Résultats des TCA positifs aux pneumallergènes et ou aux trophallergènes.....	

67

Tableau 43. Sensibilisation allergénique des enfants de moins de 36 mois.....

68

68

68

LISTE DES TABLEAUX (3)

Tableau 44.Répartition des résultats des taux d'IgE spécifiques aux pneumallergènes.....

Tableau 45. Résultat du dosage des IgE spécifiques aux pneumallergènes.....

Tableau 46.Comparaison des résultats des Prick test et des IgE spécifiques aux pneumallergènes.....

Tableau 47. Résultats du dosage des IgE spécifiques aux trophallergènes.....	69
Tableau 48. Comparaison des résultats des Prick test et des IgE spécifiques aux trophallergènes.....	69
Tableau 49. Calcul de l'indice prédictif de l'asthme modifié des enfants de plus de 36mois...	70
Tableau 50. Traitement de la maladie asthmatique instauré après recrutement	70
Tableau 51. Nombre et distribution des clusters.....	72
Tableau 52. Caractéristiques cliniques et biologiques selon l'analyse en cluster de toute la population.....	73
Tableau 53. Répartition du sexe dans les différents clusters.....	75
Tableau 54. Sévérité moyenne de la de la maladie asthmatique des enfants.....	75
Tableau 55. Résultat de l'analyse de la sévérité moyenne des 3 clusters.....	76
Tableau 56. Caractéristiques environnementales des clusters.....	77
Tableau 57. Nombre de patients suivis à 2 ans.....	78
Tableau 58. Nombre de consultations effectuées par an.....	78
Tableau 59. Nombre d'exacerbations à 1 an et 2 ans de suivi.....	79

Tableau 60. Nombre moyen d'exacerbations à 1 an et 2 ans de suivi.....	79
Tableau 61. Nombre d'hospitalisation après deux ans de suivi.....	79
Tableau 62. Nombre d'enfants sous traitements de fond à 1 an et 2 ans de suivi.....	80
Tableau 63. Traitement de fond : doses des CSI.....	80
Tableau 64. Observance au traitement de fond à 1 an et 2 ans de suivi.....	81
Tableau 65. Causes d'inobservance au traitement de fond.....	81

LISTE DES TABLEAUX (4)

Tableau 66. Technique d'inhalation.....	81
Tableau 67. Contrôle de la maladie asthmatique à 1 an et 2 ans de suivi.....	82
Tableau 68. Résultats des TCA à l'inclusion et à 2 ans de suivi.....	82
Tableau 69. Evolution des symptômes après 2 ans de suivi.....	83
Tableau 70. Nombre d'enfants ayant bénéficié d'une EFR.....	83
.	
Tableau 71. Moyennes des mesures des Rint près BD.....	83
Tableau 72. Moyennes des mesures des Rint post BD.....	84
Tableau 73. Résultats de l'exploration fonctionnelle respiratoire (Rint).....	84
Tableau 74. Caractéristique de la fonction respiratoire par mesure des résistances des enfants selon l'analyse en cluster.....	85
Tableau 75. Taux de sensibilisation aux pneumallergènes dans les différentes études.....	91
Tableau 76. Prévalence de la dermatite atopique dans les différentes cohortes.....	96
Tableau 77. Récapitulatif des différents phénotypes retrouvés dans les différentes études.....	104

Tableau 78.Caractéristiques cliniques et biologiques selon l’analyse en cluster de toute la population : données détaillées en nombres et pourcentages..... 146

Tableau 79. Caractéristiques environnementales des clusters : données en nombres et pourcentages..... 147

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Démarche diagnostique de l'asthme des enfants moins de cinq ans de la Société Algérienne de Pédiatrie.....	14
Figure 2. Courbe de mesure des résistances à l'interruption.....	47
Figure 3. Démarche diagnostique d'asthme des enfants recrutés dans l'étude.....	53
Figure 4. Antécédents familiaux d'atopie et nature des symptômes	55
Figure 5. Durée de l'allaitement maternel	57
Figure 6. Antécédents personnels d'atopie et nature des symptômes	57
Figure 7. Age des premiers symptômes respiratoires dans les deux groupes.	58
Figure 8. Facteurs déclenchants.....	59
Figure 9. Retentissement de la maladie sur l'activité physique des enfants.....	60
Figure 10. Nombre de cures de corticoïdes reçues par voie orale.....	62
Figure 11. Récapitulatif de l'analyse en cluster des enfants asthmatiques.....	71
Figure 12. Nombre et distribution des clusters.....	72

Figure 13. Comparaison des 3 clusters en termes de sévérité.....	76
Figure 14. Nombre de consultations effectuées par an	78
Figure 15. Recommandations diagnostic et phénotypes de l’asthme du jeune enfant.....	117

ANNEXES.

Annexe 1. Protocole d'étude.....	136
Annexe 2. Fiche technique 1 : recueil des données à l'inclusion.....	137
Annexe 3. Variables sélectionnées pour l'analyse en cluster.....	140
Annexe 3. Fiche technique 2 : fiche de suivi à 1 an.....	142
Annexe 4. Fiche technique 3 : fiche de suivi à 2 an.....	144
Annexe 5. Caractéristiques cliniques et biologiques selon l'analyse en cluster de toute la population: données en nombre et pourcentage.....	146
Annexe 6. Caractéristiques environnementales des clusters : données en nombre et pourcentages.....	147

LISTE DESABREVIATIONS

GINA	Global Initiative for Asthma
ISAAC	International Study of Asthma And Allergy in Childhood
ECRHS	European Community Respiratory Health Survey:
BTS	British Thoracic Society
NHLBI	National Heart Lung and Blood Institute
HAS	Haute Autorité de Santé
TMA	Tests Multi-Allergéniques :
Rint	Résistance à l'interruption
HRB	Hyperréactivité Bronchique
VAI	Voies Aériennes Inferieures
SAP	Société Algérienne de Pédiatrie
BD	Broncho-dilatateurs
RGO	Reflu-gastro-oesophagien
ADP	Adénopathie
VAS	Voies Aériennes Supérieures
APLV	Allergie aux protéines du lait de vache
IRA	Infections respiratoiresaigues
ALSPAC	Avon Longitudinal Study of Parents and children
PIAMA	Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy.
EVW	Episodic Viral Wheeze
MTW	Multi Trigger Wheeze
VRS	Virus Respiratoire Syncitial
IPA	Index Prédicatif d'Asthme
NIH	National Instituts of Health
ECA	Environnement and Childhood Asthma
PARIS	Pollution and Asthma Risk an Infant Study
LRC	Leicester RespiratoryCohorts
TAP	Trousseau Asthma Program
MAAS	Manchester Asthma and Allergy Study
UK	United Kingdom
LBA	Lavage bronchoalvéolaire
BDCA	Broncho-dilatateurs de courte durée d'action
CSI	Corticostéroïdes inhalés
ALT	Antagonistes des récepteurs des leucotriènes
ECR	Essais cliniques randomisés
ANOVA	Analyse of variance
NAEPP	National Asthma Education and Prevention Programm
BDLA	Bronchodilatateurs de longue durée d'action
TCA	Tests cutanés allergologiques
IPA	Index prédictif d'asthme
PT	Prick Test
EFR	Exploration Fonctionnelle Respiratoire
AF	Analyse factorielle
ACP	Analyse des Composantes Principales
NIH	National Instituts Health
VEMS	Volume expiratoire moyen seconde
CVF	Capacité Vitale Forcée
OB	Obstruction Bronchique
OBR	Obstruction Bronchique Réversible
OBNR	Obstruction Bronchique Non Réversible

PROBLEMATIQUE

1-Introduction

L'asthme est la plus fréquente des maladies chroniques de l'enfant. Elle est associée à une importante morbidité, sa prévalence augmente dans le monde, elle constitue un problème majeur de santé publique (1).

Bien que de nombreuses connaissances et progrès concernant la maladie viennent ces dernières décennies des études cliniques, pharmaceutiques et de la recherche expérimentale, plusieurs aspects de la physiopathologie de cette maladie ne sont pas encore connus et plusieurs questions restent à élucider.

Les traitements actuellement disponibles sont efficaces et permettent de contrôler les symptômes dans un nombre très significatif de cas, mais des progrès sont encore nécessaires dans ce domaine.

Ces progrès viendront certainement de l'éducation thérapeutique des patients, la formation médicale continue et l'implication des pouvoirs publics, mais surtout des nouvelles connaissances dans la compréhension de la maladie, du développement et de la mise au point de nouveaux outils thérapeutiques.

2-Définition :

Au cours des 20 dernières années, le GINA a régulièrement publié des actualisations et des mises à jour de 2002 à 2018 en mettant l'accent sur le caractère hétérogène de la maladie et sur la prise en charge.

La définition actuelle GINA 2016(1) est pratique et utilisable pour faciliter le diagnostic d'asthme en pratique : L'asthme est une maladie hétérogène, habituellement caractérisée par une inflammation chronique des voies aériennes avec des symptômes respiratoires tels que sifflements, essoufflement, oppression thoracique et toux variables dans le temps et en intensité et qui sont associés à une limitation variable des débits expiratoires.

La définition de l'asthme du nourrisson :

Chez le nourrisson, la définition la plus communément admise et la plus utilisée reste celle de Tabachnik et Levison (1981) (2).

L'asthme dans cette tranche d'âge, est défini comme tout épisode dyspnéique avec râles sibilants, qui s'est produit au moins 3 fois depuis la naissance et cela quelque soit l'âge de début, la cause déclenchante et l'existence ou non d'une atopie.

D'autres manifestations cliniques comme la toux spasmodique récurrente, la toux ou gêne à l'effort, l'encombrement bronchique, doivent faire évoquer le diagnostic.

3-Données épidémiologiques :

3.1- Données épidémiologiques de l'asthme dans le monde :

L'asthme constitue dans le monde entier l'une des pathologies chroniques la plus fréquente, cause de morbidité dans les pays occidentaux et les pays en développement.

Une évaluation précise de la prévalence de l'asthme a été entravée par l'hétérogénéité des définitions de l'asthme.

Durant les 30 dernières années, l'incidence de l'asthme a augmenté dans le monde entier, elle a doublé dans les pays industrialisés.

On estime actuellement qu'environ 235 à 300 millions de personnes dans le monde souffrent d'asthme qui pourrait atteindre 400 millions en 2025(3).

La prévalence de l'asthme se stabilise actuellement aux alentours de 10 % de la population générale pédiatrique (4).

La prévalence de l'asthme varie d'un pays à l'autre voire d'une région à une autre dans un même pays et ceci en raison de la diversité ethnique, du sexe, de la situation socioéconomique et des conditions environnementales et du style de vie (5).

Un large éventail de prévalences des sifflements est observé entre les pays. Entre 1994 et 1996, par exemple, le Royaume-Uni affichait la plus forte prévalence enregistrée (31%) et l'Ethiopie la plus basse (1,7%) (6).

Deux études multicentriques, l'une menée chez l'enfant : International Study of asthma And Allergy in childhood (ISAAC) et l'autre menée chez l'adulte : European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) ont permis d'établir les taux de prévalence de l'asthme et des maladies allergiques :

- L'International Study of asthma And Allergy in childhood (ISAAC) a concerné 237 centres dans 98 pays et plus de 600 000 enfants âgés entre 6-7 ans et 13-14 ans (7).
- L'Enquête ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) a concerné l'adulte de 20 à 44 ans (48 centres -17 pays) et rapporte une prévalence cumulée de l'asthme de 25% avec un gradient Nord/Sud et Ouest/Est (8).

On distingue les pays à forte prévalence > 10% (Pays Anglo Saxons), les pays à moyenne prévalence 5-10 % et les pays à faible prévalence < 5% (9).

Ces études ont confirmé les grandes variations dans la prévalence des symptômes d'asthme chez les enfants et les adultes à travers le monde (10).

Global Initiative for Asthma (GINA) a résumé les données provenant des ECRHS et ISAAC dans le Global Burden of Asthma rapport (11) en confirmant que la fréquence de l'asthme augmente dans les collectivités qui adoptent des modes de vie occidentale et urbain.

Cette augmentation est associée à une augmentation de la sensibilisation atopique et à une augmentation d'autres maladies allergiques comme l'eczéma et la rhinite.

Aux Etats Unis, les données du Centre du CDC (Center for Disease Control and Prevention) a montré une augmentation de la prévalence de l'asthme de 1980 à 1996 de plus de 50 % (12). La plus forte augmentation a été observée chez les personnes de moins de 18 ans (13-15). Elle a augmenté entre 2001 et 2009 et a été de 9,6 pour cent chez les enfants de moins de 18 ans en 2009 (16). Elle semble avoir atteint un plateau dans d'autres pays (17-19).

L'Algérie a participé à l'étude ISAAC (phase I et phase III) et à l'enquête ECRHS, les chiffres de prévalence situent notre pays dans le groupe des pays à prévalence moyenne, avec une hausse entre les deux phases de l'étude passant de 5,9% à 8,7%, cette étude a concerné les grands enfants de 13 -14 ans (20).

La même tendance est observée par Boukari et coll sur deux enquêtes de prévalence réalisées à 20 ans d'intervalle en 1985 et en 2005 montrant une progression de la prévalence de l'asthme de l'enfant de 3,3 % à 8,7 % (21,22).

3.2- Données épidémiologiques de l'asthme du nourrisson et du jeune enfant :

Chez le nourrisson, le diagnostic d'asthme est souvent difficile ; la plupart des études fondent leur diagnostic sur des critères cliniques, d'autres nécessitent un diagnostic médical de l'asthme ; quelques-unes ont recours à des variables sanitaires complexes intégrant les symptômes évocateurs d'asthme, les symptômes d'allergie, les antécédents familiaux ou l'effet des traitements.

Les études de prévalence rapportant un diagnostic d'asthme validé par un médecin, donnent des prévalences comprises entre 1,7 % et 5 % chez les enfants âgés de 1 à 2 ans (23- 26), lorsqu'elle est cumulée depuis la naissance, elle s'élève à 7,5 % (27).

En prenant comme critère les sifflements, critère retenu dans la définition de l'asthme du nourrisson et du jeune enfant par Tabachnik et Levison(1981) (2), la cohorte de Tucson (28) retrouve au cours des trois premières années de vie, qu'un tiers des enfants sifflent lors d'un épisode infectieux. 13,3 % à 21,2 % sifflent au cours de la première année (29-30) et 26,2 % sifflent au cours des deux années suivantes (31).

Les études qui décrivent les sifflements, sans préciser s'ils surviennent au cours d'une infection respiratoire, rapportent des prévalences à deux ans comprises entre 11,9 % et 26,6 % selon les études (24-26,32-34) et atteignent même 47 % chez les garçons dans la cohorte de Tucson (24). Une seule étude s'est intéressée à la prévalence des sifflements en dehors d'un épisode infectieux et l'estime à 6,7 % chez des enfants âgés de 1 à 3 ans (31).

Cinq études se sont intéressées à la prévalence des sifflements récurrents (au moins trois épisodes) : ceux-ci concernent 8 % des enfants de moins d'un an (35) et 1,2 à 10 % des enfants de moins de deux ans (36-38).

À côté des symptômes isolés, les études qui utilisent des variables sanitaires complexes combinant les symptômes évocateurs d'asthme associant ≥ 3 épisodes de toux et sifflements (39) ou de toux et sifflements en-dehors d'un rhume ou gêne respiratoire avec des sifflements (31), sifflements ou dyspnée au cours des quatre dernières semaines (40) ou combinant les symptômes avec d'autres variables concernant les traitements (41) ou les antécédents familiaux trouvent des prévalences très contrastées selon la combinaison choisie, comprises entre 8,5 (42) et 37,8 % (31).

L'absence de définition épidémiologique consensuelle de l'asthme chez le nourrisson contribue beaucoup au manque d'homogénéité des résultats. La difficulté réside dans le fait que ces définitions recouvrent des phénomènes de nature différente : comme l'ont montré Taussig et coll (24).

Les sifflements au cours de la petite enfance peuvent être liés à une infection respiratoire ou à un terrain atopique. Ainsi, certains travaux épidémiologiques s'attachent à différencier les phénomènes allergiques des phénomènes non allergiques, notamment grâce aux tests allergologiques, aux examens biologiques et à la prise en compte des antécédents familiaux.

La cohorte de l'Île de Wight (38) (nourrissons de 0 à 2 ans) et la cohorte BAMSE (41) (Children Allergy Environment Stockholm Epidemiology) (incidence cumulée de 0 à 2 ans) obtiennent des résultats de l'ordre de 10 %, cohérents avec l'ordre de grandeur habituel de la prévalence de l'asthme chez l'enfant (autour de 7 % à 6-7 ans). La première utilise la combinaison des épisodes de sifflements et de toux et la seconde complète la notion d'épisodes de sifflements par le recours aux corticoïdes inhalés ou la présence de signes d'hyperréactivité bronchique. Les variables employées dans les autres études donnent des résultats supérieurs à l'ordre de grandeur de la prévalence de l'asthme et semblent donc moins adaptées.

Les études épidémiologiques ont permis de montrer qu'environ un enfant de moins de trois ans sur dix souffre d'un symptôme évocateur d'asthme (24,42).

Une meilleure définition de l'asthme du nourrisson et du jeune enfant est nécessaire pour une meilleure identification et une meilleure prise en charge.

En Algérie, aucune enquête de prévalence des sifflements ou de l'asthme n'a été menée chez l'enfant d'âge préscolaire, aucune étude de suivi de cohorte néonatale n'existe à ce jour.

L'étude prospective réalisée par N. Bensaadi (43) portant sur 306 nourrissons et enfants de moins cinq ans ne rapporte pas de données de prévalence, elle a proposé une stratégie diagnostique et thérapeutique.

Nous ne disposons pas de données concernant les phénotypes d'asthme du jeune enfant.

4. Facteurs de risque de l'asthme :

L'asthme est une maladie multifactorielle qui résulte probablement d'interactions complexes entre des facteurs génétiques et environnementaux (44).

4.1. Les facteurs de risque génétique :

Les études des familles asthmatiques ont permis d'approcher (le plus souvent) et de localiser (plus rarement) plusieurs gènes. L'hétérogénéité clinique de l'asthme est expliquée probablement par l'association de plusieurs gènes et de multiples associations existent.

Il y a de plus en plus de preuves que les gènes codent pour un ensemble de phénotypes qui peuvent se développer en réponse à de nombreux facteurs déclenchant environnementaux.

Les progrès récents de la technologie ont identifié plusieurs variantes génétiques associées à l'asthme(45), cependant la plupart de ces variantes n'ont pas été reproduites dans d'autres études, exception faite pour le locus 17q21, contenant le gène ORMDL3 et GSDMB qui est le facteur de risque génétique le plus reproduit de manière cohérente pour l'asthme de l'enfant(46,47).

Des études récentes ont documenté un plus grand effet de ces locus chez les enfants exposés à la fumée de tabac au début de la vie (48) et chez les enfants atteints d'infections respiratoires précoces (49,50) suggérant des interactions gènes et environnement.

Bien que l'identification de ces facteurs de risque génétiques a fourni un nouvel aperçu de la pathogenèse de l'asthme, les variantes elles-mêmes ne représentent qu'une faible proportion de l'hétérogénéité de l'asthme (51).

Ainsi, d'autres facteurs ont clairement un rôle à travers des mécanismes épistatiques ou épi génétiques.

Il y a des phénotypes d'asthme qui apparaissent fortement héréditaires, bien que ces composants hérités ne suivent pas le modèle simple mendélien et que les gènes responsables de ces composants n'ont pas encore été identifiés.

Les études d'agrégation familiale pour l'asthme et les maladies qui lui sont associées (atopie, hyperréactivité bronchique, rhinite allergique) démontrent qu'il existe une agrégation familiale de ces phénotypes.

Par exemple, le travail prospectif réalisé à Tucson en Arizona a concerné 1177 enfants qui ont été suivis pendant 20 ans ; les auteurs ont observé que 11,5 % des enfants sans parent asthmatique développent un asthme contre 33% si l'un des parents est asthmatique (risque relatif de l'ordre de 3) et 50% si les deux parents le sont (risque relatif de l'ordre de 4) (52).

Les études de ségrégation qui permettent de retrouver un mode de transmission d'un gène de susceptibilité ne sont pas concordantes.

4.2. Le Sexe :

Il existe des différences claires entre les sexes dans la prévalence de l'asthme. La prévalence de l'asthme du nourrisson est plus importante chez le garçon, par contre plus de filles développent un asthme pendant la puberté. Le sexe masculin ne constitue pas un facteur prédictif de persistance des manifestations sifflantes à long terme(53).

4.3. Anomalies précoces de la fonction pulmonaire :

Il peut y avoir des changements dans la fonction pulmonaire qui sont présents dans l'enfance ou même durant la vie néonatale chez les individus qui développent par la suite des symptômes d'asthme. La fonction pulmonaire est plus altérée chez les enfants ayant des sifflements persistants par rapport à d'autres phénotypes(28).

L'exposition à des niveaux élevés d'allergènes tôt dans la vie a été associée à une plus grande diminution de la fonction pulmonaire au cours des années scolaires chez les enfants atopiques avec des sifflements persistants (54-58).

4.4. L'atopie :

La prédisposition à l'allergie semble être le principal facteur de risque dans la cohorte Tucson pour des sifflements évoluant vers un asthme (28).

L'existence d'un terrain atopique familial chez les parents ou dans la fratrie est un facteur prédictif important. La persistance des sifflements est 2,7 fois plus fréquente chez les nourrissons dont la mère est atopique (59,60). Les tests cutanés positifs aux pneumallergènes et/ou aux trophallergènes possèdent une bonne valeur prédictive de persistance des sifflements (61).

4.5. Les infections virales respiratoires:

Les infections respiratoires virales durant l'enfance, en particulier à rhinovirus, sont des facteurs prédictifs d'apparition de l'asthme chez l'enfant plus tard (62). Elles semblent agir en synergie avec la sensibilisation allergique et une fonction pulmonaire réduite pour augmenter le risque d'asthme au cours de la petite enfance(63).

Cependant, il reste difficile de savoir si certaines infections respiratoires virales peuvent provoquer de l'asthme ou des sifflements, et peuvent être des facteurs prédictifs d'évolution ultérieure vers un asthme (64).

4.6. Facteurs de risque environnementaux :

4.6.1. Tabagisme passif:

Le tabagisme actif et passif a clairement été impliqué dans la genèse et dans la sévérité des maladies allergiques respiratoires et de l'asthme. Une récente méta-analyse et revue de la littérature a conclu à un risque d'asthme accru de 21% à 85% en cas d'exposition prénatale ou post-natale au tabac (65).

On sait aujourd'hui l'existence de phénotypes qui peuvent se développer en réponse à de nombreux facteurs déclenchant environnementaux tels que le tabagisme passif.

Une étude a montré un risque relatif (RR) de 1,97 en cas d'exposition au tabagisme passif, de 2,64 s'il y avait des antécédents asthmatiques familiaux et de 12,69 pour les deux (66).

Le tabagisme passif chez l'enfant asthmatique augmente la fréquence des crises d'asthme et altère la maturation immunitaire.

Dix études ont montré que le tabagisme passif surtout maternel augmentait la fréquence et la sévérité des crises d'asthme chez les enfants ayant été diagnostiqués asthmatiques. 26 études ont montré un excès de risque de 50% de la toux, des sifflements et de l'expectoration chez les enfants exposés au tabagisme passif, surtout maternel(67).

4.6.2. Pollution :

On distingue deux types de pollution : domestique et atmosphérique.

Le terme de pollution domestique inclut l'exposition aux allergènes domestiques, mais aussi l'exposition à de nombreux polluants comme le tabac, les produits de chauffage (émission de dioxyde d'azote dans les cuisinières à gaz, de particules dans les feux de bois par exemple) ou les produits impliqués dans les matériaux de construction des meubles et immeubles.

L'impact de la pollution dans la genèse et/ou l'entretien de l'asthme n'a pas été étudié avec grande précision, concerne principalement les enfants, car ils passent plus de 90 % de leur temps dans ces locaux.

Les pics de pollution sont connus pour déclencher des crises d'asthme et augmenter les hospitalisations, en revanche, le rôle des polluants dans la genèse de l'asthme n'est pas établi(68).

4.6.3. Les facteurs nutritionnels :

Des études prospectives montrent dans l'ensemble un impact protecteur de l'allaitement maternel ; son rôle constitue un problème complexe, difficile à évaluer par manque de méthodes standardisées (69).

Les études menées sur les bénéfices de l'allaitement maternel et sur l'allergie sont toujours très divergentes. L'apparition de phénomènes allergiques est cependant liée à un terrain génétique donné et à de nombreux facteurs épi génétiques.

Parmi les facteurs environnementaux, on peut citer le degré d'exposition aux allergènes, le tabac, l'alimentation. Cette pluralité des paramètres en jeu explique en partie qu'une action sur un seul d'entre eux (l'allaitement) ne pourra avoir qu'un effet partiel, si ce n'est minime. La composition du lait maternel varie d'une femme à l'autre, et chez la même personne, d'un moment à l'autre. Ceci peut expliquer en partie la diversité des résultats retrouvés dans les études sur l'efficacité de l'allaitement dans la prévention des allergies.

Il faut souligner un biais de sélection important dans de nombreuses études sur l'efficacité de l'allaitement maternel dans la prévention des allergies : en effet les mères qui décident

d'allaiter fument moins, sont le plus souvent issues de milieux sociaux favorisés, et réalisent une diversification alimentaire plus tardive. La protection retrouvée dans ces familles pourrait ainsi ne pas être liée uniquement à l'allaitement mais à une moindre exposition aux différents facteurs de risque.

5. Diagnostic :

5.1. Diagnostic positif :

Le diagnostic d'asthme des enfants est difficile car il ne résume pas toutes les causes de sifflements.

Il faut éviter 2 écueils :

- Le sous diagnostic qui fera perdre à l'enfant une opportunité de traitement.
- Le diagnostic par excès car comme l'ont montré les différentes cohortes, un grand nombre d'enfants sont des « siffleurs transitoires » chez qui il faudra éviter des traitements prolongés. Tout ce qui siffle n'est pas asthme.

Le diagnostic doit être évoqué sur :

- L'histoire clinique (anamnèse, analyse du carnet de santé d'où l'importance que les médecins notent tous les épisodes de sifflements sur le carnet de santé).
- L'examen physique avec la réalisation d'une courbe staturo-pondérale.
- L'analyse de la radiographie du thorax.

5.1.1. L'anamnèse :

L'anamnèse et l'histoire clinique ont pour objectifs d'identifier :

- Les antécédents familiaux d'atopie, ils ne sont pris en compte que pour la famille nucléaire de l'enfant : père, mère, frères et sœurs. Seules les manifestations allergiques (dermatite atopique, rhino-conjonctivite pollinique) ou asthmatiques certaines sont à retenir, un traitement par des anti-inflammatoires ou beta-2-agonistes.

Les symptômes rapportés comme allergiques par les familles doivent être analysés avec un esprit le plus critique possible.

- Mode d'accouchement et notion de détresse respiratoire néonatale, une réanimation néonatale, en particulier la notion de ventilation assistée, une oxygène- dépendance, notamment à 28 jours de vie ou à 36 semaines d'aménorrhée révolues, définit la dysplasie broncho-pulmonaire.
- Notion d'atopie personnelle type dermatite atopique, allergie alimentaire ou rhinite allergique.

- Rechercher des manifestations cliniques évocatrices d'autres pathologies respiratoires : signes digestifs à type de fausses routes, trouble de la déglutition ou de diarrhée chronique, une cyanose, une stagnation pondérale, un souffle cardiaque, un stridor.
- Circonstances d'apparition des symptômes et leur retentissement : toux et sifflements favorisés par les irritants, le tabagisme passif, les infections et l'exercice. Rechercher une reproduction des symptômes lors d'efforts physiques, de rires, de pleurs ou de contrariété.
- Le nombre d'épisodes responsables d'hospitalisation, en particulier en soins intensifs.
- Efficacité d'un traitement par les broncho dilatateurs d'action rapide.
- Facteurs environnementaux : mode de garde, tabagisme passif, habitat précaire.

5.1.2. Examen clinique

L'examen clinique dans ce cadre est le plus souvent normal. Cependant la vigilance est de mise pour ne pas laisser passer un élément d'orientation diagnostique.

- Etablissement de la courbe staturo- pondérale est primordial.
- Rechercher un thorax cyphotique ou globuleux.
- Rechercher un hippocratisme digital.
- Rechercher des sibilants à soumettre à une épreuve thérapeutique par des bronchodilatateurs.
- En dehors des poumons, il faut analyser rigoureusement les bruits cardiaques, un examen ORL le plus complet possible, s'attarder sur une pâleur ou une distension abdominale.

Le GINA 2016 (1) a ainsi précisé les arguments anamnestiques et cliniques évocateurs d'asthme des enfants de moins de cinq ans.

Tableau1. Caractéristiques cliniques suggérant un asthme chez l'enfant de moins de 5 ans(GINA2016) (1)

Toux	-Toux récurrente ou chronique non productive qui peut s'aggraver la nuit ou s'accompagner de sifflements et de gêne respiratoire. -Toux lors des exercices, rire, exposition à la fumée de tabac en absence d'infections des voies respiratoires.
Sifflements	-Sifflements récurrents, accentués la nuit, déclenchés par l'exercice, pleurs, rire, exposition à la fumée de tabac et la pollution.
Gêne respiratoire	-Survenant lors des exercices, rire et pleurs.
Activité physique limitée	-Lors des exercices, rire.
Antécédents familiaux d'atopie	-Autres types d'allergies:dermatite atopique,rhinite allergique de la famille nucléaire
Essai thérapeutique avec des corticostéroïdes inhalés à faible dose	-Amélioration des symptômes sous traitement de fond. -Aggravation des symptômes à l'arrêt du traitement

Toutes les recommandations internationales considèrent que les données anamnestiques et cliniques sont souvent suffisantes pour établir un diagnostic d'asthme chez le jeune enfant

Tableau 2. Critères diagnostic de l'asthme du jeune enfant selon les différents consensus

	Paediatric Society of New Zealand 2005(70)	BTS 2007 (71)	GINA 2009 (72)	NHLBI 2007 (73)	Practall 2008 (74)	HAS 2009 (75)
Anamnèse						
Toux récurrente	+	+	+	+	+	+
Toux d'aggravation nocturne, réveils nocturne.	+	+	+	+	+	+
Toux et/ou sifflements à l'exercice, émotion, rire, pleurs.		+	+	+	+	+
Toux et/ou sifflements lors des infections		+	+	+	+	+
Toux et/ou sifflements lors de l'exposition à des allergènes ou irritants (tabac)		+	+	+	+	+
Examen clinique						
Sibilants/wheezing	+	+	+	+	+	+
Distension thoracique				+	+	+
Signes de lutte				+	+	+
Réponse au traitement						
Réponse au traitement	+	+	+	+		+
Période asymptomatique	+	+	+		+	+
Signes associés						
Rhinite allergique						+
Eczéma atopique	+	+	+	+	+	+
Asthme parental	+	+	+	+	+	+
Examen complémentaire 1ere ligne						
Radiographie du thorax	-	-		NP	+	+

5.1.3. Examens complémentaires

Peu d'explorations complémentaires sont nécessaires pour le diagnostic de l'asthme du petit enfant.

- Radiographie du thorax de face : place centrale et particulière, indispensable pour éliminer les autres diagnostics.
- L'enquête allergologique : Permet quand elle est positive de conforter le diagnostic, sa négativité n'exclut pas le diagnostic d'asthme. Elle ne doit pas être systématique.
 - Les prick-tests sont recommandés en première intention dans le bilan allergologique. Ils peuvent être réalisés chez le jeune enfant sans limite d'âge (75).
 - Le dosage des IgE sériques totales, les tests multi-allergéniques de dépistage (TMA) n'ont pas d'utilité (75).
 - Les IgE spécifiques sont coûteux et ne sont pas recommandés en pratique courante(75).
- Les explorations fonctionnelles respiratoires : ne peuvent être pratiquées en routine avant 3ans.

Pour les enfants d'âge préscolaire, la mesure des résistances du système respiratoire par interruption du débit aérien(Rint) est une méthode non invasive est parfaitement bien adaptée au jeune enfant car elle ne nécessite qu'une coopération minimale de l'enfant. Elle permet de calculer la résistance des voies aériennes.

Cette méthode d'interruption est basée sur l'hypothèse que durant l'interruption brève du débit aérien, la pression alvéolaire s'équilibre rapidement avec la pression buccale, celle-ci est rapportée au débit aérien mesuré immédiatement avant l'interruption permet de calculer la résistance à l'interruption.

Une obstruction bronchique proximale est définie par des valeurs des Rint expiratoires supérieures aux normes ($Rint \geq 140-150\%$ par rapport aux valeurs basales prédites) (76).

La recherche d'une hyperréactivité bronchique (HRB) par le test bronchodilatateur sera systématiquement effectuée.L'HRB a une grande valeur diagnostique en faveur d'un asthme(76).

- Les autres examens complémentaires autres que la radiographie du thorax n'ont pas leur place dans la stratégie diagnostique initiale et seront demandés en deuxième intention en fonction des suspicions de diagnostics différentiels et/ou des facteurs associés :
 - Signes cliniques inhabituels.
 - Anomalie radiologique.
 - Persistance des symptômes malgré un traitement de fond bien conduit.

Ces explorations ne devraient pas être systématiques mais hiérarchisées selon l'orientation clinique.

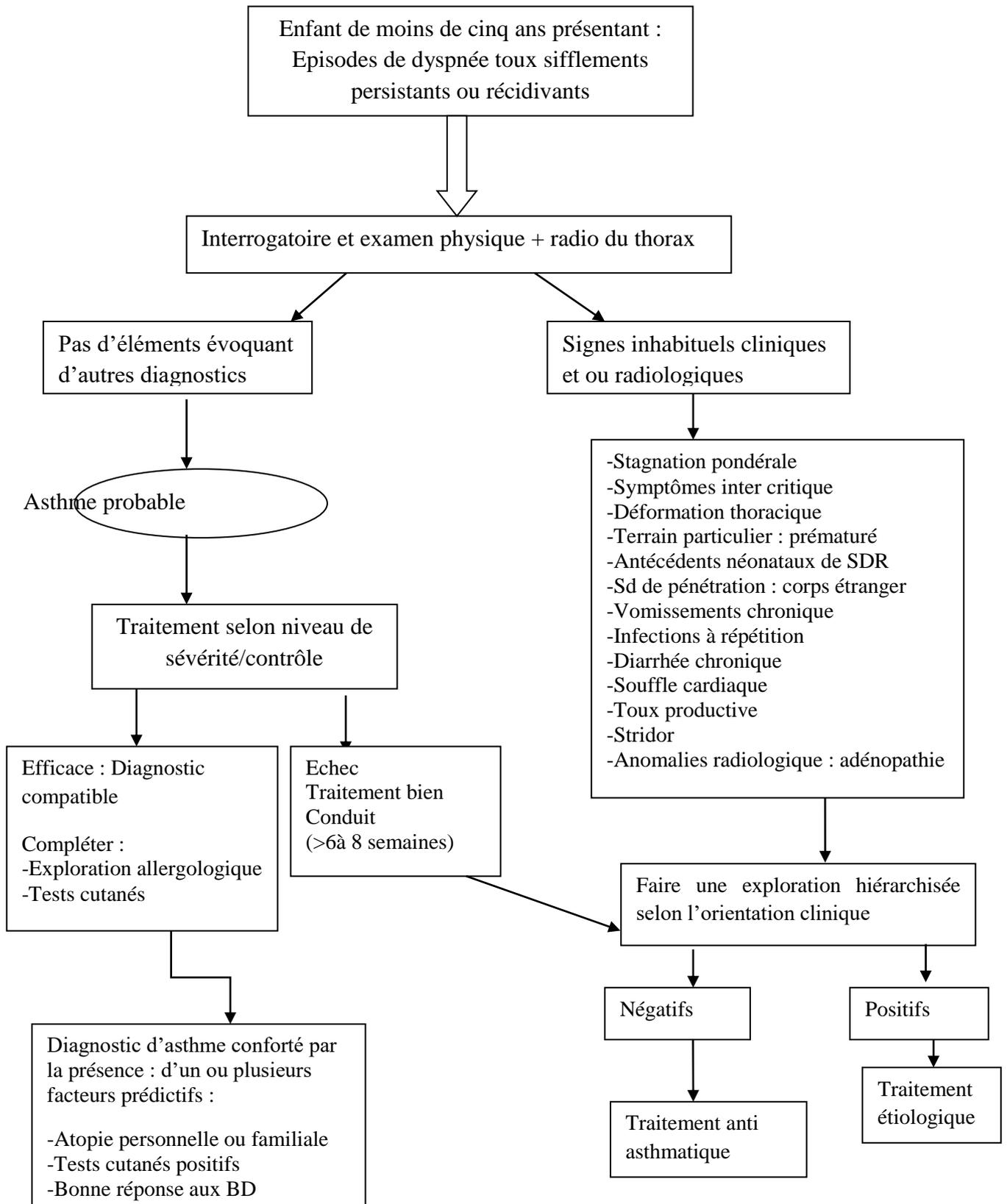
Cette démarche permet d'exclure les diagnostics différentiels nombreux à cet âge en raison de l'étroitesse des voies respiratoires et des nombreux facteurs pouvant concourir à l'obstruction des VAI.

Les principales maladies respiratoires pouvant être associées à des sifflements sont reprises dans le tableau N°3

La démarche diagnostique de l'asthme du jeune enfant est basée essentiellement sur l'anamnèse et l'examen physique et la réalisation d'une radiographie du thorax.

Plusieurs algorithmes décisionnels ont été proposés (74, 75, 77), la Société Algérienne de Pédiatrie (SAP) a établi une démarche diagnostique pour l'enfant de moins de cinq ans (78) largement inspirée des algorithmes proposés dans la littérature. (Figure 1)

Figure 1. Démarche diagnostique de l'asthme des enfants moins de cinq ans de la Société Algérienne de Pédiatrie (78).



5.2. Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels sont à évoquer devant des formes cliniques atypiques ou en cas de non réponse thérapeutique.

Le GINA 2016 (1) a résumé les diagnostics différentiels à évoquer devant des sifflements récurrents du nourrisson et du jeune enfant et les principales manifestations cliniques.

Tableau3. Diagnostics différentiels de l'asthme des enfants de moins de cinq ans (GINA 2016)(1)

Diagnostic	Symptomatologie clinique.
Infections récurrentes des voies respiratoires	Toux, écoulement nasal <10 jours; sifflements légers, asymptomatique entre les épisodes infectieux.
Reflu-gastro-oesophagien(RGO).	Toux lors de l'alimentation; Infections respiratoires récurrentes, vomissements. Mauvaise réponse aux médicaments anti asthmatiques.
Corps. étranger bronchique	Syndrome de pénétration
Trachéomalacie	Respiration bruyante lors des pleurs et infections VAS; symptômes souvent présents depuis la naissance; mauvaise réponse aux médicaments anti asthmatiques.
Tuberculose	Notion de contagé, toux chronique, fièvre, ADP médiastinales. Mauvaise réponse aux bronchodilatateurs ou aux corticostéroïdes inhalés.
Cardiopathies congénitales	Souffle cardiaque; cyanose, tachycardie; tachypnée ou hépatomégalie. Mauvaise réponse aux médicaments anti asthmatiques.
Mucoviscidose	Toux chronique Infections pulmonaires récurrentes. Diarrhée chronique. Retard de croissance.
Dyskinésie ciliaire	Toux chronique Situs inversus Infections chroniques de l'oreille et rhinite purulente. Mauvaise réponse aux médicaments anti asthmatiques.
Anneau vasculaire	Respiration souvent constamment bruyante; mauvaise réponse aux médicaments anti asthmatiques.
Dysplasie broncho-pulmonaire	Détresse respiratoire néonatale, ventilation assistée
Déficits immunitaires primitifs	Infections récurrentes, retard de croissance.

6. Les phénotypes de l'asthme du jeune enfant :

Dans la majorité des cas, l'asthme prend ses racines tôt dans l'enfance, 50 pour cent des enfants qui présentent des sifflements durant la première année de vie, parmi eux seulement 20 pour cent vont continuer à siffler plus tard (28). Quelques nourrissons siffleurs auront un pronostic plus réservé.

Depuis quelques années, il est reconnu que l'asthme du jeune enfant ne doit plus être considéré comme une maladie unique mais plutôt comme un syndrome incluant de multiples phénotypes relevant de causes différentes avec des variations intra et interindividuelles (79)

Il est constitué d'une série d'endotypes et de phénotypes(80) :

- L'endotype est défini par un mécanisme fonctionnel ou physiopathologique distinct.
- Le phénotype décrit les caractéristiques cliniques observables ou un trait d'une maladie.

