



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Suivi prospectif sur une année d'une cohorte d'enfants asthmatiques  
allergiques hospitalisés pour une exacerbation sévère**

Présentée et soutenue publiquement le 23 juin 2016 à 18h  
au Pôle Formation  
**Par Sarah BRISSET**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur B. WALLAERT**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur F. DUBOS**

**Madame le Docteur I. ENGELMANN**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur C. MORDACQ**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

ACT : Asthma Control Test

CHRU : Centre Hospitalier Régional et Universitaire

CVF : Capacité Vitale Forcée

EFR : Exploration Fonctionnelle Respiratoire

GINA: Global Initiative for Asthma

IgE : Immunoglobulines E

LABA : Long Action Béta Agonist

PCR : Polymerase Chain Reaction

RV : Rhinovirus

RVC : Rhinovirus C

VEMS : Volume Expiratoire Maximum Seconde

VRS : Virus Respiratoire Syncitial

# Table des matières

<b>Résumé .....</b>	<b>1</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>2</b>
<b>Matériels et méthodes .....</b>	<b>5</b>
<b>I. Caractéristiques de l'étude .....</b>	<b>5</b>
a) Critères d'inclusion.....	5
b) Critères d'exclusion.....	6
c) Suivi des patients.....	6
<b>II. Données recueillies .....</b>	<b>7</b>
a) A l'inclusion .....	7
b) Visite à 8 semaines.....	8
c) Visite à 1 an : .....	9
<b>III. Prélèvements effectués .....</b>	<b>9</b>
a) Analyses virologiques.....	9
b) Données fondamentales.....	10
<b>IV. Analyses statistiques .....</b>	<b>10</b>
<b>Résultats .....</b>	<b>12</b>
<b>I. Description de la population.....</b>	<b>12</b>
a) Données à l'inclusion .....	12
b) Données à la visite de 8 semaines (état stable).....	15
c) Données à 1 an.....	16
d) Epidémiologie des virus : .....	18
<b>II. Objectif principal : Facteurs associés au non contrôle de l'asthme.....</b>	<b>22</b>
a) Selon l'évaluation du GINA :.....	22
b) Selon un score ACT<20 :.....	25
<b>III. Objectifs secondaires : .....</b>	<b>27</b>
a) Description de la population d'asthmatiques sévères à 1 an de l'exacerbation.....	27
b) Facteurs associés à la sévérité de l'asthme à 1 an.....	30
c) Description de la population d'exacerbateurs fréquents persistants.....	33
<b>Discussion .....</b>	<b>36</b>
<b>I. Asthme et exacerbation .....</b>	<b>37</b>
a) Exacerbations : les virus .....	37
b) Exacerbations répétées : asthme sévère ?.....	38
c) Sévérité de l'asthme.....	39
d) Asthme et contrôle .....	40
<b>II. Limites de l'étude.....</b>	<b>43</b>
a) Perdus de vue.....	43
b) Observance thérapeutique .....	43
c) Population étudiée.....	44
<b>Conclusion et Perspectives .....</b>	<b>45</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>46</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>49</b>

## RESUME

**Contexte** : L'asthme concerne 10% de la population pédiatrique. Il est caractérisé par des symptômes chroniques et des exacerbations aiguës, notamment lors des infections virales. Le non contrôle de l'asthme peut favoriser la survenue d'exacerbations et a un retentissement sur la fonction respiratoire, la qualité de vie et le développement de l'enfant. L'objectif de notre étude était d'identifier des facteurs de non contrôle de l'asthme dans une cohorte d'enfants asthmatiques allergiques 1 an après une hospitalisation pour exacerbation sévère. Les objectifs secondaires étaient de décrire cette population au cours du suivi.

**Méthode** : L'étude VIRASTHMA, prospective, multicentrique ayant eu lieu de novembre 2008 à novembre 2012 incluait des asthmatiques allergiques âgés de 6 à 18 ans au cours d'une hospitalisation pour une exacerbation asthmatique aiguë sévère. Les données étaient recueillies à l'inclusion puis lors d'une visite de contrôle à 8 semaines et 1 an.

**Résultats** : Soixante-douze patients d'âge moyen de 9,7 ans étaient inclus. Soixante-quatre pour cent des exacerbations étaient liées à une infection virale, dont 80% des cas à une infection à rhinovirus. A 8 semaines, 33% des 66 patients revus avaient un asthme non contrôlé selon les critères du Global Initiative for Asthma (GINA) et 22% avaient un score Asthma Control Test (ACT) bas, inférieur à 20. Trente-huit pour cent d'entre eux avaient une nouvelle infection virale sans retentissement clinique. A 1 an, sur les 62 patients revus, 56% avaient un asthme sévère, 42% n'étaient pas contrôlés et 16% avaient un ACT bas. Les principaux facteurs associés à un non contrôle de l'asthme à 1 an étaient la présence d'une polysensibilisation aux aéroallergènes ( $p=0,0048$ ) et la présence d'un traitement de fond déjà instauré avant l'inclusion ( $p=0,0047$ ). Un score ACT bas à 1 an était associé à un score ACT bas à 8 semaines ( $p=0,0374$ ) et au non contrôle de l'asthme selon l'évaluation du GINA à 8 semaines ( $p=0,0232$ ).

**Conclusion** : Cette étude a permis la constitution d'une cohorte d'enfants asthmatiques au décours d'une hospitalisation, ayant des caractéristiques particulières en termes de contrôle de l'asthme et de sévérité.

## INTRODUCTION

L'asthme est l'affection chronique la plus fréquente de l'enfant. Elle concerne environ 10% de la population pédiatrique [1]. Sa prévalence actuelle est plutôt stable bien que l'on assiste à une augmentation importante des allergies respiratoires au cours des 20 dernières années. Le développement de l'asthme est en lien avec l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux.

L'asthme est caractérisé par des symptômes chroniques et par la survenue d'exacerbations aiguës, pouvant avoir un retentissement sur la qualité de vie du patient et de sa famille ainsi que sur le développement de l'enfant. Les exacerbations sont responsables de multiples consultations médicales, d'hospitalisations et d'absentéisme scolaire. Ces exacerbations sont un facteur de morbidité non négligeable et représentent un coût élevé pour la société. Elles sont un enjeu majeur de santé publique [2]. Bien que survenant majoritairement chez les asthmatiques sévères ou non contrôlés, tout enfant asthmatique peut être confronté à une exacerbation.

Si le contact avec un allergène respiratoire peut déclencher une exacerbation chez un enfant ayant un asthme allergique, la grande majorité des exacerbations d'asthme de l'enfant est en lien avec une infection virale. Ainsi, jusque 80% des exacerbations d'asthme sont en lien avec des infections virales [3-6]. Si le virus respiratoire syncytial (VRS) est fréquent dans les exacerbations du nourrisson, les infections à rhinovirus (RV) sont l'apanage des exacerbations de l'enfant plus grand, identifiés jusque dans 80% des exacerbations viro-induites [7]. Le rôle de ces

infections à rhinovirus dans le déclenchement des exacerbations d'asthme a pu être mis en évidence grâce à l'amélioration des techniques de détection des virus et le développement de la Polymerase Chain Reaction (PCR). On décrit 3 types de rhinovirus (A, B et C). Les rhinovirus C (RVC) seraient impliqués dans des exacerbations d'asthme plus sévères [7]. Les exacerbations ont un caractère saisonnier, en lien avec les épidémies virales. L'automne, et en particulier le mois de septembre, est propice aux exacerbations. A l'inverse, les exacerbations sont moins fréquentes en été [6, 8].

Le traitement des exacerbations repose sur les  $\beta$ 2 mimétiques de courte durée d'action et les corticoïdes par voie générale selon la sévérité [9]. Il doit s'y associer la prescription d'un traitement de fond de l'asthme ayant pour but de limiter la survenue d'exacerbations et de limiter les symptômes ou le retentissement sur la fonction respiratoire. Ce traitement comprend une corticothérapie par voie inhalée, éventuellement associée à un bronchodilatateur de longue durée d'action (LABA), un anti-leucotriène voire un traitement anti-IgE (Omalizumab) [10]. L'objectif du traitement est d'obtenir le contrôle total de l'asthme, c'est-à-dire aucun symptôme ni retentissement sur les activités ou la vie quotidienne de l'enfant, et de protéger des exacerbations [11].

L'étude VIRASTHMA a été initiée dans le but de constituer une cohorte d'enfants asthmatiques allergiques au cours d'une exacerbation aiguë sévère hospitalisés et suivis pendant un an au décours.

Notre travail avait pour but de décrire cette population d'enfants asthmatiques lors de l'exacerbation sévère et au cours du suivi. L'objectif principal était d'identifier les facteurs associés à l'absence de contrôle de l'asthme à 1 an.

Les objectifs secondaires étaient de décrire la population d'enfants ayant un asthme classé sévère à 1 an, d'identifier des facteurs de sévérité de cet asthme et de décrire les patients exacerbateurs fréquents persistants.



## MATERIELS ET METHODES

### I. Caractéristiques de l'étude

Il s'agissait d'une étude contrôlée, prospective, multicentrique menée entre novembre 2008 et novembre 2012. Les patients étaient recrutés au cours d'une hospitalisation pour une exacerbation asthmatique aiguë sévère. Les centres hospitaliers participant à l'étude étaient l'unité de pneumologie et allergologie pédiatriques de l'hôpital Jeanne de Flandre du Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Lille et le service de pédiatrie générale du centre hospitalier de Roubaix. L'étude nommée VIRASTHMA était approuvée par le comité d'éthique du CHRU de Lille (CPP : 2007-A01425-48). Les parents et les enfants étaient informés des objectifs et des contraintes de l'étude et signaient tous un consentement éclairé avant l'inclusion dans l'étude.

#### a) Critères d'inclusion

Les patients inclus avaient tous un asthme allergique, confirmé par la positivité de tests cutanés pour les principaux aéroallergènes (acariens, phanères de chat ou de chien, pollens de bouleau, graminées, alternaria) et/ou de la positivité des Immunoglobulines E (IgE) spécifiques envers ces allergènes. Ils devaient être âgés de 6 à 18 ans. L'inclusion se faisait au cours d'une hospitalisation pour une exacerbation d'asthme sévère. La sévérité de l'exacerbation était définie par la nécessité d'un traitement par corticothérapie par voie systémique.

### b) Critères d'exclusion

Les patients ayant une maladie chronique pulmonaire génétique (mucoviscidose, dyskinésie ciliaire, déficit immunitaire), une malformation pulmonaire, des antécédents de dysplasie broncho-pulmonaire, des séquelles pulmonaires de virose, une autre maladie chronique que l'asthme (diabète, insuffisance rénale, affection neurologique) ou ne pouvant répondre aux contraintes liées à l'étude étaient exclus. Les patients n'ayant pas un asthme allergique étaient également exclus de l'étude (négativité des tests cutanés et/ou des IgE spécifiques).

### c) Suivi des patients

Les patients étaient revus à une visite à 8 semaines +/- 1 semaine, correspondant à leur état stable puis une visite avait lieu 1 an après l'inclusion. Les visites étaient effectuées dans le service des explorations fonctionnelles pédiatriques de l'hôpital Jeanne de Flandre du CHRU de Lille. Dans l'intermédiaire, le suivi de l'asthme était effectué par leur médecin référent dans le centre qui avait inclus l'enfant et la fréquence des consultations dépendait de la sévérité de l'asthme.

## II. Données recueillies

Les données suivantes étaient recueillies (Annexe 1) :

### a) A l'inclusion

- Caractéristiques démographiques : âge, sexe, saison à l'inclusion, environnement (tabagisme au cours de la grossesse, tabagisme environnemental, habitation à la campagne ou en ville, animaux domestiques).
- Caractéristiques de l'asthme : antécédents personnels et familiaux atopiques, monosensibilisation allergique ou polysensibilisation ( $\geq 2$  sensibilisations à un aéroallergène), âge du premier épisode sifflant, traitement de fond antérieur par corticothérapie inhalée (en équivalent fluticasone) et dose reçue ou LABA, caractère exacerbateur fréquent de l'asthme défini par la survenue d'au moins 2 épisodes d'exacerbation avec recours aux corticoïdes systémiques dans l'année précédente.
- Sévérité de l'exacerbation initiale : nombre de jours d'hospitalisation, nombre de jours d'oxygénodépendance, nécessité d'une hospitalisation en réanimation, d'un traitement par salbutamol en intra-veineux, d'une ventilation invasive ou non invasive.

b) Visite à 8 semaines

- Evaluation du contrôle de l'asthme :
  - ✓ Contrôle selon le Global Initiative for Asthma (GINA) (Annexe 2) évaluant la présence de symptômes diurnes d'asthme, de symptômes nocturnes, d'une limitation des activités, de la fréquence d'utilisation des  $\beta$ 2 mimétiques de courte durée d'action, la fonction respiratoire Volume Expiratoire Maximum Seconde (VEMS) et la fréquence des exacerbations. Ainsi, l'asthme était totalement contrôlé, partiellement contrôlé ou non contrôlé. Pour notre étude, le non contrôle de l'asthme était défini par la présence d'un asthme non contrôlé ou partiellement contrôlé.
  - ✓ Score ACT (Asthma Control Test) rempli par l'enfant et ses parents jusque 11 ans (Annexe 3), puis par l'enfant seul (Annexe 4). Un score ACT<20 définissait l'absence de contrôle de l'asthme.
- Fonction respiratoire : VEMS, Capacité Vitale Forcée (CVF), et VEMS/CVF avec test de réversibilité aux  $\beta$ 2 mimétiques.
- Fréquence des exacerbations depuis l'inclusion.
- Traitement de fond reçu lors de la visite : corticothérapie inhalée et dose en équivalent Fluticasone, traitement par LABA, traitement anti-IgE (Omalizumab).

c) Visite à 1 an :

- Evaluation du contrôle de l'asthme :
  - ✓ Contrôle selon le GINA
  - ✓ Score ACT
- Fonction respiratoire : VEMS, CVF et VEMS/CVF avec test de réversibilité aux  $\beta$ 2 mimétiques.
- Fréquence des exacerbations depuis l'inclusion
- Traitement de fond reçu lors de la visite : corticothérapie inhalée et dose en équivalent fluticasone, traitement par LABA, traitement par anti-IgE (Omalizumab).
- Classification de la sévérité de l'asthme : la sévérité était définie par une pression thérapeutique élevée : traitement par LABA avec corticothérapie inhalée  $\geq 400\mu\text{g/}$  jour en équivalent fluticasone et/ou traitement anti-IgE [12].

### III. Prélèvements effectués

a) Analyses virologiques

Chaque patient avait un prélèvement rhinopharyngé, par mouchage ou aspiration rhinopharyngée au cours de l'hospitalisation initiale puis à la visite de contrôle à 2 mois. Des méthodes d'amplification génomique par PCR multiplex étaient utilisées pour identifier les principaux virus respiratoires : Rhinovirus, VRS, virus Influenzae, Myxovirus, virus Parainfluenzae, Adénovirus, Entérovirus,

Métapneumovirus. Les rhinovirus identifiés étaient typés par amplification et séquençage de la région protéique VP4/VP2. Les analyses étaient effectuées au laboratoire de virologie du CHRU de Lille (Dr Dewilde).

