

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Constantine 3, Salah BOUBNIDER

Faculté de Médecine

Département de Médecine



Thèse de Doctorat en Vue de l'Obtention du Diplôme de Docteur en Sciences Médicales

# **EFFET DES CORTICOÏDES INHALES SUR LA CROISSANCE STATURALE DES ENFANTS ASTHMATIQUES AGES DE 6 A 12 ANS SUIVIS EN CONSULTATION DANS UN SERVICE DE PEDIATRIE GENERALE**

PRESENTEE PAR

**DR YOUSRIA BENKAHOUL**

**MAITRE-ASSISTANTE EN PEDIATRIE**

Présentée et soutenue publiquement le 04 Juillet 2024

Devant le jury :

<b>Pr. Azzedine BENCHIHEB</b>	Faculté de médecine, Université Constantine 3, Salah BOUBNIDER	Président
<b>Pr. Mohamed BOUGRIDA</b>	Faculté de médecine, Université Constantine 3, Salah BOUBNIDER	Examineur
<b>Pr. Djohra HADEF</b>	Faculté des sciences médicales, Université Batna 2	Examineur
<b>Pr. Abdelhak LAKEHAL</b>	Faculté de médecine, Université Constantine 3, Salah BOUBNIDER	Examineur
<b>Pr. Nihad SELIM</b>	Faculté de médecine, Université Badji Mokhtar, Annaba	Examineur
<b>Pr. Nadira BOUCHAIR</b>	Faculté de médecine, Université Badji Mokhtar, Annaba	Directrice

## **DEDICACES**

Avec toute mon affection et du profond du cœur, et en témoignage de ma reconnaissance et de ma gratitude, je dédie ce modeste travail à ceux qui me sont très chers :

**A la mémoire de mes très chers parents**, que j'aurais aimé qu'ils soient avec moi, à qui je dois tout ce que j'ai eu dans ma vie, bien qu'aucune phrase ni aucun mot ne saurait exprimer l'amour, le respect et la gratitude que je leur porte et surtout le manque qu'ils ont laissé dans ma vie.

**A mes sœurs, mes frères et leurs petites familles** qui m'ont soutenu et comblé tout au long de mon cursus.

**A mon mari** qui s'est dévoué pour m'aider et me soutenir, qui m'a fait confiance et surtout qui a supporté mes caprices, mes fatigues et ma nervosité.

**A ma tante, son mari, mes cousins et cousines, mes neveux et mes nièces.**

**A ma belle famille et mes chères amies : Sehmou, Assia, Amel...**

Une dédicace spéciale **au Professeur Benmekhbi**, qui a toujours été pour moi une deuxième mère et qui n'a jamais cessé de m'encourager, de m'orienter et de me conseiller même après son départ du service. Que dieu la protège et lui prête santé et longue vie.

# **REMERCIEMENTS**

Je tiens à exprimer ma gratitude et mes sincères remerciements :

**A mon maître et ma directrice de thèse, le Professeur Nadira BOUCHAIR** qui m'a honoré par l'encadrement de ce modeste travail. Professeur Bouchair, je tiens grandement à vous remercier pour vos conseils, votre disponibilité permanente et vos grandes qualités pédagogiques, professionnelles et humaines. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris en pédiatrie, vous étiez toujours pour moi une grande sœur et surtout une référence depuis mon résidanat. Que dieu vous protège et vous accorde longue vie et santé.

**A mon maître et le président du jury, Monsieur le Professeur Azzedine BENCHIHEB** qui a accepté avec un grand plaisir de présider le jury de ma thèse. Monsieur Benchiheb, comme j'ai toujours l'habitude de vous appeler, je vous remercie vivement pour votre implication tout au long de ce projet et pour tout ce que vous avez fait pour m'aider à le réaliser. Vous ne vous êtes pas comporté avec ce travail comme un président de jury, ni comme un médecin chef mais plutôt comme son propriétaire. Vous avez su me guider et vous ne m'avez pas privé de vos connaissances et vos conseils.