Les phénotypes de l'asthme sont un ensemble de caractéristiques qui peuvent être utilisées pour classer les sujets en groupes distincts, et qui peuvent être influencés soit par la génétique, soit par des facteurs environnementaux(81).

Ces phénotypes se distinguent les uns des autres par les facteurs de risque, les facteurs déclenchants, les mécanismes physiopathologiques, les caractéristiques fonctionnelles et par leur évolution dans le temps.

L'interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux va influencer l'expression et la progression de l'asthme au cours de l'enfance. C'est le cas de la prédisposition génétique à l'atopie (82), mais aussi des facteurs environnementaux qui vont agir sur la croissance et le développement du système respiratoire comme la prématurité, les infections virales, le tabagisme maternel durant la grossesse.

Plusieurs études de cohortes ont eu pour objectifs d'identifier les phénotypes d'asthme du jeune enfant. Toutes ces études ont cherché à préciser les facteurs de risque (FR) associés à la persistance de l'asthme dans le but d'aider le clinicien à reconnaître les enfants qui vont continuer à siffler au-delà de la petite enfance et qui devront bénéficier d'une intervention thérapeutique. L'enjeu étant de définir la meilleure stratégie thérapeutique et de réduire la progression de la maladie.

Les études de cohortes prospectives longitudinales menées au long cours ont permis de déterminer l'histoire naturelle de la maladie, de décrire les associations entre les phénotypes, les facteurs génétiques, environnementaux et le mode de vie, et d'identifier les facteurs déterminant sa persistance à l'âge adulte.

La plus ancienne est la cohorte de Tucson (28), elle a identifié 3 modalités évolutives des enfants siffleurs.

6.1. Cohorte de Tucson :En 1995, la célèbre étude de Tucson, Arizona, basée sur le suivi longitudinal de 1 246 nouveau-nés avait permis d'identifier 4 phénotypes:

Les nourrissons n'ayant jamais sifflé (51%), les siffleurs précoces transitoires (20%), siffleurs persistants (14 %), et les siffleurs à début tardif (15 %).

- Les nourrissons « siffleurs précoces et transitoires » (20 %) : il s'agit d'enfants qui ont eu au moins, un épisode de maladie respiratoire sifflante dans les trois premières années de vie mais qui n'ont plus de sifflement dès l'âge de trois à six ans. Ces nourrissons ne présentent pas, le plus souvent, d'histoire familiale d'asthme, ni d'atopie personnelle.
- Les nourrissons « siffleurs à début tardif » (15 %) : il s'agit d'enfants qui n'ont jamais eu de maladie respiratoire sifflante dans les trois premières années de vie mais qui sifflent à l'âge de six ans. Ils sont associés le plus souvent à une fonction respiratoire normale.
- Les nourrissons « siffleurs persistants à début précoce » (14 %) : il s'agit d'enfants qui ont eu, au moins, un épisode de maladie respiratoire sifflante dans les trois premières années de vie et qui continuent de siffler à six ans. Ces enfants ont une fonction respiratoire diminuée à l'âge de six ans, alors qu'elle était normale durant la petite enfance.

Le suivi longitudinal de la cohorte de Tucson a conduit à des définitions révisées des trois groupes des nourrissons siffleurs (83-85):

- Siffleurs précoces transitoires : Ce phénotype est associé à une fonction respiratoire abaissée à l'âge de 1 an, puis à l'âge de 6 ans, qui pourrait être en rapport avec de petites voies aériennes liées à une exposition au tabagisme maternel durant la grossesse, et la présence de frères et sœurs scolarisés.
- Phénotype persistant non atopique : commence dans la petite enfance et se résout à la mi-enfance; associé à l'absence de sensibilisation allergique et à une hyperréactivité à la méthacholine.
- Phénotype de sifflements persistant atopique : peut commencer dans la petite enfance, mais augmente de prévalence avec l'âge; il est associé à l'histoire personnelle et familiale d'atopie, à une hyperréactivité à la méthacholine et à la mauvaise croissance de la fonction pulmonaire. Ce phénotype peut représenter un phénotype classique d'asthme allergique, mais on ignore si les enfants avec ce phénotype auront des symptômes qui persistent à l'âge adulte.

Les siffleurs persistants et les siffleurs tardifs sont ceux à risque de garder des sifflements de l'enfance à l'adolescence et à l'âge adulte surtout si ils sont atopiques (83-85).

Plusieurs groupes de recherche ont identifié que ces phénotypes différents par les facteurs de risque (86), la fonction pulmonaire (87), l'atopie (88-90) et le polymorphisme et l'expression génétique (91,92).

La cohorte de Tucson a servi de modèle durant la dernière décade mais elle a apporté une description incomplète de l'hétérogénéité des sifflements des enfants (54).

Cela a conduit à la proposition de phénotypes basés sur les profils temporels de sifflements qui peuvent être appliquées de façon prospective et peuvent donc être plus utiles pour prendre des décisions thérapeutiques.

6.2. Autres cohortes

Depuis le début des années 2000, de nouveaux phénotypes d'asthme du nourrisson ont été décrits par l'application d'un modèle mathématique à un ensemble de paramètres permettant l'identification de sous groupes ayant les mêmes caractéristiques.

Cette méthode statistique a été appliquée à deux cohortes de naissance :

- Avon Longitudinal Study of Parents and children (ALSPAC).
- Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA).

Ces deux études ont permis de décrire des sous groupes (clusters) remarquablement similaires de cinq et six phénotypes respectifs.

- **Cohorte ALSPAC:** Avon Longitudinal Study of Parents And Children (54):

Une étude prospective longitudinale d'une cohorte basée sur la population au Royaume-Uni, a suivi les 8594 enfants siffleurs entre la naissance et six mois et de nouveau entre 30 et 42 mois.

Les sifflements précoces ont été définis comme ceux qui sifflent au cours des six premiers mois, à début tardif ceux qui sifflent entre 30 à 42 mois, et des sifflements persistants ceux qui sifflaient pendant les deux périodes.

Les données ont été recueillies à des moments et à des intervalles plus courts que l'étude de Tucson. L'incorporation de mesures objectives (fonction pulmonaire et la sensibilisation aux allergènes) et l'utilisation de méthodes statistiques plus récentes ont conduit à l'identification de deux phénotypes supplémentaires par rapport à la classification Tucson : sifflements prolongés précoces et intermédiaires.

Dans tous les groupes, les facteurs de risque de persistance de l'asthme étaient les antécédents familiaux d'asthme (en particulier maternel) et les antécédents personnels d'atopie (eczéma, allergie alimentaire).

Les sifflements transitoires étaient associés au tabagisme maternel pendant la grossesse et à la présence de frères et/ou sœurs plus âgés.

- **Cohorte PIAMA (2002):** Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (93):

Des Phénotypes similaires de sifflements ont été identifiés dans la cohorte PIAMA.

Une étude longitudinale néerlandaise portant sur 2 810 enfants a également identifié 6 phénotypes.

Dans cette étude le pourcentage de nourrissons n'ayant jamais sifflé (75 %) est le plus élevé. Par ailleurs, les pourcentages de siffleurs précoces transitoires (17 %), tardifs (2 %) et persistants (7 %) sont à des niveaux inférieurs à ceux de l'étude de Tucson.

L'étude comparative des ces deux cohortes (94) conclut que les phénotypes identifiés en utilisant la même méthode statistique étaient comparables et apporte d'autres preuves à l'existence de phénotypes intermédiaires.

L'étude des facteurs génétiques et environnementaux associées à ces phénotypes différents peuvent permettre d'élucider les origines de l'asthme (95).

- **Cohorte de Trousseau Asthma Program (2012) :**

Just et coll. (96) a étudié une population de 551 enfants de moins de 36 mois avec des sifflements récurrents inscrits au Programme d'asthme de Trousseau en France et a décrit 2 nouveaux phénotypes de nourrissons siffleurs sévères. .

Cette étude transversale a examiné les facteurs déclenchants, les antécédents familiaux et personnels d'atopie, les marqueurs inflammatoires et les résultats de la radiographie du thorax. La plupart des enfants ont des sifflements non contrôlés ou partiellement contrôlés.

Trois groupes d'enfants ont été identifiés:

- Des sifflements épisodiques viraux (59,3%), la plupart des enfants de ce groupe avaient une maladie bénigne, les sifflements étaient déclenchés par une infection virale des voies respiratoires supérieures, les radiographies thoraciques étaient normales. Les symptômes étaient contrôlés sans l'utilisation de glucocorticoïdes à forte dose par voie inhalée.
- Des sifflements non atopiques non contrôlés (28,5 %), les enfants de ce groupe avaient généralement des sifflements persistants malgré des doses élevées de glucocorticoïdes inhalés, les parents présentaient souvent de l'asthme. Ce groupe comprenait le plus fort pourcentage de filles.

- Des sifflements atopiques à facteurs déclenchant multiples (12,2 %), ce groupe était caractérisé par des sifflements déclenchés par de multiples facteurs (les infections des voies aériennes supérieures, l'exercice, le froid), comprenait un pourcentage plus élevé de garçons, une dermatite atopique, et les radiographies pulmonaires anormales.

La comparaison de toutes ces études montre que les résultats sont disparates. Cela tient surtout aux différences entre les protocoles, la nature des études (transversales ou longitudinales) et les populations analysées.

Pour davantage aider le clinicien, un groupe d'experts européens regroupés dans une Task force dans l'European Respiratory Society (77) a proposé une autre terminologie en fonction des facteurs déclenchants :

- Sifflements épisodiques viro induits (Episodic Viral Wheeze (EVW)): phénotype le plus fréquent chez les enfants d'âge préscolaire ; il s'agit d'enfants qui sifflent à l'occasion d'infections virales associées à des virus saisonniers tels que le RV, VRS, coronavirus, métagneumovirus humain, parainfluenza virus et adénovirus et qui sont asymptomatiques entre les épisodes. La fréquence et la gravité des épisodes sont liées à la gravité du premier épisode, l'atopie, la prématurité et l'exposition à des facteurs environnementaux tels que la fumée de tabac. Les sifflements diminuent au fil du temps et disparaissent à l'âge de 6 ans, ou peuvent continuer jusqu'à l'âge scolaire, ou se transformer en déclencheur multiple.
- Siffleurs déclencheurs multiples (Multi Trigger Wheeze (MTW)) Ce sont les enfants qui sifflent lorsqu'ils sont exposés à de multiples facteurs déclenchant, l'exposition aux virus ou à d'autres facteurs tels que le tabagisme et l'exposition aux allergènes, certains enfants peuvent aussi avoir des sifflements lors des pleurs, aux rires et l'exercice.

En pratique, cette classification est considérée comme une classification pragmatique et utile pour les enfants d'âge préscolaire ayant des sifflements récurrents car certains experts pensent qu'il s'agit d'un déterminant important de réponse au traitement :

Un traitement de fond avec des corticostéroïdes inhalés (CSI) à faible doses ou à des doses modérées est considéré comme inefficace chez les patients atteints de EVW (97, 98) alors que les siffleurs déclencheurs multiples répondent à ces doses (99).

À l'inverse le traitement par le montelukast et des cures intermittentes à haute dose de CSI trouvent leur indication pour les sifflements épisodiques viraux (100, 101).

Cette classification EVW / MTW a été largement adoptée par les cliniciens pédiatres mais les limites de cette classification ont rapidement été mises à jour et critiquées pour plusieurs raisons :

- Il est peu probable que ces phénotypes soient liés à des mécanismes physiopathologiques différents (102).
- Cette distinction n'a pas été validée objectivement par des tests de la fonction pulmonaire ou des marqueurs de l'inflammation des voies respiratoires ; par conséquent, il n'est pas clair si EVW et MTW représentent des phénotypes distincts avec des mécanismes pathologiques similaires ou sont simplement des marqueurs de gravité de la même maladie (103).
- Ces deux phénotypes ne semblent pas être stables au fil du temps.
L.B. Bacharier et al. (104) ont décrit parmi les nourrissons siffleurs un phénotype distinct, celui des siffleurs intermittents sévères, caractérisé par des épisodes sifflants peu fréquents mais sévères et peu de symptômes entre les épisodes respiratoires aigus sévères.
Ce phénotype est associé à des manifestations allergiques incluant eczéma, sensibilisation allergénique et éosinophilie sanguine.

Dans une étude, Schultz A et al (105) retrouve que plus de la moitié des enfants classés dans ces deux phénotypes en fonction de leur histoire durant l'année précédente passe à l'autre phénotype dans l'année qui a suivi.

Kappelle L, Brand PL (106) ont suivi les enfants atteints de sifflements intermittents sévères jusqu'à l'âge scolaire, 67% des enfants atteints d'EVW sévères avaient de l'asthme à l'âge scolaire.

Ainsi, ces phénotypes ne semblent pas être stables, cela suggère que la classification EVW et MTW est limitée dans sa capacité à distinguer parmi les enfants d'âge préscolaire ceux qui auront de l'asthme plus tard.

Toutes ces études qui ont eu pour objectifs de déterminer des phénotypes de l'asthme des nourrissons et des jeunes enfants ont permis de faire ressortir les facteurs de risque de persistance des sifflements et les facteurs de risque de développement d'un asthme.

7. Les facteurs de risque de persistance des sifflements :

Les principaux facteurs de risque identifiés dans plusieurs études des phénotypes des sifflements sont :

- L'atopie (à la fois l'enfant et les parents).
- La fonction pulmonaire réduite.
- Les infections virales chez le nourrisson, en particulier avec le rhinovirus.

7.1. L'atopie :

Une série d'études des phénotypes des sifflements a évalué la relation entre l'atopie et l'asthme (54,56,107). La prédisposition à l'allergie semble être le principal facteur de risque dans la cohorte Tucson (28). Les siffleurs persistants et les siffleurs tardifs avaient un taux significativement plus élevé de sensibilisation aux allergènes à l'âge de six ans en comparaison aux enfants sains sans sifflements, et la sensibilisation à *Alternaria* a été associée à un taux plus élevé d'asthme chronique à l'âge de 22ans (107).

En comparant les facteurs de risques des phénotypes atopiques et non atopiques des sifflements, des différences ont été observées :

Tableau 4. Caractéristiques des phénotypes persistants atopiques et non atopiques

Phénotype non atopique	Phénotype atopique
<ul style="list-style-type: none">- L'épisode initial se produit durant la première année de vie, les sifflements deviennent moins fréquents en début de l'adolescence(108).- Hyperréactivité bronchique (109).- Enfants issus de familles à faible statut socioéconomique (110).	<ul style="list-style-type: none">- Les sifflements commencent généralement après la première année de vie et persistent à l'adolescence (28).- Des parents asthmatiques, le sexe masculin, une dermatite atopique, l'hyper éosinophilie, une histoire de sifflements au décours des infections respiratoires basses (28).- Une sensibilisation précoce aux aliments ou aux aéroallergènes (111)- Présence de symptôme entre les exacerbations (77).

7.2. Une fonction pulmonaire réduite :

La fonction pulmonaire est plus altérée chez les enfants ayant des sifflements persistants par rapport aux autres phénotypes (28,54,56,57).

L'âge de réduction de la fonction pulmonaire est variable selon les différentes études : La fonction pulmonaire était normale pendant la petite enfance, mais réduite à six ans et jusqu'à l'adolescence chez les enfants ayant développé des sifflements persistants à six ans dans la cohorte de Tucson (28).

L'existence d'une fonction respiratoire basse ou d'une hyper réactivité bronchique sont des facteurs pronostiques aggravants chez l'enfant d'âge préscolaire et d'évolution vers un asthme persistant à l'âge adulte(107).

La fonction pulmonaire était anormale dès l'âge d'un mois dans des cohortes de Norvège et d'Australie qui développaient des sifflements persistants à l'âge de 10 ou 11 ans (112,113).

L'exposition à des niveaux élevés d'allergènes tôt dans la vie était associée à une plus grande diminution de la fonction pulmonaire durant la période d'âge scolaire chez les enfants atopiques (58).

7.3. Les infections virales :

Les infections respiratoires virales durant l'enfance, en particulier par le rhinovirus humain, sont des facteurs prédictifs d'asthme chez l'enfant plus tard (114).

Les infections virales semblent agir en synergie, pour augmenter le risque d'asthme à la fois avec une sensibilisation allergique et une fonction pulmonaire réduite au cours de la petite enfance (63,115). Cependant, on ne sait pas si ces enfants avaient une diminution de la fonction pulmonaire avant l'apparition d'une sensibilisation allergique.

Les formes sévères d'infections virales (notamment à VRS), nécessitant une hospitalisation ont un risque d'évolution vers un asthme persistant à l'adolescence (116),elles pourraient promouvoir une réponse immune génératrice d'une inflammation persistante des voies aériennes particulièrement chez les sujets ayant un terrain particulier, notamment atopique (117).

Parmi tous les nourrissons atteints de bronchiolite avant l'âge de deux ans, seule une petite proportion va avoir des sifflements récurrents, voire un asthme.

8. Index prédictif de l'asthme (IPA)

L'identification des jeunes enfants à risque d'avoir un asthme persistant est difficile alors que les implications cliniques et thérapeutiques sont importantes (118).

Même si le traitement précoce ne semble pas changer le cours naturel de la maladie (119-121), le contrôle des symptômes permet de diminuer le nombre des exacerbations et d'améliorer la qualité de vie (122-124). L'identification de ces enfants à risque peut accroître la sensibilisation des familles pour des mesures préventives telles que l'évitement de l'exposition au tabac, le contrôle de l'environnement (125-127) et un suivi thérapeutique plus spécifique.

La mise en évidence de l'inflammation bronchique n'est possible que par des explorations invasives telles que la biopsie bronchique, le lavage broncho alvéolaire.

La mesure de FeNO(128-130) et la mesure de la fonction pulmonaire (76) sont peu disponibles en routine.

C'est pourquoi des index prédictifs d'asthme basés sur la clinique et des paramètres biologiques simples ont été établis dans le monde pour aider le clinicien à identifier ces enfants à risque.

8.1. Index prédictif d'asthme (IPA)

Etabli à partir de la cohorte de Tucson des enfants qui avaient sifflé au moins une fois au cours des trois premières années de vie (131-133), les principaux critères étaient l'eczéma diagnostiqué par un médecin ou asthme parental. Les critères mineurs étaient la rhinite allergique diagnostiquée par un clinicien, des sifflements en dehors des rhumes et l'éosinophilie $\geq 4\%$.

Un indice positif est défini soit par un critère majeur, soit par deux critères mineurs.

Selon la combinaison des critères utilisés et la fréquence des sifflements récurrents avec une échelle allant de 1 à 5, les enfants avec un indice positif étaient quatre à sept fois plus susceptibles d'avoir un asthme lors d'une enquête ultérieure à l'âge de 6, 8, 11 ou 13 ans.

L'IPA a été validé dans une cohorte de naissance basée sur la population à Leicester, Royaume-Uni (134).

Il est vrai que la sensibilité de l'indice IPA est faible (15 à 57 %), ce qui suggère que le test est médiocre pour prédire un asthme ultérieur (131-136). Cependant, l'IPA possède une valeur prédictive négative (VPN) élevée dans les populations testées, et est essentiel pour identifier les enfants qui ont une faible probabilité d'avoir un asthme et d'éviter de les exposer à des traitements préventifs coûteux avec des effets secondaires potentiels (107, 132, 133).

L'IPA a été adopté par les sociétés savantes les plus connues, Global Initiative for Asthma (GINA) (72) et National Institutes of Health (NIH) (73).

Une version modifiée de l'IPA, qui remplace la rhinite allergique par des tests cutanés positifs aux pneumallergènes et aux trophallergènes, a été approuvée par US National Asthma Education and Prevention Programme Expert Report 3(EPR-3)(73). La sensibilité et la spécificité de l'IPA modifié n'ont pas été évaluées.

Tableau 5. Index prédictif de l'asthme (IPA) modifié et initial

IPA modifié	IPA ancien
Critères majeurs	Critères majeurs
Antécédents familiaux d'asthme DA diagnostiquée par un médecin Sensibilisation IgE-dépendante à au moins 1 pneumallergène	Antécédents familiaux d'asthme DA diagnostiquée par un médecin
Critères mineurs	Critères mineurs
Sensibilisation IgE-dépendante au lait, œuf, arachide Sifflements non liés aux infections des VAS virales Eosinophilie sanguine $\geq 4\%$	Rhinite allergique (diagnostic médical) Sifflements non liés aux infections des VAS virales Eosinophilie sanguine $\geq 4\%$

Un indice positif est défini soit par un critère majeur, soit par deux critères mineurs.

Depuis l'élaboration de l'IPA, d'autres facteurs prédictifs de persistance de l'asthme ont été élaborés :

- **Score Ile de Wight. 2003(137) :**

Elaboré à partir d'une cohorte de naissance Ile de Wight. Les scores les plus élevés étaient associés à un risque accru de persistance à l'âge de 10 ans, il est de 83% chez les enfants ayant les quatre facteurs de risque, en leur absence les sifflements sont transitoires dans 80% des cas.

- **Le score ECA : Environnement and Childhood Asthma(138)**

En Norvège, un autre index prédictif a été développé par Devulapalli et al en utilisant les données d'une étude cas-témoin de 449 enfants qui ont participé à Environnement and Childhood Asthma (ECA).

- **Score PIAMA.** (Prevalence and Incidence of Asthma and Mite Allergy Study) (139)

Au Pays-Bas, Caudri et al ont développé un score basé sur les données de la cohorte PIAMA.

Les enfants de l'étude PIAMA ont été recrutés pour d'autres tests à l'âge de quatre ans, un taux d'oxyde nitrique fractionné exhalé(FeNO) est mesuré et un dosage des IgE spécifiques est pratiqué s'ils avaient une réponse positive à au moins un symptôme respiratoire suggérant l'asthme (sifflements, essoufflement ou toux nocturne en dehors d'un rhume) au cours des 12 derniers mois (140).

Un taux d'oxyde nitrique fractionné exhalé(FeNO) élevé et une sensibilisation à au moins un des six allergènes inhalés ont été associés positivement à l'asthme à l'âge de huit ans, indépendamment de l'histoire clinique à l'âge de quatre ans.

La combinaison du FeNO, de l'IgE spécifique et de l'histoire clinique (sifflements 1 à 3 ou ≥ 4 fois, eczéma et mère atopique) a amélioré la prédiction d'asthme à l'âge de huit ans par rapport à chacune de ces mesures seules.

Tableau 6. Les autres indexprédictifs de l'asthme.

	IPA (133)	Score Ile de Wight (137)	IPA modifié	score ECA (138)	Score PIAMA (139)
Origine	Etats Unis	Royaume Uni		Norvège	Pays Bas
Nombres d'enfants inclus	1246	1456		449	2171
Age de l'évaluation des symptômes	0-3ans	0-4ans	0-3ans	0-2ans	0-4ans
Age de prédiction d'asthme	6-13ans	10ans	6-13ans	10ans	7-8ans
Année de publication	2000	2003	2004	2008	2009
paramètres					
Nombre d'épisodes de sifflements	+		+	+	+
Durée d'épisodes de sifflements				+	
Hospitalisation pour sifflements				+	
Sifflements en dehors des rhumes	+		+		+
Infections respiratoires récurrents		+			+
Rhinite chronique	+	+			
Diagnostic DA	+		+		+
Asthme parental	+	+	+		
Utilisation de traitements inhalés par les parents					+
Eosinophilie	+		+		
Sensibilisation aux aéro allergènes		+	+		
Allergie alimentaire			+		
Sexe masculin					+
Niveau d'instruction des parents					+
Accouchement post mature					+

9. Les nouveaux bio marqueurs pour phénotyper l'asthme du nourrisson :Les pneumoprotéines sériques

Une approche multidimensionnelle incluant de nouvelles variables, telles que les bio marqueurs (141) l'imagerie pulmonaire (142) la génétique (143-145) est actuellement. Proposée afin de mieux définir les phénotypes d'asthme,

Parmi les phénotypes décrits par Just et al. (96), des facteurs de risque biologiques ont été identifiés pour distinguer les 2 phénotypes persistants : la sensibilisation allergénique IgE médiée (surtout si elle est multiple ou déjà dirigée contre les pneumallergènes) et l'hyperéosinophilie sanguine sont des bio marqueurs pronostiques intéressants (111, 146, 147).

En fonction de ces marqueurs, ces phénotypes cliniques ont une évolution différente en terme de rémission et de sévérité au cours de l'enfance, mais à l'échelle individuelle il reste difficile de bien classer les patients a priori dans le phénotype correct (148).

L'épithélium pulmonaire sécrète différentes protéines, dont certaines, appelées pneumoprotéines, sont dosables dans le sérum, certaines d'entre elles pourraient constituer une piste intéressante de bio-marqueurs associés aux phénotypes de l'asthme, mais ceci est encore au stade de la recherche.

Ces protéines sont impliquées dans le maintien des propriétés physicochimiques du mucus, des propriétés tensio-actives du surfactant et des défenses de l'hôte vis-à-vis des antigènes extérieurs.

9.1. La chitinase-3-like protein1(CHI3L1) ou YKL-40 serait associée au remodelage bronchique. C'est est une protéine apparentée aux chitinases.

Elle est synthétisée par les macrophages alvéolaires et les cellules épithéliales des voies aériennes. Le taux sanguin d'YKL-40 est corrélé à sa concentration pulmonaire (148-150).

YKL-40 a des fonctions de protection contre l'agression oxydative, de stimulation de l'immunité adaptative de type Th2, de régulation de l'apoptose et de stimulation des macrophages (149). Il est suggéré que les enzymes de la famille des chitinases pourraient être impliquées dans le développement de la fibrose pulmonaire et du remodelage des voies aériennes (149), par le biais d'un remaniement de la membrane sous-épithéliale, de l'accroissement de la taille des cellules des muscles lisses (151) et de la prolifération des fibroblastes (152).

Dans l'asthme, les taux sériques de YKL-40 sont augmentés chez les patients asthmatiques (150,151),son dosage permettra de nous préciser le niveau de contrôle de l'asthme, la sévérité de la maladie et le remodelage bronchique (154).

9.2. Les protéines A et D du surfactant (SP-A et SP-D) sont des protéines-clés de la perméabilité épithéliale.

SP-A : est une protéine hydrophile majeure du surfactant sécrétée par les pneumocytes de type 2 et les cellules épithéliales non ciliées (155). Elle appartient à la famille des collectines et joue un rôle important dans la réponse immunitaire innée et le maintien de l'homéostasie pulmonaire (156). SP-A est aussi impliquée dans la régulation de l'inflammation notamment à éosinophiles.

En effet, elle peut soit limiter leur activation par inhibition de la sécrétion de la peroxydase éosinophilique (EPO), soit les stimuler en cas d'infection, notamment à *Mycoplasma pneumoniae* (157). SP-A paraît donc très liée à la régulation de l'inflammation éosinophilique dans l'asthme.

SP-D est une autre protéine majeure hydrophile du surfactant. Sa structure est proche de celle de SP-A car elle appartient aussi à la famille des collectines (158). Elle est synthétisée par les pneumocytes de type 2 et les cellules épithéliales non ciliées. Il s'agit d'une molécule de l'immunité innée, elle est impliquée dans la protection contre les infections respiratoires, l'allergie, l'asthme et l'inflammation (159).

SP-D pourrait être un biomarqueur utile dans l'évaluation de l'intégrité de la barrière alvéolo-capillaire chez l'asthmatique et suivre indirectement l'évolution de l'inflammation.

Son évaluation en tant que marqueur du degré clinique et fonctionnel de contrôle de l'asthme pourrait représenter un axe de recherche intéressant.

9.3. La Clara cell protein 16 (CC16) est un témoin de l'intégrité de l'épithélium pulmonaire. La CC16 est une des pneumoprotéines les plus abondantes dans les sécrétions pulmonaires. Elle a un rôle anti-inflammatoire, immunosuppresseur et de protection contre le stress oxydant. En effet, elle inhibe le chimiotactisme des monocytes, des polynucléaires neutrophiles et des fibroblastes.

Elle est aussi capable d'inhiber la phospholipase A2 qui a un rôle dans l'inflammation car elle participe à la cascade dépendante de l'acide arachidonique qui permet la synthèse de prostaglandines et de leucotriènes (161). Elle affecte aussi d'autres médiateurs de l'inflammation comme l'interféron ou le TNF (160–162).

Lors d'infections virales comme l'infection par le VRS, CC16 permet de moduler l'inflammation entraînée par le virus.

Le gène de CC16 est situé sur le chromosome 11, dans une région contenant des gènes décrits comme associés à l'asthme, l'inflammation et l'atopie (160, 161, 163, 164).

Les taux de CC16 dans le LBA et le sérum sont plus bas en cas d'asthme (160, 163, 164).

La diminution du taux de CC16 est due à une diminution du nombre de cellules sécrétrices et traduit une anomalie de la perméabilité de la barrière alvéolo-capillaire (163, 165).

CC16 serait donc un témoin de l'intégrité de l'épithélium pulmonaire (166,167). Un taux de CC16 sériques serait un indicateur d'un asthme, lorsqu'il est très bas il serait en faveur d'un asthme ancien (168).

Enfin, CC16 pourrait être un marqueur intéressant dans l'évaluation du risque de développement d'un asthme à long terme, des taux sériques plus bas ayant été montrés comme corrélés à l'hyperréactivité bronchique latente préexistant au développement de l'asthme dans une cohorte de jeunes adultes(169).

10. Traitement :

L'asthme est une maladie inflammatoire ; sur le plan physiopathologique il existe plusieurs voies d'activation de l'inflammation :une voie activant les éosinophiles (170), une voie de production des leucotriènes (171), et une voie activant les neutrophiles (172).

Optimiser les traitements de ces enfants devient une nécessité pour un certain nombre de raisons :

- Le fardeau de la maladie est plus important chez les enfants d'âge préscolaire avec une proportion nettement plus élevée de consultations aux urgences et d'hospitalisations (173, 174).
- Une altération irréversible de la fonction pulmonaire peut se produire pendant cette période préscolaire, qui présente une fenêtre d'opportunité durant laquelle une intervention thérapeutique peut prévenir un dommage irréversible. (175)

Souvent les études concernant la prise en charge des enfants d'âge préscolaires sont difficiles à interpréter, car elles comprennent généralement des groupes d'enfants hétérogènes, avec des différences dans la tranche d'âge à l'inclusion, la gravité des épisodes de sifflements, la forme d'administration des médicaments.

10.1. Armes thérapeutiques

La thérapie inhalée constitue la pierre angulaire du traitement des sifflements et de l'asthme des nourrissons et des enfants d'âge préscolaire.

Un inhalateur doseur avec une chambre d'inhalation avec ou sans masque facial selon l'âge de l'enfant est le système d'inhalation le plus préconisé.

10.1.1. Les Broncho-dilatateurs de courte durée d'action (BDCA) :

Le salbutamol la terbutaline, sont les médicaments de choix pour soulager le bronchospasme lors des exacerbations. Ils ne devraient être utilisés qu'à des doses et à des fréquences les plus faibles requises; une utilisation accrue, en particulier l'utilisation quotidienne, est un signe de détérioration de la maladie et indique la nécessité de réévaluer le traitement de fond (72,73).

10.1.2. Les corticostéroïdes inhalés (CSI) :

Ce sont les médicaments les plus efficaces pour contrôler l'asthme. Leur action anti-inflammatoire aboutit aux bénéfices suivants :

- Diminution de l'hyper réactivité bronchique (HRB).
- Diminution des symptômes d'asthme.
- Amélioration de la fonction respiratoire.
- Amélioration de la qualité de vie.
- Diminution de la fréquence et de la sévérité des exacerbations.
- Diminution des hospitalisations.
- Diminution de la mortalité.

10.1.3. Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (ALT) :

Le Montelukast bloque l'action des leucotriènes au niveau des récepteurs cysteineleucotriènes de type 1, il permet de :

- Diminuer l'inflammation bronchique.
- Protéger contre l'asthme d'effort.
- Améliorer les symptômes de rhinite associée.

Les corticostéroïdes inhalés (CSI) sont considérés comme étant les traitements de première intention des enfants d'âge scolaire et les adultes ayant un asthme persistant(1, 71,73,78), de nombreuses études ont démontré leur efficacité en termes de prévention des exacerbations et de contrôle de la maladie.

Castro Rodriguez et Rodrigo (122) ont réalisé une méta-analyse comportant 29 essais cliniques randomisés incluant 3592 patients comparant l'efficacité du CSI versus placebo chez les nourrissons et les enfants d'âge préscolaire présentant des sifflements récurrents ou un asthme pendant au moins 6 mois avant l'entrée dans l'étude.

Les patients qui ont reçu des CSI avaient significativement moins d'exacerbations et de sifflements nécessitant une corticothérapie par voie orale que les patients ayant reçu un placebo.

L'étude conclut que le traitement quotidien par CSI apparaît comme une option efficace chez les enfants d'âge préscolaire, en particulier ceux avec un diagnostic d'asthme, y compris ceux avec des sifflements viro-induits (EVW).

Une méta-analyse récente a confirmé le bénéfice des CSI chez les enfants d'âge préscolaire (176). Elle a étudié la réponse au traitement par des CSI chez les enfants âgés de moins de 6 ans asthmatiques ou présentant des sifflements récurrents (au moins deux épisodes durant l'année précédente). Le critère étudié était les exacerbations sévères nécessitant une corticothérapie systémique.

Dans cette méta-analyse, la comparaison de plusieurs protocoles a été faite :

- Des CSI donnés quotidiennement versus placebo.
- Des CSI donnés d'une façon intermittente versus placebo.
- Des CSI donnés d'une façon quotidienne versus une corticothérapie intermittente.
- Des CSI donnés d'une façon quotidienne comparée au montelukast.

Elle a confirmé le rôle des CSI comme traitements de première intention des enfants d'âge préscolaire présentant un asthme ou des sifflements récurrents et aide les cliniciens à déterminer le protocole à adopter :

Une corticothérapie inhalée quotidienne est indiquée pour les enfants d'âge préscolaires présentant un asthme persistant et une corticothérapie inhalée à forte dose reste une option raisonnable pour les enfants d'âge préscolaires présentant un asthme intermittent et asymptomatique entre les épisodes.

10.2. Traitement de l'asthme des enfants d'âge préscolaire selon le phénotype :

10.2.1. Les corticostéroïdes inhalés (CSI) :

Les résultats de la méta-analyse (176) ont confirmé l'efficacité des CSI dans la prise en charge des enfants d'âge préscolaire présentant un asthme. Cependant, des questions se posent :

- 1- Quelles sont les caractéristiques des enfants d'âge préscolaire plus susceptibles de bénéficier d'une corticothérapie inhalée?
- 2- y a-t-il des enfants qui répondent mieux à une corticothérapie inhalée intermittente ou quotidienne? Si oui comment les identifier ?
- 3- Quels sont les enfants qui sont plus susceptibles de bénéficier d'autres options thérapeutiques pour le contrôle de l'asthme, comme les anti leucotriènes (ALT)?

En 2009, Bacharier LB et coll estiment que les meilleurs répondeurs à une corticothérapie inhalée quotidienne sont : les enfants caucasiens de sexe masculin, ayant des consultations fréquentes aux urgences ou hospitalisés pour asthme, et une sensibilisation aux aéroallergènes (177).

Une étude récente (INFANT) (178) de l'AsthmaNet du NHLBI a étudié les caractéristiques phénotypiques des enfants âgés de 12 à 59 mois qui ont un asthme persistant et qui ont besoin d'un traitement de fond palier 2 défini par une faible dose de CSI.

Les participants à cette étude ont été randomisés à trois périodes croisées de 16 semaines :

L'étude INFANT (178) conclut que les deux paramètres à prendre en compte pour le choix d'un traitement de fond de première intention des enfants d'âge préscolaire présentant un asthme persistant léger sont l'hyper éosinophilie et la sensibilisation aux pneumallergènes.

- Si l'enfant présente une sensibilité aux aéroallergène et /ou une hyperéosinophilie de plus de 300 /mm³, l'enfant serait très susceptibles d'avoir une réponse bénéfique aux CSI donnés quotidiennement.
- Si l'enfant ne répond pas au traitement du palier 2, un traitement alternatif par les anti leucotrienes (ALT) pourrait être envisagé mais il devrait faire l'objet d'une enquête avant de passer au traitement du palier 3.

En revanche, chez les enfants non sensibilisés aux aéroallergènes et / ou hyper éosinophilie, le traitement initial peut inclure corticothérapie inhalée donnée quotidiennement, ou des anti leucotriens(ALT).

Une méta-analyse réalisée par Rodrigo et Castro-Rodriguez (179) ayant comme objectif de comparer une corticothérapie inhalée donnée quotidiennement versus une corticothérapie inhalée intermittente chez les enfants d'âge préscolaire, les enfants d'âge scolaires et les adultes présentant des sifflements récurrents ou un asthme persistant.

L'analyse retrouve qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative en terme de nombre d'exacerbations entre les deux options thérapeutiques chez tous les patients.

Mais l'analyse des sous-groupes objective que le groupe recevant une corticothérapie inhalée quotidienne (dans tous les patients inclus) avaient plus de jours de maladie contrôlée de ceux traités avec une corticothérapie inhalée intermittente à haute dose.

Une autre méta-analyse Cochrane de Chauhan et al. (180) dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité d'une corticothérapie inhalée donnée quotidiennement versus une corticothérapie inhalée intermittente pour la prise en charge de l'asthme des enfants et des adultes.

La revue incluait des essais randomisés d'enfants d'âge préscolaire, d'âge scolaire et des adultes.

L'analyse des de tous les patients retrouve que le groupe recevant une corticothérapie inhalée quotidienne est associé à une amélioration statistiquement significative du contrôle de la maladie asthmatique par rapport au groupe recevant une corticothérapie inhalée intermittente.

L'analyse des sous-groupes incluant des enfants d'âge préscolaire, ne retrouve pas de différence significative en termes d'exacerbations nécessitant une corticothérapie par voie orale, mais il n'y avait pas suffisamment de preuves pour conclure à l'équivalence.

Aussi bien chez les enfants d'âge préscolaire et enfants d'âge scolaire, une corticothérapie inhalée intermittente est associée avec une croissance plus grande de 0,41 cm par rapport au niveau de référence par rapport à une corticothérapie quotidienne.

La corticothérapie inhalée donnée quotidiennement reste le pilier du traitement de l'asthme des enfants asthmatiques. Ce traitement comporte quelques limites :

- Les corticostéroïdes inhalés même si ils réduisent le taux des exacerbations d'environ 40%, ils ne les empêchent pas complètement (176).
- Le traitement par les corticostéroïdes inhalés est associé à une petite réduction de la croissance qui n'est pas significative mais dont l'effet peut être non réversible (181).
- La faible adhésion au traitement par les parents en raison des effets secondaires potentiels des médicaments (182).

Ces enfants d'âge préscolaire siffleurs ont une forte morbidité durant les périodes ou les infections respiratoires des VAI sont fréquentes mais voient leurs symptômes d'asthme diminuer entre ces épisodes (104).

Même si leur maladie soit épisodique, ces jeunes enfants vivent une morbidité disproportionnée avec une utilisation des soins de santé, principalement liés aux exacerbations (7). Par conséquent, d'autres approches pour prévenir ces exacerbations ont récemment été étudiées.

10.2.2. Les macrolides :

L'utilisation des macrolides chez les enfants d'âge préscolaire ayant des sifflements récurrents induits par les infections des voies respiratoires a été récemment proposée.

Les Macrolides ont des effets anti-inflammatoires bénéfiques et sont souvent utilisés pour la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques des poumons (183) : ils réduisent l'inflammation neutrophile, qui est dominante pendant les infections respiratoires. Les macrolides pourraient agir sur la flore microbienne qui pourrait être un facteur déclenchant de la maladie (184,185).

Une étude récente a montré que l'administration précoce de l'azithromycine dès le début de l'infection empêcherait l'évolution vers des épisodes sévères de sifflements et l'utilisation des corticoïdes par voie orale (186).

Dans cette étude, la population comprenait 607 enfants âgés 12 à 71 mois avec des sifflements récurrents. Approximativement 50% avaient un indice prédictif d'asthme modifié (IPA) positif. Les participants étaient randomisés pour recevoir l'azithromycine initiée par un parent (12 mg / kg / jour pendant 5 jours) ou le placebo à commencer au début de chaque épisode infectieux. Aucun autre traitement n'a été utilisé pendant l'étude.

L'initiation précoce de l'azithromycine réduit le risque de progression vers une exacerbation de 36%, comparable à l'effet produit par les CSI. De plus, l'azithromycine a considérablement diminué la sévérité de la maladie.