#### b) Données fondamentales

Parallèlement aux analyses virologiques, chaque patient avait aux 2 premiers temps de l'étude un prélèvement sanguin et un prélèvement d'expectoration (spontanée ou induite) dans le but d'une étude de la réponse inflammatoire et de l'immunité innée au cours de l'exacerbation et à l'état stable. Les analyses étaient effectuées à l'institut Pasteur de Lille, au Centre d'Infection et d'Immunité de Lille (Dr Gosset, unité INSERM 1019). Ces données font l'objet d'autres travaux en cours et ne sont pas présentées dans ce travail.

## **IV. Analyses statistiques**

Le recueil des données était effectué dans un tableau Excel. Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence et le pourcentage. Les variables quantitatives sont présentées en termes de moyenne et de médiane avec extrêmes ou écart type. La normalité de la distribution des paramètres quantitatifs a été étudiée graphiquement et par le test de Shapiro Wilk.

La comparaison des groupes sur les paramètres qualitatifs a été réalisée par le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher. Pour comparer les paramètres quantitatifs entre les deux groupes, le test t de Student ou U de Mann-Whitney était utilisé.

Le niveau de significativité a été fixé à 5% ( $p < 0,05$ ). Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS (version 9.4).

## RESULTATS

### I. Description de la population

#### a) Données à l'inclusion

Soixante-douze patients ayant un asthme allergique étaient inclus (figure 1), âgés en moyenne de 9,7 ans [ $\pm$ 2,5]. Il s'agissait de garçons dans 72% des cas.

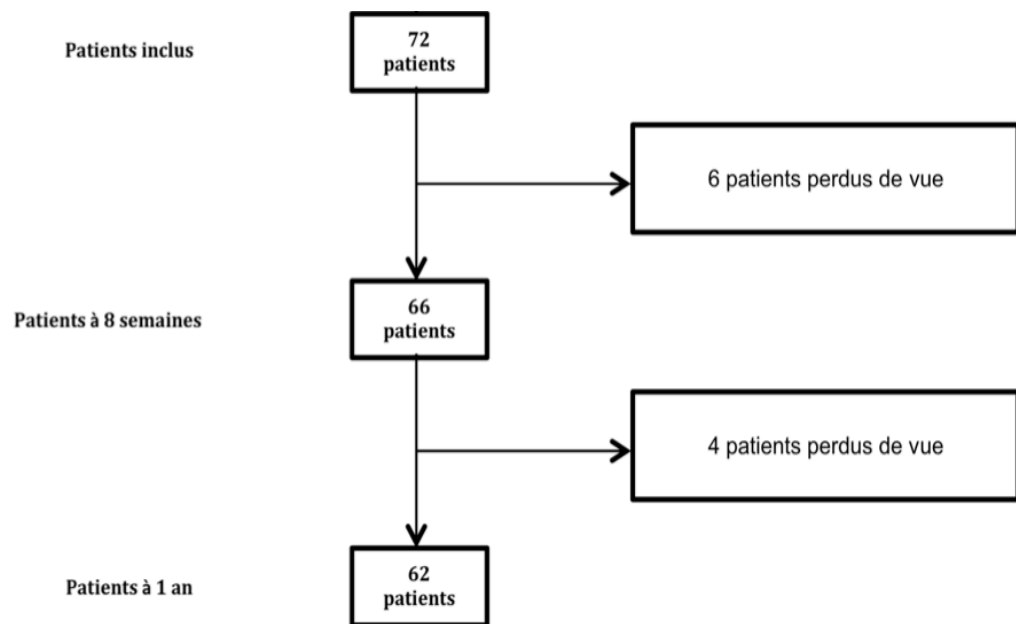
Les enfants étaient polysensibilisés ( $\geq 2$  sensibilisations à un aéroallergène) dans 42% des cas. L'âge médian du premier épisode sifflant était de 2,5 ans (0,1-12). Vingt-deux patients (38%) avaient des antécédents d'atopie chez au moins un parent et un membre de la fratrie et 17 patients (30%) avaient un seul parent aux antécédents d'atopie. Soixante-trois enfants (87%) avaient une comorbidité allergique associée (dermatite atopique, rhinite allergique, conjonctivite allergique ou une allergie alimentaire). Trente-deux d'entre eux (44%) avaient un traitement de fond inhalé par corticothérapie inhalée et/ou LABA instauré avant l'inclusion.

Dix-sept patients (24%) étaient exposés à un tabagisme durant la grossesse, 39 patients (55%) à un tabagisme environnemental, 40 patients (56%) avaient un animal domestique, et 59 habitaient en zone urbaine (82%).

Les patients étaient hospitalisés en moyenne 4,6 jours [ $\pm$ 2,4] et recevaient en moyenne 3 jours d'oxygénothérapie [ $\pm$ 2,4]. Cinq patients (7%) nécessitaient une hospitalisation en réanimation avec perfusion de salbutamol intra-veineux (IV), et 3 d'entre eux nécessitaient une ventilation invasive (4%).

Les données descriptives de la population sont résumées dans le tableau I.



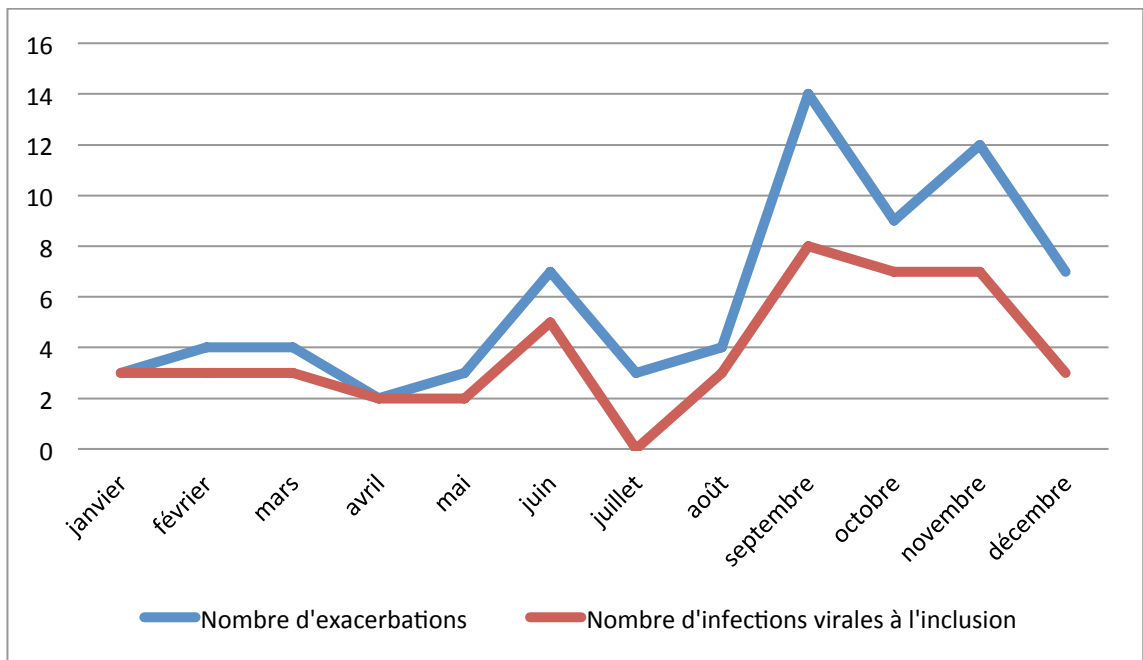
**Figure 1: Diagramme d'inclusion des patients**

**Tableau I: Caractéristiques de la population globale à l'inclusion**

<b>Variables qualitatives</b>	<b>n</b>	<b>%</b>		
<b>Sexe :</b>				
- Masculin	52	72		
- Féminin	20	28		
<b>Caractéristiques de l'asthme :</b>				
<b>Sensibilisation aux aéroallergènes :</b>				
- Monosensibilisé	42	58		
- Polysensibilisé	30	42		
<b>Comorbidité allergique :</b>	63	87		
- rhinite	50	69		
- conjonctivite	18	25		
- eczéma	30	42		
- allergie alimentaire	11	15		
<b>Antécédents familiaux :</b>				
- 1 seul parent	17	30		
- 2 parents	5	9		
- 1 membre de la fratrie	13	23		
- 1 ou 2 parents et au moins 1 membre de la fratrie	22	38		
<b>Traitement de fond déjà initié avant l'inclusion</b>	32	44		
<b>Environnement :</b>				
- Tabagisme pendant la grossesse	17	24		
- Tabagisme environnemental	39	55		
- Présence d'un animal domestique	40	56		
- Habitation en zone urbaine	59	82		
<b>Sévérité de l'exacerbation initiale :</b>				
- Durée de l'oxygénothérapie :				
o <3 jours	34	49		
o ≥3 jours	36	51		
- hospitalisation en réanimation	5	7		
- Salbutamol IV	5	7		
- Ventilation invasive	3	4		
<b>Variables quantitatives</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Ecart-type</b>	<b>Médiane</b>	<b>Extrêmes</b>
<b>Age (années)</b>	9,7	2,5	8,9	6,1 - 15,3
<b>Age du 1er épisode sifflant (années)</b>	3,3	3	2,5	0,1 - 12
<b>Durée de l'hospitalisation initiale (jours)</b>	4,6	2,4	4	2 - 15
<b>Durée de l'oxygénodépendance (jours)</b>	3	2,4	3	0 - 10

Les patients avaient été inclus majoritairement pendant l'automne avec un pic d'hospitalisations en septembre. La répartition des exacerbations selon la saison est représentée dans la figure 2.

**Figure 2: Saisonnalité des exacerbations et des virus**



b) Données à la visite de 8 semaines (état stable)

Soixante-six patients étaient revus à la visite de 8 semaines, 6 d'entre eux étaient perdus de vue (figure 1). Les données virologiques n'avaient pu être analysées pour 3 patients. Aucun patient n'était en exacerbation d'asthme lors de cette visite.

Selon l'évaluation du GINA, l'asthme était totalement contrôlé pour 44 patients (67%), non contrôlé pour 22 patients (33%) (dont 17 contrôles partiels et 5 non contrôlés).

Le score d'ACT à 8 semaines était en moyenne à 21,6 [ $\pm$ 3,9]. L'asthme n'était pas contrôlé (ACT<20) pour 14 patients (22%). Le score ACT n'était pas renseigné

pour un patient.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) réalisées lors de la visite à 8 semaines montraient un VEMS pré- $\beta$ 2 mimétiques moyen à 97,7% [ $\pm$ 20,3] de la valeur théorique et en post- $\beta$ 2 mimétiques à 109,8% [ $\pm$ 15,4]. Le rapport de Tiffeneau moyen était à 91,5% [ $\pm$ 11] en pré- $\beta$ 2 mimétiques puis à 99,9% en post- $\beta$ 2 mimétiques [ $\pm$ 8,8].

Les données obtenues à 8 semaines sont résumées dans le tableau II.

**Tableau II: Description de la population globale à 8 semaines**

Variables qualitatives	n		%	
<b>Contrôle selon le GINA :</b>				
- Non contrôlé	5		7	
- Partiellement contrôlé	17		26	
- Totalement contrôlé	44		67	
<b>ACT&lt;20</b>	14		22	
<b>Variables quantitatives</b>				
	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Extrêmes
<b>Score ACT</b>	21,6	3,9	22	10 - 27
<b>Fonction respiratoire :</b>				
. VEMS pré- $\beta$ 2 (% de la valeur prédite)	97,7	20,3	96,5	47 - 159
. VEMS post- $\beta$ 2 (% de la valeur prédite)	109,8	15,4	109	79 - 168
. VEMS/CVF pré- $\beta$ 2 (%)	91,5	11	92	64 - 118
. VEMS/CVF post- $\beta$ 2 (%)	99,9	8,8	101	81 - 118

c) Données à 1 an

Sur les 62 patients revus à 1 an (86% de la population initiale) (figure 1), 35 patients (56%) étaient classés asthmatiques sévères et 14 (23%) asthmatiques légers [11, 12].

Cinquante et un patients (82%) recevaient un traitement combiné par corticoïdes inhalés et LABA, 35 enfants (56%) recevaient plus de 400 $\mu$ g d'équivalent fluticasone,

et 9 patients (15%) étaient traités par Xolair® (Omalizumab).

Selon le GINA, l'asthme n'était pas contrôlé dans 26 cas soit 42% (9 asthmatiques non contrôlés et 17 asthmatiques en contrôle partiel).

Le score ACT à 1 an était en moyenne à 22 [+/-4,3]. Le score ACT était < 20 chez 9 patients (16%). La donnée était manquante pour 7 patients.

Douze enfants étaient exacerbateurs fréquents (19%) pendant l'année qui suivait l'inclusion. Quarante enfants (64%) n'avaient plus fait d'exacerbation.

Les EFR retrouvaient un VEMS moyen à 96,8% [+/-17,2] de la valeur théorique en pré-β2 mimétiques et à 106,6% [+/-14,1] en post-β2 mimétiques. Le rapport de Tiffeneau était en moyenne à 80,7% [+/-9,1] en pré-β2 mimétiques puis à 85,3% [+/-6,8] en post-β2 mimétiques.

Les données correspondant à la population revue à 1 an sont indiquées dans le tableau III.

**Tableau III: Caractéristiques de la population globale à 1 an**

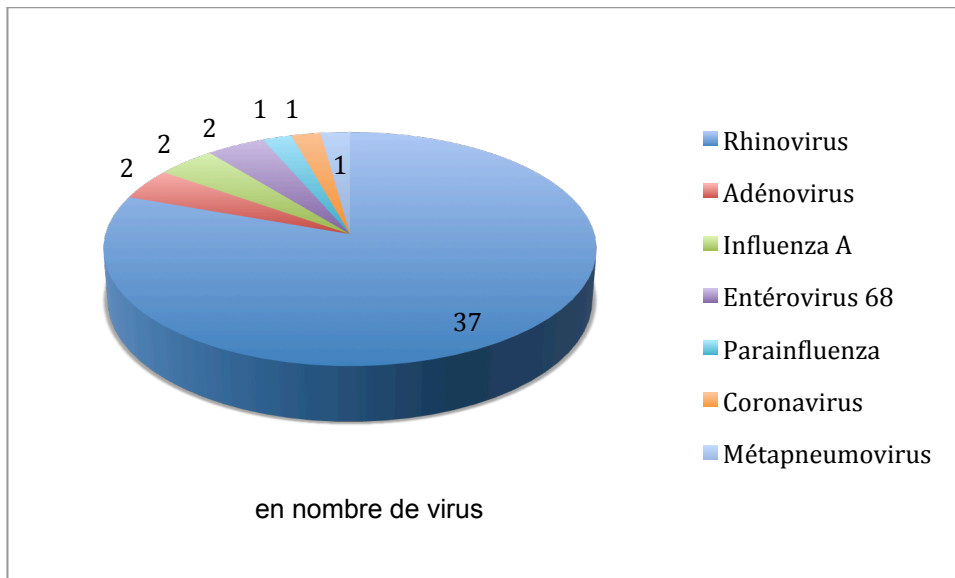
Variables qualitatives	n	%		
<b>Sévérité de l'asthme</b>				
- Asthme sévère selon le GINA	35	56		
- Asthme exacerbateur fréquent	12	19		
<b>Traitement de l'asthme:</b>				
- Traitement combiné par corticoïde inhalé et LABA	51	82		
- Fluticasone >400 µg/jour	35	56		
- Traitement par anti-IgE	9	15		
<b>Contrôle de l'asthme</b>				
- ACT > 20	46	84		
- ACT < 20	9	16		
<b>- Contrôle selon le GINA :</b>				
- Non contrôlé	9	15		
- Partiellement contrôlé	17	27		
- Totalemment contrôlé	36	58		
Variables quantitatives	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Extrêmes
Score ACT	22	4,3	23	6 - 27
<b>Fonction respiratoire :</b>				
. VEMS pré-β2 (% de la valeur prédite)	96,8	17,2	97	66 - 146
. VEMS post-β2 (% de la valeur prédite)	106,6	14,1	106	80 - 143
. VEMS/CVF pré-β2 (%)	80,7	9,1	82	59 - 108
. VEMS/CVF post-β2 (%)	85,3	6,8	87	70 - 98