**A Monsieur le Professeur Mohamed BOUGRIDA**, qui a accepté la charge de juger mon travail et de siéger dans ce jury. Professeur Bougrida, votre aide depuis l'élaboration du projet de cette thèse, votre gentillesse, votre patience et votre humilité me laissent toujours reconnaissante.

**Au Professeur Djohra HADEF** de m'avoir fait l'honneur de faire partie du jury de ma thèse et d'avoir apporté ses compétences à sa critique. Djohra, vous étiez toujours là pour m'encourager à concrétiser mon travail. Merci beaucoup.

**A Monsieur le Professeur Abdelhak LAKEHAL** d'avoir accepté de s'intéresser à mon travail et l'enrichir par ses connaissances et ses critiques scientifiques en faisant partie du jury. De plus, Professeur Lakehal, je vous remercie sincèrement de m'avoir accompagné et aidé à bâtir mon étude épidémiologique.

**Au Professeur Nihad SELIM** qui n'a pas hésité un moment d'être parmi nous pour l'évaluation de ma thèse. Merci beaucoup Professeur Selim pour l'apport de vos compétences à la critique de ce travail.

**Au Docteur Mohamed Zineddine KOUACHI**, résident au service d'épidémiologie du CHU Constantine, pour tout ce qu'il a fait pour m'aider à concrétiser mes idées et à réaliser mon étude épidémiologique.

**A Monsieur Abdesselem BRIHMAT**, physicien médical au CAC de Annaba pour son aide à la configuration de cette thèse.

**Au Docteur Nabih ROUSTILA**, qui a toujours été là par ses compétences, sa disponibilité et sa gentillesse pour m'aider à réaliser mon travail.

**A mes amis chirurgiens spécialement le Professeur Zoheir BOUCHAIR, orthopédistes à leur tête le Professeur Assya BENCHABILES et le Professeur Mounira BENCHAOUI** pour leurs encouragements depuis mon admission au concours de maître-assistant hospitalo-universitaire jusqu'à la finalisation de ce travail.

**Au personnel médical, tous corps confondus et paramédical du service de pédiatrie « A » du CHU Constantine** pour leur collaboration inestimable et leurs encouragements.

Je ne pourrais jamais oublier les encouragements de mes maîtres, particulièrement **Professeur Mouloud MEDJROUBI et Docteur Rajat ABBAS**.

Je n'oublierais pas **mes malades, leurs parents et ceux que j'ai omis de citer**.

# SOMMAIRE

DEDICACES .....	I
REMERCIEMENTS.....	II
SOMMAIRE.....	III
LISTE DES FIGURES.....	XII
LISTE DES TABLEAUX.....	XVI
ABREVIATIONS .....	XIX
<b>1 INTRODUCTION – PROBLEMATIQUE .....</b>	<b>1</b>
1.1 PROBLEMATIQUE .....	1
1.2 OBJECTIFS.....	1
1.2.1 <i>Objectif principal</i> .....	1
1.2.2 <i>Objectifs secondaires</i> .....	2
<b>ETATS ACTUELS DES CONNAISSANCES .....</b>	<b>3</b>
<b>2 CROISSANCE STATURALE NORMALE DE L'ENFANT .....</b>	<b>4</b>
2.1 INTRODUCTION .....	4
2.2 DETERMINANTS DE LA CROISSANCE STATURALE.....	4
2.2.1 <i>Cartilage de croissance</i> .....	4
2.2.2 <i>Déterminants hormonaux</i> .....	5
2.2.2.1 Hormone de croissance .....	5
2.2.2.2 Hormones thyroïdiennes.....	8
2.2.2.3 Hormones sexuelles .....	8
2.2.2.4 Glucocorticoïdes.....	8
2.2.3 <i>Déterminants génétiques</i> .....	9
2.2.3.1 Taille cible parentale et prédiction de taille finale .....	9
2.2.3.2 Gène SHOX et caryotype .....	10
2.2.3.3 Accroissement séculaire de la taille .....	10
2.2.4 <i>Autres déterminants de la croissance staturale</i> .....	10
2.3 PHASES DE DEROULEMENT DE LA CROISSANCE NORMALE.....	11
2.3.1 <i>Croissance intra-utérine</i> .....	11
2.3.2 <i>Petite enfance, de 0 à 4 ans</i> .....	11
2.3.3 <i>Deuxième enfance, de 4 ans à la période pubertaire</i> .....	11
2.3.4 <i>Période pubertaire</i> .....	11