Une autre étude récente (187) a suggéré l'utilité du traitement par l'azithromycine pour la prise en charge des sifflements épisodiques sévères.

L'essai comprenait 72 enfants âgés de 1 à 3 ans, qui ont été randomisés pour recevoir 3 jours d'azithromycine par voie orale (10 mg / kg / jour) ou un placebo.

La thérapie par l'azithromycine a abouti à la réduction de la durée des symptômes respiratoires après le début du traitement: 3,4 jours pour les enfants traités par l'azithromycine contre 7,7 jours pour les enfants traités avec un placebo. L'intervention était plus efficace lorsque la thérapie a été initiée plus tôt au cours de la maladie: la durée des symptômes a été réduite de 83% si le traitement était initié avant le sixième jour de la maladie contre 36% si elle est initiée après 6 jours.

Les enquêteurs n'ont pas évalué l'effet de l'azithromycine sur l'induction de résistance aux antibiotiques.

Le traitement par l'azithromycine peut être considéré comme une approche thérapeutique intéressante pour les jeunes enfants ayant des sifflements intermittents sévères.

Les cliniciens peuvent envisager un essai thérapeutique d'azithromycine au début de maladie des voies respiratoires afin de prévenir des exacerbations sévères. Si ce traitement s'avère efficace, il pourrait être répété.

Plus d'informations sont nécessaires sur la possibilité de développement d'agents pathogènes résistants du fait de ce traitement épisodique répété par l'azithromycine.

10.3.3. Les anti leucotriènes : Montelukast

Le traitement par le montelukast chez les enfants d'âge préscolaire avec sifflements intermittents est une autre approche thérapeutique préventive des exacerbations.

Une récente méta-analyse (188) a étudié l'utilité du montelukast pour la prévention des exacerbations ;chez les enfants présentant des sifflements viro-induits (EVW), cette méta-analyse conclut que le montelukast ne réduit pas le nombre d'exacerbations et le recours à une corticothérapie par voie orale par rapport au placebo.

Nwokoro et coll (189) ont identifié que parmi les enfants siffleurs de moins de 5 ans, un sous groupe d'enfants présentant un génotype particulier qui augmenterait la réponse au traitement par montelukast.

10.3.4. Corticostéroïdes par voie orale CSO :

L'utilisation des CSO pour le traitement des exacerbations aiguës des enfants d'âge préscolaire continue d'être un sujet de controverse (176).

Traditionnellement, il est considéré que le traitement par les corticoïdes atténue l'inflammation et ceci améliorerait les symptômes respiratoires.

Cette hypothèse repose sur une extrapolation des études effectuées dans le cadre d'exacerbations de l'asthme des enfants en âge scolaire et des adolescents où la CSO

reste efficace (190), ceci pourrait ne pas être applicable aux jeunes enfants d'âge préscolaire car la physiopathologie des sifflements récurrents est différente (170-172).

Effectivement, les études réalisées au cours de la dernière décennie ont démontré l'inefficacité des corticostéroïdes oraux (191,192), et plusieurs études ont remis en question l'utilité de ce traitement (193-195) chez les enfants d'âge préscolaire. Ces études suggèrent que l'utilisation des CSO devrait être limitée, car ils pourraient être associés à de multiples effets secondaires (193).

Le rapport GINA (2016) (1) a conclu que les preuves d'efficacité de la corticothérapie orale en ambulatoire initiée par les parents sont faibles chez les enfants d'âge préscolaire, mais elle reste toujours recommandée lors de la prise en charge des exacerbations en milieu hospitalier.

Une méta-analyse publiée en 2016 (196) impliquant 1733 participants a abouti aux mêmes conclusions et a montré que les corticostéroïdes par voie orale n'empêchaient pas les hospitalisations ou le recours aux urgences. Les preuves actuelles d'efficacité des CSO sont insuffisantes, par conséquent cette étude ne permet pas aux auteurs de formuler des recommandations.

10.3. Recommandations internationales du traitement de l'asthme des enfants moins de cinq ans

Toutes les recommandations internationales :

Palier 1 : toutes les recommandations internationales : National Asthma Education and Prevention Program aux États-Unis NAEPP (73), les guidelines de la British Thorax Society (197), les recommandations GINA (1), le consensus Canadien (198) et les recommandations nationales (78) s'accordent sur l'utilisation des bêta-2 agonistes de courte durée d'action seule (BDCA) pour les enfants asthmatiques de moins de 5 ans présentant des symptômes intermittents légers.

Palier 2 : Les enfants qui présentent des symptômes persistants doivent recevoir un traitement de fond, toutes les recommandations sont unanimes sur l'utilisation de faibles doses quotidiennes de CSI comme traitement de première intention, les anti leucotriènes constituent à ce niveau une alternative thérapeutique (73, 197, 198,1).

Palier 3 : Si le contrôle de la maladie n'est pas obtenu, les recommandations proposent soit l'utilisation de doses modérées de CSI (73, 198) soit l'utilisation de faible dose de CSI + ALT (197,1). Mais la première éventualité est préférée.

Palier 4 : dans le cas où les enfants ne sont pas contrôlés par le palier 3, toutes les recommandations préconisent de se référer à un avis spécialisé (197, 198, 1), à l'exception des recommandations du NAEPP (73) dont la dernière révision remonte à 2007, qui préconise soit d'associer des BDLA ou un ALT à des doses modérées de CSI (73).

Palier 5 et 6 : il n'y a que les recommandations du NAEPP (73) qui préconise l'association de fortes doses CSI aux BDLA ou aux ALT dans le palier 5, et des CSO pour le palier 6, pour les enfants qui ne sont toujours pas contrôlés.

Les autres recommandations (197, 198, 1) n'ont pas recommandé l'utilisation de BDLA chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

Les recommandations canadiennes (198) déclarent qu'il faut plus de preuves concernant l'utilisation des anti leucotriènes (ALT) d'une façon quotidienne comme traitement de fond, ils devraient rester comme une alternative thérapeutique de deuxième ligne.

L'utilisation intermittente des CSI et des ALT lors des crises n'est pas préconisée pour réduire le nombre ou la gravité des exacerbations de l'asthme.

Tableau 7. Recommandations internationales du traitement de l'asthme de moins de cinq ans

	NAEPP(73) 2007	British(197) 2014	GINA(1) 2016	Canadienne(198) 2015
Palier 1	BDCA	BDCA	BDCA	BDCA
Palier 2	faibles doses CSI ALT	200-400ug/jours* ALT	Faible dose CSI** ALT ou CSI intermittent	Faible dose CSI** ALT
Palier 3	Doses moyennes CSI	CSI+ ALT	Doses moyennes CSI Faible doses CSI+ALT	Doses moyennes CSI
Palier 4	Doses moyennes CSI+BDLA***ouALT	Refer spécialiste	Refer spécialiste Alt :ALT/ intermittent CSI augmenter fréquemment CSI	Refer spécialiste
Palier 5	Fortes doses CSI +BDLA*** ou ALT			
Palier 6	Fortes doses CSI+BDLA*** ou ALT CSO			

*dipropionate de bécloéthasone ou équivalent

** doses quotidiennes

*** enfants âgés > 4 ans

En résumé :

Indépendamment du phénotype apparent, les CSI quotidiens restent la stratégie la plus efficace pour le traitement des enfants d'âge préscolaire présentant des sifflements récurrents ou asthme ; les CSI quotidiens à faible dose semblent être supérieurs au montelukast dans la réduction des symptômes et exacerbations et dans l'amélioration de la fonction pulmonaire.

Aucune étude utilisant les BDLA en complément de CSI n'a été publiée chez les enfants d'âge préscolaire.

L'utilisation préventive d'une corticothérapie par voie orale CSO par les parents à domicile au premier signe de symptômes n'est pas efficace chez les enfants d'âge préscolaire présentant des sifflements viro-induits mais garde son indication pour les exacerbations traitées en milieu hospitalier.

L'utilisation au long cours d'une corticothérapie inhalée a un faible retentissement sur la croissance ; mais elle doit s'accompagner d'une surveillance de la croissance linéaire en raison d'une susceptibilité individuelle.

Il faut se fixer comme objectif d'arriver à une dose minimale efficace et de sélectionner la molécule qui a le moins d'effets secondaires sur la croissance (199).

PROBLEMATIQUE

II. Problématique :

L'asthme est la plus fréquente des maladies chroniques de l'enfant(28), elle représente un véritable problème de santé publique dans de nombreux pays du fait notamment de sa fréquence, des maladies associées, de la mortalité, ainsi que du poids économique généré (200).

Dans la majorité des cas, l'histoire naturelle de la maladie est favorable. Il est bien établi que parmi les 50 % des enfants qui ont des sifflements pendant leur première année de vie, seuls 20 % continuent à siffler pendant le reste de leur enfance et évolueront vers un asthme (28).

Toutefois, les facteurs de persistance des sifflements chez l'enfant et plus tard chez l'adolescent et même chez l'adulte, restent mal identifiés malgré de nombreuses études.

Cette identification précoce serait pourtant très utile, en particulier pour optimiser le traitement et le suivi des jeunes patients.

Différents phénotypes ont été identifiés, basés soit sur l'évolution des symptômes dans le temps(28,54), soit sur le type de symptômes(201, 202).

L'une des classifications les plus connues des jeunes enfants siffleurs d'âge préscolaire a émergé de la cohorte Tucson (28), basée sur la chronologie des sifflements. 3 phénotypes ont été identifiés : les siffleurs transitoires précoces, les siffleurs tardifs et les siffleurs persistants.

Cette catégorisation est définie rétrospectivement, excluant son utilisation dans la prise de décision clinique mais elle a permis de développer un outil permettant d'identifier parmi les enfants siffleurs, ceux qui sont à risque de développer un asthme plus tard : l'index prédictif de l'asthme(IPA)(132).

D'autres classifications couramment utilisées sont celles qui définissent les phénotypes des sifflements en fonction des facteurs déclenchants ; les sifflements viro induits(EVW) et les sifflements déclenchés par plusieurs facteurs (MTW) (multi trigger) (203, 204, 105).

Dans le but de guider les cliniciens, un groupe de travail de la European Respiratory Society (ERS) a proposé en 2008 une prise en charge phénotypique des sifflements préscolaires en utilisant une classification basée sur les symptômes (77). Ces recommandations étaient basées sur des opinions d'experts avec de très faibles niveaux de preuves.

Plusieurs mises à jour du groupe de travail ont remis en question la validité clinique de cette approche (205).

D'autres méthodes pour déterminer les phénotypes du jeune enfant ont été développées en particulier l'analyse non supervisée en cluster.

L'utilisation de l'analyse non supervisée en cluster dans différentes populations d'adultes et d'enfants asthmatiques (54, 93, 96, 201) a permis d'identifier des sous groupes ou clusters à partir de différents paramètres tels que l'âge de début, la sévérité des symptômes, l'atopie, le taux d'éosinophiles.

Identifier ces clusters permet de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de l'asthme. Ces mécanismes sont expliqués par la rupture de l'équilibre entre les lymphocytes TH1, responsables de l'induction d'une tolérance et les lymphocytes TH2 qui renforcent la production des IgE, la différenciation et l'activation des éosinophiles et la sécrétion des interleukines. Ainsi cette identification permettra de mieux cibler le traitement et les mesures préventives.

Ces phénotypes peuvent être différents d'une population à l'autre compte tenu d'un environnement et de modes de vie différents.

L'identification des phénotypes d'asthme chez le jeune enfant est devenue une nécessité car elle a des implications cliniques pratiques telles que le choix du traitement le plus approprié et la détermination du pronostic ou devenir ultérieur.

Le véritable challenge serait de trouver des critères de classification pour mieux définir les différents phénotypes de l'asthme chez l'enfant, les mécanismes physiopathologiques liés aux différents phénotypes et mieux définir les thérapeutiques ciblées en fonction des phénotypes.

Les phénotypes d'asthme du jeune enfant décrits dans ces différentes études sont-ils transposables à notre population, les facteurs de risque sont-ils comparables ?

Nous nous proposons de répondre à ces questions et de déterminer les phénotypes d'asthme du jeune enfant dans notre population afin d'identifier et de prendre en charge précocement les nourrissons et les jeunes enfants à risque accru de développer un asthme persistant et de reconnaître les enfants qui sont peu susceptibles de développer de l'asthme plus tard, afin d'éviter de les exposer à des traitements inappropriés.

III. Objectifs de l'étude :

1. Objectif principal

L'objectif principal de notre étude est de déterminer les phénotypes de l'asthme du jeune enfant de moins de 5 ans.

2. Objectifs secondaires :

- Identifier les facteurs de risque environnementaux associés aux différents phénotypes.
- Evaluer la fonction pulmonaire des enfants asthmatiques âgés de trois à cinq ans.
- Apprécier l'évolution dans le temps des enfants à 2 ans de suivi en termes de contrôle de la maladie, d'adhésion et de compliance au traitement.
- Evaluer l'utilisation de l'algorithme diagnostique proposé par le groupe de Pneumo-allergologie de la Société Algérienne de Pédiatrie (78) au niveau de notre population.

PROBLEMATIQUE

IV. Matériel et méthodes :

1. Méthodologie de l'étude

1.1. Lieu de l'étude

L'étude s'est déroulée au niveau de l'unité de consultation spécialisée du service de pédiatrie de la clinique Hassiba Ben Bouali du CHU Blida.

La wilaya de Blida est située à 50 km à l'ouest d'Alger, elle dessert un bassin de population de 1.085.000 habitants dont 140.000 enfants de moins de 5 ans.

Tous les enfants de moins de cinq ans ayant présenté plus de 3 épisodes de sifflements vus aux urgences du CHU, ou adressés par les structures de santé de la wilaya, publiques ou privées, ont été évalués par le candidat au niveau de la consultation spécialisée de pneumo-allergologie du service de pédiatrie.

1.2. Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale descriptive, de type longitudinale portant sur les enfants âgés entre 0 et 59 mois, recrutés au niveau du service de pédiatrie du CHU Blida.

1.3. Population d'étude

1.3.1. Critères d'inclusion :

La population d'étude est composée d'enfants âgés de 0 à 59 mois, présentant des symptômes associant sifflements, toux et/ou encombrement compatibles avec le diagnostic d'asthme du jeune enfant.

Tous les enfants ont bénéficié d'un interrogatoire, un examen clinique et une radio du thorax, indispensables pour éliminer les diagnostics différentiels potentiels.

Les autres examens complémentaires ont été hiérarchisés et effectués selon l'orientation clinique et les recommandations du groupe de la Société Algérienne de Pédiatrie (78).

1.3.2. Critères d'exclusion:

A l'issue des différents examens complémentaires pratiqués des enfants inclus, tous les enfants présentant des sifflements récurrents en rapport avec d'autres pathologies pulmonaires sifflantes pouvant mimer l'asthme ont été exclus de l'étude.

1.4. Calcul de la taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon a été calculée en tenant compte de l'objectif principal, partant d'une fréquence du phénotype persistant estimé à 15% (28) et pour une précision de 4% et un risque d'erreur de première espèce $\alpha = 0,05$ le nombre de sujets nécessaire est estimé à 307.

Cet effectif a été majoré de 8% soit 25 sujets afin de prendre en compte un nombre de perdus de vue qui doit rester au dessous de 10%.

Nous avons donc retenu une taille échantillonnale de 330 sujets subdivisés en 2 groupes pour différencier les enfants d'âge préscolaire qui ont bénéficié des TCA aux trophallergènes et d'une EFR :

- Enfants de moins de 36 mois
- Enfants d'âge préscolaire 36 – 59 mois

Les patients sont recrutés selon l'ordre chronologique d'inclusion. Chaque patient est identifié par un numéro unique.

1.5. Durée de l'étude :

Le recrutement des patients a eu lieu du 1er septembre 2013 au 31 mars 2015, sur une durée de 18 mois.

Les enfants ont été suivis pendant 2 ans après leur date de recrutement.

1.6. Ethique :

Les parents ont été informés des objectifs de l'étude, un consentement verbal a été obtenu.

2.Réalisation pratique de l'étude :

Les données ont été recueillies dans le cadre d'un travail prospectif, tous les jeunes enfants de moins de cinq ans répondant aux critères d'inclusion se présentant en consultation ou en hospitalisation.

2.1.Variables étudiées :

Tous les enfants ont bénéficié à l'inclusion de la démarche suivante :

2.1.1. Anamnèse et examen clinique

Une enquête anamnestique et un examen clinique avec établissement d'une fiche de recueil des données comportant :

- Données civiles du patient.
- Antécédents familiaux d'atopie : asthme, dermatite atopique, rhinite.
- Terme de naissance et notion de détresse respiratoire néonatale.
- Antécédents d'atopie personnelle : allergie alimentaire, dermatite atopique, rhinite.
- Age de début des symptômes, fréquence, présence de symptômes en inter-critique.
- Facteurs déclenchants les symptômes respiratoires (virus, exercice, allergènes, froid, tabac).
- Antécédents d'hospitalisations, préciser le nombre et la durée.
- Retentissement de la maladie sur les activités de l'enfant et le sommeil.
- Environnement de l'enfant et les conditions socio économiques des parents.
Les mauvaises conditions socio économiques ont été évaluées à partir des revenus des parents et des conditions d'habitat.
- Traitements antérieurs reçus.
- Examen clinique de l'enfant.

2.1.2. Radiographie du thorax :

La réalisation d'une radiographie thoracique de face en inspiration est effectuée chez tous les enfants inclus.

2.1.3. Exploration allergologique.

2.1.3.1 NFS : Une numération formule sanguine avec comptage des éosinophiles est effectué, une hyper éosinophilie est définie par un taux supérieur à 400/mm³.

2.1.3.2. Tests cutanés allergologiques

Les tests cutanés allergologiques ont été réalisés par le candidat et ou le même infirmier formé pour la pratique des TCA au niveau de l'hôpital de jour. La méthode utilisée est la méthode du Prick-tests (PT), méthode de référence.

Le choix des allergènes (pneumallergènes ou trophallergènes) est fait selon l'orientation de l'interrogatoire et l'âge de l'enfant.

Les pneumallergènes utilisés sont :

- Les acariens (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae)
- Pollens de graminées.
- Phanères d'animaux domestiques : chat, chien.
- Blatte germanique.
- Les herbacées : pariétaire.
- Pollens d'arbres : cyprès, olivier.
- Moisissures : Alternaria.
- Témoin négatif (solvant).
- Témoin positif type histamine (10mg/ml).

Tous les enfants ont bénéficié d'une recherche d'une sensibilisation aux pneumallergènes. Chez les enfants de moins de 36 mois, on y associe une recherche d'une sensibilisation aux trophallergènes. Les allergènes alimentaires utilisés sont des allergènes natifs : le jaune et blanc d'œuf et le lait de vache sont testés systématiquement, les autres aliments et les fruits à coque (amandes, arachides, noisettes) sont testés selon l'orientation de l'interrogatoire.

Technique de réalisation :

- Rechercher à l'interrogatoire la notion de prise médicamenteuse : type anti histaminiques qui amènerait à différer l'examen.
- Piquer à travers la goutte à l'aide d'une pointe standardisée à usage unique différente pour chaque allergène, sans tourner ni faire saigner. Les tests sont interprétables 15 mn après l'introduction de l'allergène.
- Mesurer en millimètre la taille de la papule qui est comparée à deux tests témoins, un témoin négatif (solvant) et un témoin positif type histamine pour tester la réactivité cutanée. La négativité du témoin positif doit faire rechercher la cause de l'anergie cutanée. La positivité du témoin négatif doit faire rechercher un dermographisme.
- Le prick test est positif si la papule est supérieure à 3 mm par rapport au témoin négatif avec une taille au moins à 50% du témoin positif (206).

-Nous avons considéré les enfants poly sensibilisés si le nombre de prick tests positifs est ≥ 3 (206).

2.1.3.3. Dosage des IgE spécifiques :

Le dosage des IgE spécifiques des allergènes est le test biologique par excellence qui permet d'affirmer une sensibilisation.

L'allergène, fixé sur un support solide, est incubé avec le sérum à tester, la fixation des IgE spécifiques de l'allergène présent est révélée par un anti-IgE marqué. Le marqueur radio-isotopique initialement utilisé est actuellement remplacé par des marqueurs chimiluminiscentsou enzymatiques, des techniques dites froides.

Les dosages ont été réalisés essentiellement au niveau de l'Hôpital central de l'armée de Ain Nadja est l'Institut Pasteur d'Algerie.

- 155(48,7%) prélèvements adressés à l'hôpital central de l'armée d'Ain Nadja.
- 113 (35,53%) prélèvements adressés à l'Institut Pasteur d'Algérie (IPA).
- 29 (9%) autres laboratoires.

Nous avons réalisé le dosage des IgE spécifiques par deux techniques validées : technique immuno-enzymatique et chimiluminescence.

Technique immuno-enzymatique faite au service d'immunologie de l'hôpital central de l'armée d'Ain Nadja.

Le matériel utilisé est un MIDIWISS Alleisa Screen immunoblot qui détermine quantitativement la disposition de l'immunoglobuline E (IgE) spécifique aux allergènes au sérum humain.

Différents panels ont été utilisés: respiratoire (panel 30 Res MAG) pour les enfants de plus de 36mois et le panel mixte respiratoire et alimentaire (panel 30 Mix MAG) pour les enfants de moins de 36mois.

Des extraits d'allergènes spéciaux sont liés à la surface d'une membrane de nitrocellulose sur laquelle le sérum du patient est déposé à l'aide d'une pipette et incubé à température ambiante. Les IgE spécifiques de l'allergène présent dans l'échantillon forment des complexes immuns, les anticorps non liés sont éliminés par lavage. La révélation de la réaction fait appel a un conjugué anti-IgE humaine couplée à la biotine, la réaction enzymatique colorée a lieu après l'addition de streptavidine conjuguée à la phosphatase alcaline.

La réaction spécifique positive correspond à l'apparition de bandes dans la zone test.

Chaque bande détectée permet d'identifier le ou les allergènes en cause. L'évaluation est réalisée dans le Reader/Scanner après le séchage complet de la bandelette.

Les classes (scores) qui sont calculées se réfèrent au contenu d'IgE spécifique del'échantillon.

RESULTATS

Interprétation des résultats :

L'intensité des couleurs des bandes est directement proportionnelle à la quantité des IgE spécifiques à l'allergène dans le sérum du patient, elle est traduite, par un logiciel adéquat, Chaque bande détectée permet d'identifier le ou les allergènes en cause.

Les valeurs (Ku/l) déterminés ; le contenu d'IgE spécifique est transformé en classes:

Tableau 8. Transformation des valeurs des IgE spécifiques (Ku/L) dosés par méthode immuno-enzymatique en classe

Ku /l	classe	Contenu en IgE spécifique
< 0.35	0	Négatif
0,35 – 0.69	I	Bas
0.7 – 3,4	II	Elevé
3,5 – 17,4	III	clairement élevé
17,5 – 49.9	IV	Haut
50 – 100	V	très haut
≥ 100	VI	extrêmement haut

1- Dosage des IgE spécifiques par chimiluminescence fait à l'Institut Pasteur d'Alger.

Le matériel utilisé est un automate Immulite 2000(DPC).

Le dosage des IgE spécifiques est réalisé pour l'ensemble des serums sur un automate d'immunoanalyse par un test immunométrique de chimiluminescence de type sandwich en phase solide basé sur le principe suivant :

L'extrait allergénique est couplé à une matrice soluble biotinylée. Le dosage se fait en deux temps :

Au cours d'une première étape, l'allergène biotinylée, le serum du patient et une bille coatee à la streptavidine sont incubés pendant 30 mn sous agitation constante. Après lavage, un mélange d'anticorps monoclonaux anti-IgE conjugués à la phosphatase alcaline est ajouté.

Dans un second temps, la révélation se fait grâce à un substrat chimiluminescent, qui sous l'influence de la phosphatase alcaline, est catalysé et il y a formation d'un anion intermédiaire instable avec émission d'un signal luminescent.

La lumière émise est mesurée par un luminomètre, et l'intensité de la lumière produite est corrélée à la quantité d'IgE spécifiques. Les résultats sont exprimés quantitativement en classe.

Tableau 9. Transformation des valeurs des IgE spécifiques (Ku/l) dosés par chimiluminescence en classe

classe	Taux en Ku/l
0	< 0,35 (négatif)
I	0,35-0,69
II	0,70-3,49
III	3,50-17,49
IV	17,5-52,49
V	52,5-99,99
VI	≥ 100

Les deux méthodes expriment les résultats en Ku/l, les résultats sont donc équivalents.

2.1.4. Evaluation de la fonction respiratoire par mesure des résistances à l'interruption (Rint) des enfants âgés de 3 à 5 ans

Tous les enfants d'âge préscolaire ont bénéficié d'une EFR par la mesure des résistances du système respiratoire par interruption du débit aérien, méthode non invasive parfaitement bien adaptée au jeune enfant car elle ne nécessite qu'une coopération minimale de l'enfant. Elle a été effectuée pour les enfants âgés de 3-5 ans au niveau du service de pédiatrie du CHU Blida.

Matériel utilisé est un spiromètre type Micro 5000 Medi-soft (S.A.Belgium) option résistance.

La mesure des résistances du système respiratoire par interruption du débit aérien se fait sur le volume courant, avec une durée d'occlusion de 120 ms.

Réalisation de la mesure :

L'enfant assis, respire à travers un embout buccal sur un filtre antimicrobien jetable avec le nez pincé, les joues et le menton sont maintenus par un aide placé en arrière de l'enfant pour éviter toute fuite ou compliance des voies aériennes, la tête est maintenue bien droite pendant la mesure.

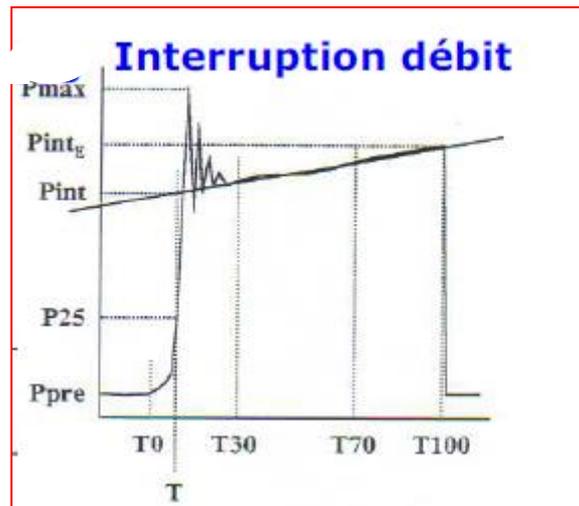
Un écran de visualisation permet de vérifier la stabilité du volume courant avant de déclencher la mesure. Plusieurs occlusions durant l'expiration vont se succéder.

Un nombre de mesures de 8 ou plus sera exigé.

L'algorithme de calcul de la pression est la régression linéaire en plateau.

Les mesures qui s'écartent de plus de 14 % de la moyenne sont rejetées.

Figure 2. Courbe de mesure des résistances à l'interruption



Hypothèse : Pression moyenne (P_m) s'équilibre avec la pression alvéolaire (P_{alv}) lors d'une interruption rapide et brève du débit. **$R_{intL} = \Delta P_{intL} / \text{Debit}$ juste avant l'interruption**

Les résultats obtenus sont comparés aux normes caucasiennes pour la taille (76).

Une obstruction bronchique proximale est définie par des valeurs des R_{int} expiratoires supérieures aux normes ($R_{int} \geq 140-150\%$ par rapport aux valeurs basales prédites) (76).

La recherche d'une hyperréactivité bronchique (HRB) par le test bronchodilatateur sera systématiquement effectuée. Ce test consiste à faire inhaler à l'enfant deux bouffées de 100 μg de salbutamol à 10 mn d'intervalle (400 μg) à l'aide d'une chambre d'inhalation dans laquelle l'enfant respire par un embout buccal.

Une nouvelle mesure des R_{int} expiratoires sera effectuée 20 minutes après l'inhalation du BD. Une réponse est significative lorsque la diminution des R_{int} est $\geq 35\%$ par rapport aux valeurs basales, témoigne de la levée de l'obstruction bronchique et signe la présence d'une HRB qui a une grande valeur diagnostique en faveur d'un asthme (76).

2.1.5. Calcul de l'index prédictif d'asthme (IPA) modifié (132) en prenant en considération un critère majeur ou deux critères mineurs pour les enfants âgés de plus de 36 mois.

Les critères majeurs :

- Antécédents familiaux d'asthme.
- Dermatite atopique diagnostiquée par un médecin.
- Sensibilisation IgE dépendante à au moins un pneumallergène.

Les critères mineurs :

- Sensibilisation IgE dépendante au lait, œuf, arachides.
- Sifflements non liés aux infections virales des voies aériennes supérieures.
- Eosinophilie sanguine $\geq 4\%$.

2.2. Analyse non supervisée en cluster et détermination des phénotypes

L'analyse non supervisée en cluster est une méthode statistique puissante qui permet le regroupement par similarité d'un vaste échantillonnage d'individus dans des groupes plus restreints (en général 2 à 4 groupes, quelquefois plus). Ces groupes d'individus (clusters) ont des caractéristiques similaires (ou variables) dont l'objectif principal est que la variance soit minimale en intra groupes et maximale en inter groupes.

Pour déterminer les phénotypes d'asthme des nourrissons et jeunes enfants de moins de cinq ans en utilisant une méthode statistique non supervisée en clusters, 17 variables cliniques et biologiques ont été retenues.

Le choix des variables s'est fait à partir d'une revue de la littérature et des travaux publiés. Nous avons sélectionné des variables que nous avons jugées pertinentes.

2.2.1. Sélection des variables:

- L'âge de l'enfant exprimé en mois.
- Antécédents familiaux (famille nucléaire) d'atopie : asthme, rhinite allergique, dermatite atopique. Exprimés en oui, non
- Antécédents d'atopie personnelle : dermatite atopique, allergie alimentaire ou rhinite. Exprimés oui, non.
- Type de naissance : à terme, prématurée.
- Détresse respiratoire néonatale : oui, non
- Nombres d'épisodes exprimés en moyenne par rapport à l'âge de l'enfant.
- Notion d'hospitalisations lors des exacerbations : ≥ 1 hospitalisation
- Listing des facteurs déclenchants
 - Les enfants ayant des symptômes seulement pendant les infections virales des voies aériennes supérieures.
 - Les enfants présentant des symptômes type toux et /ou sifflements déclenchés par les infections virales des voies aériennes supérieures et d'autres facteurs comme la fumée de tabac, l'exercice ou l'air froid, la poussière de maison, le contact avec des animaux de compagnie. Ces enfants ont été définis comme des déclencheurs multiples.
- Traitement de fond par des corticoïdes inhalés de Budesonide (dose légère 100–200 ug, dose modérée >200 –400 ug).
- Traitement de fond par des fortes doses CSI ≥ 600 ug de budésonide.

- Durée moyenne du traitement de fond (CSI) exprimée en mois :
 - Une durée moyenne < de 6mois
 - Une durée moyenne \geq 6 mois.
- Nombres de cures de corticothérapie orale reçues :
 - Moins de 4 cures.
 - Entre 5-9 cures.
 - > 10 cures.
- Période inter critique :
 - Absence totale des symptômes respiratoires en dehors des exacerbations.
 - Présence des symptômes type toux, sifflements.
- Retentissement de la maladie sur l'activité physique de l'enfant :
 - Activité physique normale définie par une absence de toux et sifflements lors des pleurs, rires, jeux et exercices.
 - Présence des symptômes type toux et/ou sifflements lors des activités physiques.
- Taux d'éosinophiles sanguins : éléments /mm³.
- Sensibilisation aux pneumallergènes : positifs à au moins 1 allergène ou négatifs.
- Dosage des IgE spécifiques aux pneumallergènes :
 - Taux négatifs < 0.70ku/l.
 - Taux positifs \geq 0.70KU/l.

2.2.2. Caractéristiques environnementales des enfants selon l'analyse en cluster :

Les paramètres utilisés pour déterminer les caractéristiques environnementales des phénotypes :

- L'allaitement maternel.
- L'exposition à la fumée de tabac.
- La fréquentation des crèches.
- La présence d'animaux domestiques.
- L'exposition à la moisissure (humidité).
- Les conditions socio économiques défavorables et habitat précaire.
- Moyenne de la fratrie ou membres de familles vivant sous le même toit supérieur à 5.

2.2.3. Analyse des clusters en fonction du sexe

2.2.4. Paramètres utilisés pour déterminer la sévérité des phénotypes :

Nous avons analysé et comparé les clusters en termes de sévérité en prenant en considération les facteurs suivants, une pondération s'est faite pour standardiser les variables.

- Nombre d'épisodes moyen et rapportés à l'âge de l'enfant
- Période inter- critique : symptomatique ou non. (non = 0, toux =5,sifflements =10)
- Le retentissement de la maladie sur l'activité physique de l'enfant (normale =0, toux =5/sifflements =10).
- Notion d'au moins une hospitalisation lors des exacerbations.
- Nombre de cures de corticothérapie orale reçue par l'enfant (0-4, 5-9 et ≥ 10).
- Traitement de fond et doses des corticostéroïdes inhalés reçues (dose forte évaluée ≥ 600 ug /jours)
- Paramètres utilisés pour définir les caractéristiques atopiques : atopie familiale et ou personnelle, tests cutanés allergologiques positifs et ou IgE spécifiques positifs.

Par une analyse statistique Une pondération s'est faite pour standardiser les variables, en cas de deux variables de même poids dont l'une a une modalité maximale de 10 et l'autre de 5 ;la pondération impose de multiplier la seconde par 2. Si la première variable est de 50% plus importante que la seconde (facteur 1,5), la pondération impose de multiplier cette variable par 1,5.

2.3. Modalités du suivi :

Tous les enfants inclus dans notre étude ont fait l'objet d'un suivi régulier afin d'apprécier l'évolution et le devenir respiratoire des enfants.

2.3.1. Devenir à 1 an de suivi :

Une fiche de recueil standardisée a servi de support au recueil des informations suivantes :

- Une anamnèse : rechercher une notion de changement d'habitat, d'hospitalisations et nombre d'exacerbations et un examen clinique.
- Apprécier le niveau de contrôle de l'asthme (contrôlé, partiellement contrôlé, non contrôlé) définit selon GINA2016(1) en prenant en considération les symptômes diurnes et nocturnes, utilisation B2 mimétiques, limitation des activités et des facteurs de risque. (Tableau 10)
- Niveau de consommation des médicaments : B2 mimétiques, nombre de cures de corticoïdes prises par voie orale.
- Compliance au traitement et technique d'inhalation, réévaluées lors des séances d'éducation thérapeutique organisée dans le service.

Nous avons considéré comme mauvaise technique d'inhalation : utilisation du spray sans chambre d'inhalation ou l'utilisation de la chambre d'inhalation avec masque après l'âge de 4 ans.

- Une nouvelle série de TCA a été réalisée à la recherche de nouvelles sensibilisations

Tableau 10. Evaluation du contrôle de l'asthme avant 6 ans GINA 2016(1)

A. Evaluation des symptômes	Niveau de contrôle de l'asthme	
Durant les 4 dernières semaines, l'enfant a t il eu :	Bien contrôlé	Partiellement contrôlé non contrôlé
<ul style="list-style-type: none"> Symptômes d'asthme transitoires la journée plus d'une fois par semaine ? 		
<ul style="list-style-type: none"> Oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> 		
<ul style="list-style-type: none"> Une limitation d'activité à cause de son asthme ? (court, joue moins que les autres, se fatigue plus vite) 		
<ul style="list-style-type: none"> Oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> 		
<ul style="list-style-type: none"> Besoin de BD plus d'une fois par semaine? 		
<ul style="list-style-type: none"> Oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> 		
<ul style="list-style-type: none"> Un réveil ou une toux nocturne liés à l'asthme? 		
<ul style="list-style-type: none"> Oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> 		
B. Facteurs de risque d'évolution défavorable		



Aucun

1-23-4

2.3.2. Devenir à 2 ans de suivi :

Tous les enfants ont été revus à 2 ans de leur date de recrutement, le même protocole d'évaluation avec la même fiche standardisée a été appliqué.

Le suivi des patients de 2 ans après recrutement nous a permis :

- 1- D'identifier les enfants atopiques définis par une sensibilisation aux pneumallergènes et / ou aux trophallergènes et ou présentant des IgE spécifiques positifs et d'étudier l'évolution dans le temps des symptômes respiratoires.
- 2- D'identifier les enfants dont les symptômes d'asthme ont disparu : absence des symptômes durant l'année précédente et sans traitement de fond depuis au moins de 6 mois.

3. Analyse statistique

3.1.Méthodes Statistiques usuelles :

Les statistiques descriptives usuelles ont été utilisées pour décrire chaque paramètre étudié :

- Variables qualitatives : pourcentage et effectif.
- Variables quantitatives : moyenne arithmétique, écart-type soit SD (standard déviation), soit avec l'écart-type de la moyenne SE (standard error of mean), minimum, maximum, médiane et effectif.

La comparaison des groupes de sujets ont fait appel :

- Au test du χ^2 dans le cas de la comparaison de pourcentages (ou au test exact de Fisher).
- Au test d'analyse de la variance pour la comparaison de moyennes (ou au test de Mann Withney dans le cas d'inégalité des variances).

Pour l'ensemble des tests, un seuil de significativité à 5 % sera retenu ($p < 0,05$).

3.2. Analyse statistique en clusters

L'analyse a été établie sur IBM SPSS Statistics, version 24 d'IBM Corp., USA, Edition 64 bits et sur Statistica 64, version 10 de Stat Soft Inc., Tulsa, OK, USA.

Une vérification préliminaire de l'homogénéité des variances par des tests de Levene a permis le choix des tests adéquats de comparaison des moyennes par l'utilisation soit de l'ANOVA à 1 facteur (analyse de variance), soit de l'ANOVA de Kruskal-Wallis, lors d'hétérogénéité importante des variances.

A chaque fois que des différences significatives ont été observées, des tests post-hoc (test de Tukey HSD, Honey Significant Difference) ont été établis pour répertorier ceux des groupes qui diffèrent des autres.

Le test du χ^2 a été utilisé pour la recherche des liens éventuels entre la modalité d'une variable et l'appartenance à un cluster. Les différences ont été jugées significatives pour $p < 0.05$.

Une analyse des clusters (Clustering Analysis) a été établie en utilisant l'algorithme de classification automatique « TwoStep Cluster » d'IBM SPSS. Après le partitionnement en classes (clusters), des tests de χ^2 sur les variables ont permis de faire ressortir les particularités remarquables des individus appartenant aux différents clusters.

4. Collaborateurs scientifiques :

1. BRAHIM ERRAHMANI Mohamed. Docteur de 3^{ème} cycle, Chimie Physique, faculté des sciences. Université Blida1.
- 2.
3. Pr KADDACHE Ahmed Chawki Professeur en pédiatrie CHU Blida
4. Dr ATIF Mohamed Lamine Maître assistant en Epidémiologie CHU Blida.
5. PrCHAIBS chef de service du laboratoire d'immunologie de l'hôpital central de l'armée de Ain Nadjia

V. Résultats :

1. Etude descriptive de la population à l'inclusion

Nous avons recruté 330 patients durant une période de 18 mois allant de septembre 2013 à mars 2015

1.1. Mode de recrutement :

Parmi les 330 enfants recrutés, 120 (36,4%) patients ont été adressés des urgences ou hospitalisés dans le service pour une symptomatologie respiratoire à type de toux, sifflements et/ou gêne respiratoire et 210 (63,6%) enfants ont été adressés des structures de proximité privées ou publiques.