d) Epidémiologie des virus :i. **A l'inclusion**

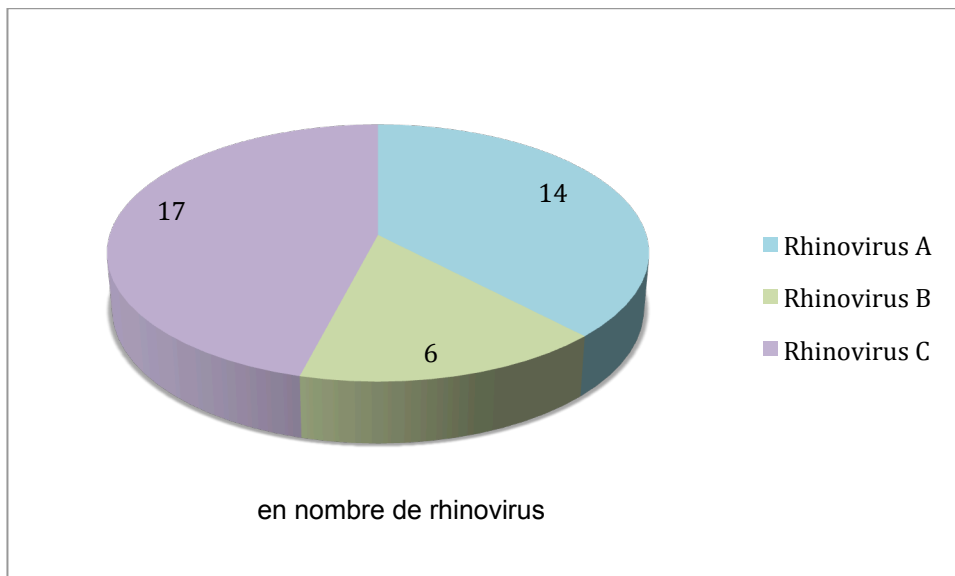
A l'inclusion 46 patients sur les 72 avaient une infection virale (64%).

Le virus le plus retrouvé était le rhinovirus (37 RV soit 80%). L'adénovirus, l'influenza virus A et l'entérovirus 68 étaient retrouvés moins fréquemment (2 cas chacun). On retrouvait les virus suivants : parainfluenza, coronavirus et métapneumovirus, chacun dans un cas (figure 3). Parmi les rhinovirus il y avait 14 RVA, 6 RVB et 17 RVC (figure 4).

**Figure 3: Résultats des prélèvements virologiques lors de l'hospitalisation initiale**

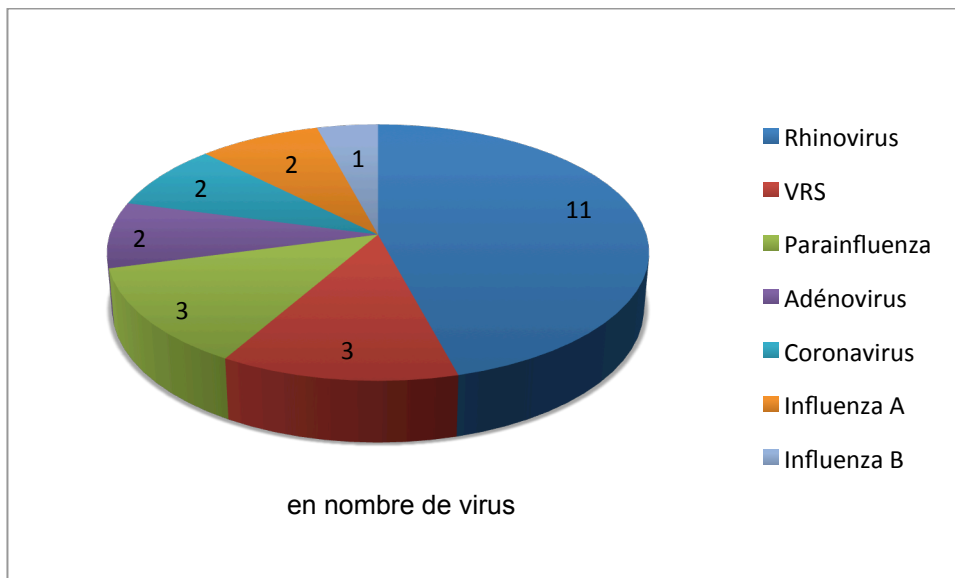


**Figure 4: Typage des rhinovirus identifiés à l'inclusion**



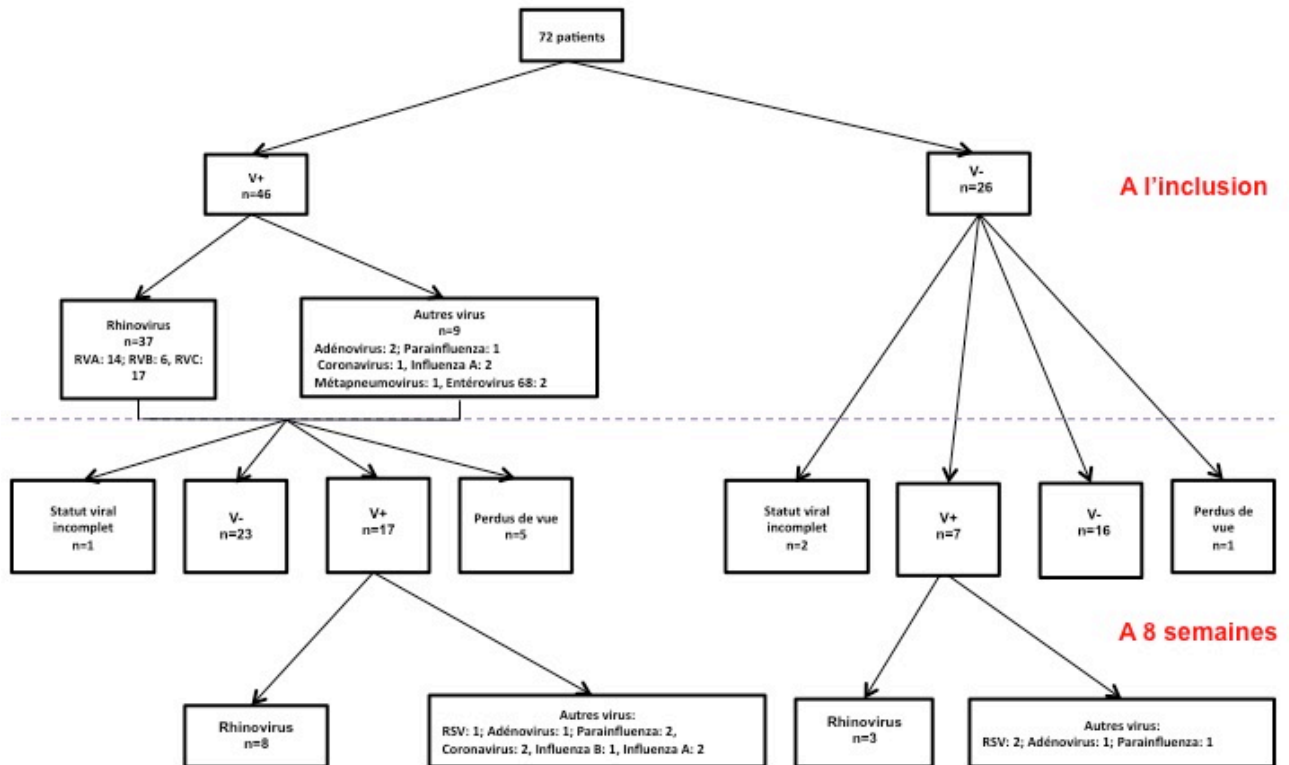
## ii. 8 semaines

A 8 semaines, 24 des 63 patients dont les données virologiques étaient disponibles avaient une infection virale (38%). La répartition des virus était la suivante : 11 rhinovirus, 3 VRS, 3 parainfluenza, 2 adénovirus, 2 coronavirus, 2 influenza A, 1 influenza B (figure 5).

**Figure 5: Répartitions des virus identifiés à la visite des 8 semaines**

Seize patients sur 63 (25%) avaient une virologie négative aux 2 temps de l'étude (V-V-) et 17 patients (27%) une virologie positive aux 2 temps (V+V+). Dans cette population V+V+, le virus identifié au 2<sup>ème</sup> temps était toujours différent de celui identifié initialement. Enfin, 23 patients ayant une infection virale à l'inclusion (37%) n'avaient plus d'infection à 8 semaines (figure 6).



**Figure 6: Virologie à l'inclusion et à la visite des 8 semaines**

### iii. Saisonnalité des virus

Le pic d'exacerbations liées à une infection virale avait lieu en automne, avec un pic au mois de septembre. La saisonnalité est représentée sur la figure 2.

## II. Objectif principal : Facteurs associés au non contrôle de l'asthme

### a) Selon l'évaluation du GINA :

Vingt-six patients, soit 42%, n'étaient pas contrôlés à 1 an selon les critères du GINA.

Ainsi, nous avons identifié un lien significatif entre certaines variables et le non contrôle de l'asthme à 1 an de l'exacerbation initiale. Les patients ayant un asthme non contrôlé à 1 an étaient plus âgés (9,7 ans versus 8,2 ans;  $p=0,0058$ ), plus fréquemment polysensibilisés aux aéroallergènes (92% versus 59% ;  $p=0,0048$ ) et avaient un traitement de fond pour l'asthme avant l'exacerbation initiale (90% de non contrôlés versus 58%;  $p=0,0047$ ).

Nous n'avons pas identifié de différence significative pour la présence ou non d'une comorbidité allergique, ni pour l'âge médian du premier épisode sifflant. Le statut exacerbateur fréquent à l'inclusion n'était pas prédictif d'un non contrôle de l'asthme à 1 an.

La sévérité de l'exacerbation initiale n'était pas différente pour le contrôle de l'asthme à 1 an selon le nombre de jours d'oxygénodépendance. La présence ou non d'une infection virale à l'inclusion n'était pas prédictive du contrôle.

L'évaluation à 8 semaines, que ce soit avec le score ACT, l'évaluation du GINA ou encore des explorations fonctionnelles respiratoires, n'était pas associée au non contrôle de l'asthme à 1 an.

Nous n'avons pas pu étudier les variables suivantes en raison d'un effectif insuffisant : la présence d'une infection à rhinovirus à l'inclusion, la présence d'une infection virale aux 2 premiers temps de l'étude.

Ces données sont présentées dans le tableau IV.

**Tableau IV: Facteurs de non contrôle de l'asthme à 1 an selon le GINA**

	Non contrôlé		Contrôlé		p		
	n	%	n	%			
<b>Caractéristiques de l'asthme :</b>							
<b>Présence d'une comorbidité allergique :</b>	39	72	15	28	1,00		
- rhinite	28	67	14	33	0,1304		
- eczéma	22	85	4	15	0,0710		
- allergie alimentaire	8	80	2	20	0,7130		
<b>Sensibilisation aux aéroallergènes :</b>							
- Monosensibilisé	22	59	15	41	0,0048		
- Polysensibilisé	23	92	2	8			
<b>Sévérité de l'exacerbation initiale:</b>							
<b>- Durée de l'oxygénodépendance :</b>					0,7745		
- <3 jours	22	73	8	27			
- ≥3 jours	21	70	9	30			
<b>Traitement de fond à l'inclusion</b>					0,0047		
- non	19	58	14	42			
- oui	26	90	3	10			
<b>Infection virale à l'inclusion</b>	31	77	9	23	0,2417		
<b>Exacerbateurs fréquents</b>	19	76	6	24	0,6198		
<b>Caractéristiques de l'asthme à 8 semaines</b>							
- ACT <20	8	57	6	43	0,1838		
- Non contrôlé selon le GINA	33	77	10	23	0,2689		
	Non contrôlé			Contrôlé			p
	Moyenne (extrêmes)	Ecart-type	Médiane	Moyenne (extrêmes)	Ecart-type	Médiane	
<b>Age (années)</b>	10 (6,1-15,3)	2,5	9,7	8,3 (6,4-15,2)	2	8,2	0,0058
<b>Age du premier épisode sifflant (années)</b>	2,9 (0,1-12)	3,1	1,5	3,6 (0,5-8,5)	2,9	3	0,1790
<b>Nombre de jours d'oxygénothérapie</b>	3,2 (0-10)	2,6	2	2,5 (0-7)	2,1	3	0,3975
<b>Evaluation à 8 semaines :</b>							
- <b>Score ACT</b>	21,3 (10-26)	3,6	21,5	22,1 (14-27)	4,6	25	0,3009
- <b>Fonction respiratoire :</b>							
. VEMS pré-β2 (% de la valeur prédite)	100 (47-159)	19,5		89,9 (51-129)	21,6		0,0920
. VEMS post-β2 (% de la valeur prédite)	110,2 (79-168)	15,8		106,9 (83-137)	13,1		0,4614
. VEMS/CVF pré-β2 (%)	92,5 (67-118)	10,5		88,2 (64-111)	12,9		0,1966
. VEMS/CVF post-β2 (%)	99,3 (81-118)	8,5		99,6 (82-114)	9,4		0,9029

b) Selon un score ACT<20 :

Si l'on prend comme facteur de non contrôle à 1 an un score ACT<20, plusieurs facteurs étaient significativement associés au non contrôle. Le score ACT lors de la visite à 8 semaines était un de ces facteurs, en effet, 36% des patients ayant un score ACT<20 à 8 semaines avaient un score ACT<20 à 1 an, alors que 10% des patients ayant un score ACT $\geq$  20 à 8 semaines avaient un score ACT<20 à 1 an ( $p=0,0374$ ). Le score ACT médian à 8 semaines dans le groupe non contrôlé à 1 an était de 17 (10-22), alors que le score médian dans le groupe contrôlé était de 23 (10-27), ( $p=0,0015$ ). Neuf patients (24%) qui étaient classés selon le GINA comme non contrôlés à 8 semaines avaient un score ACT<20 à 1 an, contre aucun des patients qui avaient un GINA contrôlé à 8 semaines ( $p=0,0232$ ). La valeur du rapport de Tiffeneau en pré- $\beta_2$  mimétiques à 8 semaines était significativement inférieure dans le groupe non contrôlé (83,6% versus 91,8%) ( $p=0,0499$ ).

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative pour les autres variables pour la recherche de facteurs de non contrôle de l'asthme à 1 an, en particulier pour l'âge ou l'âge du premier épisode sifflant, ni sur les caractéristiques de l'asthme que ce soit sur l'existence d'une comorbidité allergique, sur une sensibilisation aux aéroallergènes, sur la prise d'un traitement de fond à l'inclusion ou sur le statut exacerbateur fréquent à l'inclusion. Il n'y avait pas non plus de différence sur la durée d'oxygénodépendance, ni sur les données virologiques. Les autres données de la fonction respiratoire à 8 semaines n'étaient pas différentes concernant le contrôle de l'asthme à 1 an.