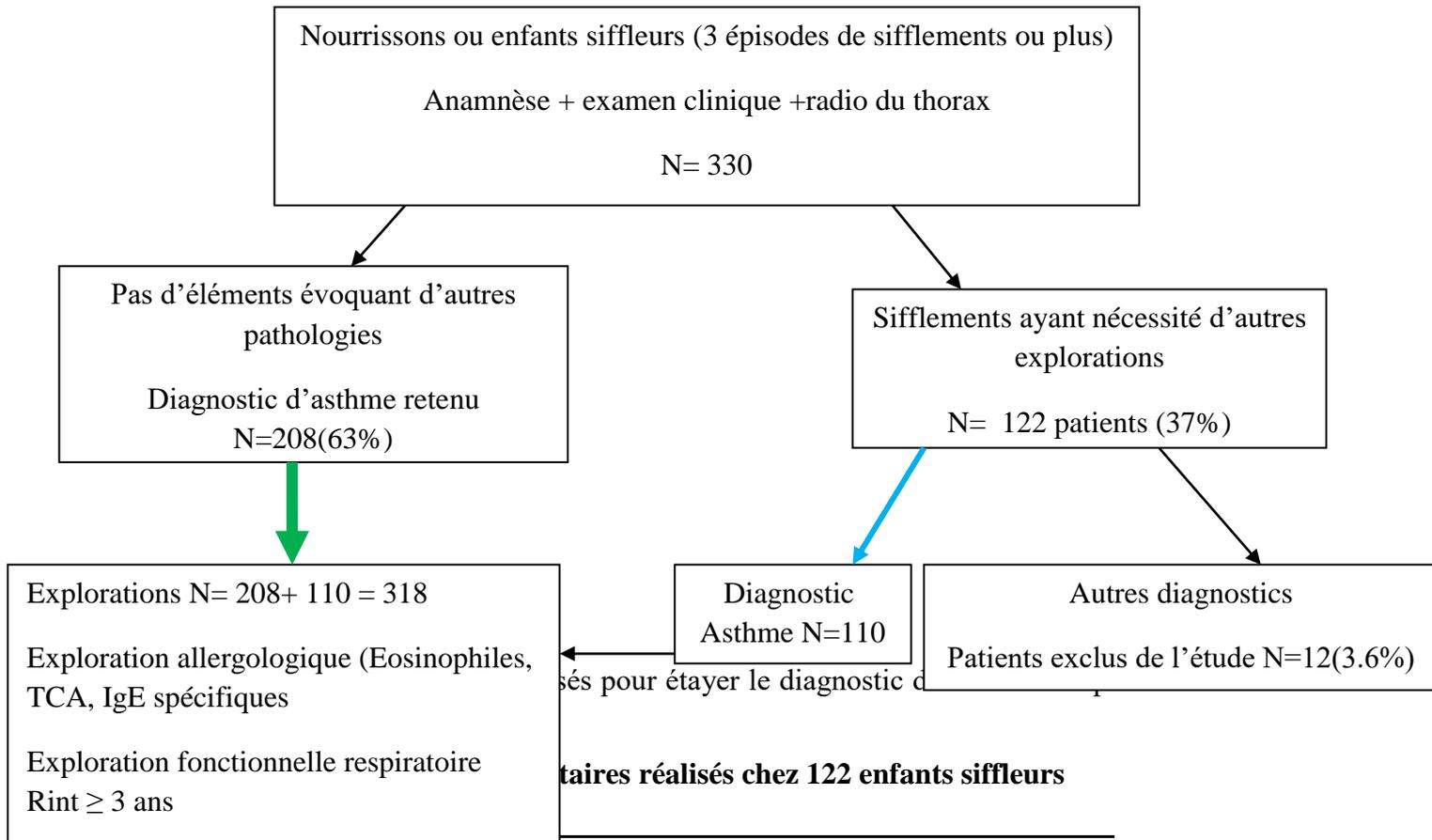
1.2. Diagnostic.

Tous les enfants ont bénéficié d'une anamnèse, un examen clinique et à la réalisation d'une radio du thorax, indispensables pour éliminer des diagnostics différentiels potentiels.

Afin de mieux étayer le diagnostic, 122 sur les 330 enfants siffleurs (37%) ont nécessité d'autres explorations complémentaires car leurs symptômes respiratoires étaient compatibles avec d'autres pathologies respiratoires. Ces explorations ont été réalisées de manière hiérarchisées selon l'orientation clinique comme cela est recommandé par la Société Algérienne de Pédiatrie (78).

Cette démarche a permis d'identifier 12 patients présentant des sifflements en rapport avec d'autres diagnostics, ils ont été exclus de l'étude.

Figure 3. Démarche diagnostique d'asthme des enfants recrutés dans l'étude.



Explorations réalisées chez 122 enfants siffleurs

Explorations	N=122	%
Test de la sueur	90	27,3
Echocardiographie	60	18,2
Dosage des Ig	40	12
Endoscopie bronchique	8	2
TDM thoracique	6	2,5
Opacification œsophagienne	3	1

Ces explorations ont permis d'identifier les diagnostics différentiels suivants :

Tableau 12. Diagnostics différentiels

Diagnostics différentiels	N=12
Maladie ciliaire	3
Broncho-dysplasie pulmonaire	4
Bronchiolite oblitérante	3
Déficit immunitaire	1
Pathologie neuromusculaire Hypotonie	1

318 patients ont été retenus à l'inclusion.

1.3. Répartition des patients en fonction de l'âge et du sexe

L'âge moyen des patients est de : $29,3 \pm 16,9$ mois, les extrêmes 3 mois – 59 mois et la médiane est de 29 mois.

Nous avons réparti notre population en deux groupes : moins et plus de 36 mois

Tableau 13. Répartition des patients en fonction de l'âge et du sexe

Age	Masculin	Féminin	Total
< 36 mois	115 (58,7%)	81 (41,3%)	196
≥ 36 mois	68 (55,7%)	54 (44,3%)	122
Total	183 (57,5%)	135 (42,5%)	318

196 patients soit 61,6% des patients sont âgés de moins de 36 mois.

On retrouve une prédominance masculine dans les deux groupes d'enfants de moins et de plus de 36 mois. (58,7% et 55,7%). La différence du sexe est hautement significative ($p=0,007$) avec un sexe ratio égal à 1,36.

1.4. Données anamnestiques

1.4.1. Antécédents familiaux d'Atopie

Nous avons recherché à l'interrogatoire la notion d'asthme, de rhinite ou d'une dermatite atopique dans la famille nucléaire des patients.

Tableau 14. Antécédents familiaux d'atopie

Atopie	N=318	%
Oui	193	60,7
Non	125	39,3
Total	318	100

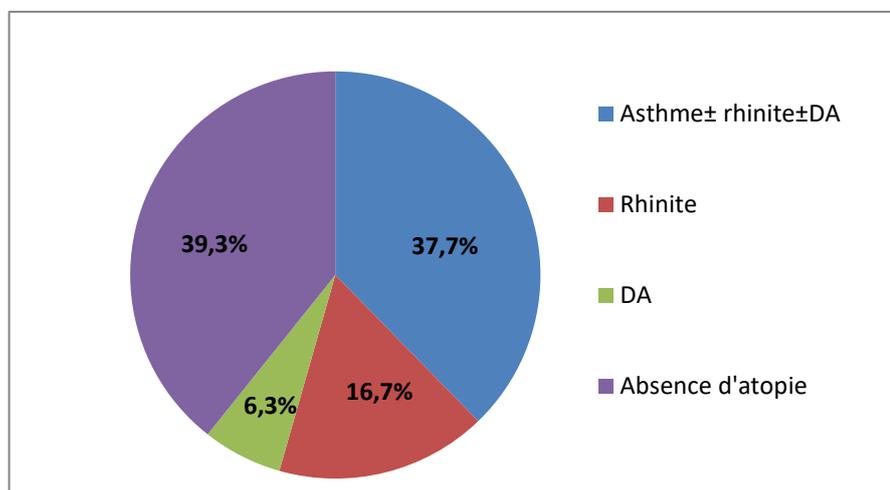
L'atopie familiale est retrouvée chez plus de la moitié de la population, 193 patients soit 60,7%.

Tableau 15. Antécédents familiaux d'atopie : nature des symptômes

Antécédents familiaux d'atopie	N=318	% population
Asthme ± rhinite ± dermatite atopique	120	37,7
Rhinite	53	16,7
Dermatite atopique	20	6,3
Absence d'atopie	125	39,3
Total	318	100

L'asthme chez l'un des parents associée à une rhinite et ou à une dermatite atopique est retrouvée chez 120 enfants soit 37,7% de la population générale, suivie de la rhinite chez 53 patients (16,7%). La dermatite atopique est retrouvée chez 20 patients (6,3%) de la population.

Figure 4. Antécédents familiaux d'atopie et nature des symptômes



1.4.2. Antécédents personnels :

1.4.2.1. Terme de naissance :

Tableau16. Terme de naissance

Naissance	N=318	%
Terme	296	93
Prématurée	22	7
Total	318	100

La proportion des naissances à terme est de 93% (296 patients), la prématurité est retrouvée que chez 22 patients (7%). Une grande prématurité de moins de 32 semaines d'aménorrhée est retrouvée chez 10 patients (45% des prématurés).

1.4.2.2. Détresse respiratoire néonatale

Tableau.17. Antécédents de détresse respiratoire néonatale

Détresse respiratoire néonatale	N=318	%
Oui	27	8,5
Non	291	91,5
Total	318	100

Une détresse respiratoire néonatale est retrouvée chez 27 patients soit 8,5% de la population d'étude, ils ont tous bénéficié d'une oxygénothérapie ou d'une ventilation non invasive. Aucun patient n'a nécessité une ventilation invasive.

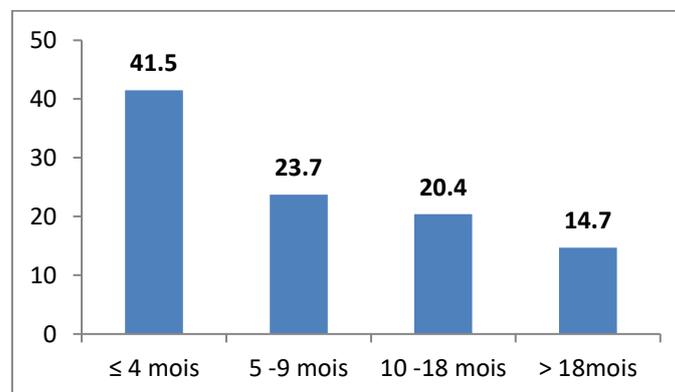
1.4.2.3. Allaitement maternel :

Tableau 18. Allaitement maternel

Allaitement maternel	N=318	%
Oui	232	73
Non	86	27
Total	318	100

232 (73%) des mères déclarent avoir allaité leur enfant dès la naissance.

Figure 5. Durée de l'allaitement maternel



La durée de l'allaitement maternel jusqu'à 4 mois est de 41,5%, entre 5 et 9 mois est de 23,7% de l'effectif. Elle est de 14,7 à partir de 18 mois.

1.4.2.4. Antécédents personnels d'atopie :

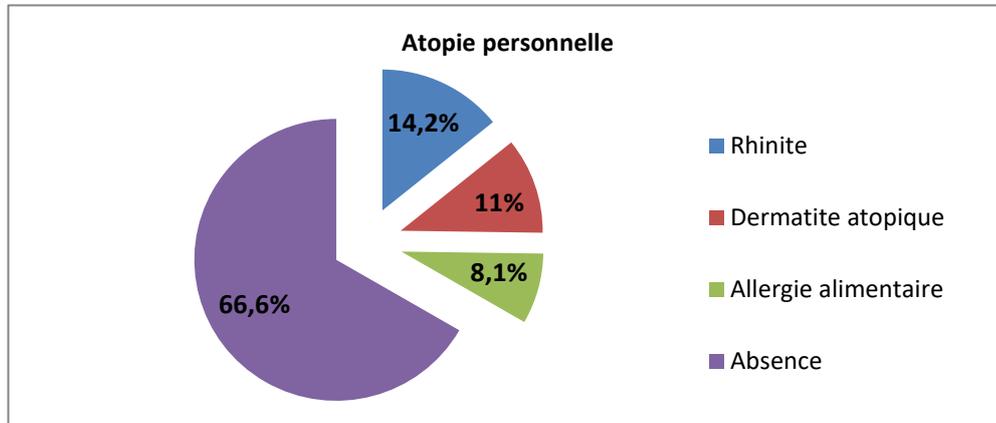
A été définie par la présence de rhinite persistante, d'une dermatite atopique ou d'une allergie alimentaire.

Tableau 19. Antécédents personnels d'atopie

Atopie	N=318	%
Oui	106	33,3

Non	212	66,7
Total	318	100

Figure .6. Antécédents personnels d'atopie et nature des symptômes



A l'interrogatoire, la notion d'atopie personnelle est retrouvée chez 106 patients(33,4%), près d'un tiers de la population d'étude, représentée essentiellement par une rhinite persistante en dehors des infections des VAS chez 45 patients soit 14.2% suivi par la dermatite atopique chez 35 patients soit 11% de la population.

La notion d'allergie alimentaire est retrouvée chez 26 patients soit 8% de la population à type d'APLV chez 22 enfants, d'allergie à l'œuf chez 2 patients, d'allergie aux amandes chez 1 patient et d'allergie à l'arachide chez 1 patient.

1.4.3.Symptômes cliniques

1.4.3.1. Age des premières manifestations respiratoires :

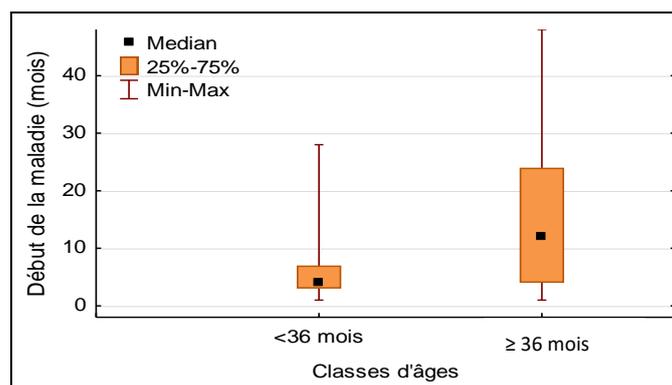
L'âge de début des symptômes est en moyenne de : $9,6 \pm 0,6$ mois. La médiane est de 5.5 mois avec des extrêmes allant de 1 à 48 mois.

L'analyse de ce paramètre chez les 2 groupes d'enfants :

- Dans le groupe d'enfants moins de 36 mois l'âge moyen est de $6,3 \pm 0,4$ mois.
- Dans le groupe d'enfants de plus de 36 mois il est de $15,0 \pm 1,2$ mois.

La différence observée entre les deux groupes est très hautement significative ($p < 0.001$).

Figure 7. Age des premiers symptômes respiratoires dans les deux groupes.



1.4.3.2- Nombre d'épisodes moyenne sifflements

Le nombre moyen d'épisodes avant l'âge de 2 ans est de 4,9 et il est de 3,5 après l'âge de 2 ans.

L'analyse de ce paramètre chez les deux groupes d'enfants retrouve :

Tableau 20. Nombre moyen d'épisodes des sifflements dans les deux groupes d'enfants

Age	Nombre moyen d'épisodes < 24mois	Nombre moyen d'épisodes > 24 mois	P
< 36 mois N=196	5,8	1,3	<0,001
≥36mois N=122	3,5	7,1	<0,001
Total 318	4,9	3,5	

Chez les enfants de moins de 36 mois, la différence est hautement significative entre le nombre d'épisode moyen avant l'âge de 2 ans et après l'âge de 2 ans (5,8 et 1,3). A contrario, pour les enfants de plus de 36 mois, c'est exactement l'inverse, ce nombre moyen d'épisodes est égal à 3,5 avant l'âge de 2 ans. Il augmente de façon très hautement significative à 7,1 après l'âge de 2 ans.

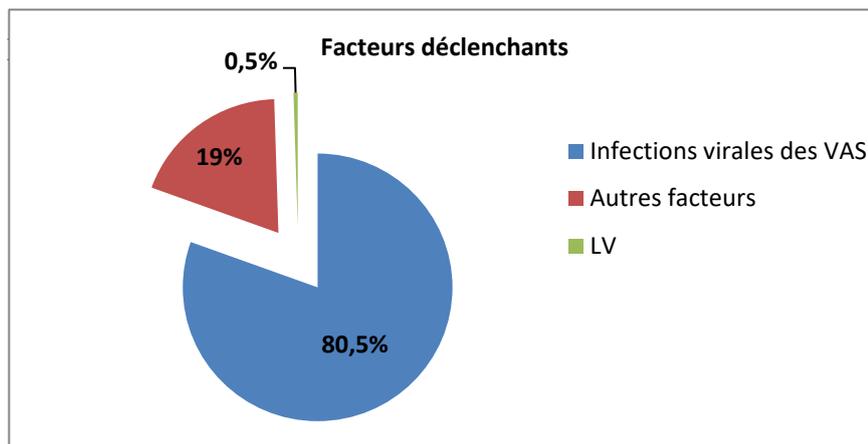
1.4.3.3. Facteurs déclenchants

Nous avons recherché à l'interrogatoire les facteurs déclenchants les symptômes respiratoires.

Tableau 21. Facteurs déclenchants

Facteurs déclenchants	N=318	%
Symptômes évoquant une infections virale des VAS	256	80,5
Autres facteurs	60	19
LV	02	0,5
Total	318	100

Figure 8.



Les infections respiratoires hautes "virales" représentent le facteur déclenchant chez 258 enfants soit 81% de la population. Chez 60 malades soit 19% des patients déclencheurs multiples, en plus des infections des VAS, d'autres facteurs sont retrouvés (tabac, exercice, froid).

Chez 2 patients suivis pour APLV et asthme, parmi les facteurs déclenchants, la prise accidentelle de lait de vache déclenche les symptômes respiratoires type toux, sifflements.

1.4.3.4. Période inter critique :

Tableau 22. Période inter critique

Période inter critique	N=318	%
Normale	190	59.7
Toux	108	34.0
Sifflements	20	6.3
Total	318	100

60% des patients (190 patients) ont une période inter critique asymptomatique. 40% (108) présentent des symptômes en inter critique, les sifflements ne sont retrouvés que chez 20 patients soit dans 6,3%.

1.4.4. Retentissement de la maladie :

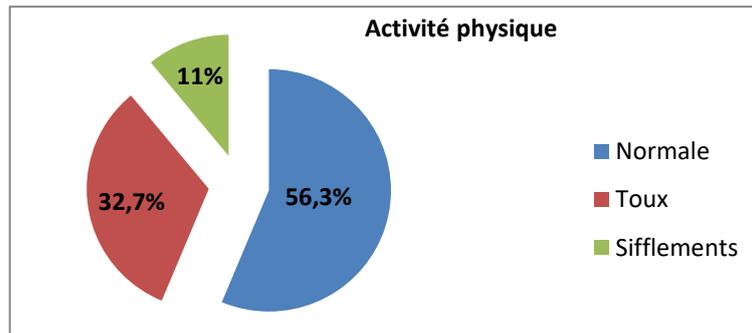
1.4.4.1. Sur l'activité physique de l'enfant

Nous avons défini l'activité physique normale par l'absence de symptômes respiratoires (toux, sifflements) lors des jeux et des activités physiques.

Tableau 23. Retentissement de la maladie sur l'activité physique des enfants

Activité physique	N=318	%
Normale	179	56,3
Toux	104	32,7
Sifflements	35	11
Total	318	100

Figure 9. Retentissement de la maladie sur l'activité physique des enfants



On ne retrouve pas la notion de retentissement de la maladie sur l'activité physique chez 179 patients soit (56,3%).

Chez 104 patients (32,7%), les parents déclarent la présence de toux lors des jeux, pleurs et rire et des sifflements chez 11% des enfants.

1.4.4.2. Hospitalisation:

Nous avons recherché la notion d'hospitalisation lors des exacerbations de la maladie

Tableau 24. Hospitalisation lors des exacerbations

Hospitalisations	N=318	%
Oui	97	30,5
Non	221	69,5

Tableau 25. Nombre d'hospitalisations pour exacerbations

Nombres d'hospitalisations	N=97	% enfants hospitalisés
1	63	65
2	19	19,5
3	8	8,2
≥4	7	7,3
Total	97	100

Un groupe de 34 enfants (19 + 8 + 7) est regroupé dans une boîte rouge, correspondant aux 2, 3 et 4 hospitalisations.

97 enfants (30,5%) ont nécessité au moins une hospitalisation. Parmi eux, 34 enfants ont eu 2 ou plus de 2 hospitalisations.

I.4.5. Environnement et conditions socio-économiques

1.4.5.1. Environnement :

Certains facteurs environnementaux ont été recherchés chez tous les enfants de la population étudiée

Tableau 26. Environnement des patients et conditions socio économiques

Environnement	N	%
Tabac	115	36,1
Mode de garde en collectivité	83	26,1
Animaux domestiques	52	16,3
Humidité et habitat précaire	41	13
Mauvaises CSE	71	22,3

Le tabagisme passif est rapporté chez plus d'un tiers de la population 115 patients soit (36,1%), essentiellement le père.

Un mode de garde en collectivité est retrouvé chez 83 patients soit (26%) de la population d'étude. 17,3% des enfants de moins de 36 mois et 40% des plus de 36 mois.

52 enfants soit 16% de la population avaient un contact avec des animaux domestiques type chat et chien.

Les conditions socio économiques ont été jugées défavorables chez 22% définie par le revenu faible des parents, un habitat précaire et humide est retrouvé dans 13% des cas.

I.4.5.2. Niveau d'instruction des parents

Tableau 27. Niveau d'instruction des parents

Niveau d'instruction	Père		Mère	
	N=318	%	N=318	%
Analphabète	2	0,6	3	1
Primaire	54	17	36	11,3
Moyen	76	24	77	24,2
Secondaire	98	31	85	26,7
Universitaire	88	27,6	117	36,8
Total	318	100	318	100

Plus de 50 % des parents ont un niveau d'instruction secondaire ou universitaire.

1.4.5.3. Couverture sociale

Tableau 28. Couverture sociale

Couverture sociale	N=318	%
Oui	242	76
Non	76	24
Total	318	100

76 % des patients bénéficient d'une assurance maladie.

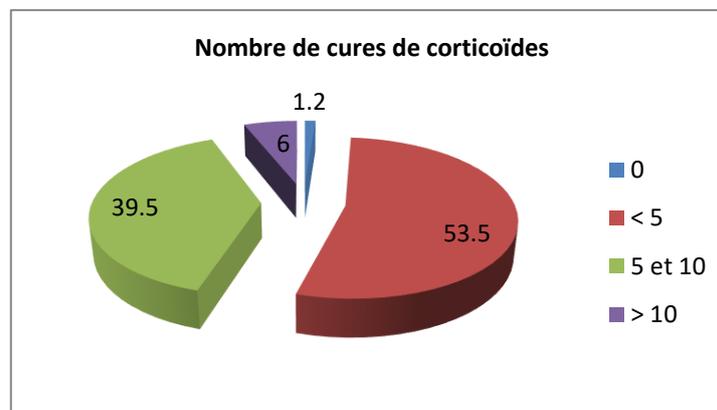
I.4.6. Traitements antérieurs

1.4.6.1. Corticoïdes par voie orale

Tableau 29. Nombre de cures de corticothérapie reçues par voie orale

Nombre de cures de corticoïdes	N=318	%
0	4	1,20
< 5	170	53,5
5-10	125	39,5
> 10	19	6
Total	318	100

figure10. Nombre de cures de corticoïdes par voie orale



Pratiquement tous les enfants 314 (98,7%) ont reçu lors des exacerbations des cures de corticoïdes par voie orale. Le nombre de cures a été inférieur à 5 cures pour 170 enfants soit dans 53,5%. On note que 19 patients soit 6% de la population ont reçu plus de 10 cures de corticoïdes par voie orale.

1.4.6.2. Traitement de fond

Tableau 30. Traitement de fond

Traitements antérieurs	N=318	%
CSI	142	44,6
Anti leucotriènes seuls ou associés	30	9,4
Anti histaminiques	153	48

} 54%

A l'inclusion 44,6% des enfants étaient sous traitement de fond type corticostéroïde inhalé, 20% des nourrissons de moins de 1 an étaient sous CSI.

Les anti leucotriènes seuls ou associés aux CSI étaient prescrits chez près de 10% des enfants et les anti histaminiques chez la moitié des enfants 48% (135 enfants).

Tableau 31. Dose des corticostéroïdes inhalés reçue

Dose des corticostéroïdes inhalés	N=142	%
faible ≤ 200	45	31,6
modérée ≤ 400	75	53
forte ≥ 600	22	15,4
Total	142	100

Dose faible : 200ug budésonide et équivalents.

Les doses des CSI étaient dans la moitié des cas (53%) modérées. 15% des patients avaient des fortes doses.

1.5. Données cliniques.

1.5.1. Croissance : calcul de l'indice de masse corporelle (IMC)

L'IMC est calculé et est reporté z score courbes OMS en fonction du sexe. L'obésité est définie lorsque l'IMC est supérieur au 97ème percentile, lorsqu'il est inférieur au 3ème percentile, l'enfant est en insuffisance pondérale.

Tableau 32. Croissance des enfants et indice de masse corporelle (IMC)

IMC	N=318	%
Normal	286	90
Obésité	12	3,8
Insuffisance pondérale	20	6,2
Total	318	100

À l'inclusion, 90% des enfants avaient un IMC normal par rapport à l'âge et au sexe. Nous avons objectivé une obésité chez 12 enfants soit 3,8% de notre population d'étude.

1.5.2. Examen clinique

L'examen clinique des patients à l'inclusion est normal dans la majorité des cas, nous avons noté une déformation thoracique chez 12 enfants, un souffle cardiaque systolique fonctionnel chez 8 patients.

1.6. Explorations réalisées:

1.6.1. Radiographie du thorax à l'inclusion:

Réalisée pour tous les malades à l'inclusion, elle est normale pour 137 patients (43%).

Une distension pulmonaire est retrouvée chez 117 patients soit 36,7% des enfants.

Un syndrome bronchique à type d'épaississement des parois bronchiques, des opacités linéaires en rail ou en anneau prédominant en péri-hilaire est objectivé chez 64 patients soit 20% de la population d'étude.

Tableau 33. Interprétation de la radio du thorax

Radio du thorax	N=318	%
Normal	137	43
Distension pulmonaire	117	36,7
Syndrome bronchique	64	20
Total	318	100

1.6.2. Exploration allergologique :

Tous les enfants ont bénéficié d'une enquête allergologique à l'inclusion.

1.6.2.1. Numération formule sanguine (NFS): réalisée pour tous les patients avec équilibre leucocytaire, nous avons analysé le taux des éosinophiles sanguins.

Tableau 34. Taux moyen d'éosinophiles sanguin

N=318	Moyenne	Médiane	Ecart type	Min	Max
318	418,1	350,0	225,2	100	1280

Le taux moyen est de 418,1 /mm³ ±12,6 .Médiane : 350/mm³ (min : 100, max : 1280)

Tableau 35. Nombre d'enfants présentant une hyper éosinophilie

Taux d'éosinophiles	N=318	%
< 400/ mm ³	181	57
≥ 400/ mm ³	137	43
Total	318	100

1.6.2.2. Tests cutanés allergologiques :

1.6.2.2.1. Tests cutanés allergologiques aux pneumallergènes :

Les TCA aux pneumallergènes ont été réalisés pour tous les malades à l'inclusion.

Tableau 36. Résultats des TCA aux pneumallergènes

Prick tests aux pneumallergènes	N=318	%
Négatifs	255	80
Positifs	63	20
Total	318	100

A l'inclusion, 20% des enfants sont sensibilisés aux pneumallergènes.

Nous avons analysé les résultats des TCA aux pneumallergènes dans les deux groupes d'enfants de moins de 36 mois et plus de 36 mois.

Tableau 37. Résultats des TCA aux pneumallergènes dans les deux groupes d'enfants

TCA pneumallergènes	< 36 mois	≥ 36 mois	Total
Positifs	16 (8,2%)	47 (38,5%)	63 (20%)
Négatifs	180 (91,8%)	75 (61,5%)	255 (80%)
Total	196 (100%)	122 (100)	318 (100%)

Les tests cutanés allergologiques sont positifs chez 20% des enfants.

Le nombre d'enfants sensibilisés est beaucoup plus élevé chez les plus de 36 mois, il est de 38,5% contre 8,2% chez les moins de 36 mois et cette différence est significative ($P < 0,0001$).

1.6.2.2.1.1. Répartition des TCA positifs en fonction du nombre d'allergènes

La répartition des TCA positifs aux pneumallergènes en fonction du nombre d'allergènes retrouve :

Tableau 38. Répartition des TCA positifs en fonction du nombre d'allergènes

TCA aux pneumallergènes Nb allergènes	TCA positifs N=63	%
1	13	20,5
2	32	50,8
≥3	18	28,7
Total	63	100

Parmi les enfants sensibilisés 50% ont une sensibilisation à 2 allergènes.

28,7% sont poly sensibilisés, ils sont tous âgés de plus de 36 mois.

1.6.2.2.1.2.Répartition des tests positifs selon les types d'allergènes

Tableau 39. Répartition des TCA positifs selon les types d'allergènes

Allergènes testés	N=63	% TCA positif
Acariens	51	81
Pollens de graminées	6	9,5
Olivier	6	9,5
Animaux (chats, chien)	5	8
Blattes	4	6,3
Alternaria	4	6,3
Pariétaire	3	4,7
Cyprès	2	3

Une sensibilisation aux acariens est la plus fréquemment retrouvée, elle est de 81% des tests cutanés positifs. La sensibilisation à l'Alternaria est objectivée chez 4 enfants.

1.6.2.2.2. Tests cutanés allergiques aux trophallergènes :

Les tests cutanés aux trophallergènes ont été réalisés chez tous les enfants de moins de 36 mois (N=196). Des allergènes natifs ont été utilisés : le lait, le blanc et le jaune d'œuf sont réalisés systématiquement, les autres trophallergènes ont été choisis selon l'orientation anamnestique.

10% de la population de moins de 36 mois présentent une sensibilisation aux trophallergènes dominée par une sensibilisation à l'œuf et au lait de vache.

Tableau 40. Résultats des TCA aux trophallergènes

TCA trophallergenes	N=196	%
Positifs	19	9,6
Négatifs	177	90,4
Total	196	100

1.6.2.2.2.1.Répartition des TCA aux trophallergènes selon les types d'allergènes

La répartition des TCA aux trophallergènes répartis selon le type d'allergène retrouve :

Tableau 41. Répartition des TCA aux trophallergènes selon les types d'allergènes

Prick tests aux trophallergènes	N=19
Lait	8
Œuf	8
Noix	2
Amandes	1
Total	19

Le nombre d'enfants asthmatiques âgés de moins de cinq ans sensibilisés aux pneumallergènes et/ou aux trophallergènes est de 82 soit 25,8% de la population d'étude.

Tableau 42. TCA positifs aux pneumallergènes et/ou aux trophallergènes

Sensibilisation aux pneumallergènes et ou aux trophallergènes	N=318	%
TCA négatifs	236	74,2
TCA positifs	82	25,8
Total	318	100

Tableau 43. Sensibilisation allergénique des enfants de moins de 36mois

TCA	TCA positifs trophallergènes	TCA négatifs trophallergènes	Total
TCA positifs pneumallergènes	4	12	16
TCA négatifs pneumallergènes	15	165	180
Total	19	177	196

1.6.2.3. Dosage des IgE spécifiques :

1.6.2.3.1. Dosage des IgE spécifiques aux pneumallergènes

Le dosage des IgE spécifiques aux pneumallergènes et ou aux trophallergènes a pu être réalisé pour 297 patients 93,4%

Tableau 44. Répartition des résultats des taux d'IgE spécifiques

Taux IgE spécifiques Ku/L	N=297	%
< 0,35	211	71
0,35-0,70	13	4,5
≥ 0,70	73	24,5
Total	297	100

Tableau 45. Résultat du dosage des IgE spécifiques aux pneumallergènes

IgE spécifiques aux pneumallergènes	N	%
Non faits	21	6,6
positifs ≥ 0,70ku/l	73	23
négatifs	224	70,4
Total	318	100

Les IgE spécifiques aux pneumallergènes ont été réalisés chez la majorité des patients (93,4%).

Pour l'analyse en cluster et la comparaison des résultats, nous avons considéré un taux d'IgE spécifiques positif $\geq 0,70$, les IgE spécifiques sont positif chez 73 soit 23% des patients.

Tableau 46. Comparaison des résultats des TCA aux pneumallergènes et des IgE spécifiques aux pneumallergènes :

	IgE pneumallergènes négatifs	IgE pneumallergènes positifs	Total	P
TCA négatifs pneumallergènes	218	16	234	
TCA positifs pneumallergènes	6	57	63	p<0,0001
Total	224	73	297	

Les résultats des prick tests aux pneumallergènes sont fortement corrélés aux taux d'IgE spécifiques ($p<0,0001$).

Sur les 234 enfants avec TCA négatifs, 218 enfants soit 93,2 % ont un taux d'IgE spécifiques négatifs.

Sur les 63 enfants avec des TCA positifs, 57 soit 90,4% ont des taux d'IgE spécifiques positifs.

1.6.2.3.2. Dosage des IgE spécifiques aux trophallergènes

196 enfants ≤ 36 mois ont bénéficié d'un dosage des IgE spécifiques aux trophallergènes, ils sont positifs chez 17 patients soit 7,7%

Tableau 47. Résultats du dosage des IgE spécifiques aux trophallergènes

IgE trophallergènes	N=196	%
positifs	17	7,7
négatifs	179	92,3
Total	196	100

Tableau 48. Comparaison des résultats des TCA et des IgE spécifiques aux trophallergènes

	IgE trophallergènes négatifs	IgE trophallergènes positifs	Total	P
TCA négatifs trophallergènes	175	2	177	
TCA positifs trophallergènes	4	15	19	p<0,0001
Total	179	17	196	

Il existe un lien significatif entre les prik tests positifs aux trophallergènes et les IgE spécifiques positifs aux trophallergènes réalisés pour 196 enfants de moins de 36 mois.

Parmi les 19 enfants présentant une sensibilisation aux trophallergènes 15 ont des taux IgE spécifiques positifs soit dans 79% des cas.

Parmi les 177 enfants présentant des prick tests négatifs, 175 ont des taux d'IgE spécifiques négatifs soit dans 98,8% des cas.

1.7. Calcul de l'index prédictif de l'asthme(IPA) modifié :

IPA positif : un IPA modifié a été calculé chez les enfants de plus de 36 mois, il est positif devant un critère majeur ou deux critères mineurs

- Critères majeurs :
 - Antécédents familiaux d'asthme.
 - Dermatite atopique diagnostiquée par un médecin.
 - Sensibilisation IgE médiée à au moins un pneumallergène.
- Critères mineurs :
 - Sensibilisation aux trophallergènes.
 - Sifflements en dehors des infections des voies aériennes supérieures.
 - Hyper éosinophilie sanguine supérieure ou égale à 400/mm³.

Tableau 49. Calcul de l'IPA modifié des enfants de plus de 36 mois

IPA modifié	N=122	%
Positif	67	55
négatif	55	45
Total	122	100

Le calcul de l'index prédictif de l'asthme des enfants de plus de 36 mois retrouve un IPA positif chez 55% des enfants.

1.8. Prise en charge thérapeutique :

Après le recrutement des patients et leur exploration, un traitement a été instauré et/ou adapté selon le niveau de contrôle de la maladie et les facteurs de risques (GINA 2014).

Tableau 50. Traitement de la maladie asthmatique instauré après recrutement

Traitement	A l'inclusion		Traitement proposé	
	N	%	N	%
BDCA à la demande sans CSI	176	55,4	4012,6	
Traitement de fond (CSI)	142	44,6	27887,4	
Total	318	100	318100	

Les β_2 mimétiques seuls de courte durée d'action à la demande sont prescrits pour 12,6% des patients à 2 ans de suivi.

87,5% des enfants ont nécessité un traitement de fond par des CSI contre 44,6% à l'inclusion.

2. Analyse des clusters et détermination des phénotypes de l'asthme

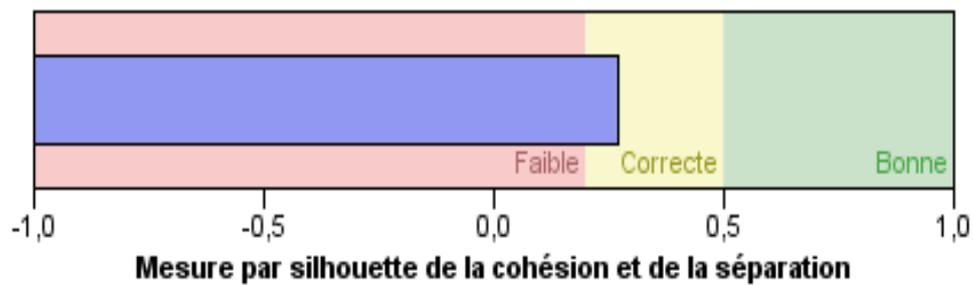
A partir des 17 variables sélectionnées, l'analyse non supervisée des clusters faite pour 318 enfants identifie 3 clusters ou groupes d'enfants avec des phénotypes d'asthme différents.

Figure 11. Récapitulatif de l'analyse en cluster des enfants asthmatiques

Récapitulatif du modèle

Algorithme	TwoStep
Entrées	17
Clusters	3

Qualité des clusters



Nous avons une bonne convergence des clusters dont la qualité est jugée correcte.
Le critère de mesure de la qualité utilisée est le Cubic Clustering Criterion (CCC) utilisé par le logiciel SAS.

2.1. Distribution des clusters :

Figure 12. Nombre et distribution des clusters

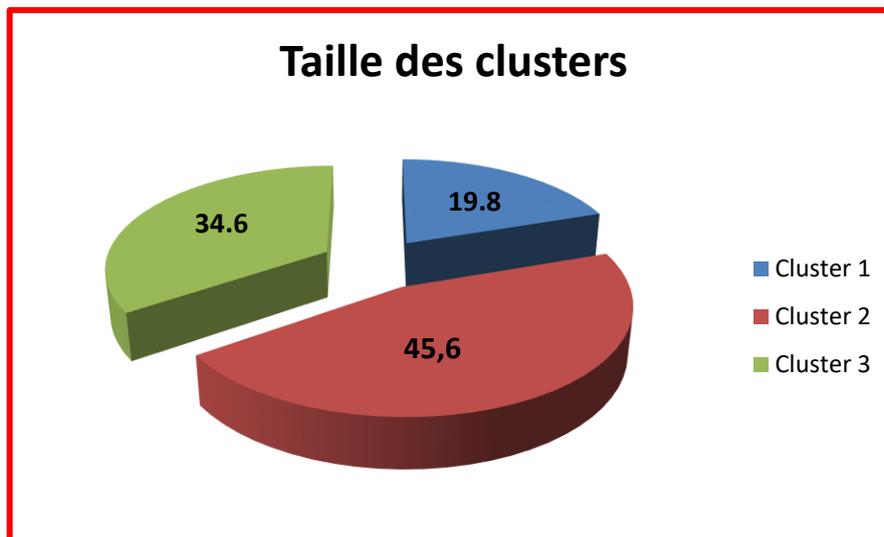


Tableau 51. Nombre et distribution des clusters

Clusters	N=318	%
Cluster 1	63	19,8
Cluster 2	145	45,6
Cluster 3	110	34,6
Total	318	100

L'analyse non supervisée en cluster retrouve 3 phénotypes de l'asthme du jeune enfant :

Le cluster 1 : Plus petit cluster, représente 20% de la population d'étude.

Le cluster 2 : plus grand cluster, représente 45,6% de la population d'étude.

Le rapport des tailles : le plus grand cluster (cluster2)/ le plus petit cluster (cluster1) : 2,30

Les données détaillées des différentes variables en nombres et pourcentage sont représentées en annexe 5.

Tableau52. Caractéristiques cliniques et biologiques selon l'analyse en cluster de toute la population (N=318) à l'inclusion

	N total N=318	Cluster1 N=63	Cluster 2 N=145	Cluster 3 N=110	p
Atopie familiale(%)					
Asthme –DA-Rhinite	60,7	77,8	51,7	62,7	<0,002
Age (Moy± écart- type)	29,3 ± 16,9	44,3± 10,3	21,1± 14,6	31,6±16,3	<0,001
Atopie personnelle(%)					
DA-allergie alimentaire-rhinite	33,3	60,3	29	23,6	<0,001
Terme de naissance(%)					
Terme	93	98,4	92,4	91	0,158
prématurée	7	1,6	7,6	9	
Détresse respiratoire néonatale(%)	8,5	0	9	12,7	0,09
Nombre d'épisodes					
Moy± écart- type	4,0± 3,2	2,3± 1,1	4,9± 4,1	3,9±2,1	<0,001
Traitement de fond avec des doses					
légères et modérées CSI(%)	37,8	41,3	0	85,5	<0,001
Traitement de fond avec des fortes					
doses de CSI≥600ug(%)	7	9,5	0	14,5	<0,001
Durée CSI(%)					<0,001
1-6 mois	16	17,5	00	36,4	
>6 mois	28,6	33,3	00	63,6	
≥1hospitalisation lors des	30,5	25,4	32,4	30,9	0,597
exacerbations(%)					
Nombre de cures de corticoïdes					
(voie orale)(%)					
<5	54,7	52,4	71,7	33,6	<0,001
5-9	39,3	35	25,5	60	
≥10	6	12,7	2,8	6,4	
Facteurs déclenchants(%)					
Virus	81	43	89	92,7	<0,001
Déclencheurs multiples	19	57	11	7,3	
Période inter-critique(%)					
Toux- sifflements	40,3	62	29	42,7	<0,001
Retentissement sur l'activité					
physiques(%)	43,7	71,4	33	41,8	<0,001
Toux- sifflements					
Taux éosinophiles ≥ 400/mm³(%)	43,1	68,3	41,5	30,9	<0,001
Prick tests pneumallergènes					
positifs(%)	20	95,2	0	2,7	<0,001
IgE spécifiques ≥0,70Ku/L(%)	23	92	4,8	7,3	<0,001

2.2..Analyse des caractéristiques des clusters

L'âge moyen de la population est de 29,3±16,9 mois. L'analyse de l'âge moyen des enfants des trois clusters retrouve l'âge moyen le plus bas de 21,1±14,6 mois dans le cluster 2 avec un nombre d'épisodes moyens le plus élevé de 4,9.

L'analyse retrouve une différence hautement significative pour toutes les variables qualitatives sauf pour les hospitalisations et le terme de naissance ou $p > 0,05$

Le cluster 1 : 20% de la population d'étude comprend 63 enfants.

- Age moyen de 44,3 mois ±10,3).
- Antécédents familiaux d'atopie dans 77,8%.
- Antécédents personnels d'atopie dans 60,3%.
- Facteurs déclenchants : plusieurs facteurs (froid, tabac, jeux) en plus des infections des VAS dans 57%,
- Persistance des symptômes en inter critique dans 62 %.
- Retentissent sur l'activité physique des enfants dans 71,4%.
- Marqueurs biologiques de l'atopie ; l'hyper éosinophilie est retrouvée chez 68,3%, les prick tests sont positifs aux pneumallergènes dans 95,2% et des IgE spécifiques positives aux pneumallergènes dans 92,1%.

Le cluster 2 : le groupe qui comprend le plus grand nombre d'enfants, 145 enfants (45,6%)

- Age moyen est de 21 mois ±14,6.
- Antécédents familiaux d'atopie (51,7%)
- Antécédents personnels d'atopie (29%).
- Facteurs déclenchants : infections virales des VAS 89%.
- Les enfants sont asymptomatiques en inter critique dans 71%.
- Absence de symptômes lors des activités physiques dans (67%).
- Cures de corticoïdes par voie orale : moins de 5 cures chez 71% des enfants du cluster, aucun enfant du cluster n'était sous traitement de fond.
- Marqueurs biologiques de l'atopie 100% des enfants ont des prick tests négatifs aux pneumallergènes et 86,9% ont un taux IgE spécifiques négatif aux pneumallergènes.

Cluster 3 : comprend 110 enfants (34,6%)

- Un âge moyen de 31,6 mois ±16,3,
- Antécédents familiaux d'atopie : 63% des enfants du groupe.
- Antécédents personnels d'atopie : 23,6%
- Détresse respiratoire néonatale 12,7% contre 9% du cluster 2.
- Facteurs déclenchants : virus dans 92,7%.
- Cures de corticoïdes par voie orale : 60% des enfants du cluster ont nécessité plusieurs (entre 5 et 9) contre 35% et 25% des clusters 1 et 2
- Traitement de fond : 100% des enfants dont 14,5% des enfants ont nécessité des doses fortes de CSI contre 9,5% du cluster 1.
- Symptômes en inter critique dans 42,7%.

- Symptômes lors des activités physiques dans 41,8%.
- Marqueurs biologiques d'atopie : 69,1% des enfants ont un taux d'éosinophiles inférieur à 400/mm³ et 97,3% ont des prick tests négatif aux pneumallergènes et un taux IgE spécifiques positif dans 7,3%.

2.3. Répartition du sexe dans les différents clusters

Dans tous les clusters on retrouve toujours la prédominance masculine.

Tableau 53. Répartition du sexe dans les différents clusters

sexe	Cluster 1 (%)	Cluster 2 (%)	Cluster 3 (%)	p
Féminin	42,8	42,7	41,8	0,98
Masculin	57,2	57,3	58,2	

2.4. Analyse de la sévérité et comparaison des clusters :

La sévérité a été déterminée à partir des variables suivantes :

- Nombre moyen d'épisodes rapporté à l'âge de l'enfant
- La période inter critique symptomatique ou non, un score a été établi : Normale : 0 .Toux :5. Sifflements : 10
- Le retentissement de la maladie sur l'activité physique de l'enfant Normale : 0.Toux : 5. Sifflements : 10
- Notion d'au moins une hospitalisation lors des exacerbations.
- Nombre de cures de corticothérapie orale reçue par l'enfant (< 5, 5-9 et ≥10)
- Traitement de fond et dose des corticostéroïdes inhalés reçue (dose forte évaluée ≥600 ug /jours)
- Caractéristiques atopiques : atopie familiale et /ou personnelle avec des prick tests cutanés positifs et /ou IgE spécifiques positives.

Une pondération a été faite pour standardiser les variables :

$\text{sévérité} = \text{Hospitalisation} \times 2,5 + \text{période-inter critique} \times 1,6 + \text{nombre d'épisodes} \times 0,47 + \text{nombre de cures de corticothérapie par voie orale} \times 4,33 + \text{retentissement sur l'activité physique} \times 1,2 + \text{traitement de fond par CSI à fortes doses de CSI} \times 10 + \text{atopie personnelle} \times 3,33 + \text{atopie familiale} \times 5 + \text{prick tests positifs aux pneumallergènes} \times 2$.
 Selon cette formulation la sévérité varie de 7,44 à 90,90.

La valeur maximale est atteinte lorsque tous les paramètres analysés ont un score maximum.

La sévérité moyenne est de 29,5±0,8

Tableau 54. Sévérité moyenne de la maladie asthmatique des enfants

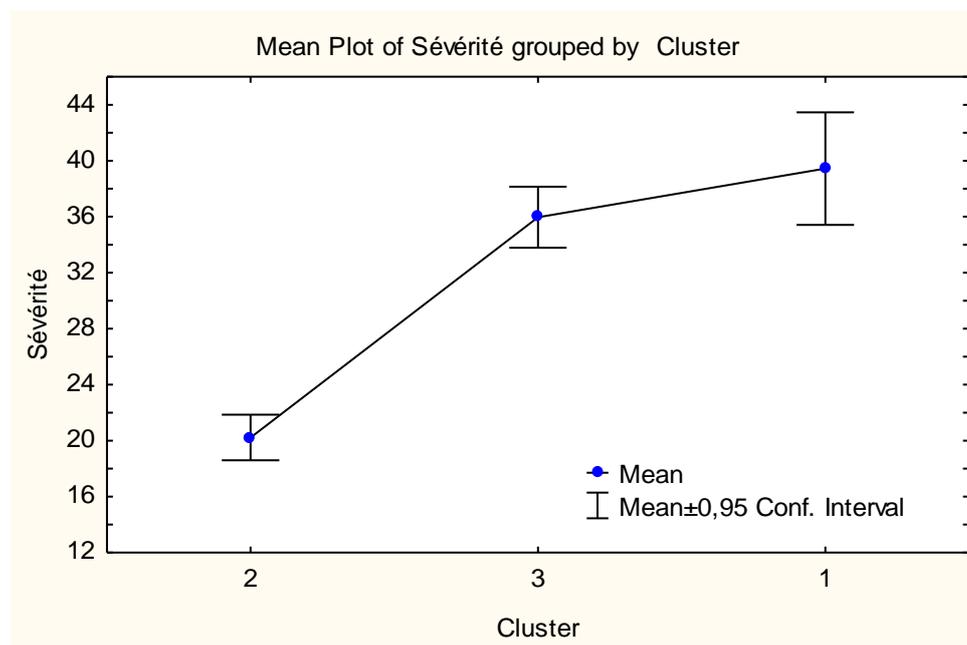
	N validé	moyenne	minimum	maximum	Ecart type
Sévérité	318	29,5	7,4	90,1	0,8

Tableau 55. Résultat de l'analyse de la sévérité moyenne des 3 clusters

clusters	Nombres	Score moyen de sévérité	Ecart-type Std.dev	Extrêmes
1	63	39,4	16,0	23,4 - 55,4
2	145	20,2	9,9	10,3 – 30,1
3	110	36,0	11,6	24,4 – 47,6
N total	318	29,5	14,6	14,9 – 44,1

La comparaison en terme de sévérité entre les 3 clusters montre que le cluster 1 (atopique) est le plus sévère avec une moyenne de 39,44 suivi du cluster 3 avec une moyenne de 35,96. Le cluster 2 a le score de loin le plus bas avec une moyenne de 20,23

Figure.13.Comparaison des 3 clusters en termes de sévérité



La comparaison de la sévérité pour les 3 clusters par ANOVA non paramétrique de Kruskal-Wallis est très significative ($p < 0.001$). Le cluster 2 est significativement moins sévère que les 2 autres qui présentent des sévérités élevées et comparables.

2.5. Caractéristiques environnementales des enfants selon l'analyse en cluster :

Nous avons recherché les caractéristiques environnementales des 3 clusters

Tableau 56. Caractéristiques environnementales des clusters

	Total %	Cluster 1 %	Cluster 2 %	Cluster 3 %	p
Allaitement maternel	73	76,2	75,8	67,2	0,25
Exposition aux animaux	16,3	15,8	13,1	21	0,25
Exposition au tabac	36,1	41,2	31	40	0,22
Mode de garde en collectivité	26,1	50,8	15,2	26,4	<0,001
CSE défavorables	22,5	13	25	25,5	0,25
Moyenne de nb de personnes vivant sous même toit>5	5,8	5,7	6,0	5,6	0,45
Humidité	45	50,8	56,6	55,5	0,74

L'analyse environnementale de la population étudiée pour les différents clusters ne fait ressortir aucune différence significative pour toutes les variables: (Allaitement maternel, l'exposition aux animaux (chats, chiens), exposition au tabac et les conditions socio économiques, nombre moyen de personnes vivant sous le même toit>5 et l'exposition à la moisissure), seule la fréquentation des crèches 50,8% dans le cluster 1 versus 15,2% et 26,4% du cluster 2 et 3 est significative.

3. Evolution des patients à 1 an et 2 ans de suivi:

Après deux ans de suivi, 9 patients sont perdus de vue, le nombre de patients suivis est de 309 patients. L'âge moyen des enfants à 2 ans est de $51,8 \pm 17,2$ mois (min : 27 - max : 84 mois).

Tableau 57. Nombre de patients suivis à 2 ans

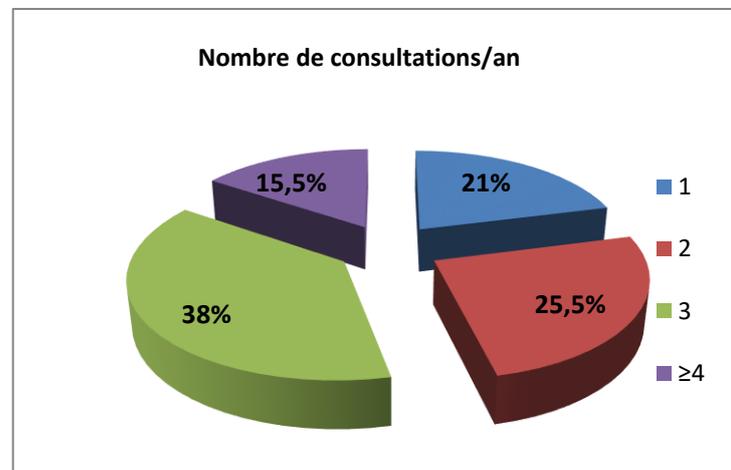
Patients	N=309	%
Perdus de vue	9	2,8
Patients suivis	309	97,2
Total	318	100

3.1. Nombre de consultations effectuées par an

Tableau 58. Nombre de consultations effectuées par an

Nombre de consultations	N=309	%
1	64	21
2	79	25,5
3	118	38
≥ 4	48	15,5
Total	309	100

Figure 14. Nombre de consultations effectuées par an



Tous les patients sont suivis en consultation, le nombre des consultations dépendaient de la sévérité et du niveau de contrôle de la maladie. 15, 5% des patients ont nécessité ≥ 4 consultations/an

3.2. Nombre d'exacerbations par an

Tableau 59. Nombre d'exacerbations à 1 an et 2 ans de suivi

Exacerbations	1an	2ans	P
0	141 (45,7%)	203(65,5%)	(p<0,01)
1	101 (32,7%)	75 (24,3%)	
2	51 (16,5%)	18 (6%)	
≥3	16 (5,1%)	13 (4,2 %)	
Total	309 (100%)	309 (100%)	

Le calcul de la moyenne des exacerbations à 1 an et 2 ans retrouve :

Tableau 60. Nombre moyen d'exacerbations à 1an et 2 ans de suivi

	1 an	2 ans
Nombre moyen d'exacerbations	0,84 ± 1,05	0,51 ± 0,92

L'analyse des moyennes de la fréquence des exacerbations des enfants à 1 an et 2 ans de suivi retrouve une diminution nettement significative des exacerbations après la mise en route du traitement de fond et des séances d'éducation thérapeutique.

3.3. Nombre d'hospitalisation :

Durant le suivi des patients 7% des enfants ont présenté des exacerbations ayant nécessité une ou plusieurs hospitalisations.

Tableau 61. Nombre d'hospitalisation après deux ans de suivi

Hospitalisations	N
1	16
2	4
3	2
Total	22

3.4. Prise en charge de la maladie asthmatique

3.4.1. Traitement de fond à 2 ans de suivi

Tableau 62. Nombre d'enfants sous traitement de fond à 1 an et 2 ans de suivi (N=309)

Traitement de fond	Inclusion	1 an	2 ans	P
Oui	278 (87,4%)	275 (89%)	232 (75%)	
Non	40 (12,6%)	34 (11%)	77 (25%)	(p < 0,01)
Total	318 (100)	309 (100%)	309 (100%)	

Après 2 ans de suivi, nous constatons une diminution très significative de la fréquence des enfants sous traitement de fond ($p < 0,01$), il s'agit d'enfants présentant des sifflements transitoires.

Dose des CSI:

Tableau 63. Traitement de fond :doses des CSI

Dose CSI	1an N=275	2ans N=232
Légère ≤ 200	57(20,8%)	20(8,5%)
Modérée ≥ 400	175(63,5%)	189(81,5%)
Forte ≥ 600	43(15,7%)	23(10%)
Total	275(100%)	232(100%)

Dose légère $\leq 200\mu\text{g}$ de budesonide ou équivalent (GINA 2014)

Après deux ans de suivi parmi les 75% des enfants sous traitement de fond type corticostéroïdes inhalés, 81,5 % des enfants sont à des doses modérées, 10% des patients nécessitent des fortes doses de CSI $\geq 600\mu\text{g}$ de budesonide ou équivalent.

3.4.2. Education thérapeutique

3.4.2.1. Observance au traitement de fond

Tableau 64. Observance au traitement de fond à 1 an et 2 ans de suivi

Observance au traitement	1 an	2 ans	P
Oui	132(42,7%)	173(56%)	
Non	177(57,3%)	136 (44%)	(p < 0,01).
Total	309(100%)	309 (100%)	

Après un an de suivi 57,3% avaient une inobservance thérapeutique. Cette fréquence a significativement diminué à 2 ans de suivi à 44% (p < 0,01).

3.4.2.2. Causes d'inobservance au traitement de fond :

Tableau 65. Causes d'inobservance au traitement de fond

Causes	N=136
Inefficacité du traitement	25 (18,3%)
Coût des médicaments	27 (20%)
Inutile	32 (23,5%)
Peur des effets secondaires	50 (36,8%)
Guérison	109 (80%)

Le motif principal d'inobservance au traitement de fond était l'amélioration des symptômes perçus comme guérison par les parents suivi par la peur d'effets secondaires des CSI.

3.4.2.3. Technique d'inhalation :

Tableau 66. Technique d'inhalation

Technique d'inhalation	N	%
Bonne	234	75,7
Mauvaise	75	24,3
Total	309	100

75% des patients avaient une bonne technique d'inhalation, ils utilisent tous une chambre d'inhalation avec masque pour les enfants de moins de 4ans.

3.5. Contrôle de la maladie asthmatique

Nous avons évalué le contrôle de la maladie durant les consultations selon le GINA 2014 en prenant en considération les symptômes diurnes et nocturnes, limitation des activités par la maladie et le recours aux bronchodilatateurs.

Tableau 67. Contrôle de la maladie asthmatique à 1 an et 2 ans de suivi

Contrôle de la maladie	1 an	2 ans	P
Contrôlée	190 (61,5%)	224 (72,5%)	(p < 0,01).
Partiellement contrôlée	91 (29,5%)	60 (19,5%)	(p < 0,01).
Non contrôlée	28 (9%)	25(8%)	p>0.05
Total	309 (100%)	309(100%)	

Après 1 et 2 ans de suivi, nous observons que la proportion des patients contrôlés a augmenté, passe de 61,5% à 72,5%, la différence est statistiquement significative.

Cette amélioration a été observée en faveur des patients partiellement contrôlés, malheureusement, la fréquence des patients non contrôlés, qui correspondrait aux phénotypes sévères de la maladie, n'a pas été statistiquement modifiée après 2 ans de suivi malgré de fortes doses de CSI.

3.6. Acquisition d'une sensibilisation après 2 ans de suivi

Tous les enfants qui avaient des TCA négatifs aux pneumallergènes (n= 255) ont bénéficié des TCA à 1 an et 2 ans à la recherche d'une sensibilisation.

Tableau 68. Résultats des TCA à l'inclusion et à 2 ans de suivi

TCA pneumallergènes	Inclusion (N=318)		2 ans de suivi (N=309)	
	N	%	N	%
positifs	63	20	83	27
négatifs	255	80	226	73
Total	318	100	309	100

Après deux ans de suivi 83 patients soit (27%) des enfants de moins de cinq sont sensibilisés aux pneumallergènes contre 63 (20%) à l'inclusion, on note une augmentation de 7% d'enfants sensibilisés.

3.7. Evolution des symptômes à 2 ans de suivi :

Nous avons défini une disparition des symptômes par l'absence totale des symptômes après un arrêt d'au moins 6 mois du traitement de fond.

Tableau 69. Evolution des symptômes après 2 ans de suivi

Evolution	N=309	%
Disparition des symptômes	93	30
Persistance des symptômes	216	70
Total	309	100

Chez les enfants dont les symptômes ont disparu (93 enfants soit 30% de la population), on ne retrouve pas de sensibilisation aux pneumallergènes et aux trophallergènes.

4. Exploration fonctionnelle respiratoire :

Après deux ans de suivi une EFR a été réalisée pour tous les enfants âgés plus de 36 mois par mesures des résistances à l'interruption à l'expiration.

Tableau 70. Nombre d'enfants ayant bénéficié d'une EFR

Exploration fonctionnelle respiratoire (Rint exp)	N=309	%
Oui	225	73
Non	84	27
Total	309	100

Une moyenne des résistances expiratoires à l'interruption est calculée avant et après bronchodilatateurs.

Tableau 71. Moyennes des mesures des Rint avant BD

	Moyenne	Ecart- type	Médiane	Valeur min	Valeur max
Rint exp VA avant BD	9,74	3,55	9,14	3,52	21,57
Rint exp % / valeurs prédites	147,5	49,4	141	45	327
Nb de mesures	12,5	1,5	12	10	15
Coefficient de variation(CV)	6,97	1,66	6,53	3,35	14,57

Le nombre moyen de mesures est 12,5 et un coefficient de variation de 6,97.

La mesure des Rint expiratoires à l'état basal en pourcentage par rapport aux valeurs prédites est en moyenne 147,5%.

Tableau 72. Moyennes des mesures des Rint post BD

	Moyenne	Ecart- type	Médiane	Valeur min	Valeur max
Rint exp VA post BD	7.65	2,88	7,32	3	18,9
Rint exp % /valeurs prédites	114,7	37,2	110	42	293
Nb de mesures	11	1,3	11	10	14
% de variation	22,3	13,6	21	1,0	72

Le nombre moyen des mesures après bronchodilatateur est de 11.

La mesure des Rint expiratoires post BD en pourcentage par rapport aux valeurs prédites est en moyenne 114,7% et un pourcentage de variation moyen à 22,3%

4.1. Résultats de l'exploration fonctionnelle respiratoire par mesure des résistances expiratoires à l'interruption(Rint)

Tableau 73. Résultats de l'exploration fonctionnelle respiratoire (Rint)

Exploration fonctionnelle respiratoire (Rint)	N=225	%
Absence d'obstruction bronchique	135	60
Obstruction bronchique non réversible après BD(OBNR)	46	20,5
Obstruction bronchique réversible après BD(OBR)	44	19,5
Total	225	100

L'exploration fonctionnelle respiratoire par mesure des résistances à l'interruption réalisée à 2 ans de suivi pour 255 (73%) enfants âgés de plus de 3 ans retrouve des résistances normales à l'état basal chez 135 enfants soit 60% de la population. 40% des enfants présentent des résistances élevées à l'état basal, parmi les quels 19,5% sont réversibles après BD.

4.2. Caractéristique de la fonction respiratoire des enfants dans les différents clusters :

Tableau 74. Caractéristique de la fonction respiratoire par mesure des résistances des enfants selon l'analyse en cluster

Mesure des résistances	Cluster 1 N=63	Cluster 2 N=75	Cluster 3 N=87	p
Absence d'obstruction bronchique(%)	66,7	68,0	48,3	
OBNR(%)	11,1	17,3	30	P=0,022
OBR(%)	22,2	14,7	21,8	

La répartition des mesures des résistances (R_{int}) dans les 3 clusters objective une différence significative entre les 3 phénotypes ($p= 0.02$). 68% des patients présentant une absence d'obstruction bronchique se regroupent dans le cluster 2 non atopique léger. Le cluster 3 non atopique sévère comprend le plus d'enfants présentant une obstruction bronchique non réversible après BD (30% contre 17,3 et 11,1% du cluster 2 et 1). Les enfants présentant une OBR après BD se regroupent dans le cluster 1 atopique et le cluster 3.

DISCUSSION

VI. DISCUSSION

1. Matériels et méthode :

1.1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude transversale descriptive, de type longitudinale réalisée au CHU Blida. Dans notre étude, nous avons utilisé l'analyse en cluster pour déterminer les phénotypes d'asthme des nourrissons et des jeunes enfants de moins de cinq ans suivis en consultation.

La durée de recrutement a été de 18 mois, tous les enfants de l'étude ont été recrutés par le candidat.

Il n'y a pas de biais de recrutement car le nombre de patients adressés des urgences ou hospitalisés au niveau du CHU ne représente qu'un tiers (36,4%) de la population d'étude, les deux tiers des patients (63,6) ont été adressés des structures de proximité pour évaluation et prise en charge.

La limite de notre étude, c'est une étude mono centrique limitée à une population d'enfants de la wilaya de Blida dont les résultats sont difficilement extrapolables à d'autres régions d'Algérie pour lesquelles d'autres études doivent être réalisées.

1.2. Taille de l'échantillon :

La taille de l'échantillon calculé à partir de la prévalence dans le monde des sifflements des nourrissons ou des jeunes enfants (20 à 30 %) et de la prévalence de l'asthme persistant (10 à 15%) (28,30), est estimée à 330 enfants.

Nous avons respecté la taille de l'échantillon ; 330 enfants ont été inclus.

Il y a une légère prédominance des enfants de moins de 36 mois (61,6%). L'âge moyen des enfants de $29,3 \pm 0,9$ mois est égal à la médiane (29 mois), ce qui traduit l'homogénéité de notre population d'étude.

1.3. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les enfants âgés de moins de 59 mois ont été recrutés devant des symptômes respiratoires faisant évoquer le diagnostic d'asthme tel que défini par Tabachnik et Levison (1981) (2).

Tous les enfants inclus dans l'étude ont présenté plus de trois épisodes de sifflements constatés par un médecin. Nous n'avons pas inclus les jeunes enfants présentant une toux chronique ou une notion de sifflements rapportés par les parents.

1.4. Démarche diagnostique:

Evaluation de l'algorithme diagnostique proposé par le groupe de Pneumo-allergologie de la Société Algérienne de Pédiatrie (SAP) (78) au niveau de notre population :

L'asthme du nourrisson et du jeune enfant reste une entité mal définie dont le diagnostic est essentiellement clinique.

Il n'existe pas de définition consensuelle pour l'asthme du nourrisson et du jeune enfant, la définition retenue à ce jour est celle de Tabachnik et Levison(1981) (2), qui définit l'asthme comme tout épisode dyspnéique avec râles sibilants, qui s'est produit au moins 3 fois depuis la naissance et cela quelque soit l'âge de début, la cause déclenchante et l'existence ou non d'une atopie.

Les sifflements récurrents du jeune enfant représentent des symptômes pouvant révéler plusieurs pathologies ; ils suggèrent un rétrécissement ou une obstruction des voies respiratoires. Si les causes les plus fréquentes des sifflements chez le jeune enfant sont la bronchiolite et l'asthme, d'autres pathologies plus rares peuvent se manifester par des sifflements récurrents par compression des voies aériennes ou des anomalies endoluminales (causes malformatives, broncho-malacie, cardiopathies congénitales, corps étranger, déficits immunitaires primitifs, reflux gastro œsophagien, fistules bronchiques).

L'évaluation fonctionnelle respiratoire en routine chez le nourrisson et le jeune enfant n'étant pas disponible, le diagnostic d'asthme repose sur l'histoire familiale d'atopie, l'interrogatoire, un examen clinique et la réalisation d'une radiographie du thorax.

La Société Algérienne de Pédiatrie(78) en accord avec les sociétés savantes internationales (GINA(1),British Thoracic Society(197), National Heart Lung and Blood Institute (73), Canadian pediatric asthma consensus guidelines (198) s'accordent à rechercher systématiquement des diagnostics différentiels devant des manifestations cliniques inhabituelles, une anomalie à la radiographie du thorax ou une non réponse à un traitement anti asthmatique.

L'application de ces recommandations et de l'algorithme de la SAP à notre population d'étude nous a permis de retenir le diagnostic d'asthme sur la base d'une anamnèse, d'un examen clinique et la réalisation d'une radiographie du thorax dans 63% des cas.

Pour 122 enfants (37%) de la population, il a été nécessaire de pratiquer d'autres explorations effectuées de manière hiérarchisée selon l'orientation clinique et la gravité du tableau pour étayer le diagnostic d'asthme; parmi eux, seuls 12 patients soit 3,6% avaient une pathologie autre que l'asthme.

Concernant les nourrissons de moins de 24 mois présentant des sifflements récurrents sévères, peu de données existent concernant les explorations invasives (endoscopie bronchique, lavage broncho alvéolaire, pH-métrie).

En 2016, le groupe de travail américain de pneumo pédiatres a établi des recommandations approuvées par l'American Thoracic Society qui recommande de réaliser ces explorations

afin d'étayer le diagnostic étiologique des nourrissons présentant des sifflements récurrents sévères et ne pas méconnaître d'autres pathologies pouvant s'exprimer par des sifflements (207).

Finalement, dans notre population d'enfants siffleurs, le diagnostic d'asthme est retenu dans 96,4% des cas. Il est important d'identifier ces enfants à risque d'asthme précoce, de sélectionner les meilleures stratégies thérapeutiques, de réduire la progression de la maladie et d'identifier les enfants à haut risque qui pourraient bénéficier d'interventions de prévention secondaire (208).

Ainsi la définition de l'asthme du nourrisson et du jeune enfant de Tabachnik et Levison(1981) (2) reste très utile en pratique clinique et l'algorithme proposé par la Société Algérienne de Pédiatrie qui définit la place des explorations en pratique est pertinent.

1.5. Exploration allergologique :

A l'inclusion, tous les patients ont bénéficié d'une exploration allergologique.

1.5.1. Éosinophilie et asthme :

Tous les enfants ont bénéficié à l'inclusion d'une formule numération sanguine.

L'hyper éosinophilie sanguine est définie par un chiffre absolu supérieur à 400 éléments/mm³, elle peut être masquée par une infection ou par la prise de corticoïdes et peut relever d'autres causes qu'une allergie : infection parasitaire.

Dans notre étude l'hyper éosinophilie $\geq 400/\text{mm}^3$ a été retrouvée chez 43% des enfants, elle a été fortement corrélée à l'atopie.

L'analyse non supervisée retrouve une différence hautement significative pour le taux d'éosinophiles selon les clusters.

Dans le cluster 1 atopique l'hyper éosinophilie est objectivée chez 69% des enfants versus 41,5% et 31% du cluster 2 et 3 non atopique.

Le même résultat est retrouvé dans l'étude de la cohorte TAP (96) (Trousseau Asthme Program), une étude transversale de 551 enfants de moins de 36 mois avec des sifflements récurrents montre que le taux d'éosinophiles sanguins diffère de façon significative selon les 3 clusters identifiés : 43% du cluster 3 atopique avaient une hyper éosinophilie versus 12% et 15% des clusters 1 et 2 non atopiques.

Il est connu depuis longtemps qu'une hyper éosinophilie est un paramètre biologique marqueur d'atopie, facteur de risque de développement d'un asthme et persistance des sifflements du jeune enfant (209).

Just J, Nicoloyanis N et al (210) ont réalisé une étude à l'hôpital Trousseau en France dont l'objectif était de déterminer les valeurs seuils des marqueurs biologiques des nourrissons présentant un asthme atopique et leur association à la persistance des sifflements.

Une cohorte de nourrissons de moins de 30 mois présentant des sifflements récurrents ont bénéficié d'une exploration allergologique et ont été réévalués à l'âge de 6 ans.

Les données étaient disponibles pour 219 enfants. Chez 27% d'entre eux, les sifflements persistaient à l'âge de 6 ans. Les seuils biologiques associés au risque de persistance des sifflements étaient:

1- Un taux d'éosinophilie sanguine ≥ 470 / mm³ (définissant l'éosinophilie)

2- Un taux sérique total d'IgE élevé > 45 UI / ml (définissant un taux élevé d'IgE).

Le paramètre principal retrouvé pour la persistance des sifflements était l'éosinophilie. L'absence d'éosinophilie seule pourrait expliquer 91% des nourrissons en rémission, combiné à l'absence de sensibilisation allergique, la rémission est de 96,9% de la population étudiée.

L'étude conclut que l'absence d'hyperéosinophilie chez les nourrissons a une valeur prédictive de rémission future des sifflements dans la grande majorité des cas.

L'absence d'une hyper éosinophilie n'élimine pas le diagnostic d'asthme qui pourrait être non atopique.

1.5.2. Tests cutanés allergologiques :

La réalisation et la lecture des prick tests s'est faite au niveau de l'unité de consultation spécialisée de pneumo-allergologie du CHU, tous les patients ont bénéficié d'une même technique de réalisation, la lecture s'est faite par la même personne.

Dans notre population d'étude, 20% des enfants ont une sensibilisation aux pneumallergènes et 9,6% ont une sensibilisation aux trophallergènes.

Il est recommandé depuis longtemps de réaliser une enquête allergologique chez tous les enfants asthmatiques de plus de 3 ans (recommandation grade A). Pour les enfants de moins de 3 ans, il est recommandé de les faire devant des symptômes persistants récidivants et/ ou sévères associés à des symptômes extra respiratoires compatibles avec une origine allergique (recommandation grade B)(206).

Les prick tests ont :

Une valeur diagnostique : La réalisation des prick tests et la mise en évidence d'une sensibilisation aident au diagnostic d'asthme du jeune enfant, cela a fait l'objet d'une étude menée en 2005 par Chan EY, Dundas I et al (211) dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt des prick tests pour le diagnostic de l'asthme de l'enfant.

Des prick tests ont été réalisés chez deux groupes d'enfants âgés entre 2 et 5 ans et de 5 à 10 ans. 164 enfants présentaient des sifflements et 149 enfants témoins asymptomatiques. Les enfants présentant un asthme modéré ou sévère ont été exclus de l'étude.

Les prick tests positifs augmentaient fortement à l'âge de 5 ans, la sensibilité et la spécificité étaient de 89% et 85% pour les enfants présentant des sifflements.

L'étude conclut et propose que les prick tests soient utilisés comme une aide au diagnostic d'asthme de l'enfant.

Une valeur pronostique :La réalisation des prick tests permet aussi d'identifier parmi les jeunes enfants présentant des sifflements ceux qui vont évoluer vers un asthme.

La sensibilisation aux pneumallergènes représente un facteur de risque de persistance des sifflements à 6 ans, le risque est multiplié de deux ou trois (130) .Ceci a été constaté dans différentes cohortes :

Dans la cohorte de Tucson (28), les siffleurs persistants et les siffleurs tardifs avaient un taux significativement plus élevé de sensibilisation aux allergènes à l'âge de six ans en comparaison aux enfants sains sans sifflements(107,212).

Dans les phénotypes de la cohorte Avon(54), les sifflements qui ont été le plus fortement associés à l'atopie étaient les sifflements d'apparition tardive, intermédiaire, et les sifflements persistants.

Dans notre étude, le nombre d'enfants présentant une sensibilisation aux pneumallergènes est de 63 représente 20% de la population étudiée, il s'agit d'une sensibilisation aux acariens dans 81% des cas.

La sensibilisation en fonction de l'âge montre que la sensibilisation aux pneumallergènes est de 8,2% chez les enfants de moins de 36 mois, elle augmente rapidement 38,5% chez les enfants de plus de 36 mois.

Tous les enfants poly sensibilisés sont âgés de plus de 36 mois. Ils représentent 28,7% des enfants sensibilisés.

Le même résultat est retrouvé dans l'étude de F.Rancé(213), qui retrouve une augmentation progressive du nombre et de la fréquence des sensibilisations avec l'âge (prick-tests et ou IgE spécifiques) avec un pourcentage de 18 % entre zéro et trois ans, de 37,2 %entre trois et six ans et de 71,4 % entre six et dix ans, contre 84,1 % au-delà de cet âge. Le grand enfant asthmatique est souvent poly sensibilisé.

Les acariens représentent le principal allergène, quel que soit l'âge. Les sensibilisations polliniques, aux moisissures et à la blatte apparaissent après l'âge de trois ans.

Les différentes études retrouvent aussi une grande variation des taux de sensibilisation dans l'asthme du jeune enfant ; ceci pourrait être expliqué par l'âge de réalisation des prick tests et le nombre d'allergènes testés.

Tableau 75. Taux de sensibilisations aux pneumallergènes dans les différentes études

Etudes	% des tests cutanés positifs
Etude Juchet1996 (214)	0-3 ans 18% 3-6 ans 37%
Etude Peak (2006)(111)	60%
Cohorte PARIS (215)	16.4%
Bisgaard et all (2004) 1-3 ans(216)	35%
Bacharier et all (2008) 1-5 ans(74)	50%
Svedmyr et all (1999) 1-3 ans (217)	24%
Etude Bensaadi 1-5 ans (43)	31%
Notre Cohorte	20% (0-3ans 8,2%) (3-5ans 38,5%)

1.5.3. Dosage des IgE spécifiques

Les deux méthodes de dosage des IgE spécifiques utilisées dans notre étude : méthode immuno-enzymatique et la méthode chimiluminescence.

La méthode de référence pour le dosage des IgE spécifiques reste la méthode CAP System, non disponible dans nos laboratoire d'immunologie mais peut être remplacée par :

La méthode chimiluminescence : utilise un automate Immulite 2000(DPC) et une gamme de réactifs adaptés, donne des résultats comparables à ceux de la méthode CAP System (218). Dans cette étude comparative, les résultats obtenus pour 2409 sérums comparés à la technique ImmunoCAP ® RIA (Pharmacia), La concordance globale des résultats, Immulite ® 2000 vs ImmunoCAP ® RIA, est de 97 % pour le test de dépistage et de 90 % pour le dosage des IgE spécifiques unitaires.

Par rapport au CAP System, l'Immulite 2000 présente une sensibilité de 89 % et une spécificité de 91 %.

L'étude conclut que les performances analytiques de cette méthode automatisée et les caractéristiques de l'Immulite 2000 Allergie permettent une intégration aisée de ce système dans un laboratoire.

La technique immuno-enzymatique utilise un matériel MIDIWISS AlleisaScreen, un immunoblot détermine quantitativement la disposition des immunoglobulines E (IgE) spécifiques aux allergènes au sérum humain.

Pour déterminer la sensibilité et la spécificité diagnostique, 737 comparaisons entre les résultats des tests cutanés (Prick) et de MEDIWISS Allergy Screen ont été mises en œuvre dans le cadre d'une étude d'application : la sensibilité est de 95.1%, la spécificité est de 80.2% et la précision est de 88.3%.

881 comparaisons particulières entre un système de référence ELISA et MEDIWISS Allergy-Screen ont également été mises en œuvre : la sensibilité est de 84.3%, la spécificité : 95.0% et la précision : 90.6%(219).

Les deux méthodes que nous avons utilisées ont une bonne sensibilité et une bonne spécificité comparativement à la méthode de référence CAP System.

Dans notre étude, l'analyse des résultats de l'exploration allergologique retrouve un lien hautement significatif ($p < 0,0001$) entre les résultats des prick tests et le dosage des IgE spécifiques : sur les 234 enfants qui avaient des TCA négatifs, 218 soit 93,2% avaient des IgE spécifiques négatifs. De même, sur les 63 enfants qui avaient des TCA positifs, 57 soit 90,4% avaient des taux IgE spécifiques positifs.

Nos résultats rejoignent les données de la littérature qui retrouvent une concordance entre les deux méthodes (prick tests et dosage des IgE spécifiques). Elle est de 90-95% (212,220).

Etant donné cette très bonne concordance de plus de 90% entre la réalisation des prick tests et dosage des IgE spécifiques, les tests cutanés restent indiqués en première intention car ils sont plus simples à réaliser, plus accessibles et moins onéreux.

Ceci est confirmé par plusieurs recommandations : Haute Autorité de Santé (HAS 2005)(221) Task Force on Practice Parameters for Allergy Diagnostic testing (222) de l'American Academy of Otolaryngic Allergy (223)

Toutes ces sociétés préconisent de ne pas prescrire en première intention le dosage des IgE spécifiques. Ce dosage devient utile dans les situations suivantes :

- Une discordance entre les manifestations cliniques et les résultats des tests cutanés.
- Impossibilité de réaliser les tests cutanés allergologiques (traitement anti histaminique en cours et/ou dermatose évolutive)
- Difficultés d'interprétation des tests cutanés : dermographisme ou a réactivité cutanée.
- Indication d'une immunothérapie

Dans notre analyse en cluster des phénotypes , nous avons retenu un taux d'IgE spécifique positif lorsqu'il est supérieur à 0,70KU/ml en prenant en considération les différentes études qui considèrent que cette valeur est fortement liée à l'atopie dans l'analyse de correspondance multiple (224) et que les faibles sensibilisations à l'âge de 2 ans pouvaient disparaître.

Ceci a été retrouvé dans le suivi de la cohorte Multi-Centre Allergy Study birth cohort (225) et la cohorte PARIS(Pollution and Asthma Risk an Infant Study)(215).

1.6. Identification des phénotypes de l'asthme des jeunes enfants par analyse en cluster

Traditionnellement, les phénotypes de l'asthme étaient déterminés à partir d'observations humaines et d'une façon rétrospective. Actuellement des méthodes statistiques de regroupement sont utilisées et pourraient faciliter la compréhension des mécanismes de la maladie et identifier des nouvelles cibles thérapeutiques.

L'analyse en cluster, soit par analyse multi variée ou plus récemment par analyse non supervisée, sont utilisées dans le monde depuis plusieurs années, des études ont été réalisées dans des cohortes de naissance (226-229) et des cohortes d'enfants (54,201,230, 231).

Ces études mettent en évidence que : l'âge de début, l'hyper réactivité bronchique, et la sensibilisation sont des paramètres importants pour définir les phénotypes de l'asthme de l'enfant.

Plusieurs méthodes statistiques de clusterisation existent (232) ; nous citons l'exemple de la Ward's hierarchical clustering, Post hoc, méthodes utilisées dans la cohorte TAP (96) et la Two-step k-means clustering utilisée dans l'analyse en cluster des enfants âgés de 6 à 12 ans en France par Just J, et al(233).

Dans notre série, nous avons utilisé la méthode Two-Step qui permet d'identifier des groupes d'individus avec des caractéristiques similaires (relativement aux modalités des variables) de les regrouper en respectant le fait que la variance en intra groupe soit minimale et qu'elle soit maximale en inter groupes.

Cet algorithme, très innovant, travaille aussi bien avec des variables quantitatives que qualitatives, il peut traiter de très vastes bases de données. Il utilise une technique dite K-means, permet la convergence vers le nombre de clusters le plus cohérent. La qualité des clusters est jugée correcte.