L'évaluation du contrôle à 1 an selon la présence d'un rhinovirus C ne pouvait être évaluée du fait des effectifs trop faibles.

Ces données sont représentées dans le tableau V.

**Tableau V: Facteurs de non contrôle de l'asthme à 1 an selon le score ACT**

	Score ACT <20		Score ACT ≥ 20		p		
	n	%	n	%			
<b>Caractéristiques de l'asthme :</b>							
<b>Présence d'une comorbidité allergique :</b>							
- rhinite	6	16	32	84	1,0000		
- eczéma	5	21	19	79	0,4817		
- allergie alimentaire	2	22	7	78	0,6307		
<b>Sensibilisation aux aéroallergènes :</b>							
- Monosensibilisé	4	12	30	88	0,2791		
- Polysensibilisé	5	24	16	76			
<b>Sévérité de l'exacerbation initiale:</b>							
<b>- Durée de l'oxygénodépendance :</b>					0,4672		
- <3 jours	5	19	21	81			
- ≥3 jours	3	11	24	89			
<b>Traitement de fond à l'inclusion</b>					0,2808		
- non	3	10	26	90			
- oui	6	23	20	77			
<b>Données virologiques :</b>							
<b>- Infection virale à l'inclusion</b>	4	11	31	89	0,2607		
<b>- Combinaison des données de virologie à l'inclusion et à 8 semaines</b>					0,6128		
- V+V+	1	7	14	93			
- V+V-	3	16	16	84			
<b>Exacerbateurs fréquents</b>	4	17	19	83	1,0000		
<b>Caractéristiques de l'asthme à 8 semaines</b>							
- ACT <20	5	36	9	64	0,0374		
- Non contrôlé selon le GINA	9	24	28	76	0,0232		
	Score ACT <20			Score ACT ≥ 20			p
	Moyenne (extrêmes)	Ecart-type	Médiane	Moyenne (extrêmes)	Ecart-type	Médiane	
<b>Age (années)</b>	9,9 (6,6-14,3)	2,6	10	9,4 (6,1-15,3)	2,4	8,7	0,6409
<b>Age du premier épisode sifflant (années)</b>	3,2 (0,5-6)	2,6	2	2,7 (0,1-12)	3	1,25	0,5433
<b>Nombre de jours d'oxygénothérapie</b>	2,5 (0-5)	2	2	3,2 (0-10)	2,6	3	0,6067
<b>Evaluation à 8 semaines :</b>							
- Score ACT	17,4 (10-22)	3,7	17	22,2 (10-27)	3,7	23	0,0015
<b>- Fonction respiratoire :</b>							
. VEMS pré-β2 (% de la valeur prédite)	88,1 (47-129)	26,1		98,4 (51-140)	17,5		0,1462
. VEMS post-β2 (% de la valeur prédite)	108,6 (85-133)	16,3		109,6 (79-137)	12,6		0,8297
. VEMS/CVF pré-β2 (%)	83,6 (64-100)	12		91,8 (67-118)	11,1		0,0499
. VEMS/CVF post-β2 (%)	98,4 (89-113)	8,8		99 (81-118)	9		0,8617

### III. Objectifs secondaires :

#### a) Description de la population d'asthmatiques sévères à 1 an de l'exacerbation.

Sur les 62 patients revus à 1 an, 35 étaient définis comme asthmatiques sévères selon la définition. L'âge moyen de ces enfants était de 10,1 ans [ $\pm$ 2,5], 25 d'entre eux étaient des garçons (71%). Il existait une polysensibilisation aux aéroallergènes pour 16 d'entre eux (46%). L'âge médian du premier épisode sifflant était de 2 ans (0,1-12). Des antécédents familiaux d'atopie étaient présents pour 30 enfants (86%). Il y avait un tabagisme environnemental chez 21 patients (60%).

Il existait une comorbidité allergique chez 32 patients (91%). Vingt-quatre d'entre eux (69%) avaient un traitement de fond déjà introduit avant l'inclusion initiale.

Concernant la sévérité de l'exacerbation initiale, les patients étaient hospitalisés en moyenne 5,1 jours [ $\pm$ 2,9] et recevaient en moyenne 3,2 jours d'oxygène [ $\pm$ 2,8]. Dix-neuf patients (56%) recevaient moins de 3 jours d'oxygène.

Concernant la virologie initiale, 21 patients (60%) étaient porteurs d'une infection virale à l'inclusion. Il s'agissait d'un rhinovirus pour 17 d'entre eux (81%) dont 8 étaient des RVC (47%).

Au contrôle à 8 semaines, 13 patients (37%) étaient porteurs d'un virus, dont 5 d'un rhinovirus (38%). Sur ces rhinovirus 1 seul était un RVC. Dans cette population, 10 patients (29%) avaient une virologie négative aux deux temps (V-V-) et 10 autres avaient une virologie positive aux 2 temps (29%) (V+V+). Onze patients infectés initialement ne l'étaient plus à 8 semaines (33%).

Lors du contrôle à 8 semaines, 28 patients (80%) n'étaient pas contrôlés selon le GINA. Onze patients (31%) avaient un score ACT<20. Le score ACT moyen était de

20,4 [+/-4,2]. Les EFR montraient un VEMS moyen à 94,2% [+/-21,7] de la valeur théorique en pré-β2 mimétiques, puis à 109,9% [+/-15,3] en post-β2 mimétiques. Le rapport VEMS/CVF était à 89,6% [+/-13,2] en pré-β2 mimétiques, puis à 98,4% [+/-9,2] après le test de réversibilité.

Lors de la visite à 1 an, tous les enfants recevaient un traitement combiné par LABA et corticoïdes inhalés. Trente-trois (94%) recevaient plus de 400µg d'équivalent fluticasone. Neuf patients (26%) étaient sous traitement anti-IgE (Omalizumab). Huit patients (23%) étaient exacerbateurs fréquents après 1 an de l'inclusion.

Selon le GINA, 28 patients (80%) n'étaient pas contrôlés : 6 patients (17%) étaient classés en non contrôlés et 22 classés en partiellement contrôlés (63%). Sept patients (20%) étaient contrôlés. Le score ACT moyen était de 22,2 [+/-4,2]. Onze patients (31%) avaient un score ACT inférieur à 20. Le VEMS moyen pré-β2 mimétiques était à 98,3% [+/-19,6] de la valeur théorique, puis à 107,6% [+/-15,2] en post-β2 mimétiques. Le rapport VEMS/CVF était à 81,6% [+/-11,1] en pré-β2 mimétiques puis 85,1 % [+/-7,8] en post-β2 mimétiques.

La description des patients ayant un asthme sévère à 1 an est présentée dans les tableaux VI et VII.



**Tableau VI: Description de la population d'enfants ayant un asthme sévère à 1 an de l'hospitalisation, variables qualitatives**

<b>Variables qualitatives</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sexe :</b>		
- Masculin	25	71
- Féminin	10	29
<b>Caractéristiques de l'asthme :</b>		
<b>- Antécédents familiaux :</b>		
- 1 seul parent	9	30
- 2 parents	3	10
- 1 membre de la fratrie	5	17
- 1 ou 2 parents et au moins 1 membre de la fratrie	13	43
<b>Sensibilisation aux aéroallergènes :</b>		
- Monosensibilisé	19	54
- Polysensibilisé	16	46
<b>Présence d'une comorbidité allergique</b>	32	91
- rhinite	25	71
- conjonctivite	7	20
- eczéma	21	60
- allergie alimentaire	8	23
<b>Présence d'un traitement de fond à l'inclusion</b>	24	69
<b>Environnement</b>		
- Présence d'un tabagisme passif	21	60
<b>Sévérité de l'exacerbation initiale:</b>		
- <b>Durée de l'oxygénodépendance :</b>		
. <3 jours	19	56
. ≥3 jours	15	44
<b>Données virologiques :</b>		
- Présence d'un virus à l'inclusion	21	60
- Présence d'un Rhinovirus C à l'inclusion	8	47
- Présence d'un virus à 8 semaines	13	37
- Présence d'un Rhinovirus C à 8 semaines	1	27
<b>Combinaison des données de virologie à l'inclusion et à 8 semaines</b>		
- V-V-	10	29
- V+V+	10	29
- V+V-	11	33
- V-V+	3	9
<b>Caractéristiques de l'asthme à 8 semaines</b>		
- ACT<20	11	31
- Non contrôle selon le GINA	28	80
<b>Caractéristiques de l'asthme à 1 an :</b>		
- <b>Traitement de fond :</b>		
. Traitement combiné corticoïde inhalé et LABA	35	100
. Dose ≥ 400µg de fluticasone	33	94
. Traitement par Omalizumab	9	26
- <b>Asthme exacerbateur depuis l'inclusion</b>	8	23
- <b>Contrôle de l'asthme selon le GINA :</b>		
. Non contrôlé	6	17
. Partiellement contrôlé	22	63
. Contrôlé	7	20

**Tableau VII: Description de la population d'enfants ayant un asthme sévère à 1 an de l'hospitalisation, variables quantitatives**

Variables quantitatives	moyenne	Ecart-type	médiane	Extrêmes
<b>Age (années)</b>	10,1	2,5	9,8	6,9 - 15,3
<b>Age du premier épisode sifflant (années)</b>	2,9	2,8	2	0,1 - 12
<b>Sévérité de l'exacerbation :</b>				
- <b>Durée de l'hospitalisation initiale (jours)</b>	5,1	2,9	4	2 - 15
- <b>Durée de l'oxygénothérapie initiale (jours)</b>	3,2	2,8	2	0 - 10
<b>Evaluation à 8 semaines :</b>				
- <b>Score ACT</b>	20,4	4,2	21	10 - 27
- <b>Fonction respiratoire :</b>				
. VEMS pré-β2 (% de la valeur prédite)	94,2	21,7	95	47 - 140
. VEMS post-β2 (% de la valeur prédite)	109,9	15,3	109	79 - 137
. VEMS/CVF pré-β2 (%)	89,6	13,2	91	64 - 118
. VEMS/CVF post-β2 (%)	98,4	9,2	99	81 - 118
<b>Evaluation à 1 an :</b>				
- <b>Score ACT</b>	22,2	4,2	23	6 - 27
- <b>Fonction respiratoire :</b>				
. VEMS pré-β2 (% de la valeur prédite)	98,3	19,6	99	66 - 146
. VEMS post-β2 (% de la valeur prédite)	107,6	15,2	107,5	80 - 143
. VEMS/CVF pré-β2 (%)	81,6	11,1	81	59 - 108
. VEMS/CVF post-β2 (%)	85,1	7,8	87	70 - 98

b) Facteurs associés à la sévérité de l'asthme à 1 an.

Lorsque l'on isolait les patients ayant un asthme classé sévère à 1 an de l'inclusion dans l'étude, nous pouvions identifier des facteurs associés au caractère sévère de l'asthme. En effet, l'âge à l'inclusion était significativement plus élevé chez les patients ayant un asthme sévère à 1 an (9,8 ans versus 8,5 ans ;  $p=0,0231$ ). La présence de la comorbidité allergique « eczéma » était associée à un asthme sévère (81% versus 39%  $p=0,0010$ ). A l'inverse, la présence d'une autre comorbidité allergique que l'eczéma n'était pas associée à la sévérité de l'asthme à 1 an. Le nombre de sensibilisations aux aéroallergènes n'était pas associé à la sévérité de l'asthme.

Le statut exacerbateur fréquent à l'inclusion n'était pas prédictif d'un asthme sévère à distance, ni l'âge du 1er épisode sifflant.

Les patients avec un asthme sévère avaient plus fréquemment un traitement de

fond déjà initié à l'inclusion (83% versus 33%,  $p < 0,0001$ ).

La sévérité de l'exacerbation initiale n'était pas différente pour le groupe ayant un asthme sévère sur la durée d'oxygénodépendance.

Le statut viral lors de l'exacerbation initiale n'était pas prédictif de la sévérité de l'asthme à distance y compris en présence d'une infection à rhinovirus C. De même, la présence d'une infection virale aux 2 premiers temps de l'étude (groupe V+V+) par rapport à ceux n'ayant plus d'infection à 8 semaines (V+V-) n'était pas prédictive d'un asthme sévère à distance.

Le score ACT était plus faible à 8 semaines chez les patients avec un asthme sévère à 1 an (21 versus 23,  $p = 0,0166$ ) et l'asthme était moins bien contrôlé à 8 semaines selon le GINA chez les patients ayant un asthme sévère à 1 an (65% non contrôlés versus 37% contrôlés,  $p = 0,0384$ ).

La fonction respiratoire à 8 semaines n'était pas différente pour le groupe ayant un asthme sévère à 1 an par rapport aux autres.

Les résultats sont présentés dans le tableau VIII.

**Tableau VIII: Facteurs associés à la sévérité de l'asthme à 1 an**

	Asthme non sévère		Asthme sévère		p		
	n	%	n	%			
<b>Caractéristiques de l'asthme :</b>	22	41	32	59	0,2789		
<b>Présence d'une comorbidité allergique :</b>							
- rhinite	17	40	25	60	0,4796		
- eczéma	5	19	21	81	0,0010		
- allergie alimentaire	2	20	8	80	0,1642		
<b>Sensibilisation aux aéroallergènes :</b>							
- Monosensibilisé	18	49	19	51	0,3244		
- Polysensibilisé	9	36	16	64			
<b>Sévérité de l'exacerbation initiale:</b>							
<b>- Durée de l'oxygénodépendance :</b>					0,2974		
- <3 jours	11	37	19	63			
- ≥3 jours	15	50	15	50			
<b>Traitement de fond à l'inclusion</b>					<0,0001		
- non	22	67	11	33			
- oui	5	17	24	83			
<b>Données virologiques :</b>							
- Présence d'un virus à l'inclusion	19	47	21	53	0,3975		
- Présence d'un Rhinovirus C à l'inclusion	5	38	8	62	0,5241		
<b>Combinaison des données de virologie à l'inclusion et à 8 semaines</b>					0,5836		
- V+V+	7	41	10	59			
- V+V-	11	50	11	50			
<b>Exacerbateurs fréquents</b>	8	32	17	68	0,1317		
<b>Caractéristiques de l'asthme à 8 semaines</b>							
- ACT<20	3	21	11	79	0,0677		
- Non contrôlé selon le GINA	15	35	28	65	0,0384		
	Asthme non sévère		Asthme sévère			p	
	Moyenne (extrêmes)	Ecart-type	Médiane	Moyenne (extrêmes)	Ecart-type	Médiane	
<b>Age (années)</b>	8,7 (6,1-15,1)	2,1	8,5	10,1 (6,9-15,3)	2,5	9,8	0,0231
<b>Age du premier épisode sifflant (années)</b>	3,4 (0,3-11,4)	3,3	1,5	2,9 (0,1-12)	2,8	2	0,5937
<b>Nombre de jours d'oxygénothérapie</b>	2,8 (0-6)	1,9	3	3,2 (0-10)	2,8	2	0,9759
<b>Evaluation à 8 semaines :</b>							
- Score ACT	23 (16-27)	2,8	23	20,4 (10-27)	4,2	21	0,0166
- <b>Fonction respiratoire :</b>							
. VEMS pré-β2 (% de la valeur prédite)	101,6 (79-159)	26,1		94,2 (47-140)	21,7		0,1695
. VEMS post-β2 (% de la valeur prédite)	108,4 (83-168)	15		109,9 (79-137)	15,3		0,7071
. VEMS/CVF pré-β2 (%)	93,9 (81-107)	7,4		89,6 (64-118)	13,2		0,1155
. VEMS/CVF post-β2 (%)	100,7 (82-114)	7,7		98,4 (81-118)	9,2		0,3239

c) Description de la population d'exacerbateurs fréquents persistants.