Le choix des variables s'est fait à partir d'une revue de la littérature, nous avons sélectionné les variables les plus pertinentes basées sur des avis d'experts pouvant distinguer les différents clusters, la sélection des variables peut se faire d'une façon objective.

1.7. Prise en charge thérapeutique et suivi des patients à 2 ans

Les enfants inclus (318 patients) ont bénéficié d'un suivi de 2 ans, en prenant en considération le critère de 10% des patients perdus de vue tolérés lors du calcul de la taille de l'échantillon ; ce critère a été respecté, 309 patients ont été suivis en consultation, il n'y a eu que 9 enfants perdus de vue qui représentent 3% de la population dont la cause principale est représentée par le changement d'habitat.

Traitement: à l'inclusion le nombre de patients sous traitement de fond type CSI est de 142 patients soit 44,6% alors que la corticothérapie inhalée a été jugée nécessaire durant le suivi de ces enfants pour atteindre 89% à 1an et à 75% à 2 ans.

Le traitement de fond a été instauré et adapté selon le niveau de contrôle de la maladie et des facteurs de risque selon le GINA 2016 (1)

Ces résultats pourraient être expliqués par le fait que les enfants ont été recrutés en période auto-hivernale, parmi eux 30% ont nécessité une hospitalisation lors des exacerbations.

Il est à noter que 48% des patients à l'inclusion recevaient des anti-histaminiques au long cours.

La mise en route du traitement a permis

- Une diminution significative de la fréquence des exacerbations à 1 an et 2 ans de suivi,
- Une diminution du nombre d'enfants hospitalisés pour exacerbation (7% à 2 ans versus 30% à l'inclusion)
- L'augmentation significative de la proportion des enfants contrôlés à 2 ans.

Observance au traitement de fond :

A 2 ans de suivi, nous constatons que seulement la moitié (56 %) des patients adhèrent réellement au traitement de fond alors que 76 % des parents ont une couverture sociale et plus de 50% d'entre eux ont un niveau d'instruction secondaire ou universitaire.

L'analyse des causes d'inobservance retrouve que dans 80% des cas l'abandon du traitement est lié à l'amélioration des symptômes, perçue par les parents comme guérison ; la peur des effets secondaires (37%) et le coût élevé des médicaments (20%) représentent les autres causes d'inobservance.

2. Analyse des facteurs de risques :

2.1. Le sexe :

Dans notre étude, le sexe ratio est de 1,57, il ya une prédominance masculine pour les deux groupes d'enfants de moins et de plus de 36 mois, confirmant la prédominance du sexe masculin rapporté dans la majorité des études épidémiologiques.

Le sexe masculin représente un facteur de risque anatomique de survenue d'un asthme. Il existe des différences claires entre les sexes dans la prévalence de l'asthme(234). Les raisons sont peu connues et largement inexplorées.

Les explications possibles comprennent: une plus grande prévalence de l'atopie chez les jeunes garçons et la réduction de la taille relative des voies aériennes chez les garçons par rapport aux filles (235). Une plus petite taille des voies respiratoires peut également contribuer au risque accru de sifflements après les infections respiratoires virales chez les jeunes garçons par rapport aux filles.

2.2. Naissance prématurée et détresse respiratoire néonatale :

Dans notre série, ce facteur est peu présent nous avons eu que 22 prématurés soit 7% de la population d'étude. Ils n'ont pas nécessité de ventilation invasive.

10 enfants soit 45% des prématurés avaient une grande prématurité de moins de 32 semaines d'aménorrhée. Ils n'ont pas bénéficié de prélèvements placentaires à la recherche d'une chorioamniotite.

Dans l'analyse en cluster, tous les enfants nés prématurés ou à terme ayant présenté une détresse respiratoire néonatale ont été regroupés dans le cluster des sifflements non atopiques sévères.

Les enfants nés prématurément même sans pathologie pulmonaire chronique ont un risque accru de développer des sifflements durant la petite enfance(236,237) ; le retard de maturation de la voie Th1 et l'altération de l'immunité innée des muqueuses sont des facteurs associés à l'atopie qui peuvent se manifester par une interaction entre la génétique et l'environnement(238).

Jaakkola JJK et al. (239) ont effectué une méta-analyse compilant 19 articles s'intéressant au devenir de nouveau-nés de moins de 37 semaines d'aménorrhée. Le risque d'asthme est augmenté de façon significative dans la plupart des travaux colligés.

Kumar P et al. (240) ont apporté une précision importante sur l'impact de la prématurité en analysant le rôle concomitant de la chorioamniotite.

Cette infection placentaire est, en effet, responsable d'une prématurité spécifique qui expose le nouveau-né à des complications redoutables respiratoires ou neurologiques. Ils ont réalisé un suivi de la naissance à six ans de 1096 nouveau-nés. La chorioamniotite a été confirmée sur la positivité du prélèvement placentaire.

Ces nouveau-nés ont été examinés de la naissance à six mois, 12 mois, puis deux, quatre et six ans. Dans cette étude, la prématurité est associée à un risque d'asthme de façon significative, et ce d'autant que le nouveau-né est un grand prématuré, et que la cause de la prématurité est la chorioamniotite.

2.3. Antécédents familiaux d'atopie :

Dans notre série, l'atopie familiale type asthme, rhinite ou dermatite atopique est retrouvée dans plus de la moitié de la population 60,7% un tiers des parents est asthmatique (37,7%).

La prédisposition à l'atopie est héréditaire, le travail prospectif réalisé à Tucson en Arizona a permis d'établir que 11,5 % des enfants sans parent asthmatique développent un asthme contre 30% si l'un des parents est asthmatique et 50% si les deux parents le sont (52).

Toutes les études s'accordent à affirmer que la présence d'un asthme familial notamment chez la mère joue un rôle majeur dans la survenue d'un asthme chez l'enfant (53,59,60).

2.4. Antécédents personnels d'atopie :

2.4.1. Dermatite atopique :

Dans notre étude on retrouve une prévalence de la dermatite atopique à 11%, ce chiffre est variable dans les différentes cohortes d'enfants asthmatiques. Tableau (77)

Tableau 76. Prévalence de la dermatite atopique dans les différentes cohortes

Dermatite atopique	Prévalence %
Cohorte de Tucson(28)	18
Cohorte TAP(96)	31
Benssadi et All(43)	15
Notre étude	11

La prévalence de la dermatite atopique est variable, elle touche environ 10à 20% des enfants dans les pays développés(7).

L'atopie est l'un des facteurs les plus incriminés dans le développement de l'asthme et sa persistance à l'âge adulte. Les enfants qui ont des antécédents de dermatite atopique, d'allergie alimentaire et des antécédents familiaux d'asthme surtout chez la mère ont un risque accru de développer de l'asthme (241-243).

L'association de l'asthme aux autres manifestations allergiques a été bien documentée et elle est décrite sous le terme de marche atopique : terme utilisé pour décrire l'apparition des différentes manifestations allergiques observées chez certains individus.

Ce modèle commence par une dermatite atopique, une rhinite allergique puis l'asthme (244,245)

2.4.2. Allergie alimentaire et sensibilisation aux trophallergènes :

Dans notre étude, l'interrogatoire retrouve la notion d'antécédents d'allergie alimentaire chez 8,1% des patients. La réalisation des prick tests retrouve une sensibilisation aux trophallergènes chez 9,6% des enfants, elle représente un facteur de risque de sensibilisation ultérieure aux pneumallergènes nécessitant un suivi respiratoire et allergologique.

Plusieurs études épidémiologiques ont suggéré qu'une sensibilisation aux trophallergènes est un facteur de risque de développement de l'asthme (246,247).

Ceci a été objectivé dans plusieurs études. Le travail incontournable de Burr et al. réalisé chez 497 nouveau-nés suivis jusqu'à l'âge de 7 ans (248,249), a montré que la simple positivité des prick-tests à l'œuf au cours de la première année de vie était fortement associée au développement d'un asthme (2,25 fois plus fréquent), d'une rhinite et d'une sensibilisation aux acariens à l'âge de 7 ans (51 % versus 16,6 %).

Ainsi, la simple sensibilisation à l'œuf présente avant l'âge de un an, constitue le marqueur le plus précoce d'un terrain atopique prédisposant ultérieurement aux symptômes respiratoires. (250).

L'allergie au lait de vache (APLV) est aussi associée à une augmentation de l'incidence de l'asthme à l'âge scolaire, ceci a été retrouvé dans une étude qui a évalué l'APLV comme facteur de risque de développer un asthme durant l'enfance.

Malmberg,L.P. Saarinen et all(251) ont mené une étude prospective de 118 enfants ayant une APLV et qui ont été évalués à l'âge moyen de 8,6 ans par une mesure du NO exhalé et une évaluation fonctionnelle respiratoire.

L'étude conclut que par rapport aux enfants témoins, les enfants ayant des antécédents d'APLV avec IgE positives ont des signes d'inflammation des voies aériennes objectivée par une augmentation du FeNO exhalé et une HRB.

Ce travail relie fortement l'APLV au risque ultérieur de développer un asthme à condition qu'il y ait des IgE positives aux protéines du lait de vache.

Une autre étude menée par Schroeder A et all aux Etats Unis à Chicago(252), a porté sur 271 enfants de plus de 6 ans et 296 enfants de moins de 6 ans.

L'objectif était d'examiner la force de l'association entre l'allergie alimentaire et l'asthme.

L'étude conclut qu'indépendamment des marqueurs de l'atopie et la sensibilisation aux pneumallergènes, il ya une association significative entre allergie alimentaire et l'asthme, cette association est plus forte lorsque cette allergie alimentaire est multiple ou sévère.

Le développement de l'atopie durant l'enfance et la sensibilisation aux pneumallergènes et aux trophallergènes, ainsi que des antécédents familiaux d'atopie, d'asthme chez l'un des parents sont des facteurs prédictifs d'asthme et de sa persistance à l'âge adulte.

2.5.Index prédictif d'asthme modifié :

L'index prédictif d'asthme IPA et IPA modifié est un score permettant de sélectionner parmi les enfants présentant des sifflements durant la petite enfance ceux dont les symptômes vont persister à l'âge adulte(132)

En prenant en considération un critère majeur ou deux critères mineurs, le calcul de l'indice de persistance des sifflements des enfants âgés de plus de 36 mois de notre population retrouve un IPA positif chez 55% des enfants.

L'IPA est positif si l'enfant siffleur présente, à l'âge de 3 ans, 1 critère majeur ou 2 critères mineurs. Le risque de développer un asthme plus tard dans l'enfance est alors 4 à 7 fois plus élevé que chez les enfants n'ayant aucun de ces critères.

Bacharier LB et al retrouve un IPA d'asthme à 60% pour une population d'enfants âgés entre 12 et 59 mois(74).

L'IPA a été validé dans une cohorte de naissance basée sur la population à Leicester, Royaume-Uni (134) ; L'IPA et sifflements récurrents ont été évalués chez 1954 enfants à l'âge de 3 ans, puis comparés aux taux d'enfants asthmatiques à 7 et 10 ans. Les résultats étaient semblables aux résultats de la cohorte de Tucson, avec un risque quatre à sept fois plus élevé de développer un asthme.

Il est aussi important d'identifier les enfants qui sont peu susceptibles de développer l'asthme ultérieur afin d'éviter d'exposer ces enfants de manière inappropriée à des traitements préventifs coûteux avec des effets secondaires potentiels.

L'IPA possède une valeur prédictive négative élevée dans les populations testées, ce qui est essentiel pour identifier les enfants qui ont une faible probabilité d'avoir un asthme lorsque l'IPA est négatif (107, 132, 133).

Il peut également être utile d'identifier les répondants au traitement, comme l'ont démontré les études sur la prévention de l'asthme précoce chez les enfants (PEAK) (123). Il se pourrait que l'IPA modifié soit plus précis mais la sensibilité et la spécificité de l'IPA modifié n'ont pas été évaluées.

L'IPA a été adopté par les sociétés savantes, Global Initiative for Asthma (GINA) (72) et National Institute of Health (NIH) (73).

2.6. Les facteurs déclenchants et période inter critique :

Dans notre série, l'interrogatoire des parents retrouve que les IRA supérieures sont incriminés comme facteur déclenchant dans 81%, les autres facteurs déclenchants retrouvés sont le tabac, le froid et l'exercice retrouvés dans 19% des cas.

L'analyse non supervisée en cluster retrouve une différence hautement significative concernant cette variable ; le cluster 1 atopique comprend le plus grand pourcentage d'enfants qui présentent des symptômes déclenchés par des facteurs multiples, 57% contre 11 et 7,3% du cluster 2 et 3.

Une période inter critique normale durant laquelle les enfants sont complètement asymptomatiques est retrouvée chez 60% des patients (190 patients). 34% des patients (108) présentent de la toux en inter critique, 20 patients soit 6,3% présentent des sifflements.

L'analyse en cluster retrouve la aussi que dans le cluster 1 atopique, plus de la moitié des enfants 61,9% présentent des symptômes en inter critique alors que ceux-ci sont présents chez 29% du cluster 2 et 42,7% du cluster 3. La différence observée entre ces 3 groupes est significative.

En 2008, le groupe de travail ERS Task Force (77) a reconnu que les enfants d'âge préscolaire présentant des sifflements récurrents représentent une population hétérogène. Ils ont proposé

une classification des sifflements en fonction des facteurs déclenchants et la période inter critique en se basant sur une revue de la littérature et sur l'opinion d'experts.

Ce groupe de travail de l'ERS Task Force a proposé de distinguer parmi les enfants siffleurs préscolaires 2 populations distinctes :

- Ceux qui présentent des sifflements épisodiques déclenchés exclusivement par les IRA virales et qui sont asymptomatiques dans l'intervalle de ces infections (EW).

- Ceux dont les sifflements sont déclenchés par des facteurs multiples : froid, irritants, fumée de tabac et effort physique en plus des IRA virales et restent symptomatiques entre les épisodes (MTW).

Cette distinction avait eu un impact thérapeutique et des choix thérapeutiques différents selon le phénotype (205).

En réalité, sur le plan pratique, cette distinction est difficile. Dans le monde il n'y a pas beaucoup d'études qui ont analysé la différence entre les deux groupes d'enfants (EW) et (MTW) par des mesures objectives de la fonction pulmonaire, les résultats des prick tests et des marqueurs de l'inflammation bronchique. Elles donnent des résultats contradictoires.

Sonnappa S, Bastardo CM et al (253) ont réalisé une étude cas témoins chez des enfants âgés entre 4 et 6 ans et retrouvent que les enfants classés dans le groupe d'enfants (MTW) avaient une plus forte atopie, la mesure du NO exhalé est plus élevée et la fonction pulmonaire était plus basse.

Cependant une autre étude faite par Kotaniemi-Syrjanen A et al faite chez des jeunes enfants siffleurs âgés entre 0 et 3 ans retrouve qu'il n'y a pas de différence entre les deux groupes d'enfants, en terme d'âge, des antécédents familiaux d'asthme chez les parents, de dermatite atopique, des résultats des prick tests et d'exposition à la fumée de tabac et du niveau du NO exhalé (254).

Une seule étude a comparé des biopsies bronchiques réalisées chez 14 enfants classés MTW et 8 enfants présentant des sifflements non atopiques (EW). L'étude histologique retrouve une membrane basale plus épaisse avec une muqueuse bronchique siège d'une inflammation à éosinophile chez les enfants MTW (255).

Ce résultat concorde avec une étude qui a comparé des biopsies réalisées chez des enfants présentant des sifflements récurrents en dehors des infections des voies aériennes supérieures et des sujets sains (256).

La distinction Clinique des sifflements en fonction des facteurs déclenchants ne permet pas de prédire l'évolution des sifflements des jeunes enfants. Kappelle L, Brand PL et al (106) ont suivi des enfants présentant des sifflements viro induits sévères d'âge préscolaire, 67% des enfants étaient encore symptomatiques et présentaient un asthme à l'âge scolaire.

Garcia-Marcos et al(103) ont proposé que toute différence entre les siffleurs viro induits et les déclencheurs multiples pourrait simplement refléter la sévérité de la maladie.

Finalement, cette distinction faite en 2008 par le groupe de travail ERS n'est pas stable dans le temps (105,257), ce qui entrave son utilisation pour la prise en charge. Elle n'est pas basée sur des preuves scientifiques mais sur des avis d'experts.

Dans un numéro récent de l'European Respiratory Journal, Spycher et al (258) fournissent une analyse impressionnante de l'histoire naturelle de siffleurs viro induits et des déclencheurs multiples deux grandes cohortes de naissance indépendantes.

L'objectif principal de l'étude est d'examiner la stabilité dans le temps des deux phénotypes viro induits et déclencheurs multiples dans deux grandes cohortes britanniques ALSPAC(Avon Longitudinal Study of Parents and Children : n=10 970) et LRC (Leicester Respiratory Cohorts :n=3263). Bien que de grandes proportions d'enfants avec des sifflements viro induits et multidéclencheurs soient devenues asymptomatiques à 6 ans d'évolution, ceux qui ont continué à siffler ont montré une tendance à rester dans le même phénotype .Cela suggère que les siffleurs déclencheurs multiples, et dans une moindre mesure le siffleurs déclenchés par des virus, ont tendance à persister indépendamment de la gravité de la maladie.

3. Résultats de l'analyse non supervisée en cluster:

3.1. Phénotypes de l'asthme des nourrissons et des jeunes enfants :

Les résultats obtenus des phénotypes de l'asthme du jeune enfant sont comparés aux données de la littérature des différents phénotypes retrouvés dans le monde.

Dans notre étude nous avons retrouvé 3 clusters :

Le cluster 1 : Comprend 63 enfants et représente 20% de la population étudiée.

Dans ce cluster, les symptômes sont déclenchés par plusieurs facteurs autres que les virus, et sont présents en inter critique avec un retentissement sur les jeux et l'activité physique.Ce phénotype est atopique puisqu'il regroupe plus de 90% d'enfants avec des prick tests et des IgE spécifiques positives.

Ce phénotype correspond au phénotype atopique sévère.

Le cluster 2 : est le groupe qui comprend le plus grand nombre d'enfants, pratiquement la moitié de la population d'étude, 145 (45,6%) jeunes nourrissons avec un âge moyen de 21,1 mois. Les symptômes sont essentiellement déclenchés par les infections des VAS virales et sont absents en inter critique.

Pour la majorité des enfants (71%), il n'y a pas de retentissement de la maladie sur les activités. Dans ce groupe, les Prick tests sont négatifs aux pneumallergènes et 86,9% ont des taux IgE spécifiques négatifs aux pneumallergènes.

Ce phénotype correspond au phénotype non atopique léger.

Cluster 3 : comprend 110 enfants et représente 34% de la population avec un âge moyen de 31,6 mois. Les symptômes sont essentiellement déclenchés par des virus. 62,7% des enfants ont des antécédents d'atopie familiale, ils ont nécessité plusieurs cures de corticoïde par voie orale.

Tous les enfants du groupe ont un traitement de fond et présentent des symptômes en inter critique. Les marqueurs biologiques d'atopie sont absents : 97% ont des prick tests négatifs aux pneumallergènes et 84,5% ont des IgE spécifique négatifs .On retrouve un taux IgE spécifique positif dans 7% des cas.

Ce phénotype correspond au phénotype non atopique sévère.

Les trois clusters identifiés, le cluster 2 viro-induit léger qui comprend la moitié de la population étudiée, et les deux clusters sévères 1 et 3 qui diffèrent par la présence ou l'absence d'atopie, ont été retrouvés dans différentes cohortes dans le monde.

Le cluster 1 est décrit dans différentes cohortes :

- **La cohorte de Tucson** (28) En 1995, la célèbre étude de Tucson, Arizona, basée sur le suivi longitudinal de 1 246 nouveau-nés avait permis d'identifier 3 phénotypes d'enfants présentant des sifflements : les siffleurs précoces transitoires (20 %), siffleurs persistants (14 %), et les siffleurs à début tardif (15 %).

La poursuite d'études prospectives de la même cohorte de Tucsona conduit à des définitions révisées des trois groupes des nourrissons siffleurs (83-85):

- Les siffleurs précoces transitoires : Ce phénotype est associé à une fonction respiratoire abaissée à l'âge de 1 an, puis à l'âge de 6 ans, qui pourrait être en rapport avec de petites voies aériennes liées à une exposition au tabagisme maternel durant la grossesse et la présence de frères et sœurs scolarisés.
- Les siffleurs persistants non atopiques : commencent dans la petite enfance et disparaissent à la mi-enfance. Dans ce groupe il n'ya pas de sensibilisation allergique mais une hyperréactivité à la méthacholine est présente.
- Les siffleurs persistants atopiques : commencent dans la petite enfance, mais augmentent de prévalence avec l'âge. Il y associe une histoire personnelle et familiale d'atopie, à une hyperréactivité à la méthacholine.
Ce phénotype peut représenter un phénotype classique d'asthme allergique, mais on ignore si les enfants de ce phénotype gardent leurs symptômes à l'âge adulte.
- **La Task force de l'European Respiratory Society**(77) a proposé une autre terminologie en fonction des facteurs déclenchants et a distingué 2 groupes d'enfants :

-Un groupe d'enfants qui présentent des sifflements lors des infections virales, asymptomatique entre les épisodes. Les sifflements diminuent au fil du temps et disparaissent à l'âge de 6 ans, peuvent continuer jusqu'à l'âge scolaire ou se transformer en sifflements déclenchés par plusieurs facteurs.

Ces sifflements sont considérés comme des sifflements bénins induits par le froid les infections virales (102) et pourraient correspondre au phénotype des enfants siffleurs non atopiques légers dont les sifflements sont transitoires.

- Un groupe d'enfants dont les symptômes sont déclenchés par des facteurs multiples autres que les IRA.

D'autres cohortes d'enfants d'âge préscolaire présentant des sifflements ont décrit les 3 phénotypes retrouvés dans notre population d'étude :

- **Dans l'étude de la cohorte de trousseau TAP (Trousseau Asthma Program)(96) :**
Trois clusters ont été identifiés, la majorité des enfants appartenait au cluster 1.

Cluster 1 : mild episodic viral wheeze (n= 327) c'est un groupe de siffleurs viro-induit ayant un asthme léger contrôlé sous faibles doses de corticoïdes inhalés. Il représente 60% de la population étudiée. Les sifflements sont déclenchés par des infections des voies aériennes supérieures dans 71% des cas. Les enfants présentent une forme bénigne de la maladie dans 76% des cas.

Cluster 2 : Un groupe de siffleurs récurrents sévères « non atopiques » avec une maladie souvent non contrôlée malgré de fortes doses de corticoïdes inhalées. Dans ce groupe prédominent les enfants de sexe féminin.

Cluster 3 : groupe de siffleurs récurrents à facteurs déclenchants multiples avec de nombreuses caractéristiques liées à un terrain d'atopie.
L'atopie objectivée chez 90% des enfants du cluster, elle a été mesurée par le dosage des IgE spécifiques aux pneumallergènes et trophallergènes et le dosage des IgE totales.

Cette étude a été complétée par la mesure du NO exhalé, il est élevé dans les deux phénotypes sévères (231).

- **La cohorte de naissance PARIS (215):** Pollution and Asthma Risk an Infant Study

Dans la cohorte de naissance PARIS, 3500 nouveau nés à terme ont été inclus, des questionnaires ont été faits auprès des parents, un examen clinique a été réalisé pour les nourrissons à l'âge de 18 mois et des marqueurs biologiques de l'atopie ont été réalisés.

Dans cette étude 3 clusters ont été identifiés :

Le cluster 1 qui comprend un phénotype de nourrissons n=306 (16,4%), présentent des sifflements occasionnels et peu de sensibilisations.

Deux autres phénotypes sévères ont été identifiés : le premier représente 3,2 % de la cohorte dont 61% des nourrissons présentaient une sensibilisation et 78% des nourrissons présentaient une dermatite atopique et un deuxième non atopique représente 11% de la cohorte.

-La cohorte britannique UK de Spycher et coll (201) a inclut 1650 enfants âgés entre 1 et 5ans suivis sur cinq ans. 5 phénotypes ont été retrouvés (A, B, C, D, E), deux phénotypes regroupent des enfants présentant une toux chronique : phénotypes (A et B) et 3 phénotypes sont des siffleurs (C, D, E)

Deux phénotypes de touseurs chroniques se caractérisent par la présence rare de sifflements et se distinguent par une fonction pulmonaire diminuée dans le phénotype A et normale dans le phénotype B.

Les 3 phénotypes de siffleurs, se répartissent en siffleurs persistants atopiques, siffleurs persistants non atopiques et les siffleurs viro induits transitoires.

- La cohorte ALSPAC: Avon Longitudinal Study of Parents And Children (54):

Une étude prospective longitudinale menée au Royaume Uni, 8594 enfants siffleurs suivis entre la naissance et six mois et de nouveau entre 30 et 42 mois jusqu'à l'âge de 7 ans.

5 phénotypes ont été identifiés : un phénotype de siffleurs transitoires et des phénotypes de siffleurs atopique persistants.

La plus forte association avec l'atopie et HRB était le phénotype à début intermédiaire (18 mois) et les sifflements à début tardif après 42 mois, d'où l'intérêt d'identifier les facteurs environnementaux qui pourraient influencer la persistance des sifflements.

Des Phénotypes similaires de siffleurs ont été identifiés dans la cohorte néerlandaise portant sur 2 810 enfants (**PIAMA) Dutch Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA)** (94).

Une étude comparative des deux cohortes conclut que les phénotypes identifiés dans l'étude PIAMA étaient semblables aux phénotypes identifiés par l'étude Avon (ALSPAC) et conclut que l'étude des facteurs génétiques et environnementaux associée à ces phénotypes différents peuvent permettre d'élucider les origines de l'asthme(95).

Tableau 77. Récapitulatif des différents phénotypes retrouvés dans les différentes études

Auteur	Cohorte	Année	Phénotypes
Martinez FD, Wright AL al(28)	Tucson	1995	3 phénotypes : Siffleurs précoce transitoires. Siffleurs persistants siffleurs à début tardif.
Stein RT, MartinezFD al(83)	Tucson	2004	3 phénotypes : Siffleurs précoce transitoires. Siffleurs persistants non atopiques. siffleurs persistants atopiques.
Brand PLP, Baraldi E al(77)	ERS TASK FORCE	2008	2 phénotypes : Siffleurs épisodiques viro induits. Siffleurs déclenchés par plusieurs facteurs.
Spycher BDet al (201)	Cohorte UK	2008	2 phénotypes de touseurs chroniques et 3 phénotypes ce siffleurs : Siffleurs viro induits transitoires. Siffleurs persistants atopiques. Siffleurs persistants non atopiques.
Henderson J, Granell R(54)	Cohorte ALSPAG	2008	6 phénotypes : Les non siffleurs, les siffleurs précoces transitoires, les siffleurs précoces prolongés, les siffleurs intermédiaires, les siffleurs tardifs et les siffleurs persistants
Brunekreef BI et al (93)	Cohorte PIAMA	2002	6 phénotypes similaires
Just J et al (96)	Cohorte TAP	2012	3 phénotypes : Siffleurs viro induits léger. Siffleurs récurrents sévères non atopiques. Siffleurs à facteurs déclenchants multiples atopiques.
Herr M, Just et al (215)	Cohorte PARIS	2012	3 phénotypes : Siffleurs occasionnels. Siffleurs atopiques sévères Siffleurs non atopiques sévères
Notre étude	Cohorte Blida	2018	3 phénotypes : Siffleurs viro induits léger. Siffleurs atopiques sévères. Siffleurs non atopiques sévères.

3.2. Analyse de la sévérité des phénotypes :

Il existe différents phénotypes d'asthme sévère en fonction du risque d'exacerbations aiguës graves, du degré d'obstruction bronchique, de la réponse au traitement et de l'ancienneté de la maladie.

Dans notre population d'étude, en prenant en considération des paramètres cliniques et des marqueurs biologiques de l'atopie, nous retrouvons deux clusters sévères.

Le premier cluster est le phénotype atopique avec des sifflements déclenchés par plusieurs facteurs et caractérisé par une forte prévalence de l'atopie et le deuxième est un phénotype sévère non atopique.

Plusieurs études dans le monde ont prouvé que l'atopie a souvent été associée au risque de persistance et de sévérité de la maladie asthmatique.

Dans notre étude, le phénotype atopique représente 20% de la population étudiée est associé au plus fort indice de sévérité. Après deux ans de suivi, nous avons constaté la persistance des symptômes chez tous les enfants atopiques.

Just J, Nicoloyanis N, et al (210) ont montré que chez des nourrissons asthmatiques, l'absence de sensibilisation allergique et d'hyper éosinophilie sanguine est associée à la rémission de l'asthme dans la petite enfance.

Simpson et al. (259) ont montré que les sensibilisations allergéniques précoces et multiples chez le nourrisson prédisposent à l'apparition d'un asthme sévère au cours de l'enfance. (Défini par un asthme persistant à l'âge de huit ans avec des antécédents d'hospitalisations pour crise d'asthme et une mauvaise fonction respiratoire).

Sears MR et al. (260), dans une cohorte d'enfants suivie de façon prospective de l'âge de 9 à 26 ans ont montré que la sensibilisation aux acariens constitue un facteur de risque de persistance et de rechute de l'asthme à l'âge adulte.

Ramsey CD et al. (261) ont analysé le phénotype de 436 enfants asthmatiques vivant à Hartford (États-Unis), 66,7% ont au moins un test cutané positif et 30 % sont sensibilisés aux poils d'animaux et aux acariens. Les facteurs prédictifs d'asthme grave dans ce groupe sont ethniques (appartenance à la communauté afro-américaine ou portoricaine), allergiques (sensibilité aux blattes) et fonctionnels (perturbation du rapport VEMS/CVF).

L'étude de Lyell PJ et al. (262), effectuée en Australie, ont comparé deux populations d'enfants asthmatiques selon qu'ils étaient admis en unité de soins intensifs (52 cas) ou vus simplement aux urgences pédiatriques (53 cas). Ceux qui ont été admis en unité de soins intensifs sont significativement plus âgés, ont un asthme de longue durée et sont le plus souvent allergique aux pollens de graminée.

Fitzpatrick et al (263) à travers une analyse en cluster pour des enfants d'âge scolaire 161 enfants inscrits dans 5 centres de recherche d'asthme sévère rapportant l'importance de l'atopie dans la définition de l'asthme pédiatrique.

Dans la cohorte TAP(96) aucun des enfants du groupe du phénotype atopique déclenché par plusieurs facteurs n'est devenu asymptomatique à 5 ans (148).

Le deuxième phénotype sévère retrouvé dans notre étude est **le phénotype non atopique sévère** qui regroupe 34% de la population étudiée et comprend un grand nombre d'enfants avec des antécédents familiaux d'atopie et peu de sensibilisation aux pneumallergènes.

Ce phénotype a été identifié dans différentes cohortes. Il est associé à un mauvais pronostic probablement lié à une sensibilisation tardive. Plus de la moitié des enfants du cluster dans la cohorte TAP étaient encore sévères à 5 ans d'évolution (148)

Les phénotypes viro- induits légers ont en général un bon pronostic. L'analyse prospective des clusters et leur évolution dans le temps a objectivé dans la cohorte TAP (96), 69% des enfants du cluster viro induit avec un asthme léger étaient asymptomatique à 5ans (148), ils avaient un bon pronostic.

Cette constatation a été confirmée dans de nombreuses autres études, Spycher et al. (201), les siffleurs transitoires ont un bon pronostic avec un faible risque de développer un asthme à l'âge adulte.

3.3 Répartition du sexe dans les différents clusters

Dans notre population d'étude nous n'avons pas retrouvé de lien significatif entre le sexe et les différents phénotypes retrouvés, à la différence des autres travaux qui retrouvent un lien significatif entre le sexe masculin et le phénotype atopique sévère et entre le sexe féminin et le phénotype non atopique sévère.

Dans la cohorte de naissance Manchester Asthma and Allergy Study (MAAS) (264), chez les enfants présentant des sifflements persistants, des exacerbations fréquentes, l'atopie avec une sensibilisation précoce et multiple est associée à une diminution de la fonction pulmonaire, et cet effet est plus marqué chez les garçons.

Dans la cohorte de TAP (96) le phénotype des enfants atopiques déclenchés par plusieurs facteurs comprend des enfants de sexe masculin présentant le plus grand nombre de manifestations allergiques : dermatite atopique , rhinite allergique et allergie alimentaire.

Le deuxième phénotype sévère est le phénotype non atopique, il comprend des enfants avec des antécédents familiaux d'atopie, un retentissement de la maladie sur les jeux et l'activité physique et pour la majorité des enfants l'absence de sensibilisation.

La cohorte TAP (96) et la cohorte de Isozaki et al (265) retrouvent que ce phénotype est lié au sexe féminin.

3.4. Caractéristiques environnementales des enfants par analyse en cluster:

L'asthme est une maladie multifactorielle qui résulte probablement d'interactions complexes entre des facteurs génétiques et environnementaux (44).

Un certain nombre de facteurs de risque ont été analysés dans notre population à savoir l'allaitement maternel, l'exposition à la fumée de tabac, le contact avec des animaux domestiques, le mode de garde en collectivité, les mauvaises conditions socio économiques, le nombre de personnes vivants sous le même toit supérieur à 5 et l'exposition à la moisissure.

Concernant le tabagisme passif, dans notre étude l'exposition à la fumée de tabac est objectivée chez 36,1% des enfants, pratiquement le même résultat est retrouvé (38,5%) dans l'étude de Bensaadi et al réalisée au CHU de Tizi Ouzou (43).

Il existe de plus en plus de preuves que l'exposition à la fumée de tabac est associée au développement de l'asthme au début de la vie (266).

Le tabagisme passif maternel in utero et pendant l'enfance augmente la fréquence de l'asthme dans de très nombreuses études :

Dans la méta-analyse de D.G. Cook et al. (267), lorsque les parents fument, le risque de sifflements bronchiques est plus élevé chez le plus jeune enfant, que se soit la mère ou le père qui fume, il est encore plus élevé si les 2 parents fument. Le tabagisme paternel exclusif a également un rôle délétère.

Le bénéfice de l'absence de tabagisme passif au domicile et dans la voiture a été démontré (268).

L'exposition prénatale ou post natale à la fumée de tabac est associée à des effets nocifs mesurables dont un plus grand risque potentiel à développer des symptômes de type asthmatique dans les premières années de vie de l'enfant.

Dans notre série, l'analyse de l'environnement et des autres facteurs de risque, n'a pas montré de différence significative entre les trois clusters.

En ce qui concerne la fréquentation des garderies, qui est davantage associée au phénotype atopique, il se pourrait que ce résultat comporte un biais lié à l'âge, car le cluster atopique est constitué d'enfants dont l'âge moyen est plus élevé (44,3 mois) ce qui correspond à l'âge où les enfants sont admis en collectivité à Blida.

Nos résultats ne sont pas en concordance avec les travaux de la littérature.

L'analyse environnementale et l'association des facteurs de risque aux différents phénotypes ont été analysées dans la cohorte PARIS (Pollution and Asthma Risk An Infant Study) (215). Les facteurs de risques associés au phénotype atopique sévère sont l'exposition à la fumée de tabac et la présence de moisissures dans la maison.

Concernant le phénotype non atopique sévère, les facteurs de risques retrouvés sont les infections respiratoires, la présence de frères et sœurs et la fréquentation des garderies.

Dans la cohorte française de l'hôpital Trousseau TAP(96) des différences significatives existent entre les 3 clusters identifiés en ce qui concerne l'allaitement maternel de plus de 3 mois, la fréquentation des garderies, l'exposition aux blattes et la moisissure et le nombre de personnes vivants sous le même toit.

La présence de moisissures et des blattes est associée d'une façon significative au phénotype atopique sévère et la fréquentation des garderies est associée au phénotype non atopique sévère.

L'analyse de l'impact d'une fréquentation d'une garderie n'est pas aisée car cela peut être d'une part un facteur de protection des jeunes enfants (exposés à des agents infectieux) vis-à-vis de l'asthme atopique et d'autre part un facteur de risque pour le développement d'un asthme non atopique (269)

4. Exploration fonctionnelle respiratoire :

4.1. Analyse des résultats de l'EFR par mesure des résistances

L'exploration fonctionnelle respiratoire a été réalisée par le candidat pour tous les enfants âgés de 3 à 5 ans à 2 ans de suivi dans l'unité du CHU par la mesure des résistances du rythme respiratoire.

Dans cette tranche d'âge étudiée, le diagnostic de l'asthme du jeune enfant est difficile, basé essentiellement sur des symptômes cliniques et sur une histoire familiale d'atopie, la mesure de fonction respiratoire permet de confirmer le diagnostic en objectivant une bronchoconstriction, une hyper réactivité bronchique et sa réversibilité après BD est le plus souvent exigé chez l'enfant de plus de 6 ans.

Les autres méthodes de mesure :

- Mesure des résistances respiratoires par oscillation forcées.
- Mesure des résistances par interruption du débit aérien.
- Mesure des résistances spécifiques par pléthysmographie.

Tous ces paramètres sont sensibles à la présence d'une obstruction bronchique (270).

Dans notre étude nous avons utilisé la méthode de mesure des résistances à l'interruption. De nombreuses études ont validé cette méthode de mesure et une standardisation de la technique a été adoptée (271) :

- Durée de l'interruption 100m seconde
- Formule de Calcul de la pression (régression linéaire le plus souvent)
- Nombre minimal de mesures
- Visualisation de la manœuvre et des courbes
- Coefficient de variation

Tous ces critères de standardisation ont été pris en compte pour nos patients ; le coefficient de variation moyen est inférieur à 12%, le nombre moyen de mesures à l'expiration est de 10

Il est recommandé d'utiliser des mesures des Rint à l'expiration en raison d'une sensibilité plus élevée dans la détection d'une obstruction des voies aériennes induite (76).

La mesure des résistances par interruption a été réalisée chez 225 (72,8%) jeunes enfants âgés de plus de 36 mois. 90 enfants (40%) avaient une obstruction bronchique avec des résistances augmentées à l'état basal défini par des Rint \geq 140-150% par rapport aux valeurs basales prédites.

Tous les enfants évalués, ont eu un test aux BD par inhalation de salbutamol dans une chambre d'inhalation à la dose de 400ug ce qui est conforme aux recommandations de ERS (76). La réversibilité est confirmée lorsqu'il y a une diminution des résistances après BD de 35%. Nous avons retenu comme critère de réversibilité un pourcentage de variation \geq 35% entre les mesures pré et post BD.

Les travaux publiés montrent qu'une diminution de 35% des Rint après inhalation de bronchodilatateur est retenue comme seuil optimal pour séparer les enfants sains et asthmatiques avec une spécificité de 92% et une sensibilité de 24% chez les enfants âgés de 3 à 8 ans (272).

Un Rint ratio de plus de 1.22 pré-bronchodilatateur et post-bronchodilatateur a permis de faire la différence entre les enfants en bonne santé et ceux qui ont des sifflements âgés de 2 à 5 ans (273).

Dans notre étude, une réversibilité de l'obstruction bronchique par test aux BD (salbutamol 400ug) à été objectivée chez 43 patients soit 19,5% des patients qui ont bénéficié d'une mesure de la fonction respiratoire.

Dans l'étude McKenzie et al (273) des mesures des résistances des voies respiratoires par interruption (Rint) à l'inclusion, effectuées chez 82 enfants d'âge préscolaire présentant des sifflements récurrents, 48 enfants asymptomatiques témoin et 58 enfants présentant une toux chronique. Leur âge moyen était de 3,7 ans. Les résistances par interruption ont été mesurées avant et après inhalation de salbutamol.

Les résistances étaient significativement plus élevées ($p < 0,0001$) chez les enfants présentant des sifflements récurrents que chez les enfants présentant une toux chronique isolée et les sujets témoins. Il n'y avait pas de différence significative entre les enfants présentant une toux isolée et les enfants témoins ($p = 0,14$).

Les mesures des Rint après BD différaient de manière significative entre les 3 groupes. Il conclut que la mesure de la résistance des voies respiratoires par la technique d'interruption est utile pour classer les enfants d'âge préscolaire avec des symptômes respiratoires et pourraient être utilisés pour surveiller l'effet des traitements. Les enfants présentant une toux chronique avec une bonne réponse aux bronchodilatateurs pourraient représenter des équivalents d'asthme.

Beydon N et al (274) ont mené une étude multicentrique en 2003 dont l'objectif est de comparer la fonction pulmonaire par mesure des résistances par interruption chez 74 enfants d'âge préscolaire asthmatiques et 84 enfants témoins.