Nous nous sommes intéressés à la population de patients ayant un asthme exacerbateur fréquent, persistant à 1 an de l'inclusion. Cette population concernait 6 patients. L'âge moyen de cette population était de 12,8 ans [ $\pm$ 3], 4 étaient des garçons (67%). Deux étaient polysensibilisés aux aéroallergènes. L'âge médian du premier épisode sifflant était de 2,2 ans (0,5 -6). Cinq enfants (83%) avaient un antécédent familial d'atopie. Une comorbidité allergique était décrite chez 100% des patients. Tous avaient déjà un traitement de fond au moment de l'exacerbation initiale. Il existait un tabagisme environnemental chez tous les patients.

Lors de l'exacerbation initiale, les patients étaient hospitalisés en moyenne 4,5 jours [ $\pm$ 2,3] et recevaient en moyenne 2,3 jours [ $\pm$ 2,7] d'oxygénothérapie.

Concernant les données de virologie, dans cette population, 4 patients avaient une virologie positive à l'inclusion. Un patient avait une virologie négative aux deux temps, 1 autre avait une virologie positive aux deux temps (16,7%), 3 patients avaient une virologie positive à l'inclusion puis négative au contrôle (50%). Deux patients avaient un rhinovirus à l'inclusion (33%), aucun n'avait un rhinovirus C.

A 8 semaines le score ACT était  $< 20$  pour 4 patients. Tous les patients étaient non contrôlés selon le GINA. Le VEMS moyen en pré- $\beta$ 2 mimétiques était de 85,2% [ $\pm$ 26,1] de la valeur prédite, puis à 114% [ $\pm$ 21,2] en post- $\beta$ 2 mimétiques. Le rapport VEMS/CVF en pré- $\beta$ 2 mimétiques était à 80,2% [ $\pm$ 12,9], puis à 93% [ $\pm$ 10,6] après le test de réversibilité.

A 1 an, 3 patients étaient sous traitement anti-IgE (Omalizumab) soit 50%. Ils avaient tous un asthme sévère et recevaient tous un traitement combiné par corticoïdes inhalés et un LABA avec une dose de plus de 400 $\mu$ g d'équivalent fluticasone. Selon le GINA 67% des patients n'étaient pas contrôlés à 1 an (dont 1

seul l'était partiellement) et 2 étaient totalement contrôlés (33%). Le score ACT moyen était de 17,8 [ $\pm$ 6,5], et 3 patients avaient un score ACT<20. Le VEMS moyen pré- $\beta$ 2 mimétiques était à 84% [ $\pm$ 19,5] de la valeur prédite, puis à 98,3% [ $\pm$ 13,8] en post- $\beta$ 2 mimétiques. Le rapport VEMS/CVF était à 72,8% [ $\pm$ 9,2] en pré- $\beta$ 2 mimétiques puis à 79,8% [ $\pm$ 8,4] en post- $\beta$ 2 mimétiques.

La description des patients exacerbateurs fréquents persistants est détaillée dans le tableau IX.

**Tableau IX: Description des patients exacerbateurs fréquents**

Variables	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
Age (années)	12,7	7,3	15,3	11,7	15,2	14,3
Sexe F/M	F	M	F	M	M	F
Age du premier épisode sifflant (années)	6	3,5	0,5	0,5	2,5	2
<b>Caractéristiques de l'asthme</b> - Comorbidité (oui/non) - Polysensibilisation (oui/non)	oui oui	oui non	oui non	oui non	oui non	oui oui
<b>Sévérité de l'exacerbation initiale:</b> - Durée d'hospitalisation (jours) - Durée d'oxygénothérapie (jours)	3 0	9 7	4 1	5 4	3 0	3 2
<b>Présence d'un virus :</b> - à l'inclusion (oui/non) - à 8 semaines (oui/non)	oui non	oui oui	non oui	oui non	non non	oui non
<b>Evaluation à 8 semaines :</b> - ACT - GINA (contrôlé oui/non)	20 non	18 non	17 non	10 non	15 non	20 non
<b>EFR à 8 semaines :</b> - VEMS pré- $\beta$ 2 (% de la valeur prédite) - VEMS post- $\beta$ 2 (% de la valeur prédite) - Tiffeneau pré- $\beta$ 2 (%) - Tiffeneau post- $\beta$ 2 (%)	85 127 77 90	67 137 69 82	88 99 77 88	47 85 67 91	103 103 91 94	121 133 100 113
<b>Evaluation à 1 an :</b> - ACT - GINA (contrôlé oui/non)	6 non	21 oui	25 non	19 non	20 oui	16 non
<b>EFR à 1 an :</b> - VEMS pré- $\beta$ 2 (% de la valeur prédite) - VEMS post- $\beta$ 2 (% de la valeur prédite) - Tiffeneau pré- $\beta$ 2 (%) - Tiffeneau post- $\beta$ 2 (%) <b>Xolair</b> (oui/non)	66 80 81 87 non	69 95 59 70 non	88 103 65 75 oui	68 86 72 77 oui	112 113 79 - oui	101 113 81 90 non

## DISCUSSION

Dans notre étude, 72 patients d'âge moyen de 9,7 ans ayant un asthme allergique ont été inclus au cours d'une exacerbation sévère en hospitalisation, avec une durée moyenne d'hospitalisation de 4,6 jours et une durée moyenne d'oxygénodépendance de 3 jours. Parmi eux, 44% recevaient déjà un traitement de fond inhalé pour l'asthme avant l'inclusion. Soixante-quatre pour cent des exacerbations étaient liées à une infection virale, dont 80% à un rhinovirus. Soixante-six patients étaient revus 8 semaines après l'inclusion, dont 38% avaient alors une infection virale, sans exacerbation ni lien avec le statut viral initial. L'asthme était parfaitement contrôlé selon les critères du GINA pour 67% d'entre eux. Un an après l'inclusion, 62 patients étaient revus. Parmi eux, 56% avaient un asthme sévère et 42% avaient un asthme non contrôlé selon le GINA. Le score ACT était sous le seuil définissant le bon contrôle ( $< 20$ ) pour 16% d'entre eux. Les facteurs de non contrôle de l'asthme à 1 an étaient la présence initiale d'un traitement de fond (90% versus 58%,  $p=0,0047$ ), la polysensibilisation aux aéroallergènes (92% versus 59%,  $p=0,0048$ ) et un âge plus élevé à l'inclusion (9,7 ans versus 8,2 ans,  $p=0,0058$ ). Les critères associés à un score  $ACT < 20$  à 1 an étaient la présence d'un score  $ACT < 20$  à la visite de 8 semaines ( $p=0,0374$ ), la présence d'un asthme non contrôlé selon le GINA à 8 semaines ( $p=0,0232$ ) et une fonction respiratoire moins bonne (VEMS/CVF en pré- $\beta_2$  mimétiques à 83,6% versus 91,8%,  $p=0,0499$ ). Les facteurs d'asthme sévère étaient un âge plus élevé lors de l'inclusion (9,8 ans versus 8,5 ans,  $p=0,0231$ ), la présence d'un antécédent personnel de dermatite atopique (81%



versus 39%,  $p=0,0010$ ). Ces patients avaient plus fréquemment un traitement de fond déjà instauré avant l'inclusion (83% versus 33%,  $p<0,0001$ ), le contrôle de l'asthme était moins bon à 8 semaines selon le GINA (65% non contrôlés versus 37% contrôlés,  $p=0,0384$ ) et un score ACT à 8 semaines plus bas (21 versus 23,  $p=0,0166$ ).

## I. Asthme et exacerbation

### a) Exacerbations : les virus

Dans notre population d'enfants asthmatiques, nous confirmons la fréquence des infections virales au cours des exacerbations. En effet, 64% des exacerbations d'asthme étaient en lien avec une infection virale lors de l'inclusion [3-6]. Les pics d'exacerbations avaient lieu en automne et en hiver, en parallèle des infections virales, avec un pic prédominant au mois de septembre. En septembre, période de rentrée scolaire, les enfants asthmatiques sont particulièrement à risque, de par le retour en collectivité associé au pic d'épidémie virale, la diminution ou la mauvaise observance du traitement au cours de l'été, la présence d'une charge allergénique en cette période (acariens...) et potentiellement des facteurs de stress [8, 13]. Dans notre étude, 80% des virus identifiés étaient des rhinovirus. Le rôle des rhinovirus dans le déclenchement des exacerbations d'asthme est bien connu [3, 7, 13, 14]. La prédominance de rhinovirus de type C a déjà été mise en évidence dans des études [7, 15]. Dans notre population, les rhinovirus de type A et C étaient retrouvés de façon quasi équivalente. De façon surprenante, 24 patients avaient un prélèvement

rhinopharyngé positif à 8 semaines, sans lien avec une symptomatologie clinique. Pour 17 patients, le prélèvement était positif aux 2 temps de l'étude, à chaque fois avec des virus différents. La notion d'infections virales répétées chez l'asthmatique est connue et soumet l'hypothèse d'une susceptibilité de ces patients aux infections virales [16]. Nos données seraient plutôt en faveur d'infections récurrentes chez les asthmatiques plus qu'à un portage persistant du virus [17, 18].

b) Exacerbations répétées : asthme sévère ?

Tout patient asthmatique peut être confronté à une exacerbation, bien que plus fréquentes dans l'asthme sévère. Nos patients, tous inclus au cours d'une exacerbation sévère ont pour 36% d'entre eux fait à nouveau une ou plusieurs exacerbations dans l'année qui a suivi. Dix-sept pour cent en avaient fait au moins 2 au décours de l'inclusion. Il a bien été montré que la survenue d'une exacerbation était un facteur de risque de faire une nouvelle exacerbation dans la saison ou dans l'année qui suit [19]. D'autres facteurs sont identifiés et doivent alerter sur le risque de survenue d'exacerbation comme l'altération de la fonction pulmonaire, l'élévation des IgE totales ou des éosinophiles sanguins, l'augmentation de la consommation de corticoïdes inhalés [19]. Le rôle du traitement de fond par corticoïdes inhalés dans la diminution du risque d'exacerbation a bien été montré mais ne permet pas de supprimer totalement le risque [6, 20]. Certains patients gardent des exacerbations sévères fréquentes et n'atteignent pas le bon contrôle de l'asthme malgré une pression thérapeutique élevée. Ces patients répondent aux critères de l'asthme sévère. Six patients étaient concernés dans notre population, avec des exacerbations fréquentes persistantes à 1 an de l'inclusion malgré la prise en charge thérapeutique. Tous ces patients avaient des comorbidités allergiques. De plus,

aucun de ces patients n'était contrôlé à 8 semaines de l'exacerbation. Ces patients, moins sensibles à la corticothérapie peuvent maintenant justifier d'une autre stratégie thérapeutique, en particulier les traitements anti-IgE (Omalizumab), mise en oeuvre chez 3 de ces patients et ayant amené au contrôle chez l'un d'entre eux [21, 22]. Les analyses statistiques n'ont pu être réalisées en prenant en compte spécifiquement cette population compte tenu du faible effectif.

### c) Sévérité de l'asthme

Si les exacerbations sont fréquentes chez l'enfant asthmatique, la notion d'hospitalisation pour exacerbation paraît associée à une plus grande sévérité de l'asthme [2]. En effet, dans notre population, un an après l'exacerbation initiale, nous mettons en évidence une incidence élevée d'asthmatiques sévères (56%). L'asthme sévère est une problématique compte tenu du risque d'exacerbations sévères, du retentissement sur la vie quotidienne de l'enfant ou du retentissement fonctionnel [12, 23]. Un antécédent d'eczéma était associé dans notre étude à la sévérité de l'asthme, ce que l'on retrouve dans la littérature [24]. Les autres comorbidités allergiques, en particulier l'allergie alimentaire ne sont pas identifiées comme des facteurs de sévérité dans notre étude, contrairement à d'autres études [24-26]. L'accumulation des comorbidités allergiques dans l'asthme est un facteur de sévérité de l'asthme, comme c'est le cas pour notre population d'exacerbateurs persistants [21]. Comme il était prévisible, un moins bon contrôle de l'asthme après l'exacerbation était significativement associé à l'asthme sévère dans notre étude. On voit donc le lien étroit entre contrôle et sévérité de l'asthme.

#### d) Asthme et contrôle

Dans notre population, nous avons mis en évidence un mauvais contrôle de l'asthme à 1 an de l'inclusion pour presque la moitié des patients (42%). D'autres études ont également mis en évidence le contrôle insuffisant de l'asthme. Ainsi, une étude auprès de 3431 enfants en âge scolaire retrouvait un contrôle optimal dans uniquement 26% des cas, un contrôle partiel dans 41 % des cas et un contrôle inacceptable dans 33% des cas selon la classification du GINA [11, 27]. Une autre étude montrait des données similaires avec un non contrôle de l'asthme chez 7104 enfants scolarisés en CM2 et 36% des 7284 enfants scolarisés en 3<sup>ème</sup>, ce qui rejoint les résultats de notre étude [1].

Si l'on se réfère au score ACT, notre étude n'identifie que 16% de patients non contrôlés selon le seuil de référence recommandé pour le non contrôle (<20) [28, 29].

Selon le GINA, qui est le gold standard actuellement pour évaluer le contrôle de l'asthme, peu de facteurs à l'inclusion permettaient de prédire le contrôle à 1 an de l'exacerbation. Les patients non contrôlés à 1 an étaient plus âgés à l'inclusion et avaient des sensibilisations multiples aux allergènes respiratoires. Les patients ayant un traitement de fond instauré avant l'inclusion avaient plus fréquemment un asthme non contrôlé à 1 an. Ces résultats reflètent probablement la sévérité de l'asthme et une caractéristique phénotypique concernant l'allergie.

Selon l'ACT, nous avons identifié d'autres facteurs de non contrôle de l'asthme à 1 an de l'exacerbation. Ainsi, la présence d'un asthme non contrôlé à 8 semaines ou d'un score ACT plus faible était associé au non contrôle de l'asthme à 1 an. Le fait de prendre un traitement de fond au moment de l'inclusion était un facteur de non contrôle de l'asthme, ciblant probablement une population de patients restant symptomatiques sous traitement et difficiles à contrôler malgré ce dernier. La

fonction respiratoire évaluée chez ces patients était moins bonne lorsque l'on prenait en compte le score ACT. Ainsi le rapport de Tiffeneau moyen était à 83,6% à 8 semaines de l'exacerbation chez les patients ayant un score ACT bas contre 91,8% en moyenne pour les autres ( $p=0,0499$ ). Cependant, dans les 2 groupes, le rapport de Tiffeneau moyen reste normal pour les normes pédiatriques.

Nous remarquons une différence entre l'évaluation du contrôle par le score ACT et l'évaluation selon le GINA. En effet, le GINA est basé sur une évaluation par le médecin des symptômes, de l'utilisation des traitements de secours, du retentissement de l'asthme tandis que le score ACT est un questionnaire rempli directement par les parents et par l'enfant. Il y a donc une discordance entre le ressenti du patient et de ses parents sur l'asthme et le ressenti du médecin sur l'asthme du patient. On peut penser que le score ACT est un meilleur reflet du ressenti de l'enfant et de ses parents concernant le contrôle de sa maladie mais ces derniers peuvent sous-estimer les symptômes. La moins bonne perception du contrôle de l'asthme chez les patients par rapport au médecin a déjà été mise en évidence dans la littérature et doit amener les médecins à sensibiliser les enfants et leur entourage aux symptômes d'alerte et de non contrôle de l'asthme [30].

La discordance entre les résultats du non contrôle selon le GINA, le score ACT ou d'autres outils d'évaluation a bien été mise en évidence. Bien que le score ACT reste un outil très utile pour repérer les patients non contrôlés, avec une bonne sensibilité et spécificité, certaines équipes proposeraient une limite du contrôle pour un score à 21 ou 22 pour cibler ces patients avec une meilleure sensibilité et spécificité [29, 31]. Il serait intéressant de réévaluer ce score et de définir un nouveau seuil de contrôle de l'asthme qui permettrait de mieux cibler les patients non contrôlés, et d'avoir plusieurs outils comparables pour adapter les prises en charge.

Le fait d'être multisensibilisé aux allergènes respiratoires était associé à un non

contrôle de l'asthme. Il semble donc intéressant de s'intéresser à ces patients, avec un terrain allergique plus marqué, qui semblent plus à risque d'avoir un asthme mal contrôlé. Ces résultats concordent avec l'étude de Just et al. qui identifiait un groupe de patients, multi allergiques (respiratoires et/ou alimentaires) qui avaient des exacerbations plus longues et plus sévères et un asthme mal contrôlé de façon plus fréquente [32]. L'allergie alimentaire a déjà été associée à un moins bon contrôle de l'asthme, ou à la sévérité de l'asthme ce que nous n'avons pas mis en évidence dans notre étude [24-26]. Une sensibilisation précoce, avant 2 ans, à un allergène respiratoire est impliquée dans la survenue d'un asthme à 5 ans [33]. Ces patients pourraient être susceptibles de se sensibiliser à d'autres allergènes respiratoires en grandissant et poser le problème d'un asthme plus difficile à contrôler. Dans notre population, l'âge médian du premier épisode sifflant était de 2,5 ans et même 2 ans pour la population d'asthme sévère donc débutant tôt dans l'enfance. Le suivi des jeunes enfants allergiques est donc nécessaire pour voir l'évolution de l'asthme en grandissant.

Toutes ces données montrent bien le lien entre exacerbation, contrôle de l'asthme et sévérité et montrent que malgré la prise en charge thérapeutique classique et le suivi, certains patients échappent au contrôle et continuent à faire des exacerbations.

## II. Limites de l'étude

### a) Perdus de vue

Dix patients ont été perdus de vue, 6 entre les 2 premières visites puis 4. Cela correspond à 13% de la population initiale. Les données de ces patients concernant la sévérité de l'asthme à 1 an, le contrôle, la fonction respiratoire et la prise en charge n'ont donc pas pu être prises en compte dans nos analyses statistiques.

### b) Observance thérapeutique

L'observance thérapeutique n'a pas été évaluée dans notre étude. Certains patients avaient probablement des difficultés d'observance thérapeutique.

Certains patients sont classés asthmatiques sévères mais ne justifieraient peut-être pas d'une pression thérapeutique aussi élevée avec une meilleure observance. Des données d'observance sur des études au long cours seraient intéressantes mais difficiles à obtenir. Une mauvaise observance thérapeutique chez l'enfant peut avoir des conséquences directes sur le contrôle de l'asthme [34].

Ce problème d'observance n'est pas spécifique de l'asthme mais se rencontre dans toute pathologie chronique nécessitant un traitement quotidien au long cours. Avec le développement des nouvelles technologies comme les smartphones, certaines études proposent des applications ou rappels pour inciter le patient à prendre le traitement de fond. Les données semblent intéressantes avec une amélioration significative de l'observance [35].

c) Population étudiée

La population d'enfants asthmatiques que nous avons étudiée était exclusivement allergique et prise en charge majoritairement dans le centre hospitalier universitaire de la région, référent pour l'allergie ou l'asthme sévère. Nos patients étaient tous inclus au moment d'une exacerbation aigue sévère, nécessitant une hospitalisation oxygénodépendante. Nous avons donc, de cette façon, décrit une population particulière différente de la population asthmatique générale ou ayant des exacerbations moins sévères. Ceci explique la fréquence de l'asthme sévère à 1 an de l'inclusion par rapport à la population globale d'enfants asthmatiques.



## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Cette étude a permis de mettre en place une cohorte d'enfants asthmatiques allergiques inclus lors d'une exacerbation sévère avec un suivi d'un an. Le rôle des infections virales dans le déclenchement des exacerbations est confirmé. La constitution de cette cohorte a permis de donner les caractéristiques de cette population particulière d'enfants asthmatiques, peu nombreux en regard de la fréquence de l'asthme mais ayant une forte morbidité et un coût élevé de santé, et également de montrer les limites des traitements conventionnels.

Ce travail est prolongé par l'étude des caractéristiques inflammatoires et de l'immunité innée pour rechercher des spécificités expliquant les caractéristiques de cette population particulière.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES


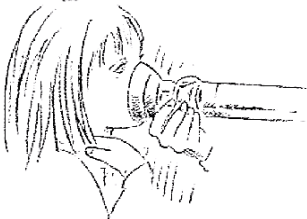
1. Delmas M-C, Fuhrman C, pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. [Asthma in France: a review of descriptive epidemiological data]. *Rev Mal Respir.* 2010 Feb;27(2):151–9.
2. Delmas M-C, Marguet C, Raheison C, Nicolau J, Fuhrman C. [Admissions for pediatric asthma in France]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie.* 2013 Jul;20(7):739–47.
3. Khetsuriani N, Kazerouni NN, Erdman DD, Lu X, Redd SC, Anderson LJ, et al. Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Feb;119(2):314–21.
4. Thumerelle C, Deschildre A, Bouquillon C, Santos C, Sardet A, Scalbert M, et al. Role of viruses and atypical bacteria in exacerbations of asthma in hospitalized children: a prospective study in the Nord-Pas de Calais region (France). *Pediatr Pulmonol.* 2003 Feb;35(2):75–82.
5. Brouard J, Freymuth F, Toutain F, Bach N, Vabret A, Gouarin S, et al. [Role of viral infections and Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infections in asthma in infants and young children. Epidemiologic study of 118 children]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie.* 2002 Aug;9 Suppl 3:365s–371s.
6. Murray CS, Poletti G, Keadze T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL, et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax.* 2006 May;61(5):376–82.
7. Bizzintino J, Lee W-M, Laing IA, Vang F, Pappas T, Zhang G, et al. Association between human rhinovirus C and severity of acute asthma in children. *Eur Respir J.* 2011 May;37(5):1037–42.
8. Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM, Greene JM, Keadze T, Keith PK, et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Jan;115(1):132–8.
9. Marguet C, Groupe de Recherche sur les Avancées en PneumoPédiatrie. Management of acute asthma in infants and children : recommandations from the French Pediatric Society of Pneumology and Allergy. *Rev Mal Respir.* 2007 Apr ; 24 (4 Pt 1) :427–39.
10. de Blic J, Deschildre A, Pin I, Dubus J-C, GRAPP. [When and how to modify the management of asthma in children over the age of 4]. *Rev Mal Respir.* 2009 Oct;26(8):827–35.

11. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) [Internet]. [consulted 2016 Jun 12].
12. Hedlin G, Eber E, Aurora P, Lødrup Carlsen KC, Ratjen F, Dankert-Roelse JE, et al. Paediatric respiratory disease: past, present and future. *Eur Respir J*. 2010 Aug;36(2):225–8.
13. Busse WW, Lemanske RF, Gern JE. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet Lond Engl*. 2010 Sep 4;376(9743):826–34.
14. Turunen R, Koistinen A, Vuorinen T, Arku B, Söderlund-Venermo M, Ruuskanen O, et al. The first wheezing episode: respiratory virus etiology, atopic characteristics, and illness severity. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2014 Dec;25(8):796–803.
15. Soto-Quiros M, Avila L, Platts-Mills TAE, Hunt JF, Erdman DD, Carper H, et al. High titers of IgE antibody to dust mite allergen and risk for wheezing among asthmatic children infected with rhinovirus. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Jun;129(6):1499–1505.e5.
16. Turchiarelli V, Schinkel J, Molenkamp R, Foschino Barbaro MP, Carpagnano GE, Spanevello A, et al. Repeated virus identification in the airways of patients with mild and severe asthma during prospective follow-up. *Allergy*. 2011 Aug;66(8):1099–106.
17. Kling S, Donniger H, Williams Z, Vermeulen J, Weinberg E, Latiff K, et al. Persistence of rhinovirus RNA after asthma exacerbation in children. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2005 May;35(5):672–8.
18. Engelmann I, Mordacq C, Gosset P, Tillie-Leblond I, Dewilde A, Thumerelle C, et al. Rhinovirus and asthma: reinfection, not persistence. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Nov 1;188(9):1165–7.
19. Teach SJ, Gergen PJ, Szeffler SJ, Mitchell HE, Calatroni A, Wildfire J, et al. Seasonal risk factors for asthma exacerbations among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jun;135(6):1465–1473.e5.
20. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med*. 2006 May 11;354(19):1985–97.
21. Deschildre A, Marguet C, Salleron J, Pin I, Rittié J-L, Derelle J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J*. 2013 Nov;42(5):1224–33.
22. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med*. 2011 Mar 17;364(11):1005–15.
23. Tillie-Leblond I, Deschildre A, Gosset P, de Blic J. Difficult childhood asthma: management and future. *Clin Chest Med*. 2012 Sep;33(3):485–503.

24. Arabkhazaeli A, Vijverberg SJH, van Erp FC, Raaijmakers JAM, van der Ent CK, Maitland van der Zee AH. Characteristics and severity of asthma in children with and without atopic conditions: a cross-sectional study. *BMC Pediatr*. 2015;15:172.
25. Friedlander JL, Sheehan WJ, Baxi SN, Kopel LS, Gaffin JM, Ozonoff A, et al. Food allergy and increased asthma morbidity in a School-based Inner-City Asthma Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013 Oct;1(5):479–84.
26. Vogel NM, Katz HT, Lopez R, Lang DM. Food allergy is associated with potentially fatal childhood asthma. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. 2008 Dec;45(10):862–6.
27. de Blic J, Boucot I, Pribil C, Robert J, Huas D, Marguet C. Control of asthma in children: still unacceptable? A French cross-sectional study. *Respir Med*. 2009 Sep;103(9):1383–91.
28. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, Mahr T, Ostrom N, Burgess S, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Apr;119(4):817–25.
29. Yavuz ST, Civelek E, Sahiner UM, Buyuktiryaki AB, Tuncer A, Karabulut E, et al. Identifying uncontrolled asthma in children with the childhood asthma control test or exhaled nitric oxide measurement. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2012 Jul;109(1):36–40.
30. Hammer SC, Robroeks CMHHT, van Rij C, Heynens J, Droog R, Jöbsis Q, et al. Actual asthma control in a paediatric outpatient clinic population: do patients perceive their actual level of control? *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2008 Nov;19(7):626–33.
31. Deschildre A, Pin I, El Abd K, Belmin-Larrar S, El Mourad S, Thumerelle C, et al. Asthma control assessment in a pediatric population: comparison between GINA/NAEPP guidelines, Childhood Asthma Control Test (C-ACT), and physician's rating. *Allergy*. 2014 Jun;69(6):784–90.
32. Just J, Gouvis-Echraghi R, Rouve S, Wanin S, Moreau D, Annesi-Maesano I. Two novel, severe asthma phenotypes identified during childhood using a clustering approach. *Eur Respir J*. 2012 Jul;40(1):55–60.
33. Kusel MMH, de Klerk NH, Keadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 May;119(5):1105–10.
34. Jentzsch NS, Camargos P, Sarinho ESC, Bousquet J. Adherence rate to beclomethasone dipropionate and the level of asthma control. *Respir Med*. 2012 Mar;106(3):338–43.
35. Vasbinder EC, Goossens LMA, Rutten-van Mölken MPMH, de Winter BCM, van Dijk L, Vulto AG, et al. e-Monitoring of Asthma Therapy to Improve Compliance in children (e-MATIC): a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2016 May 26;

## ANNEXES

### Annexe 1 : Formulaire de recueil

Initiales : <input type="text"/> <input type="text"/> <small>(1<sup>ère</sup> lettre du nom + 1<sup>ère</sup> lettre du prénom)</small>	Centre : <input type="text"/> <small>L. (Lille) R. (Roubaix) S. (Seclin)</small>	Numéro : <input type="text"/> <small>(N° par ordre chronologique)</small>
<p>CENTRE HOSPITALIER REGIONAL ET UNIVERSITAIRE DE LILLE</p> <p><i>PEDIATRIE-HOPITAL JEANNE DE FLANDRE- LILLE</i></p> <p><i>PEDIATRIE - CH de ROUBAIX-SECLIN</i></p> <p><i>CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE</i></p> <p><i>CIC-9301-INSERM-CHU</i></p> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;">  </div> <div style="text-align: center;">  </div>		
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 0 auto; width: 80%;"> <p><b>Implication de l'immunité innée antivirale dans les exacerbations et l'histoire naturelle de l'asthme : évaluation à partir d'une cohorte d'enfants asthmatiques.</b></p> </div>		
<h3><b>CAHIER D'OBSERVATION</b></h3>		
<i>Initiales du sujet</i> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <small>(première lettre nom)      (première lettre prénom)</small>		
<i>Centre</i> <input type="checkbox"/> <i>Lille</i> <input type="checkbox"/> <i>Roubaix</i> <input type="checkbox"/> <i>Seclin</i>		
<i>Numéro du sujet</i> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
<i><u>Investigateur coordonnateur : Dr A. DESCHILDRE</u></i> <i>03 20 44 50 72</i> <i><a href="mailto:adeschildre@chru-lille.fr">adeschildre@chru-lille.fr</a></i>		
<i><u>Centre d'Investigation Clinique : 03 20 44 68 91</u></i>		
<i><u>Centre de Ressources Biologiques : 03 20 44 68 94</u></i>		
<i><u>Promoteur : CHRU Lille : 03 20 44 41 45</u></i>		

Initiales :                      Centre :                      Numéro :                     

## FICHE ADMINISTRATIVE

NOM :  
.....

PRENOM :  
.....

DATE DE NAISSANCE     /  /

 :  
.....  
.....  
.....

 :  
.....

PERSONNES A CONTACTER :  
.....  
.....

 :  
.....