Par rapport aux enfants témoins, les enfants asthmatiques ont des résistances significativement plus élevées et une réponse aux bronchodilatateurs nettement significative. Une diminution de 35% des Rint expiratoires exprimées en pourcentage des valeurs prédites après BD, permettait de différencier les enfants asthmatiques des sujets témoins sains.

4.2. Caractéristiques de la fonction pulmonaire des enfants par analyse en cluster

Dans notre étude, 60% des enfants présentent une fonction pulmonaire normale à l'état basal.

La valeur moyenne des Rint est significativement différente dans les 3 clusters ($p=0.02$).

- L'absence d'OB est notée chez 68% des enfants du cluster 2 non atopiques légers.
- Une OBR après BD est présente surtout chez les enfants du cluster 1 atopique (22,2%) et du cluster 3 (21,8%).
- L'OBNR après BD caractérise surtout le cluster 3 non atopique sévère (30% versus 17,3% du cluster 2 et 11,1% cluster 1)

Le cluster 2 non atopique léger qui pourrait correspondre au phénotype des jeunes enfants siffleurs transitoires, comprend le plus d'enfants avec une fonction pulmonaire normale, des résistances non augmentées. Ces enfants verront probablement leurs symptômes disparaître avec le temps.

Le cluster 3 non atopique sévère regroupe le plus d'enfants présentant des résistances élevées à l'état basal non réversibles après BD. Il pourrait correspondre au phénotype d'asthme non atopique. Malgré l'absence d'atopie ces enfants doivent bénéficier d'un suivi.

Ces résultats ont été retrouvés dans une cohorte de naissance.

Brussee JE, (275) à partir d'une cohorte de plus de 4000 enfants (Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy), a effectué des mesures des résistances chez 838 enfants à l'âge de 4 ans présentant des sifflements récurrents et des phénotypes ont été déterminés en fonction de l'évolution des sifflements dans le temps. Le phénotype d'enfants présentant des sifflements persistants avait des résistances significativement plus élevées que les phénotypes d'enfants n'ayant jamais sifflé et les siffleurs transitoires.

Une autre étude n'a pas retrouvé de différence significative de la mesure de la fonction pulmonaire

Van de Kant KD et al (276), sur une étude prospective menée sur 230 enfants d'âge préscolaire dont l'objectif est d'évaluer la fonction pulmonaire par mesure des résistances par interruption (Rint) et dosage des interleukines IL2, IL4, IL8 et IL10 et mesure de l'inflammation dans l'air exhalé. L'âge moyen était de 3.3 ans.

Des phénotypes d'enfants présentant des sifflements ont été déterminés à 5 ans.

Les sifflements persistants avaient des niveaux élevés de toutes les interleukines à l'âge préscolaire par rapport aux enfants n'ayant jamais présenté des sifflements ($p < 0,05$).

Les marqueurs inflammatoires ne différaient pas entre les siffleurs persistants et transitoires. Il n'y avait pas de différence significative de la fonction respiratoire Rint entre les 3 phénotypes.

L'évaluation de la fonction pulmonaire des jeunes enfants présentant des sifflements récurrents par mesure des résistances à l'interruption contribue au diagnostic de l'asthme du jeune enfant et permet aussi de mieux identifier ceux qui ont des résistances élevées à l'état basal et qui nécessitent un suivi plus prolongé.

CONCLUSION

VII. Conclusion :

L'objectif principal de notre étude est de déterminer les phénotypes de l'asthme de l'enfant de moins de cinq ans.

Pour la réalisation de cette étude, 330 enfants présentant des sifflements récurrents ont été inclus.

Dans notre population, en appliquant les recommandations internationales et l'algorithme diagnostique de la Société Algérienne de Pédiatrie, le diagnostic d'asthme a été retenu chez 96,4% des enfants. Seuls 3,6% des enfants ont été exclus de l'étude car ils présentent des sifflements en rapport avec d'autres maladies respiratoires chroniques. La pertinence de cet algorithme est ainsi vérifiée.

1-Les principales caractéristiques de notre population sont :

- Une prédominance du sexe masculin est retrouvée confirmant ce qui est rapporté dans la majorité des études épidémiologiques.
- Une histoire familiale d'atopie est retrouvée chez 60,7 % des patients.
- Des antécédents personnels d'atopie sont présents chez 33,3 % des enfants.
- Une hyper éosinophilie est retrouvée chez 43% des enfants.
- Une sensibilisation aux pneumallergènes est retrouvée chez 20% de la population dont 81% des enfants sont sensibilisés aux acariens.
- Une sensibilisation aux trophallergènes est retrouvée chez 9,6% de la population d'étude de moins de 36 mois.
- Une excellente concordance de plus de 90% est retrouvée entre les résultats des prick tests et le dosage des IgE spécifiques.

Les tests cutanés restent indiqués en première intention car ils sont plus simples à réaliser, plus accessibles et moins onéreux.

2- L'analyse non supervisée en cluster des 318 enfants à partir de 17 variables sélectionnées et une méthode statistique puissante (TwoStep cluster) de SPSS 24.0 a permis d'identifier 3 phénotypes différents :

Le phénotype atopique sévère(20% de la population) , caractérisé par des :

- Des antécédents familiaux d'atopie dans 77,8%
- Des antécédents personnels d'atopie dans 33,3%
- Des symptômes déclenchés par plusieurs facteurs dans 57% des cas.
- Des marqueurs biologiques de l'atopie ; hyper éosinophilie (68,3%), prick tests positifs(95,2%) et IgE spécifiques positives (92,1%)

Le phénotype viro induit léger, comprend le plus grand nombre d'enfants (45,6%)

- Les symptômes sont déclenchés essentiellement par des infections des VAS (89%)
- Asymptomatiques en inter critique dans 71% des cas.
- Tous les enfants du cluster ont des prick tests négatifs et 86,9% ont un taux d'IgE spécifiques négatif.

Le phénotype non atopique sévère (34,6%) caractérisé par ,

- L'atopie familiale dans 63% des cas.
- Des symptômes en inter critique présents chez 42,7% des enfants
- L'absence de marqueurs biologiques de l'atopie ; 69% des enfants ont un taux d'éosinophilie inférieur à 400/mm et un taux IgE spécifique positif chez 7% des enfants.

L'analyse de l'environnement et des autres facteurs de risque n'a pas montré de différence significative entre les trois clusters.

3- Le suivi de 309 enfants à 2 ans a permis de noter

- Une nouvelle sensibilisation par la réalisation des prick tests à 1 an et deux ans de suivi chez 7,8% des enfants (sensibilisation aux pneumallergènes).
- La persistance des symptômes respiratoires chez tous les enfants atopiques.
- 30% des enfants (93) voient leurs symptômes respiratoires disparaître : Tous ces enfants sont non atopiques.
- Une diminution de la fréquence des exacerbations à 1 an et 2 ans de suivi et une diminution du nombre d'enfants hospitalisés lors des exacerbations.

4- L'évaluation fonctionnelle respiratoire par mesure des résistances à l'interruption (Rint) réalisée chez 72,8% de la population à 2 ans de suivi a permis de confirmer la présence d'une obstruction bronchique chez 40% des enfants réversible dans la moitié des cas ce qui participe au diagnostic de l'asthme .

5- Notre étude de cohorte se poursuit et permettra d'évaluer davantage le profil évolutif des phénotypes.

VIII. Recommandations

L'asthme du jeune enfant est une maladie hétérogène, caractérisé par le chevauchement de plusieurs maladies.

A la lumière des résultats obtenus dans notre étude et des données de littérature, nous proposons les recommandations suivantes :

1- 1^{ème} étape : Etablir le diagnostic d'asthme du nourrisson et du jeune enfant

La démarche diagnostique proposée par la Société Algérienne de Pédiatrie (78) et les différentes recommandations des sociétés savantes sont pertinentes, le diagnostic d'asthme est un diagnostic clinique retenu après l'anamnèse, l'examen clinique et la réalisation d'une radiographie du thorax.

Les autres explorations ne seront indiquées que dans les formes sévères de la maladie dont les symptômes sont persistants en inter critique et ne répondent pas aux traitements anti asthmatiques.

Ces explorations doivent être hiérarchisées en fonction de l'orientation donnée par cette première évaluation.

2- 2^{ème} étape : Déterminer le phénotype de l'asthme

Actuellement, il est reconnu que l'asthme est une maladie hétérogène et ne doit plus être considérée comme une maladie unique mais plutôt comme un syndrome incluant de multiples phénotypes.

Dans cette caractérisation des phénotypes, l'atopie constitue un fil conducteur important. Elle a souvent été associée au risque de persistance et de sévérité de la maladie asthmatique.

Ainsi, l'enquête allergologique doit occuper une place importante et doit comprendre :

- 1- La recherche d'un asthme parental
- 2- La recherche d'antécédents personnels : Allergie alimentaire - Dermite atopique - Rhino conjonctivite.
- 3- La recherche des bio marqueurs d'atopie tels qu'identifiés dans ce travail :

3.1. **Hyper éosinophilie $\geq 400/\text{mm}^3$** , facteur de risque de persistance des sifflements.

3.2. **La réalisation des prick tests** à la recherche d'une sensibilisation aux pneumallergènes et/ou trophallergènes constitue une précieuse aide au diagnostic d'asthme des jeunes enfants.

La sensibilisation traduit l'existence d'une atopie et permet de prédire le devenir des enfants car elle représente un facteur prédictif de persistance des sifflements.

L'acquisition de la sensibilisation augmente avec l'âge, c'est pourquoi une réévaluation régulière est nécessaire.

L'absence de sensibilisation n'écarte le diagnostic d'asthme qui pourrait correspondre à un phénotype non atopique dont le pronostic ultérieur est plus souvent associé à la disparition des symptômes d'asthme.

3.3. Le dosage des IgE spécifiques par les deux méthodes, immuno enzymatique et chimiluminescence ne doit être indiqué que dans les situations suivantes :

- Lorsqu'il existe une discordance entre les manifestations cliniques et les résultats des tests cutanés.
- Lorsqu'il est impossible de réaliser les tests cutanés allergologiques (traitement anti histaminique en cours et/ou dermatose évolutive)
- Lorsque l'interprétation des tests cutanés n'est pas possible (dermographisme ou absence de réactivité cutanée).

3. 3^{ème} étape : calculer l'index prédictif d'asthme (IPA).

Cet index, dont la validité a été établie, constitue un outil pronostic intéressant ayant une bonne valeur prédictive positive pour identifier les enfants dont les sifflements vont persister et une bonne valeur prédictive négative car il permet d'identifier les enfants qui ont une faible probabilité d'évoluer vers un asthme.

Le calcul de cet outil est à notre portée car tous les paramètres qui le constituent sont disponibles. Nous recommandons son intégration à l'algorithme diagnostique.

4. 4^{ème} étape : **Evaluer la fonction respiratoire des enfants d'âge préscolaire par la mesure des Rint:**

L'EFR par la mesure des résistances à l'interruption est une méthode bien adaptée au jeune âge car elle ne nécessite pas de coopération active de l'enfant.

La technique de réalisation est simple. La majorité des paramètres ventilatoires mesurés s'obtiennent lors d'une ventilation spontanée.

L'équipement nécessaire pour réaliser cette mesure est intégré au matériel de spirométrie disponible dans plusieurs structures de santé.

L'évaluation de la fonction pulmonaire des jeunes enfants présentant des sifflements récurrents par mesure des résistances à l'interruption contribue au diagnostic de l'asthme du jeune enfant, la mise en évidence d'une augmentation des résistances à l'état basale et une réponse aux bronchodilatateurs, permet de poser le diagnostic d'asthme et de différencier les enfants asthmatiques des sujets sains.

5. 5^{ème} étape : Education thérapeutique et prise en charge de l'enfant

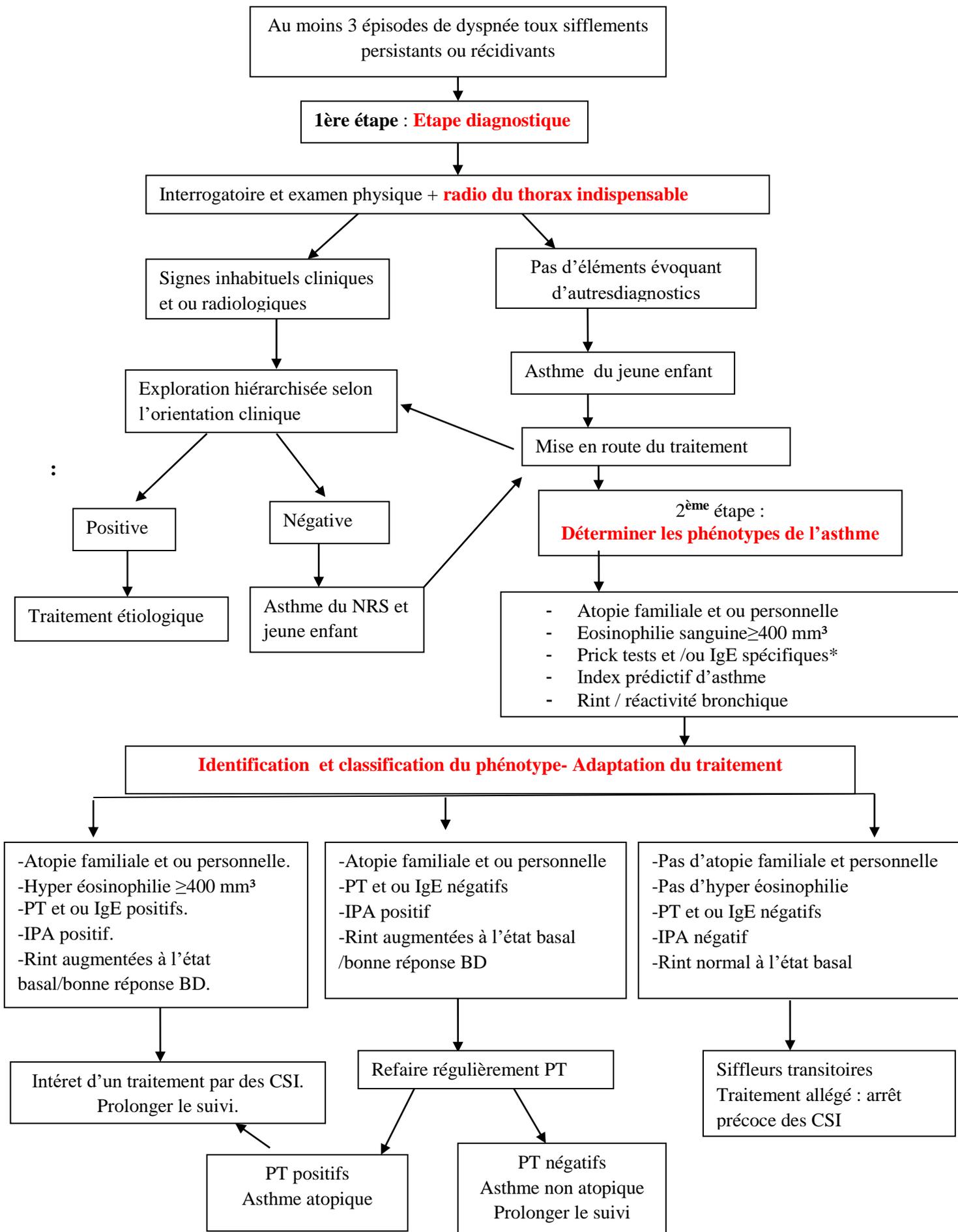
Toutes les informations fournies par les étapes précédentes sont nécessaires pour une meilleure caractérisation phénotypique des patients et par conséquent pour une prise en charge adaptée à chaque enfant ou personnalisée. L'identification phénotypique facilitera le choix de la stratégie thérapeutique la plus adaptée (choix et durée du traitement de fond)

L'éducation thérapeutique est indispensable à toutes les étapes. Elle est le garant du succès de la prise en charge en améliorant les comportements, les connaissances et l'observance au traitement de fond et optimise le contrôle de la maladie.

IX. Perspectives

- 1- Poursuivre le suivi des patients et analyser l'évolution des phénotypes dans le temps et déterminer les facteurs de risque de persistance.
- 2- Travailler en collaboration avec les laboratoires d'immunologie pour approfondir notre connaissance des mécanismes physiopathologiques des phénotypes sévères et persistants.
- 3- Développer en collaboration avec les laboratoires de génétique d'autres recherches sur les facteurs de risque génétiques associés aux phénotypes surtout lorsqu'il existe une forte atopie familiale.

Figure 15. Recommandations diagnostiques et phénotypes de l'asthme l'enfant de moins de 5 ans



*IgE spécifique seulement si prick tests non réalisable

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016.
- 2- Tabachnik E, Levison H. Postgraduate course presentation. Infantile bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67(5):339-47
- 3- World Health Organization (WHO). Bronchial Asthma. Available from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs206/en/>. Accessed 11 Sept 2016
- 4- Mallol J., Crane. J, von Mutius .E, Odhiambo. J, Keil .U, Stewart.A, The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthèses Allergol Immunopathol . 2013;41(2):73---85
- 5- Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998; 12:315.
- 6- Patel SP, Järvelin MR, Little MP. Systematic review of worldwide variations of the prevalence of wheezing symptoms in children. *Environ Health* 2008; 7:57.
- 7- Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733-743.
- 8- Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996; 9:687.
- 9- Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhino conjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998; 351:1225.
- 10- Lai CK, Beasley R, Crane J, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009; 64:476.
- 11- Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59:469.
- 12- Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Surveillance for asthma--United States, 1980-1999. *MMWR Surveill Summ* 2002; 51:1
- 13- Evans R, DI Mullally, Wilson RW, et al. National trends in morbidity and mortality of asthma in the United States. Prevalence, hospitalization and death of asthma over two decades: 1965-1984. *Chest* 1987; 91:65 S.
- 14- Gergen PJ, Weiss KB. Modification of the modes of hospitalization of asthma in children: from 1979 to 1987. *JAMA* 1990; 264: 1688.
- 15- Busse W, Banks-Schlegel SP, GL Larsen. Childhood-versus adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1635.
- 16- Akinbami LJ, Moorman JE, Asthma prevalence, health care utilization, and mortality: United States, 2005-2009. *National Health Statistics Reports* 2011; 32: 1.

- 17- Anthracopoulos MB, Pandiora A, Fouzas S, et al. Specific trends in sex prevalence of childhood asthma over 30 years in Patras, Greece. *Acta Paediatr* 2011; 100: 1000.
- 18- Zilmer M, Steen NP, Zachariassen G, et al. Prevalence of asthma and bronchial hyperreactivity in Danish schoolchildren: no change in 10 years. *Acta Paediatr* 2011; 100: 385.
- 19- Osman M, Tagiyeva N, Wassall HJ, et al. Trend trends in sex prevalence rates specific for childhood asthma, eczema, hay fever. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:60.
- 20- Pearce N, Ait Khaled N, Beasley R, Mallot J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). *Thorax* 2007; 62:758-766.
- 21- Boukari R. Thèse DESM : Epidémiologie de l'asthme chez l'enfant en milieu scolaire 1989
- 22- Boukari R et coll Prévalence de l'asthme, de la rhinite et de la dermatite atopique chez l'enfant : résultats de deux enquêtes menées à 20 ans d'intervalle .Congrès de l'Association des pédiatres de langue Française Marrakech 2006.
- 23- Croner S KN-I : Natural history of bronchial asthma in childhood. A prospective study from birth up to 12-14 years of age. *Allergy* 1992 ; 47 : 150-7.
- 24- Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD : Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 111 : 661-75
- 25- Brauer M, Hoek G, Van Vliet P, Meliefste K, Fischer PH, Wijga A, Koopman LP, Neijens HJ, Gerritsen J, Kerkhof M, Heinrich J, Bellander T, Brunekreef B : Air pollution from traffic and the development of respiratory infections and asthmatic and allergic symptoms. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Oct 15; 166(8):1092-8.
- 26- Bornehag CG, Sundell J, Hagerhed-Engman L, Sigsgard T, Janson S, Aberg N : 'Dampness' at home and its association with airway, nose, and skin symptoms among 10,851 preschool children in Sweden: a cross-sectional study. *Indoor Air* 2005 ; 15 : S48-55.
- 27- Luyt DK, Burton PR, Simpson H : Epidemiological study of wheeze, doctor diagnosed asthma, and cough in preschool children in Leicestershire. *BMJ* 1993 ; 306 : 1386-90.
- 28- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ : Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-8.
- 29- Oddy WH, de Klerk NH, Sly PD, Holt PG: The effects of respiratory infections, atopy, and breastfeeding on childhood asthma. *Eur Respir J* 2002 ; 19 : 899-905.
- 30- Wright AL, Holberg C, Martinez FD, Taussig LM : Relationship of parental smoking to wheezing and non wheezing lower respiratory tract illnesses in infancy. *Group Health Medical Associates. J Pediatr* 1991; 118: 207-14.
- 31- Dodge R, Martinez FD, Cline MG, Lebowitz MD, Burrows B: Early childhood respiratory symptoms and the subsequent diagnosis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 98 : 48-54.
- 32- Linehan MF, Hazell ML, Frank TL, Frank PI : Prevalence of respiratory symptoms in under 5s : 1993 to 2001. *Arch Dis Child* 2005; 90 : 516-9.

- 33- Gehring U, Cyrus J, Sedlmeir G, Brunekreef B, Bellander T, Fischer P, Bauer CP, Reinhardt D, Wichmann HE, Heinrich J :Traffic-related air pollution and respiratory health during the first 2 yrs of life. *Eur Respir J* 2002; 19: 690-8.
- 34- De Sario M, Di Domenicantonio R, Corbo G, Forastiere F, Pistelli R, Rusconi F, Sammarro S, Serra MG, Compagnucci P, Perucci CA :Characteristics of early transient, persistent, and late onset wheezers at 9 to 11 years of age. *J Asthma* 2006; 43 : 633-8.
- 35- Hagendorens MM, Bridts CH, Lauwers K, van Nuijs S, Ebo DG, Vellinga A, De Clerck LS, Van Bever HP, Weyler JJ, Stevens WJ :Perinatal risk factors for sensitization, atopic dermatitis and wheezing during the first year of life (PIPO study). *Clin Exp Allergy* 2005 ;35 :733-40
- 36- Vasar M, Julge K, Bjorksto B : Development of atopic sensitization and allergic diseases in early childhood. *Acta Paediatr* 2000 ; 89 :523-7.
- 37- Hattevig G, Kjellman B, Bjorksten B : Appearance of IgE antibodies to ingested and inhaled allergens during the first 12 years of life in atopic and non-atopic children. *Pediatr Allergy Immunol* 1993 ; 4 :182-6.
- 38- Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH, Hide DW: The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood:a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1998 ; 101 : 587-93.
- 39- Arshad SH, Stevens M, Hide DW: The effect of genetic and environmental factors on the prevalence of allergic disorders at the age of two years. *Clin Exp Allergy* 1993; 23 : 504-11.
- 40- Mohangoo AD, Essink-Bot ML, Juniper EF, Moll HA, de Koning HJ, Raat H : Health-related quality of life in preschool children with wheezing and dyspnea: preliminary results from a random general population sample. *Qual Life Res* 2005 ;14 : 1931-6.
- 41- Bohme M, Lannero E, Wickman M, Nordvall SL, Wahlgren CF Atopic dermatitis and concomitant disease patterns in children up to two years of age. *Acta Derm Venereol* 2002 ; 82 : 98-103.
- 42- Bloomberg GR. Recurrent wheezing illness in preschool-aged children: assessment and management in primary care practice. *Postgrad Med* 2009; 121:48.
- 43- N. Bensaadi. Thèse DEMS 2010: L'asthme du nourrisson et du jeune enfant: stratégie diagnostiques et perspectives thérapeutiques.2010.
- 44- V. Gajdos, F. Perreaux, p . Trioche, P . Labrune. Asthme de l'enfant et du nourrisson. EMC 2009V ; 6-039-A-65
- 45- Martinez FD, Vercelli D. Asthma. *Lancet* 2013; 382: 1360–72.
- 46- Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, et al. Genetic variants regulatingORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature* 2007; 448: 470–73.
- 47- Galanter J, Choudhry S, Eng C, et al. ORMDL3 gene is associated with asthma in three ethnically diverse populations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1194–200.
- 48- Bouzigon E, Corda E, Aschard H, et al. Effect of 17q21 variants and smoking exposure in early-onset asthma. *N Engl J Med* 2008;359: 1985–94.

- 49- Smit LAM, Bouzigon E, Pin I, et al, and the EGEA Cooperative Group. 17q21 variants modify the association between early respiratory infections and asthma. *Eur Respir J* 2010; 36: 57–64.
- 50- Calışkan M, Bochkov YA, Kreiner-Moller E, et al. Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood-onset asthma. *N Engl J Med* 2013; 368: 1398–407.
- 51- Wjst M, Sargurupremraj M, Arnold M. Genome-wide association studies in asthma: what they really told us about pathogenesis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 112–18.
- 52- Burrows B, Martinez FD, Cline MG, et al. The relationship between parental and children’s serum IgE and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;52: 1497–500.
- 53- A. Labbé. Indicateurs prédictifs dans l’asthme de l’enfant ; *Revue française d’Allergologie et D’immunologie Clinique* 48(2008) .
- 54- Henderson J, Granell R, Heron J, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008; 63:974.
- 55- Lowe LA, Simpson A, Woodcock A, et al. Wheeze phenotypes and lung function in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:231.
- 56- Kurukulaaratchy RJ, Fenn MH, Waterhouse LM, et al. Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:573.
- 57- Oostveen E, Dom S, Desager K, et al. Lung function and bronchodilator response in 4-year-old children with different wheezing phenotypes. *Eur Respir J* 2010; 35:865.
- 58- 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.
- 59- Jennifer Bender Berz, MA , EdM , Alice S .Carter, PHD, Robert L . Wagmiller.Prevalence and Correlates of Early Onset Asthma and Wheezing in a Healthy Birth Cohort of 2-to 3- years Olds.*Journal of pediatric Psychology*2007 ; 32 (2):154-166
- 60- K.Boussetta, A.Bouzir, H.Harzallah. Asthme du nourrisson .Devenir à moyen terme et facteurs prédictifs de la persistance des symptômes à l’âge préscolaires. *Fr Allergolol Immunol Clin* 2001 .41 ; 565-70
- 61- Smith JA, Drake R, Simpson A, et al. Dimensions of respiratory symptoms in preschool children: population-based birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1358
- 62- Martinez FD. The connection between early life wheezing and subsequent asthma: The viral march. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009; 37:249.
- 63- Holt PG, Sly PD. Prevention of allergic respiratory disease in infants: current aspects and future perspectives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7:547.
- 64- Sly PD, Kusel M, Holt PG. Do early-life viral infections cause asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:1202.
- 65- 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: 735–744.

- 66- Lajunen TK, Jaakkola JJ, Jaakkola MS. The synergistic effect of heredity and exposure to second-hand smoke on adult-onset asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:776-82
- 67- Raheison C, Taytard A, Annesi-Maesano I, Tabagisme, asthme et phénotypes associés. Approche épidémiologique, *Revue des Maladies Respiratoires*, Vol 20, N° 2 - avril 2003, pp. 233-247
- 68- M. Chéraud-M.L. Herbelin-Wagner. Facteurs de risque : environnement, tabac. *Arch Pédiatr* 2002 ;3:377-83
- 69- Susann Halken. Résumé d'abstract. Congrès du docteur Céline Palussière. Acquisition de tolérance chez l'enfant, rôle de l'allaitement maternel. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology. EAACI 2010*
- 70- Pediatric Society of New Zealand. Best practice evidence based. Guideline Management of asthma in children. Aged 1-15 years. 2005.
- 71- British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline 2007.
- 72- Global Initiative for Asthma. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger 2009. www.ginasthma.com
- 73- National Heart Lung and Blood Institute. Expert panel report 3: Guidelines for the diagnosis and management of Asthma. National Asthma Education and Prevention Program. Washington (DC): US Department of Health and Human Services. 2007.
- 74- The European Academy of Allergy and Clinical Immunology, American Academy of Allergy, Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008;63(1):5-34.
- 75- Haute autorité de santé. Société Pédiatrique de Pneumologie et d'Allergologie, recommandations professionnelles. Asthme de l'enfant de moins de 36 mois : diagnostic, prise en charge et traitement en dehors des épisodes aigus. mars 2009
- 76- 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
- 77- Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA. ERS TASK FORCE Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008;32:1096-110
- 78- Guide sur le diagnostic et la prise en charge de l'asthme de l'enfant. Société Algérienne de Pédiatrie. Décembre 2010.
- 79- J. Just, Les différents phénotypes de l'asthme du nourrisson, *Revue française d'allergologie* 49 (2009) 250-253
- 80- Noötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, Lemanske RF Jr, Wardlaw AJ, Wenzel SE, Greenberger PA. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Feb; 127(2):355-60.
- 81- Henderson J, Granell R, Sterne J. The search for new asthma phenotypes. *Arch Dis Child* 2009;94:333-6

- 82- Spycher BD, Silverman M, Kuehni CE. Phenotypes of childhood asthma: are they real? *Clin Exp Allergy* 2010; 40:1130.
- 83- Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997; 52:946.
- 84- Martinez FD. What have we learned from the Tucson Children's Respiratory Study? *Paediatr Respir Rev* 2002; 3:193.
- 85- Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5:155.
- 86- Rusconi F, Galassi C, Bellasio M, Piffer S, Lombardi E, Bonci E, et al. Risk factors in the pre-, perinatal and early life (first year) for wheezing in young children. *Epidemiol Prev* 2005; 29:47-51.
- 87- Wilson NM, Lamprill JR, Mak JC, Clarke JR, Bush A, Silverman M. Symptoms lung function, and beta2-adrenoceptor polymorphisms in a birth cohort followed for 10 years. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:75-81.
- 88- Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Twiselton R, Matthews S, Arshad SH. The prevalence of asthma and wheezing illnesses amongst 10-year-old school children. *Respir Med* 2002;96:163-9.
- 89- Sandin A, Bjorksten B, Braback L. Development of atopy and wheezing symptoms in relation to heredity and early pet keeping in a Swedish birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:316-22.
- 90- Simpson A, Maniatis N, Jury F, Cakebread JA, Lowe LA, Holgate ST, et al. Polymorphisms in a disintegrin and metalloprotease 33 (ADAM33) predict impaired early-life lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:55-60.
- 91- Melen E, Umerkajeff S, Nyberg F, Zucchelli M, Lindstedt A, Gullsten H, et al. Interaction between variants in the interleukin-4 receptor alpha and interleukin-9 receptor genes in childhood wheezing: evidence from a birth cohort study. *Clin Exp Allergy* 2006;36:1391-8.
- 92- Kapitein B, Hoekstra MO, Nijhuis EH, Hijnen DJ, Arets HG, Kimpen JL, et al. Gene expression in CD41 T-cells reflects heterogeneity in infant wheezing phenotypes. *Eur Respir J* 2008;32:1203-12
- 93- Brunekreef B1, Smit J, de Jongste J, Neijens H, Gerritsen J, Postma D, Aalberse R, Koopman L, Kerkhof M, Wilga A, van Strien R. The prevention and incidence of asthma and mite allergy (PIAMA) birth cohort study: design and first results. *pediatr allergy immunol* 2002;13 Suppl 15:55-60.
- 94- Savenije OE, Granell R, Caudri D, et al. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:1505.
- 95- Sherriff A, Peters TJ, Henderson J, Strachan D. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3(1/2) years. *Int J Epidemiol* 2001;30(6):1473-84.
- 96- Just J, Gouvis-Echraghi R, Couderc R, Guillemot-Lambert N and Saint-Pierre P. Novel severe wheezy young children phenotypes: Boys atopic multiple-trigger and girls nonatopic uncontrolled wheeze. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 103-10

- 97- McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev*2000; 2: CD001107.
- 98- Wilson N, Sloper K, Silverman M. Effect of continuous treatment with topical corticosteroid on episodic viral wheeze in preschool children. *Arch Dis Child* 1995; 72: 317–320.
- 99- Kaditis AG, Winnie G, Syrogiannopoulos GA. Anti-inflammatory pharmacotherapy for wheezing in preschool children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 407–420.
- 100- Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 315–322
- 101- Wilson NM, Silverman M. Treatment of acute, episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroids at home. *Arch Dis Child* 1990; 65: 407–410.
- 102- Schultz A, Brand PL. Episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze in preschool children: a useful distinction for clinicians? *Paediatr Respir Rev* 2011; 12: 160–164.
- 103- Garcia-Marcos L, Martinez FD. Multitrigger versus episodic wheeze in toddlers: new phenotypes or severity markers? *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 489–490.
- 104- Bacharier LB, Phillips BR, Bloomberg GR et al. Severe intermittent wheezing in preschool children: a distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:604-10.
- 105- Schultz A, Devadason SG, Savenije OE, et al. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr* 2010; 99: 56–60
- 106- Kappelle L, Brand PL. Severe episodic viral wheeze in preschool children: high risk of asthma at age 5-10 years. *Eur J Pediatr* 2012 - 171:947–954.
- 107- Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, et al. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet* 2008; 372:1058.
- 108- Martinez F, Godfrey S. Wheezing disorders in the preschool child: Pathogenesis and management, 1st ed, Martin Dunitz, New York 2003
- 109- Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354:541.
- 110- Pereira MU, Sly PD, Pitrez PM, et al. Nonatopic asthma is associated with helminth infections and bronchiolitis in poor children. *Eur Respir J* 2007; 29:1154.
- 111- Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:1282.
- 112- Håland G, Carlsen KC, Sandvik L, et al. Reduced lung function at birth and the risk of asthma at 10 years of age. *N Engl J Med* 2006; 355:1682
- 113- Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, et al. The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:921.

- 114- Martinez FD. The connection between early life wheezing and subsequent asthma: The viral march. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009; 37:249.
- 115- Holt PG, Upham JW, Sly PD. Contemporaneous maturation of immunologic and respiratory functions during early childhood: implications for development of asthma prevention strategies. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:16.
- 116- Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy antecedent age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:137–41.
- 117- Martinez FD, Stern DA, Writht AL, Taussig LM, Halonen M. Differential immune responses to acute lower respiratory illness in early life and subsequent development of persistent wheezing and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:915–20.
- 118- Sly PD, Boner AL, Bjoerksten B, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma. *Lancet* 2008;372: 1100–6.
- 119- 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 asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1167–74.
- 120- Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006; 354:1998–2005.
- 121- Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A, IFWIN study team Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy INfants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006;368:754–62.
- 122- Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics* 2009;123:e519–25.
- 123- Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985–97.
- 124- Silverstein MD, Mair JE, Katusic SK, Wollan PC, O'Connell EJ, Yunginger JW. School attendance and school performance: a population-based study of children with asthma. *J Pediatr* 2001;139:278–83.
- 125- Vork KL, Broadwin RL, Blaisdell RJ. Developing asthma in childhood from exposure to second hand tobacco smoke: insights from a meta-regression *Environ Health Perspect* 2007;115:1394–400
- 126- Brauer M, Hoek G, Smit HA, et al. Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. *Eur Respir J* 2007;29:879–88.
- 127- Bisgaard H, Szeffler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:723–8.
- 128- Pijnenburg MW, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide in childhood asthma: a review. *Clin Exp Allergy* 2008;38:246–59.
- 129- Rosias PP, Robroeks CM, van de Kant KD, et al. Feasibility of a new method to collect exhaled breath condensate in pre-school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:e235–44.

- 130- Van de Kant KD, Jansen MA, Klaassen EM, et al. Elevated inflammatory markers at preschool age precede persistent wheezing at school age. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:259–64.
- 131- Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1403.
- 132- Castro-Rodríguez JA. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:212.
- 133- Castro-Rodríguez JA. The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11:157.
- 134- Leonardi NA, Spycher BD, Strippoli MP, et al. Validation of the Asthma Predictive Index and comparison with simpler clinical prediction rules. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:1466.
- 135- Brand PL. The Asthma Predictive Index: not a useful tool in clinical practice. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:293.
- 136- Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodríguez JA. Discriminative properties of two predictive indices for asthma diagnosis in a sample of preschoolers with recurrent wheezing. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46:1175.
- 137- Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Holgate ST, et al. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. *Eur Respir J* 2003;22:767–71.
- 138- Devulapalli CS, Carlsen KC, Haland G, et al. Severity of obstructive airway disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. *Thorax* 2008;63:8–13.
- 139- Caudri D, Wijga A, Schipper MA, et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:903–10.
- 140- Guerra S, Lohman IC, Halonen M, et al. Reduced interferon gamma production and soluble CD14 levels in early life predict recurrent wheezing by 1 year of age. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:70.
- 141- Saglani S, Payne DN, Zhu J, et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:858.
- 142- Barbato A, Turato G, Baraldo S, et al. Epithelial damage and angiogenesis in the airways of children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:975.
- 143- Rothers J, Halonen M, Stern DA, et al. Adaptive cytokine production in early life differentially predicts total IgE levels and asthma through age 5 years. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:397.
- 144- Hoshino M, Matsuoka S, Handa H, et al. Correlation between airflow limitation and airway dimensions assessed by multidetector CT in asthma. *Respir Med* 2010; 104:794.
- 145- Aysola RS, Hoffman EA, Gierada D, et al. Airway remodeling measured by multidetector CT is increased in severe asthma and correlates with pathology. *Chest* 2008; 134:1183.
- 146- Antó JM, Pinart M, Akdis M, Auffray C, Bachert C, Basagañna X, et al. Understanding the complexity of IgE-related phenotypes from childhood to young adulthood: a Mechanism of the Development of Allergy (MeDALL) seminar. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:943–54.

- 147- Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, Murray CS, Woodcock A, Custovic A. IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:744–9.
- 148- Just J, Saint-Pierre P, Gouvis-Echraghi R, Boutin B, Panayotopoulos V, Chebahi N, et al. Wheeze phenotypes in young children have different courses during the preschool period. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:256–61.
- 149- Lee CG, Da Silva CA, Dela Cruz CS, Ahangari F, Ma B, Kang M-J, et al. Role of chitin and chitinase/chitinase-like proteins in inflammation, tissue remodeling, and injury. *Annu Rev Physiol* 2011;73:479–501.
- 150- Chupp GL, Lee CG, Jarjour N, Shim YM, Holm CT, He S, et al. A chitinase-like protein in the lung and circulation of patients with severe asthma. *N Engl J Med* 2007;357:2016–27
- 151- Bara I, Ozier A, Girodet P-O, Carvalho G, Cattiaux J, Begueret H, et al. Role of YKL-40 in bronchial smooth muscle remodeling in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:715–22.
- 152- Rathcke CN, Holmkvist J, Husmoen LLN, Hansen T, Pedersen O, Ves-tergaard H, et al. Association of polymorphisms of the CHI3L1 gene with asthma and atopy: a population-based study of 6514 Danish adults. *PLoS One* 2009;4:e6106
- 153- Bargagli E, Olivieri C, Margollicci M, Bennett D, Luddi A, Perrone M, et al. Serum chitotriosidase levels in patients with allergic and non-allergic asthma. *Respir Int Rev Thorac Dis* 2010;79:437–8.
- 154- Konradsen JR, James A, Nordlund B, Reinius LE, Söderhäll C, Melén E, et al. The chitinase-like protein YKL-40: a possible biomarker of inflammation and airway remodeling in severe pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:328–35
- 155- Koopmans JG, van der Zee JS, Krop EJM, Lopuhaä CE, Jansen HM, Batenburg JJ. Serum surfactant protein D is elevated in allergic patients. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1827–33.
- 156- Hermans C, Bernard A. Lung epithelium-specific proteins: characteristics and potential applications as markers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:646–78.
- 157- Ledford JG, Mukherjee S, Kislán MM, Nugent JL, Hollingsworth JW, Wright JR. Surfactant protein-A suppresses eosinophil-mediated killing of *Mycoplasma pneumoniae* in allergic lungs. *PLoS One* 2012;7:e32436
- 158- Haczku A, Vass G, Kierstein S. Surfactant protein D and asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1815–8.
- 159- Qaseem AS, Sonar S, Mahajan L, Madan T, Sorensen GL, Shamji MH, et al. Linking surfactant protein SP-D and IL-13: implications in asthma and allergy. *Mol Immunol* 2013;54:98–107
- 160- Broeckaert F, Bernard A. Clara cell secretory protein (CC16): characteristics and perspectives as lung peripheral biomarker. *Clin Exp Allergy* 2000;30:469–75.
- 161- Candelaria PV, Backer V, Laing IA, Porsbjerg C, Nepper-Christensen S, de Klerk N, et al. Association between asthma-related phenotypes and the CC16 A38G polymorphism in an unselected population of young adult. *Immunogenetics* 2005;57:25–32.