*cette fiche sera ultérieurement détachée du cahier d'observation et placée dans le cahier source du patient (comprenant également une pièce d'identité, une attestation de sécurité sociale valide)*

Initiales : \_\_\_\_\_ Centre : \_\_\_\_\_ Numéro : \_\_\_\_\_

### VISITE D'INCLUSION

Date de la visite   /   /

#### CRITERES D'INCLUSION

	OUI	NON
Enfants de plus de 6 ans et de moins de 15 ans	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diagnostic d'asthme allergique persistant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Traités pour une exacerbation sévère nécessitant le recours à une corticothérapie générale, à domicile ou à l'hôpital	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Consentement éclairé des parents et de l'enfant à participer à cette étude	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### CRITERES DE NON INCLUSION

	OUI	NON
1. Enfants ayant :		
- Une maladie chronique pulmonaire génétique (mucoviscidose, dyskinésie ciliaire, déficit immunitaire congénital)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
- une malformation pulmonaire,	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
- des antécédents de prématurité, de dysplasie broncho-pulmonaire,	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
- des séquelles pulmonaires de virose.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
2. Ne répondant pas aux contraintes de l'étude (engagement sur l'observance thérapeutique notamment)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
3. Une maladie chronique autre que l'asthme (diabète, insuffisance rénale, affection neurologique).	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
4. Des parents non affiliés à un régime de sécurité sociale	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Date et signature du médecin  
incluant le sujet

Initiales : \_\_\_\_\_ Centre : \_\_\_\_\_ Numéro : \_\_\_\_\_

### Fiche de recueil des données T0

Date de l'inclusion :

Nom de l'enfant: \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_

Date de naissance : Age : Sexe : M / F

#### Renseignements généraux

Situation familiale

- Mariés ou vivent ensemble       Séparés ou divorcés       Mère décédée  
 Père décédé       Parents décédés       Autre

Situation professionnelle des parents

Père :

- En activité       Au chômage       En invalidité ou longue maladie  
 En retraite       Au foyer       Inconnue

Métier \_\_\_\_\_

Mère :

- En activité       Au chômage       En invalidité ou longue maladie  
 En retraite       Au foyer       Inconnue

Métier \_\_\_\_\_

#### Antécédents familiaux

Antécédents familiaux atopiques (diagnostic médical)

	Père	Tt en cours	Mère	Tt en cours	fratrie	Tt en cours
Asthme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rhinite allergique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conjonctivite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eczéma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Allergie alimentaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### Environnement familial

Type de logement

- Ville ou       Campagne  
 Maison       Appartement  
 Logement humide       Logement difficile à entretenir

Mode de chauffage :  Electrique       Fuel/gaz       Poêle       Au sol

Chambre:

Sols  moquette       parquet       carrelage       linoleum

Literie  Synthétique       En laine       Plumes  
(sommier- matelas- oreillers)       Housse(s) anti-acariens



Initiales : \_\_\_\_\_ Centre : \_\_\_\_\_ Numéro : \_\_\_\_\_

Murs  papier  peinture  tissu

Animaux  A la maison  
 Chat :  Chien  Cheval  Blatte  
 Oiseau  Cobaye  Lapin  Hamster

Plantes dans la maison :  oui  non

Tabac :  parents fumeurs  en présence de l'enfant  
 tabagisme pendant la grossesse

Rang dans la fratrie : \_\_\_\_ sur \_\_\_\_

#### Antécédents personnels

Terme : \_\_\_\_\_ Poids à la naissance : \_\_\_\_\_ Taille à la naissance: \_\_\_\_\_  
 Allaitement (si oui, durée \_\_\_\_\_)

Manifestations allergiques

	Dans les atcd	En cours
Rhinite		
Conjonctivite		
Eczéma		
Allergie alimentaire		

Si allergie alimentaire, aliments :

Si rhinite : Date d'apparition: \_\_\_\_\_  
Sévérité :  léger  modéré  sévère  invalidante  
Persistant  Intermittent   
Perannuelle  saisonnière

#### Histoire de l'asthme

Date du premier épisode sifflant : \_\_\_\_\_ Age : \_\_\_\_\_

**Exacerbation depuis 12 mois :**

OUI  NON

Si OUI, combien :

(Compter toutes les exacerbations, y compris + CO mais ne pas compter l'exacerbation de l'inclusion dans virasthma)

Initiales : \_\_\_\_\_ Centre : \_\_\_\_\_ Numéro : \_\_\_\_\_

Détails des exacerbations sur l'année:

I -

Date	Préciser : MG- Urgences- hôpital	Traitement (CSI, bêta2, ATB)	Facteur déclenchant : virose, allergène, météo, autre, inconnu

II -

Nombre d'exacerbations traitées par CSI depuis 12 mois sans compter l'exacerbation d'inclusion

Asthme sévère : OUI  NON  ne sait pas

Exacerbateur fréquent OUI  NON   
( OUI si  $\geq 3$  exacerbations + CO sur l'année dont celle justifiant l'hospi)

Traitement de fond en cours :

Date de début du traitement de fond (CSI) : mois/ année :

Observance : bonne  moyenne  mauvaise  ne sait pas

Technique d'inhalation : bonne  moyenne  mauvaise  ne sait pas

	Type	Posologie	Système d'inhalation
β 2 LA			
Corticoïdes inhalés			
Traitement combiné			
ALT			
antiH1			
CS nez			
Désensibilisation			
Autre			

Initiales : \_\_\_\_\_ Centre : \_\_\_\_\_ Numéro : \_\_\_\_\_

**PRELEVEMENTS BIOLOGIQUES (visite d'inclusion)**

Date des prélèvements   /   /

	OUI	NON
Prélèvement naso-pharyngé (virologie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prélèvement de sang (CRB puis IPL)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prélèvement d'expectoration (CRB puis IPL)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Veuillez remplir une fiche de transport/traçabilité pour tout échantillon transporté hors CHRU de Lille

**EFR (visite d'inclusion)**

Boucle débit volume (garder la feuille de résultat)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NO :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## EVALUATION DE L'ENVIRONNEMENT :

## 1 – lieu d'habitation : ville de

- < 5000 habitants
- 5 à 20 000 hab
- 20 à 100 000 hab
- > 100 000 hab

## 2 – lieu de vie :

- zone urbaine
- zone péri urbaine
- zone rurale

## 3 – industrie polluante à proximité

- non
- oui :

laquelle :

distance du domicile :

## 4 – zone de vie :

- ferme
- habitat collectif
- maison individuelle

## 5 – Tabac

## fumeurs à la maison :

- oui
- non

## tabagisme actif de l'enfant :

- oui
- non

## 6 – mode de chauffage : chauffage bois :

- oui
- non

## 7 – rénovation récente (&lt;2 ans) dans la maison :

- oui
- non

## 8 – utilisation régulière de sprays dans la maison ( cosmétique, nettoyage, ... ) :

- Non
- < 1 jour/ semaine
- 1 à 3 j/semaine
- 4-7 jours/semaine

*si OUI : nombre de sprays utilisés  $\geq$  1 jour/semaine*

- 1
- 2
- > 2

9 – Proximité d'axe routier fréquenté (autoroute, voie rapide, route avec trafic important) :

- < 50 m                       250- 1000m  
 50-250 m                       > 1000m

10 – pollution atmosphérique :

*brouillard le jour de la crise :*

- oui  
 non

*indice ATMO du capteur le plus proche du domicile :*

*de la veille :*

*du jour de l'exacerbation :*

*détails de l'indice :*

	veille	crise
Ss-indice SO2		
Ss-indice NO2		
Ss-indice O3		
Ss-indice PM10		

## Lettre d'information aux parents des enfants

### Objectifs de l'étude :

L'asthme est la maladie chronique la plus fréquente chez l'enfant, touchant près de 10% d'entre eux. Les facteurs impliqués dans la sévérité et l'évolution de l'asthme sont encore mal connus. Les crises sont le plus souvent liées à une infection par un virus. Chez certains enfants, on constate beaucoup de crises d'asthme (plus de 3 par an).

L'étude que nous vous proposons veut évaluer l'immunité c'est-à-dire les défenses vis-à-vis des virus dans l'asthme. Il s'agit finalement de préciser si il existe des différences qui peuvent expliquer des crises fréquentes et une présentation différente de l'asthme.

### Quels examens seront réalisés ?

Un certain nombre d'examens complémentaires seront réalisés, et éventuellement répétés pendant le suivi. Il s'agit essentiellement : d'un interrogatoire très complet sur les antécédents de l'enfant et de ses parents, sur l'environnement (la maison, les animaux, le tabac,...), d'une enquête allergologique, d'une exploration fonctionnelle respiratoire (étude du souffle). Ces examens sont complétés par d'autres, moins habituellement proposés pour étudier l'inflammation des bronches : le recueil d'un crachat (éventuellement avec l'aide d'un kinésithérapeute) spontané ou facilité par un aérosol de serum salé et la mesure d'un gaz produit dans les bronches et mesuré dans l'air expiré (monoxyde d'azote ou NO). Un prélèvement des sécrétions nasales sera également réalisé au moment de la crise pour rechercher un virus. Une prise de sang pour étudier les cellules de l'immunité complétera les examens. Elle sera pratiquée, si possible, à l'occasion d'un bilan prévu dans le cadre de la prise en charge habituelle et aussi au moment de l'exacerbation. La prise de sang pourrait être un prélèvement supplémentaire pour certains enfants ; elle serait alors réalisée après application d'une crème anesthésique. Le volume nécessaire est de 10 millilitres.

Le recueil du crachat sera réalisé au moment de la crise. Le recueil du crachat sera refait 6 semaines après la crise.

L'analyse du gaz « NO » sera réalisée aux mêmes moments.

L'étude des virus sera faite sur des sécrétions nasales au moment de la crise et 6 semaines après la crise.

La prise de sang sera refaite au moment de la visite réalisée 8 semaines après la crise.

Le volume de sang total nécessaire à l'étude est de 20 millilitres.

Au terme de l'étude, les prélèvements (sang, expectoration) seront conservés dans une banque biologique au CHRU de Lille.

### Comment seront réalisés les examens ?

Le prélèvement de sécrétions nasales se fait avec un écouvillon (comme un coton tige) ou une aspiration douce des sécrétions présentes dans le nez. Ces examens sont régulièrement pratiqués pour rechercher les virus, et ne sont pas douloureux.

La prise de sang peut être réalisée après application d'une crème anesthésique. Les prélèvements sanguins peuvent entraîner une petite douleur locale, un hématome, un petit malaise sans gravité (malaise vagal). Le volume nécessaire est de 10 millilitres.

Le recueil du crachat est un examen qui sera réalisé après un examen médical soigneux autorisant sa réalisation. Dans ces conditions de sécurité, il n'est pas dangereux pour l'enfant. Le crachat recueilli sera adressé au laboratoire et différentes recherches seront réalisées : évaluation du nombre et du type de cellules, mesure des protéines de l'inflammation. Ce recueil du crachat a déjà été utilisé dans des travaux de recherche menés

chez l'enfant asthmatique. il peut générer un goût salé dans la bouche. Une gêne respiratoire légère peut se produire pendant l'examen et sera immédiatement traitée par bronchodilatateurs (le traitement donné en cas de crise d'asthme comme la ventoline ou le bricanyl). Un médecin sera présent sur le lieu de la réalisation de cet examen et examinera l'enfant avant, pendant et après l'examen.

La mesure du gaz « NO » est réalisée à l'aide d'un appareil dans lequel l'enfant respire pendant quelques minutes. Cette mesure ne fait pas mal et n'expose à aucun risque ou danger. Elle est aujourd'hui régulièrement pratiquée chez l'enfant dans le cadre du suivi de l'asthme et d'autres maladies.

La réalisation de ces examens allongera le temps de la consultation faite à 6 semaines de la crise d'environ 45 minutes (temps de recueil du crachat).

La participation à l'étude ne changera pas les modalités du traitement de l'asthme, et l'enfant sera suivi de l'enfant de façon habituelle au décours de l'étude.

#### **Pourquoi participer à cette étude ?**

Cette étude a différents objectifs qui permettront d'avancer dans la connaissance de l'asthme:

- mieux comprendre le rôle des défenses (immunité) en cas d'infection virale chez un enfant asthmatique,
- mieux comprendre pourquoi il existe des présentations différentes de l'asthme
- évaluer les cellules et les médiateurs de l'inflammation bronchique sur le crachat recueilli,
- améliorer la connaissance des médecins pour la prise en charge et le traitement de l'asthme de l'enfant

Le protocole de ce projet, les formulaires d'information et de consentement ont été revus et approuvés par le Comité de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale de Lille le 15/01/2008.

Paraphes :

### Lettre d'information proposée à l'enfant

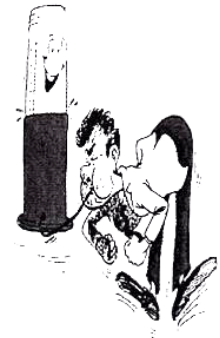


Tu es suivi pour de l'asthme. Le Dr..... te propose de participer à un étude sur cette maladie afin de mieux la connaître. Nous connaissons mal les facteurs expliquant cette maladie. On sait qu'il y a souvent au moment d'une crise une infection par un virus.

Notre étude s'intéresse à cette infection et aux défenses, c'est-à-dire ton immunité.

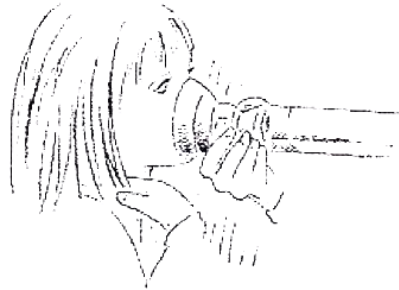
Pour cela, un certain nombre d'examens seront réalisés :

- Nous te poserons des questions sur ton histoire et celle de tes parents, sur ton environnement (la maison, les animaux, le tabac,...),
- Nous réaliserons une enquête sur l'allergie
- Tu feras une étude de ton souffle, appelée EFR. On te demandera de souffler dans une machine. Ca ne fait pas mal et c'est rigolo...Ce sont de petits jeux sur ordinateur.



- Nous mesurerons dans l'air que tu souffles, un gaz produit dans tes bronches (monoxyde d'azote) au moment de l'étude de ton souffle. Cette mesure ne fait pas mal et n'expose à aucun risque ou danger.
- Nous recueillerons tes crachats (éventuellement avec l'aide d'un kinésithérapeute). Pour cela, on te fera respirer un aérosol fait avec de l'eau salée. Tu auras un goût salé dans la bouche. Tu pourras la rincer et prendre une boisson ou un bonbon pour passer ce goût. Si tu es un peu gêné pour respirer, on te donnera tout de suite de la ventoline ou du bricanyl.





Un médecin sera près de toi pendant cet examen. Le recueil du crachat sera réalisé au moment de la crise, 8 semaines plus tard.

- On prendra au moment de la crise et 8 semaines plus tard un peu de sécrétions nasales (ce que tu mouches) avec un coton tige spécial ou on aspirera doucement les sécrétions de ton nez. Cet examen n'est pas douloureux.
- Un tube supplémentaire de sang sera pris à l'occasion d'une prise de sang le plus souvent prévue (au moment de ta crise et au moment de la consultation 8 semaines plus tard). La prise de sang sera réalisée après endormissement de ta peau par une crème pour que tu n'aies pas mal (nous prendrons 10 ml de sang).

La réalisation de ces examens prendra environ 45 minutes. Si tu trouves cela trop difficile tu peux demander des explications et tu as la possibilité de refuser ce que nous te proposons.

Paraphe patient

### Fiche de recueil de consentement éclairé

Promoteur : CHRU de Lille

Investigateur : Dr Deschildre, service de pneumo pédiatrie, clinique de Pédiatrie, Hôpital J. de Flandres, 03.20.44.50.72

Le docteur.....nous a proposé de faire participer notre enfant..... à une étude l'implication de l'immunité innée antivirale dans les exacerbations et l'histoire naturelle de l'asthme organisée par le CHRU. Il nous a clairement précisé que nous sommes libres d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche sans bénéfice direct.

Afin d'éclairer notre décision, nous avons bien reçu et bien compris les informations contenues dans le formulaire ci-joint. Les examens réalisés seront : examen clinique, explorations fonctionnelles respiratoires, prélèvement sanguin et expectorations induites.

Après l'avoir consulté et avec son consentement, nous acceptons que notre enfant ..... participe à cette étude dans les conditions précisées dans le document ci-joint.

Notre consentement ne décharge en rien les responsables de la recherche de leurs responsabilités. Nous conservons tous nos droits garantis par la loi. Nous pourrions à tout moment, si nous le désirons arrêter la participation de notre enfant sans supporter aucune responsabilité. Nous informerons le Dr..... du retrait de notre enfant de l'étude.

Nous acceptons que les données enregistrées à l'occasion de cette étude, puissent faire l'objet d'un traitement informatisé, par le promoteur et pour son compte. Nous avons bien noté que le droit d'accès et de rectification prévu par la loi informatique et liberté modifié par la loi n°94 548 du 1 juillet 1994, s'exerce à tout moment auprès du Dr..... Les données recueillies demeureront strictement confidentielles. Nous n'autorisons leur consultation que par des personnes qui collaborent à la recherche, mandaté par le Dr Dechildre, et éventuellement un représentant des autorités de santé.



Initiales : \_\_\_\_\_ Centre : \_\_\_\_\_ Numéro : \_\_\_\_\_

**VISITE DE SUIVI ETUDE VIRASTHMA**

8 semaines

1 an

Date de la visite : / / / / / / / /

Age : / / /

*Niveau de contrôle : merci d'entourer les critères de contrôle ainsi que le niveau*

Depuis 4 semaines	Contrôle total	Contrôle acceptable	Partiellement contrôlé	Non contrôlé
			Au moins 1 item présent n'importe quelle semaine de la période étudiée	≥ 3 items du contrôle partiel, présente n'importe quelle semaine de la période étudiée
Symptômes diurnes	Aucun	≤ 2/semaine	> 2 / semaine	
Limitation des activités	Aucune	Aucune	oui	
Symptômes nocturnes	Aucun	Aucun	oui	
β2 de secours	Aucun	≤ 2/semaine	> 2 / semaine	
VEMS/DEP	Normal	Normal	< 80%	

- Exacerbation + avis du médecin ou urgences ou hospi depuis V0 ou V8 semaines : OUI NON  
Si oui, combien : \_\_\_\_\_ (compter toutes les exacerbations, y compris + CO mais ne pas compter l'exacerbation de l'inclusion dans VIRASTHMA)

- Exacerbation traitée par CO depuis V0 ou V8 semaines : OUI NON  
Si oui, combien : \_\_\_\_\_ (compter toutes les exacerbations, y compris + CO mais ne pas compter l'exacerbation de l'inclusion dans VIRASTHMA)

- EFR : OUI NON Si oui : traitement de fond pris avant : OUI NON

	Pré $\beta$ 2		Post $\beta$ 2	
	Valeur abs	% VA	Val abs	% VA
VEMS				
CVF				
VEMS/ CVF				
DEM 25-75				
RVAS (pléthys)				
CPT				
VR				
CRF				
No bronchique				

- Score ACT / \_ / \_ /

***Evaluation par le médecin pour l'asthme :***

Excellent/très bon

Correct/Bon

Moyen

Mauvais

β 2 adrénergique			
Corticoïdes inhalés (dose)			
Traitement combiné (dose CSI)			
Autre traitement			
Autre traitement			
Autre traitement			

Autres traitements :

Examen clinique

Poids :

Auscultation pulmonaire

Rhinite

Eczéma

Autre

Taille :

Conjonctivite

IMC :

EFR : pré et post beta 2 (garder feuille)

Mesure NO :  oui  non

Expectoration induite  oui  non

Traitement de sortie :

	Type	Posologie	Système d'inhalation
β 2 adrénergique			
Corticoïdes inhalés (dose)			
Traitement combiné (dose CSI)			
Autre traitement			
Autre traitement			
Autre traitement			

## VISITE DE SUIVI A 1 AN

Date de la visite   /   /

**Evolution depuis la dernière consultation/ hospitalisation :**

**Exacerbations :**

Sévérité des symptômes	Nombre	Mois	Nombre
Légers (trt à domicile sans avis médical)		Janvier	
Recours aux soins (sans passer aux urgences)		Février	
Passage aux urgences sans hospitalisation		Mars	
Crise grave avec hospitalisation		Avril	
Crise grave avec réanimation		Mai	
Facteur déclenchant		Juin	
Aucun		Juillet	
Infection ORL de type viral		Août	
Contact d'un allergène		Septembre	
Diminution ou arrêt du traitement		Octobre	
Mauvaise observance		Novembre	
Traitements reçus		Décembre	
β2-mimétiques			
Augmentation des corticoïdes inhalés			
Corticoïdes généraux			
Antibiothérapie			

**Symptômes de brève durée (< 24 heures) :**

Fréquence depuis la dernière consultation	(cocher)
< une par mois ou aucune	
Une par mois	
Moins de une par semaine	
Une par semaine	
Plusieurs par semaine	
Une par jour	
Plusieurs par jour	
Horaire	
Le jour	
La nuit	
A l'effort (toux, sifflements)	
Consommation moyenne de β2 de secours / semaine	

**Niveau de contrôle (GINA 2006) :**

q contrôlé

q partiellement contrôlé

q non contrôlé

**Traitement de fond de l'asthme**

	Type	Posologie	Système d'inhalation
β 2 adrénergique			
Corticoïdes inhalés (dose)			
Traitement combiné (dose CSI)			
Autre traitement			
Autre traitement			
Autre traitement			

**Autres traitements :****Examen clinique :**

Poids :

Taille :

IMC :

Auscultation pulmonaire :

Rhinite : O / N

Conjonctivite : O / N

Eczéma : O / N

Autre :

**EFR** : pré et post beta 2  
(garder feuille)

q oui

q non

**Mesure NO** :

q oui

q non

**Expectoration induite**

q oui

q non

**Traitement de sortie :**

	Type	Posologie	Système d'inhalation
β 2 adrénergique			
Corticoïdes inhalés (dose)			
Traitement combiné (dose CSI)			
Autre traitement			
Autre traitement			
Autre traitement			



**Annexe 2 : Contrôle de l'asthme selon l'évaluation du GINA :**

	<b>Contrôlé</b>	<b>Partiellement contrôlé</b>	<b>Non contrôlé</b>
	<b>Tous les critères</b>	<b>1-2 critères</b>	<b>≥ 3 critères</b>
<b>Symptômes diurnes</b>	≤ 2 x/sem.	> 2 x/sem.	> 2 x/sem.
<b>Limitations des activités</b>	Aucune	Oui	Oui
<b>Symptômes nocturnes</b>	Aucun	Présents	Présents
<b>Traitement de secours</b>	≤ 2 x/sem.	> 2 x/sem.	> 2 x/sem.
<b>Fonctions pulmonaires (DEP ou VEMS)</b>	VEMS ou DEP ≥ 80% variabilité DEP < 20%	< 80% du prédit	< 80% du prédit
<b>Exacerbations</b>	Aucune	≥ 1 x/an	≥ 1 exacerbation dans la semaine écoulée

## Annexe 3 : Score ACT pour les enfants de 4 à 11 ans :

# Test de Contrôle de l'Asthme\*

Test réservé aux enfants asthmatiques de 4 à 11 ans.

FAITES CE TEST AVEC VOTRE ENFANT PUIS  
DISCUTEZ DES RÉSULTATS AVEC VOTRE MÉDECIN

Date : ..... Nom du patient : .....

Demandez à votre enfant de répondre aux 4 questions suivantes (en l'aidant si besoin mais sans l'influencer). Inscrivez le chiffre correspondant à chaque réponse dans la case prévue à cet effet.

					Score
Comment va ton asthme aujourd'hui ?	0  Très mal	1  Mal	2  Bien	3  Très bien	<input type="text"/>
Est-ce que ton asthme est un problème quand tu cours, quand tu fais de la gymnastique ou quand tu fais du sport ?	0  C'est un gros problème, je ne peux pas faire ce que je veux.	1  C'est un problème et je n'aime pas ça.	2  C'est un petit problème, mais ça va.	3  Ce n'est pas un problème.	<input type="text"/>
Est-ce que tu tousses à cause de ton asthme ?	0  Oui, tout le temps.	1  Oui, la plupart du temps.	2  Oui, parfois.	3  Non, jamais.	<input type="text"/>
Est-ce que tu te réveilles pendant la nuit à cause de ton asthme ?	0  Oui, tout le temps.	1  Oui, la plupart du temps.	2  Oui, parfois.	3  Non, jamais.	<input type="text"/>

Veillez répondre **seul(e)** aux 3 questions suivantes (sans vous laisser influencer par les réponses de votre enfant aux questions précédentes).

Au cours des 4 dernières semaines, combien de jours votre enfant a-t-il eu des symptômes d'asthme dans la journée ?	5  Aucun	4  Entre 1 et 3 jours	3  Entre 4 et 10 jours	2  Entre 11 et 18 jours	1  Entre 19 et 24 jours	0  Tous les jours	<input type="text"/>
Au cours des 4 dernières semaines, combien de jours votre enfant a-t-il eu une respiration sifflante dans la journée à cause de son asthme ?	5  Aucun	4  Entre 1 et 3 jours	3  Entre 4 et 10 jours	2  Entre 11 et 18 jours	1  Entre 19 et 24 jours	0  Tous les jours	<input type="text"/>
Au cours des 4 dernières semaines, combien de jours votre enfant s'est-il réveillé pendant la nuit à cause de son asthme ?	5  Aucun	4  Entre 1 et 3 jours	3  Entre 4 et 10 jours	2  Entre 11 et 18 jours	1  Entre 19 et 24 jours	0  Tous les jours	<input type="text"/>

Additionnez les points pour obtenir le score total.

Score total

Si le score de votre enfant est inférieur à 20, son asthme n'est peut-être pas aussi bien contrôlé qu'il pourrait l'être. Prenez rendez-vous avec votre médecin pour discuter des résultats du Test de Contrôle de l'Asthme de votre enfant.

\* Childhood Asthma Control Test.



## Annexe 4 : Score ACT pour les plus de 12 ans :

## Test de contrôle de l'asthme\*

Ce test a pour objectif d'évaluer le contrôle de votre asthme. Il repose sur un questionnaire simple de 5 questions qui reflète le retentissement de la maladie sur votre vie quotidienne. Il vous suffit de calculer votre score total pour savoir si votre asthme est contrôlé...

**Étape 1** : Entourez votre score pour chaque question et reportez le chiffre dans la case à droite. Veuillez répondre aussi sincèrement que possible. Ceci vous aidera, votre médecin et vous-même, à mieux comprendre votre asthme.

Au cours des 4 dernières semaines, votre asthme vous a-t-il gêné(e) dans vos activités au travail, à l'école/université ou chez vous ?					
Tout le temps	La plupart du temps	Quelquefois	Rarement	Jamais	Points
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	
Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous été essoufflé(e) ?					
Plus d'une fois par jour	Une fois par jour	3 à 6 fois par jour	1 ou 2 fois par semaine	Jamais	Points
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	
Au cours des 4 dernières semaines, les symptômes de l'asthme (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillé(e) la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ?					
4 nuits ou + par semaine	2 à 3 nuits par semaine	Une nuit par semaine	1 ou 2 fois en tout	Jamais	Points
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	
Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous utilisé votre inhalateur de secours ou pris un traitement par nébulisation (par exemple salbutamol, terbutaline) ?					
3 fois par jour ou plus	1 ou 2 fois par jour	2 ou 3 fois par semaine	1 fois par sem. ou moins	Jamais	Points
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	
Comment évalueriez-vous votre asthme au cours des 4 dernières semaines ?					
Pas contrôlé du tout	Très peu contrôlé	Un peu contrôlé	Bien contrôlé	Totalement contrôlé	Points
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	
<b>Étape 2</b> : Additionnez vos points pour obtenir votre score total.					Score total

\*ACTM, © 2002, by QualityMetric Incorporated Asthma France / French. Control Test™ is a trademark of QualityMetric Incorporated. Test réservé aux patients asthmatiques de plus de 12 ans.



**AUTEUR : BRISSET Sarah:**

**Date de Soutenance :** 23 juin 2016

**Titre de la Thèse :** Suivi prospectif sur une année d'une cohorte d'enfants asthmatiques allergiques hospitalisés pour une exacerbation sévère

**Thèse - Médecine - Lille 2016**

**Cadre de classement :** Pédiatrie

**DES + spécialité :** DES de pédiatrie

**Mots-clés :** Asthme, Enfant, Exacerbation, Contrôle, Sévérité

**Résumé :**

**Contexte :** L'asthme concerne 10% de la population pédiatrique. Il est caractérisé par des symptômes chroniques et des exacerbations aiguës, notamment lors des infections virales. Le non contrôle de l'asthme peut favoriser la survenue d'exacerbations et a un retentissement sur la fonction respiratoire, la qualité de vie et le développement de l'enfant. L'objectif de notre étude était d'identifier des facteurs de non contrôle de l'asthme dans une cohorte d'enfants asthmatiques allergiques 1 an après une hospitalisation pour exacerbation sévère. Les objectifs secondaires étaient de décrire cette population au cours du suivi.

**Méthode :** L'étude VIRASTHMA, prospective, multicentrique ayant eu lieu de novembre 2008 à novembre 2012 incluait des asthmatiques allergiques âgés de 6 à 18 ans au cours d'une hospitalisation pour une exacerbation asthmatique aiguë sévère. Les données étaient recueillies à l'inclusion puis lors d'une visite de contrôle à 8 semaines et 1 an.

**Résultats :** Soixante-douze patients d'âge moyen de 9,7 ans étaient inclus. Soixante-quatre pour cent des exacerbations étaient liées à une infection virale, dont 80% des cas à une infection à rhinovirus. A 8 semaines, 33% des 66 patients revus avaient un asthme non contrôlé selon les critères du Global Initiative for Asthma (GINA) et 22% avaient un score Asthma Control Test (ACT) bas, inférieur à 20. Trente-huit pour cent d'entre eux avaient une nouvelle infection virale sans retentissement clinique. A 1 an, sur les 62 patients revus, 56% avaient un asthme sévère, 42% n'étaient pas contrôlés et 16% avaient un ACT bas. Les principaux facteurs associés à un non contrôle de l'asthme à 1 an étaient la présence d'une polysensibilisation aux aéroallergènes ( $p=0,0048$ ) et la présence d'un traitement de fond déjà instauré avant l'inclusion ( $p=0,0047$ ). Un score ACT bas à 1 an était associé à un score ACT bas à 8 semaines ( $p=0,0374$ ) et au non contrôle de l'asthme selon l'évaluation du GINA à 8 semaines ( $p=0,0232$ ).

**Conclusion :** Cette étude a permis la constitution d'une cohorte d'enfants asthmatiques au décours d'une hospitalisation, ayant des caractéristiques particulières en termes de contrôle de l'asthme et de sévérité.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur B. WALLAERT

**Asseseurs :** Monsieur le Professeur F. DUBOS

Madame le Docteur I. ENGELMANN

Madame le Docteur C. MORDACQ (Directeur de thèse)