- 162- Wang SZ, Rosenberger CL, Bao YX, Stark JM, Harrod KS. Clara cell secretory protein modulates lung inflammatory and immune responses to respiratory syncytial virus infection. *J Immunol* 2003;171:1051–60
- 163- Gioldassi XM, Papadimitriou H, Mikraki V, Karamanos NK. Clara cell secretory protein: determination of serum levels by an enzyme immunoassay and its importance as an indicator of bronchial asthma in children. *J Pharm Biomed Res* 2004;34:823–6.
- 164- Laing IA, Hermans C, Bernard A, Burton PR, Goldblatt J, Le Souëf PN. Association between plasma CC16 levels, the A38G polymorphism, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:124–7.
- 165- Shijubo N, Itoh Y, Yamaguchi T, Imada A, Hirasawa M, Yamada T, et al. Clara cell protein-positive epithelial cells are reduced in small airways of asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:930–3.
- 166- Sengler C, Heinzmann A, Jerkic S-P, Haider A, Sommerfeld C, Niggemann B, et al. Clara cell protein 16 (CC16) gene polymorphism influences the degree of airway responsiveness in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:515–9
- 167- Rava M, Tares L, Lavi I, Barreiro E, Zock J-P, Ferrer A, et al. Serum levels of Clara cell secretory protein, asthma, and lung function in the adult general population. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132:230–2.
- 168- Briana DD, Gourgiotis D, Boutsikou M, Baka S, Marmarinos A, et al. Clara cell protein in full-term pregnancies: the influence of intrauterine growth restriction. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:1186–91
- 169- Taniguchi N, Konno S, Hattori T, Isada A, Shimizu K, Shimizu K. The CC16 A38G polymorphism is associated with asymptomatic airway hyper-responsiveness and development of late-onset asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:376–81
- 170- Oommen A, McNally T, Grigg J. Eosinophil activation and preschool viral wheeze. *Thorax* 2003; 58:876–879.
- 171- Oommen A, Grigg J. Urinary leukotriene E4 in preschool children with acute clinical viral wheeze. *Eur Respir J* 2003; 21:149–154.
- 172- Oommen A, Patel R, Browning M, Grigg J. Systemic neutrophil activation in acute preschool viral wheeze. *Arch Dis Child* 2003; 88:529–531.
- 173- Radhakrishnan DK, Dell SD, Guttmann A, Shariff SZ, Liu K, To T. Trends in the age of diagnosis of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1057–62.e5.
- 174- Kuehni CE, Frey U. Age-related differences in perceived asthma control in childhood: guidelines and reality. *Eur Respir J*. 2002;20:880–9.
- 175- Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1253–8.
- 176- Kaiser SV, Huynh T, Bacharier LB, et al. Preventing exacerbations in preschoolers with recurrent wheeze: a meta-analysis. *Pediatrics* 2016; 137:20154496.

- 177- Bacharier LB, Guilbert TW, Zeiger RS, et al. Patient characteristics associated with improved outcomes with use of an inhaled corticosteroid in preschool children at risk for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1077–1082; e1-5.
- 178- Fitzpatrick AM, Jackson DJ, Mauger DT, et al. Individualized therapy for persistent asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138:1608–1618; e12.
- 179- Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Daily vs. intermittent inhaled corticosteroids for recurrent wheezing and mild persistent asthma: a systematic review with meta-analysis. *Respir Med.* 2013;107:1133–40.
- 180- Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;2:
- 181- Guilbert TW, Mauger DT, Allen DB, et al. Growth of preschool children at high risk for asthma 2 years after discontinuation of fluticasone. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:956–963; e1-7.
- 182- Jonasson G, Carlsen KH, Mowinckel P. Asthma drug adherence in a long term clinical trial. *Arch Dis Child* 2000; 83:330–333.
- 183- Friedlander AL, Albert RK. Chronic macrolide therapy in inflammatory airways diseases. *Chest* 2010; 138:1202–1212.
- 184- Beigelman A, Bacharier LB. Infection-induced wheezing in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:603–604; e4.
- 185- Beigelman A, Bacharier LB. Early-life respiratory infections and asthma development: role in disease pathogenesis and potential targets for disease prevention. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016; 16:172–178.
- 186- Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, et al. Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc* 2015; 314:2034–2044.
- 187- Stokholm J, Chawes BL, Vissing NH, et al. Azithromycin for episodes with asthma-like symptoms in young children aged 1-3 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4:19–26.
- 188- Brodlie M, Gupta A, Rodriguez-Martinez CE, et al. Leukotriene receptor antagonists as maintenance and intermittent therapy for episodic viral wheeze in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD008202.
- 189- Nwokoro C, Pandya H, Turner S, et al. Intermittent montelukast in children aged 10 months to 5 years with wheeze (WAIT trial): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2:796–803.
- 190- Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, et al. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD000195
- 191- Beigelman A, King TS, Mauger D, et al. Do oral corticosteroids reduce the severity of acute lower respiratory tract illnesses in preschool children with recurrent wheezing? *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:1518–1525.

- 192- Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N Engl J Med* 2009; 360:329–338.
- 193- Deshpande DR, Martinez FD. The dilemma of systemic steroids in preschool children with recurrent wheezing exacerbations. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51:775–777.
- 194- Bush A. Practice imperfect: treatment for wheezing in preschoolers. *N Engl J Med* 2009; 360:409–410.
- 195- Gergen PJ. The challenge of treating preschool wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:1526–1527.
- 196- Castro-Rodriguez JA, Beckhaus AA, Forno E. Efficacy of oral corticosteroids in the treatment of acute wheezing episodes in asthmatic preschoolers: systematic review with meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51:868–876.
- 197- British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax*. 2014;69 Suppl 1:1–192.
- 198- Ducharme FM, Dell SD, Radhakrishnan D, Grad RM, Watson WT, Yang CL, et al. Diagnosis and management of asthma in preschoolers: a Canadian Thoracic Society and Canadian Paediatric Society position paper. *Can Respir J*. 2015;22:135–43.
- 199- Jose A. Castro-Rodriguez, Adnan Custovic and Francine M. Ducharme, Treatment of asthma in young children: evidence-based recommendations *Asthma Research and Practice* (2016) 2:5.
- 200- Stevens CA, Turner D, Kuehni CE, et al. The economic impact of preschool asthma and wheeze. *Eur Respir J* 2003; 21: 1000–1006
- 201- Spycher BD, et al. Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis. *Eur Respir J*. 2008;31(5):974–81
- 202- Garden FL, Simpson JM, Mellis CM, et al. Change in the manifestations of asthma and asthma-related traits in childhood: a latent transition analysis. *Eur Respir J* 2016; 47: 499–509.
- 203- Silverman M. Out of the mouths of babes and sucklings: lessons from early childhood asthma. *Thorax* 1993; 48: 1200–1204
- 204- Wassall HJ, Devenny AM, Daud Khan S, et al. A comparison of virus-associated and multi-trigger wheeze in school children. *J Asthma* 2005; 42: 737–744
- 205- Brand PL, Caudri D, Eber E, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J* 2014; 43: 1172–1177
- 206- Société de pneumologie de langue française SPLF. Recommandation de la société de pneumologie de langue française sur “Asthme et Allergie”. *Texte long. Rev Mal Res* 2007;24
- 207- Ren C L., Esther C R, Debley J, Sockrider M, Yilmaz O, Nikhil A, Alia BA, Stephanie D. On behalf of Official American Thoracic Society Clinical Practice Guidelines: Diagnostic Evaluation of Infants with Recurrent or Persistent Wheezing 2016. *American Thoracic Society Documents*
- 208- Bacharier LB, Guilbert TW. Diagnosis and management of early asthma in preschoolaged children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:287–95

- 209- Bousquet J, Kjellman NI. Predictive value of tests in childhood allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78(5 Pt2):1019-1022.
- 210- Just J, Nicoloyanis N, Chauvin M, Pribil C, Grimfeld A, Duru G. Lack of eosinophilia can predict remission in wheezy infants? *Clin Exp Allergy* 2008;38 (5):767-73.
- 211- Chan EY, Dundas I, Bridge PD, Healy MJ, McKenzie SA. Skin-prick testing as a diagnostic aid for childhood asthma. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 558-562.
- 212- Host A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vazquez C, Dreborg S, Eigenmann PA, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003;58:559-69.
- 213- F. Rancé · A. Juchet · S. Fejji · F. Brémont · G. Dutau Répartition des sensibilisations en pneumo-allergologie pédiatrique . *Revue Française d Allergologie et d Immunologie Clinique* 1995 ;35(1):9-12
- 214- Rancé F, Juchet A, Bremont F, Dutau G. Incidence of sensitizations during childhood asthma. *Pediatr Pulmonol* 1997 (suppl. 16) : 308-9.s.
- 215- Herr M, Just J, Nikasinovic L, Foucault C, Le Marec AM, Giordanella JP, Momas I. Risk factors and characteristics of respiratory and allergic phenotypes in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2012: 130: 389-96.
- 216- Bisgaard H, Allen D, Milanowski J, Kalev I, Willits L, Davies P. Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. *Pediatrics* 2004; 113: e87-94
- 217- Svedmyr J, Nyberg E, Thunqvist P, Asbrink-Nilsson E, Hedlin G. Prophylactic intermittent treatment with inhaled corticosteroids of asthma exacerbations due to airway infections in toddlers. *Acta Paediatr* 1999; 88: 42-47.
- 218- Guilloux L, Hamberger C : Dosage des IgE spécifiques sur l'Immulite R 2000 DPC, étude analytique et comparaison avec la technique Immucap RIA Pharmacia pour 35 pneumallergènes. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2005 ; 45 : 91-102.
- 219- Kersten, W. Vergleich des AllergyScreen (MEDIWISS Analytic, Moers) mit dem Hauttest (HAL, Düsseldorf – in-vivo) und dem CAP-System (Pharmacia, Freiburg –in-vitro). *Allergologie* (2002);25/4:203-208
- 220- Guerrier G, Bienvenu F, Payot F, Lahet C : Détermination des IgE spécifiques aux pneumallergènes par MAST-Cla chez l'enfant. Corrélation avec les tests cutanés et le RAST. *Rev Fr Allergol* 1992 ; 32 : 113-20.
- 221- Rancé F, Dutau G. Le diagnostic allergologique chez l'enfant. *Rev Mal Respir* 1999 ; 16 : 1105-12 Indication du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques (document HAS – Mai 2005)
- 222- Bernstein IL, Storms WW : Joint Task Force on Practice Parameters for Allergy Diagnostic Testing, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology. Practice parameters for allergy diagnostic testing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995 ; 75 : 6 : 553-625.
- 223- Fornadley JA, Corey JP, Osguthorpe JD, Powell JP, Emanuel IA et coll ; American Academy of Otolaryngic Allergy : Allergic rhinitis : clinical practice guideline. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996 ; 115 : 115-22.

- 224- Wijga A, Tabak C, Postma DS, Kerkhof M, Wieringa MH, Hoekstra MO, et al. Sex differences in asthma during the first 8 years of life: the Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:275-7.
- 225- Matricardi PM, Bockelbrink A, Keil T, Gruber C, Niggemann B, Hamelmann E, et al. Dynamic evolution of serum immunoglobulin E to airborne allergens throughout childhood: results from the Multi-Centre Allergy Study birth cohort. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1551-7.
- 226- Bergmann RL, Bergmann KE, Lau-Schadendorf S, Luck W, Dannemann A, Bauer CP, Dorsch W. Atopic diseases in infancy. The German multicenter atopy study (MAS-90). *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 5: 19–25.
- 227- Custovic A, Simpson BM, Murray CS, Lowe L, Woodcock A. NAC Manchester Asthma Allergy Study Group. The national asthma campaign manchester asthma and allergy study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13: 32–7.
- 228- Clarisse B, Nikasinovic L, Poinard R, et al. The Paris prospective birth cohort study: which design and who participates? *Eur J Epidemiol* 2007; 22: 203–10.
- 229- Spycher BD, Silverman M, Pescatore AM, Beardsmore CS, Kuehni CE. Comparison of phenotypes of childhood wheeze and cough in 2 independent cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1058–67.
- 230- The Childhood Asthma Management Program. (CAMP): design, rationale, and methods. Childhood Asthma Management Program Research Group. *Control Clin Trials* 1999; 20: 91–120.
- 231- Gouvis-Echraghi R, Saint-Pierre P, Besharaty AA, Bernard A, Just J. Exhaled nitric oxide measurement confirms 2 severe wheeze phenotypes in young children from the Trousseau Asthma Program. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1005–7.
- 232- Matea Deliu. Matthew Sperrin. Danielle Belgrave. Adnan Custovic Identification of Asthma Subtypes Using Clustering. *Methodologies Pulm Ther* (2016) 2:19–41
- 233- Just J, et al. Two novel, severe asthma phenotypes identified during childhood using a clustering approach. *Eur Respir J.* 2012;40(1):55–60.
- 234- Weiss ST, Speizer FE. Epidemiology and natural history. In: *Bronchial Asthma mechanisms and Therapeutics*, 3rd, Weiss EB, Stein M (Eds), Little, Brown, Boston 1993. p.15
- 235- Weiss ST, Gold DR. Gender differences in asthma. *Pediatr Pulmonol* 1995; 19:153.
- 236- Been J, Lugtenberg M, Smets E, van Schayck C, Kramer B, Mommers M, et al. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*. 2014;11(1):e1001596.
- 237- Crump C, Winkleby MA, Sundquist J, Sundquist K. Risk of Asthma in Young Adults Who Were Born Preterm: A Swedish National Cohort Study. *Pediatrics*. 2011; 127:E913–E920.
- 238- Holt PG, Rowe J, Kusel M, Parsons F, Hollams EM, Bosco A, et al. Toward improved prediction of risk for atopy and asthma among preschoolers: A prospective cohort study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010; 125:653–659.

- 239- Jaakkola JJK, Ahmed P, Leromnimon A, Goepfert P, Laiou E, Quansah R, et al. Preterm delivery and asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:823–30.
- 240- Kumar R, Story RE, Pongracic JA, Gupta R, Pearson C, Ortiz K, et al. Prematurity, chorioamnionitis, and the development of wheezing: a prospective birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:878–84.
- 241- Asher MI, Stewart AW, Mallol J, Montefort S, Lai CK, Ait-Khaled N, et al. Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One. *Respir Res* 2010;11:8.
- 242- Guillet G, Guillet MH. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis - A 3-year follow up in 250 children: Food allergy and high-risk of respiratory symptoms. *Archives of Dermatology*.1992; 128:187–192
- 243- Teague WG. Food allergen sensitization as a determinant of disturbed airway function in young infants: First step on the path to persistent asthma? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.2008; 122:766–767.
- 244- Van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:565-9.
- 245- Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Gruber C, Niggemann B, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:925-31.
- 246- Penard-Morand C, Raheison C, Kopferschmitt C, Caillaud D, Lavaud F, Charpin D, Bousquet J, Annesi-Maesano I. Prevalence of food allergy and its relationship to asthma and allergic rhinitis in schoolchildren. *Allergy*. 2005; 60:1165–71.
- 247- Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103:1173–9.
- 248- Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1179-90.
- 249- Burr ML, Merrett TG, Dunstan FDLJ, Maguire MJ. The development of allergy in high-risk children. *Clin. Exp. Allergy* 1997; 27 : 1247-53
- 250- Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Does environment mediate earlier onset of the persistent childhood asthma phenotype? *Pediatrics* 2004; 113 : 345-50.
- 251- Malmberg,L.P. Saarinen,K.M.,Pelkonen,A.S.,Savilahti,E.and Makela,M.J.Clinical et Experimental Allergy 2010 1491-1497
- 252- Schroeder A, Kumar R, Pongracic JA, et al. Food allergy is associated with an increased risk of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39:261–70.
- 253- Sonnappa S, Bastardo CM, Wade A, Saglani S, McKenzie SA, Bush A, et al. Symptom-pattern phenotype and pulmonary function in preschool wheezers. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:519-26, 1-7.

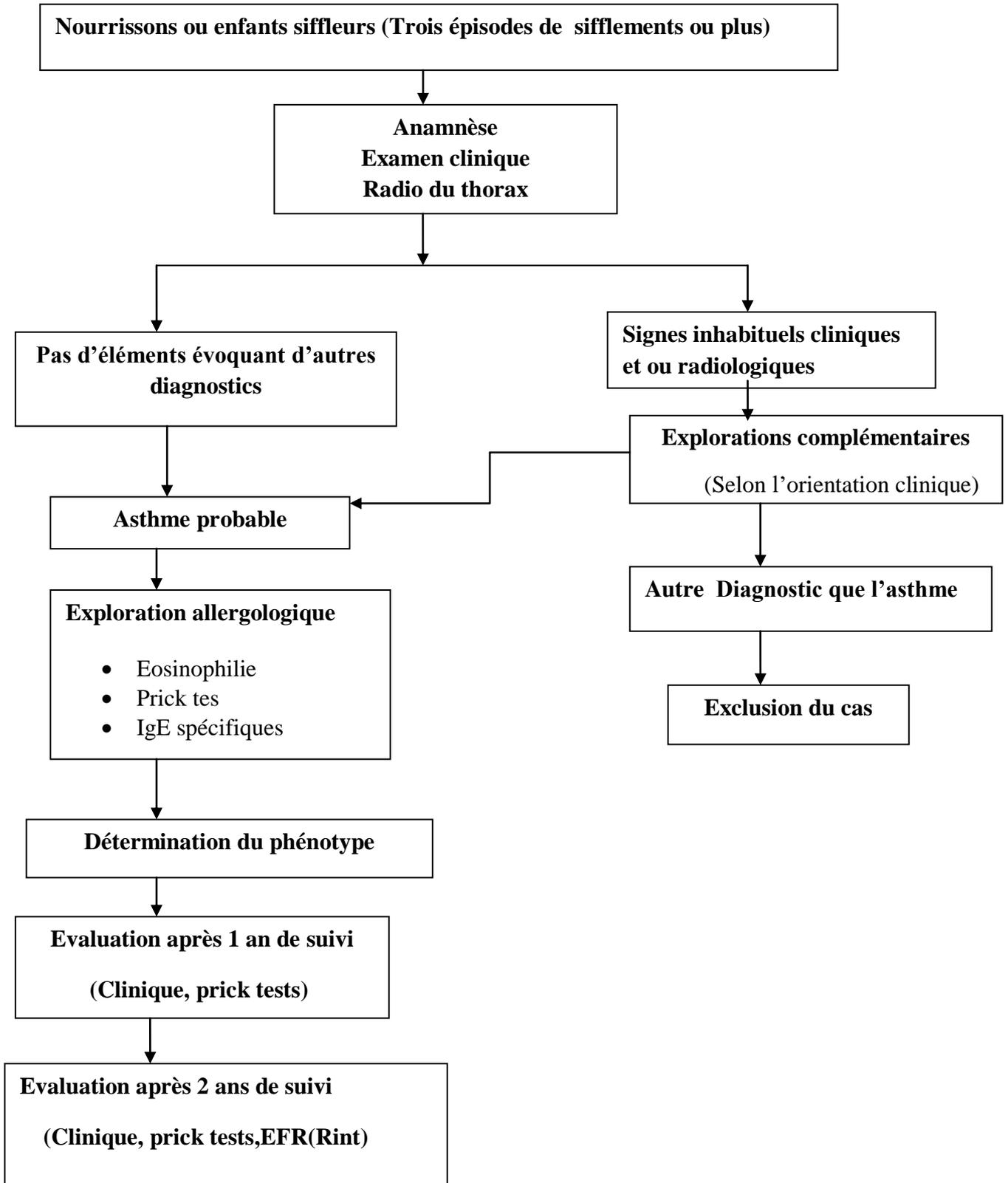
- 254- Kotaniemi-Syrjanen A, Pelkonen AS, Malmstrom K, Malmberg LP, Makela MJ. Symptom-based classification of wheeze: how does it work in infants? *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1111-2, e1-2.
- 255- Sonnappa S, Bastardo CM, Saglani S, Bush A, Aurora P. Relationship between past airway pathology and current lung function in preschool wheezers. *Eur Respir J* 2011;38:1431-6.
- 256- Turato G, Barbato A, Baraldo S, Zanin ME, Bazzan E, Lokar Oliani K, et al. Nonatopic children with multitrigger wheezing have airway pathology comparable to atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:476-82.
- 257- Van Wonderen KE, Geskus RB, van Aalderen WM, et al. Stability and predictiveness of multiple trigger and episodic viral wheeze in preschoolers. *Clin Exp Allergy* 2016; 46: 837–847.
- 258- Spycher BD, Cochrane C, Granell R, et al. Temporal stability of multitrigger and episodic viral wheeze in early childhood. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700014.
- 259- Simpson A, Tan VYF, Winn J, Svensén M, Bishop CM, Heckerman DE, 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(11):1200–6.
- 260- 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
- 261- Ramsey CD, Celedon JC, Sredl DL, Weiss ST, Cloutier MM. Predictors of disease severity in children with asthma in Hartford, Connecticut. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:268–75.
- 262- Lyell PJ, Villanueva E, Burton D, Freezer NJ, Bardin PG. Risk factor for intensive care in children with acute asthma. *Respirology* 2005;10: 436–41.
- 263- Fitzpatrick AM, 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(2):382–9 (e1–13).
- 264- Belgrave DC, Buchan I, Bishop C, Lowe L, Simpson A, Custovic A. Trajectories of lung function during childhood. *American journal of respiratory and critical care medicine* 189 (9), 1101-1109, 2014.
- 265- Mimura S, et al. A trial of hierarchical cluster analysis of hospitalized wheezy infants and young children based on clinical factors. *Med* 2014; 189: 1101–9
- 266- Carlsten C, Brauer M, Dimich-Ward H, et al. Combined exposure to dog and indoor pollution: incident asthma in a high-risk birth cohort. *Eur Respir J* 2011; 37:324.
- 267- Cook DG, Strachan DP. Health effects of passive smoking-10: Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax* 1999;54:357-66
- 268- Sims M, Maxwell R, Gilmore A. Short-term impact of the smokefree legislation in England on emergency hospital admissions for asthma among adults: a population-based study. *Thorax* 2013;68:619-24
- 269- Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, Desantis TZ, Baek MS, Liu J, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:372-81, e1-3.

- 270- Ioan1,Silvia Varechova,Cyril Schweitzer,François Marchal,Doina-Anca Pleşca A systematic review of lung function testing in asthmatic young children Iulia Pneumologia société roumaine Vol. 64, No. 2, 2015.
- 271- Beydon N. Épreuves fonctionnelles respiratoires de l'enfant de 3 à 5 ans : quel matériel, quelles mesures ? Archives de pédiatrie 17 (2010) 442–445
- 272- Beydon N, Pin I, Matran R, Chaussain M, Boule M, Alain B, et al. Pulmonary function tests in preschool children with asthma. Am J Respir Crit Care Med.2003;168(6):640-4
- 273- Mckenzie SA, Bridge PD, Healy MJ. Airway resistance and atopy in preschool children with wheeze and cough. Eur Respir J 2000;15:833–8.
- 274- Beydon N, Pin I, Matran R, Chaussain M, , Beurey A, Bellet M, Amsallem F, Gaultier C, French Paediatric Programme Hospitalier de Recherche Clinique Group Pulmonary Function Tests in Preschool Childrenwith Asthma Am J Respir Crit Care Med Vol 168. pp 640–644, 2003
- 275- Brussee JE, Smit HA, Koopman LP, et al. Interrupter resistance and wheezing phenotypes at 4 years of age. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:209–13.
- 276- Van de Kant KD1, Jansen MA, Klaassen EM, van der Grinten CP, Rijkers GT, Muris JW, van Schayck OC, Jöbsis Q, Dompeling E. Elevated inflammatory markers at preschool age precede persistent wheezing at school age. © 2011 John Wiley & Sons A/S.

ANNEXES

Annexe 1

Protocole d'étude à l'inclusion des patients



Annexe 2

Fiche technique N°1

Recueil des données à l'inclusion

Numéro

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Age :

Sexe :

Adresse complète :

Téléphone : fixe :

mobile :

Motif de consultation :

Toux sifflements

dyspnée

engorgement bronchique

Autres symptômes :

Antécédents familiaux

Atopie	Asthme	Rhinite	Eczéma
Père			
Mère			
Fratrie			

Taille de la fratrie

Antécédents personnels

Naissance :

A terme

Prématurité de

Allaitement

Maternel : Oui

Non

durée AM exclusif :

Détresse respiratoire néonatale : Non

Oui

Durée d'hospitalisation(j) :

Autres manifestations allergiques associées :

Dermatite atopique : Non Oui Age de début (mois) :

Evolutive Oui Non

Age disparition (mois)

Allergie aux protéines du lait de vache (APLV) : Non

Oui

Age diagnostic :

Forme clinique

Durée d'exclusion PLV

Rhinite(en dehors des rhumes) :

Non

Oui

Symptômes :

Age de début :

Type :persistante

intermittente

Description des symptômes respiratoires :

- Type des symptômes : Toux
Sifflements
Encombrement bronchique
Gène respiratoire
Tirage

- Age de début
- Fréquence des symptômes
- Nombre d'épisodes
- Période inter critique : Normale

Symptomatique : (toux ou sifflement ou encombrement)

- Facteurs déclenchants :
Infection virale (Rhume)
Froid
Exercice physique, jeux, pleurs
Allergène
Irritant
Non précisé

Retentissement des symptômes respiratoires :

- Antécédent d'hospitalisation : Non Oui
Nombre d'hospitalisation :
Durée cumulée (j)

- Activité physique et jeux : Normale

Limitée

Déclenchement de toux et gêne respiratoire

- Qualité du sommeil : Normale

Réveils nocturnes fréquence des réveils

Environnement :

- Présence d'animaux domestiques Oui Non
- Tabagisme passif Oui (préciser personne qui fume) Non
- Habitat : Nombre de pièces Habitat précaire Villa Appartement
- Taille de la famille :
- Humidité Oui Non
- Vecteurs de poussière Oui Non
- Type de chauffage

- Niveau d'instruction des parents:

Père

Mère

- Profession des parents

Père

Mère

- Revenu moyen de la famille :

- Conditions socio économiques :

- Couverture sociale : Oui non

Traitement antérieurs :

- B2 mimétiques : Oui Non
- Corticoïdes par voie inhalée (CSI) : DCI dose durée
- Antagonistes des récepteurs des leucotriènes dose durée
- Association des BDLA aux CSI : DCI dose durée
- Antihistaminiques
- Corticoïdes oraux : durée traitement /épisode : Nombre de cures reçues :

Examen clinique :

Poids : DS Taille : DS IMC :

Examen du thorax :

Morphotype

Ampliation

FR

Auscultation

Examen cardiovasculaire : FC

Auscultation :

Examen des téguments :

Examen ORL : Muqueuse nasale

Conjonctivite : Oui Non

Autre :

Radiographie thoracique :**Résultats de l'enquête allergologique :**

Résultats des prick tests (TCA) :

Taux éosinophilie sanguine :

Résultats des IgE spécifiques :

Phénotype retenu :**Traitement proposé :**

Annexe 3

Variables sélectionnées pour l'analyse en cluster

- L'âge de l'enfant exprimé en mois.
- Antécédents familiaux (famille nucléaire) d'atopie : asthme, rhinite allergique, dermatite atopique. Exprimés en oui, non
- Antécédents d'atopie personnelle : dermatite atopique, allergie alimentaire ou rhinite. Exprimés oui, non.
- Type de naissance : à terme, prématurée.
- Détresse respiratoire néonatale : oui, non
- Nombres d'épisodes exprimés en moyenne par apport à l'âge de l'enfant.
- Notion d'hospitalisations lors des exacerbations : ≥ 1 hospitalisations
- Listing des facteurs déclenchants
 - Les enfants ayant des symptômes seulement pendant les infections virales des voies aériennes supérieures.
 - Les enfants présentent des symptômes type toux et ou sifflements déclenchés par les infections virales des voies aériennes supérieures et d'autres facteurs comme la fumée de tabac, l'exercice ou l'air froid, la poussière de maison, le contact avec des animaux de compagnie. Ces enfants ont été définis comme des déclencheurs multiples.
- Traitement de fond par des corticoïdes inhalés de Budesonide (DPI) (dose légère 100–200 ug, dose modérée >200 –400 ug).
- Traitement de fond par des fortes doses CSI ≥ 600 ug de budésonide.
- Durée moyenne du traitement de fond (CSI) exprimée en mois :
 - Une durée moyenne $<$ de 6mois
 - Une durée moyenne ≥ 6 mois.
- Nombres de cures de corticothérapie orale reçues :
 - Moins de 4 cures.
 - Entre 5-9 cures.
 - > 10 cures.
- Période inter critique :
 - Absence totale des symptômes respiratoires en dehors des exacerbations.
 - Présence des symptômes type toux, sifflements.

- Retentissement de la maladie sur l'activité physique de l'enfant :
 - Activités physiques normale définie par une absence de toux et sifflements lors des pleurs, rire, jeux et exercices.
 - Présence des symptômes type toux et/ou sifflements lors des activités physiques.
- Taux d'éosinophiles sanguins : éléments /mm³.
- Sensibilisation aux pneumallergènes : positifs à au moins 1 allergène ou négatifs.
- Dosage des IgE spécifiques aux pneumallergènes :
 - Taux négatifs < 0.70ku/l.
 - Taux positifs ≥ 0.70KU/l.

Annexe4

Fiche technique N° 2

Fiche de suivi à un an

Numéro

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Age :

Sexe :

Adresse complète :

Téléphone : fixe :

mobile :

Date de la consultation précédente :

Au cours de l'année écoulée :

- Nombre de consultations de suivi
- Nombre de consultations non programmées pour exacerbation
- Nombre d'hospitalisations pour exacerbation

D'autres manifestations d'allergie sont-elles apparues depuis l'inclusion :
préciser

Y a-t-il eu des changements ? habitat, environnement, tabagisme

Examen clinique :

Poids :

DS

Taille :

DS

IMC :

Examen du thorax :

Morphotype

Ampliation

FR

Auscultation

Examen cardiovasculaire : FC

Auscultation :

Examen des téguments :

Examen ORL : Muqueuse nasale

Conjonctivite : Oui

Non

Niveau de contrôle de l'asthme

Evolution clinique : Disparition des symptômes

Persistance des symptômes

Traitement en cours :

DCI

Dose

Durée

Nombre de recours aux BD sur l'année écoulée :

Nombre de recours aux CO sur l'année écoulée :

Compliance au traitement :

En cas de non compliance, préciser la cause : Coût des traitements
Peur des effets indésirables
Traitement inutile
Traitement inefficace

Système d'inhalation utilisé

Technique d'inhalation

Résultats des prick tests

Phénotype retenu :

Adaptation du traitement proposée :

Annexe 5

Fiche technique N° 3

Fiche de suivi à deux ans

Numéro

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Age :

Sexe :

Adresse complète :

Téléphone : fixe :

mobile :

Date de la consultation précédente :

Au cours de l'année écoulée :

- Nombre de consultations de suivi
- Nombre de consultations non programmées pour exacerbation
- Nombre d'hospitalisations pour exacerbation

D'autres manifestations d'allergie sont-elles apparues depuis l'inclusion :
préciser

Y a-t-il eu des changements ? habitat, environnement, tabagisme

Examen clinique :

Poids : DS Taille : DS IMC :

Examen du thorax :

Morphotype

Ampliation

FR

Auscultation

Examen cardiovasculaire : FC

Auscultation :

Examen des téguments :

Examen ORL : Muqueuse nasale

Conjonctivite : Oui

Non

Niveau de contrôle de l'asthme

Evolution clinique : Disparition des symptômes

Persistance des symptômes

Traitement en cours :

DCI

Dose

Durée

Nombre de recours aux BD sur l'année écoulée :

Nombre de recours aux CO sur l'année écoulée :

Compliance au traitement :

En cas de non compliance, préciser la cause : Coût des traitements
Peur des effets indésirables
Traitement inutile
Traitement inefficace

Système d'inhalation utilisé

Technique d'inhalation

Résultats des prick tests Résultats EFR :

Rint pré BD
Coefficient de variation
Nombre de mesures effectuées
Rint post BD
Pourcentage de modification :

Phénotype retenu :

Adaptation du traitement proposée :

Annexe 6.

Tableau78. Caractéristiques cliniques et biologiques selon l'analyse en cluster de toute la population (N=318) : données en nombres et pourcentages

Variables	Total		Cluster 1		Cluster 2		Cluster 3		P value
	N= 318	%	N=63	%	N= 145	%	N=110	%	
L'âge	29,3 ± 16 ,9		44,3± 10,3		21,1± 14,6		31,7±16,3		<0,001
Nombres moyens d'épisodes	4 ,0± 3,19		2,3± 1,05		4,9± 4,06		3,9±2,1		<0,001
Atopie familiale									
non	125	39,3	14	22,2	70	48,3	41	37,3	
oui	193	60,7	49	77,8	75	51,7	69	62,7	0,002
Atopie personnelle									
non	212	66,7	25	39,7	103	71	84	76,4	p<0,001
oui	106	33,3	38	60,3	42	29	26	23,6	
Type de naissance									
Prématurée	22	7	1	1,6	11	7,6	10	9	0,158
Terme	296	93	62	98,4	134	92,4	100	91	0,091
Détresse respiratoire									
non	291	91,5	63	100	132	91	96	87,3	0,015
oui	27	8,5	0	0	13	9	14	12,7	
Facteurs déclenchants									
Virus	258	81	27	43	129	89	102	92,7	p<0,001
Déclencheurs multiples	60	19	36	57	16	11	8	7,3	
Hospitalisations									
Non	221	69,5	47	74,6	98	67,6	76	69,5	0,59
Oui	97	30,5	16	25,4	47	32,4	34	30,9	
Nombres de cures de CTC									
<5	174	54,7	33	52,4	104	71,7	37	33,6	p<0,001
5- 9	125	39,3	22	35	37	25,5	66	60	
≥ 10	19	6	8	12,6	4	2,8	7	6,4	
Traitement de fond par des CSI									
Non	176	55,3	31	49,2	145	100	0	0	p<0,001

Doses légères modérées	120	37,8	26	41,3	0	0	94	85,5	
Traitement de fond par des fortes doses CSI ≥ 600ug	22	7	6	9,5	0	00	16	14,5	p<0,001
Durée CSI									
0	176	55,3	31	49,2	145	100	0	00	
1-6mois	51	16	11	17,5	0	00	40	36,4	p<0,001
>6mois	91	28,6	21	33,3	0	00	70	63,6	
Période inter critique									
Normale	190	59,7	24	38	103	71	63	57,3	p<0,001
Toux sifflements	128	40,3	39	62	42	29	47	42,7	
Retentissement activité physique.									p<0,001
Normale	179	56,3	18	28,6	97	67	64	58,2	
Toux sifflements	139	43,7	45	71,4	48	33	46	41,8	
Taux d'éosinophiles sanguin									
< 400	181	56,9	20	31,7	85	59	76	69,1	p<0,001
≥ 400	137	43,1	43	68,3	60	41,4	34	30,9	
TCA pneumallergènes									
Négatifs	255	80	3	4,8	145	100	107	97,3	p<0,001
Positifs	63	20	60	95,2	0	00	3	2,7	
IgE sp pneumallergènes									
Non faits	21	6,6	0	00	12	8,3	9	8,2	p<0,001
Négatifs	224	70,4	5	8	126	86,9	93	84,5	
Positifs	73	23	58	92	7	4,8	8	7,3	

Annexe.7

Tableaux 79 :Caractéristiques environnementales des clusters : données en nombres et pourcentages

Total	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	p
-------	-----------	-----------	-----------	---

	N= 318	%	N=63	%	N=145	%	N=110	%	
Allaitement maternel<3mois									
Oui	232	73	48	76,2	110	75,8	74	67,2	0,25
Non	86	27	15	23,8	35	24,2	36	32,8	
Exposition aux animaux									
Oui	52	16,3	10	15,8	19	13,1	23	21	
Non	266	86,7	53	84,2	126	86,9	87	79	0,25
Exposition au tabac									
Oui	115	36,1	26	41,2	45	31	44	40	0,22
Non	203	63,9	37	58,8	100	69	66	60	
Mode de garde en Collectivité									
Oui	83	26,1	32	50,8	22	15,2	29	26,4	P<0,001
Non	235	73,9	31	49,2	123	84,2	81	73,6	
CSE									
Bonne	103	32,5	26	41	43	29,5	34	31	
Moyenne	143	45	29	46	66	45,5	48	43,5	0,25
Défavorable	72	22,5	08	13	36	25	28	25,5	
Nb moyen de personnes vivants	5.8		5.7		6,0		5,6		0,45
sous même toit>5									
Exposition à la moisissure									
Oui	143	45	32	50,8	82	56,5	61	55,5	0,74
Non	175	55	31	49,2	63	43,5	49	44,5	

Résumé : Les sifflements récurrents durant la petite enfance représentent une maladie hétérogène qui pourrait correspondre à un début précoce de la maladie asthmatique.

Matériel et méthodes : étude transversale descriptive longitudinale portant sur les enfants siffleurs âgés de moins de 59 mois, recrutés au niveau du service de pédiatrie du CHU Blida dont l'objectif est de déterminer les phénotypes de l'asthme du nourrisson et du jeune enfant de moins de cinq ans.

Résultats : 330 enfants de moins de cinq ans ont été recrutés. 12 enfants ont été exclus de l'étude car les sifflements étaient en rapport avec d'autres pathologies pulmonaires. En utilisant l'analyse en cluster, 3 phénotypes ont été identifiés. Le cluster 1, phénotype atopique sévère regroupe 20% de la population (n=63), le cluster 2, phénotype viro induit léger, comprend le plus grand nombre d'enfants (n=145) dont les symptômes sont déclenchés essentiellement par des infections des VAS (89%) et le cluster 3 non atopique sévère (n=110). Nous n'avons pas retrouvé de lien significatif entre le sexe et les différents phénotypes retrouvés. L'analyse de l'environnement et des autres facteurs de risque n'a pas montré de différence significative entre les trois clusters, seule la fréquentation des crèches 50,8% dans le cluster 1 versus 15,2% et 26,4% du cluster 2 et 3 est différente de façon significative. L'évaluation fonctionnelle respiratoire par mesure des résistances à l'interruption (Rint) a été réalisée chez 72,8% de la population à 2 ans de suivi. La répartition des mesures des résistances à l'interruption à l'état basal et après bronchodilatateurs dans les 3 clusters objective une différence significative entre les 3 phénotypes (p= 0.02). Les enfants ne présentant pas d'obstruction bronchique (68%) se regroupent dans le cluster 2 non atopique léger. Les enfants présentant une obstruction bronchique réversible après bronchodilatateurs se regroupent dans le cluster 1 atopique et le cluster 3.

Conclusion : nous avons identifié par l'analyse en cluster 3 phénotypes d'asthme du nourrisson et du jeune enfant, un phénotype majoritaire de siffleurs non atopiques légers et deux phénotypes de siffleurs sévères atopiques et non atopiques.

Mots clés : sifflements récurrents, enfants de moins de 5 ans, phénotypes, atopie, résistances respiratoires, obstruction bronchique .

Summary : Recurrent wheezing during infancy is a heterogeneous disorder that has been associated with early onset asthma.

Method: We conducted longitudinal descriptive study of children less than 59 months with recurrent wheezing, recruited from the Pediatric Department of CHU Blida . The aim of the study is to determine asthma phenotypes in infants and young children under the age of five years.

Results: 330 children under five were enrolled. 12 children were excluded from the study with wheezing related to other lung diseases. Using cluster analysis, 3 phenotypes were identified. Cluster 1, the severe atopic phenotype represents 20% of the population (n = 63); Cluster 2, mild episodic viral wheeze, has the largest number of children (n = 145) and in whom wheezing is related only to colds (89%), and cluster 3 (n = 110) severe non-atopic. We did not find a significant link between gender and the different phenotypes found. The analysis of the environment and other risk factors did not show a significant difference between the three clusters, except the care attendance 50.8% in cluster 1 versus 15.2% and 26.4% of cluster 2 and 3 which is significantly different. Evaluation of the respiratory function by measurement of interrupter respiratory resistance (Rint) was performed in 72.8% of the population at 2 years of follow-up. The distribution of baseline and bronchodilator resistance measurements in the 3 clusters showed a significant difference between the 3 phenotypes (p = 0.02). Patients with no bronchial obstruction (68%) are in the non-atopic cluster 2. Children with reversible bronchial obstruction after bronchodilators are in the atopic cluster 1 and in the cluster 3.

Conclusion: Cluster analysis identified 3 phenotypes of infant and young child asthma, a mild non-atopic wheezing phenotype, and two severe atopic and non-atopic wheezing phenotypes. **Key words:** recurrent wheezing, children under 5 years, phenotype, atopy, respiratory resistance, bronchial obstruction.