2.4	ÉVALUATION DE LA CROISSANCE STATURALE.....	12
2.4.1	<i>Technique d'évaluation de la croissance</i> .....	12
2.4.2	<i>Courbes utilisées</i> .....	12
2.4.3	<i>Analyse de la croissance staturale</i> .....	13
2.5	ÉTIOLOGIES DES RETARDS STATURAUX.....	13
<b>3</b>	<b>ASTHME BRONCHIQUE DE L'ENFANT .....</b>	<b>15</b>
3.1	DEFINITION DE L'ASTHME ET SON HISTORIQUE.....	15
3.2	ÉPIDEMIOLOGIE .....	17
3.2.1	<i>Généralités</i> .....	17
3.2.2	<i>Études épidémiologiques dans l'asthme</i> .....	17
3.2.3	<i>Étude ISAAC</i> .....	17
3.2.4	<i>Prévalence de l'asthme</i> .....	18
3.2.5	<i>Mortalité</i> .....	20
3.2.6	<i>Impact socio-économique</i> .....	21
3.3	FACTEURS DE RISQUE .....	22
3.3.1	<i>Facteurs génétiques</i> .....	23
3.3.2	<i>Facteurs environnementaux</i> .....	23
3.3.2.1	Allergènes.....	24
3.3.2.2	Infections.....	26
3.3.2.3	Pollution atmosphérique.....	27
3.3.2.4	Pollution domestique .....	27
3.3.2.5	Tabagisme .....	27
3.3.3	<i>Nutrition</i> .....	28
3.3.4	<i>Obésité</i> .....	28
3.4	PARTICULARITES PHYSIOLOGIQUES DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE CHEZ L'ENFANT.....	29
3.4.1	<i>Rappel anatomique</i> .....	29
3.4.2	<i>Rappel physiologique</i> .....	30
3.4.3	<i>Propriétés statiques du poumon</i> .....	31
3.4.3.1	Volumes mobilisables.....	31
3.4.3.2	Volumes non mobilisables.....	32
3.4.3.3	Élasticité pulmonaire ou compliance .....	32
3.4.4	<i>Rappel histologique</i> .....	32
3.5	PHYSIOPATHOLOGIE.....	33
3.5.1	<i>Inflammation bronchique</i> .....	33
3.5.1.1	Inflammation éosinophilique allergique.....	34
3.5.1.2	Inflammation éosinophilique non allergique .....	35

3.5.1.3	Inflammation non éosinophilique .....	35
3.5.2	<i>Hyperréactivité bronchique</i> .....	36
3.5.3	<i>Obstruction bronchique</i> .....	36
3.5.4	<i>Remodelage</i> .....	36
3.5.5	<i>Rôle du système nerveux</i> .....	37
3.5.5.1	Système parasympathique cholinergique .....	37
3.5.5.2	Système sympathique adrénérgique.....	37
3.5.5.3	Système non adrénérgique, non cholinergique .....	37
3.6	ASPECTS CLINIQUES .....	38
3.6.1	<i>Asthme de l'enfant de 6 ans et plus</i> .....	39
3.6.1.1	Anamnèse.....	39
3.6.1.2	Symptômes inter critiques .....	39
3.6.1.3	Exacerbation.....	39
3.6.1.4	Complications de l'exacerbation .....	42
3.6.2	<i>Asthme du nourrisson et du jeune enfant</i> .....	44
3.6.2.1	Asthme avant 36mois.....	44
3.6.2.2	Asthme de l'enfant préscolaire .....	45
3.7	FORMES CLINIQUES .....	45
3.7.1	<i>Formes selon l'étiologie</i> .....	45
3.7.1.1	Asthme allergique .....	45
3.7.1.2	Asthme viro-induit.....	46
3.7.1.3	Asthme induit par le stress.....	46
3.7.2	<i>Formes selon l'âge de début et le profil évolutif</i> .....	46
3.7.2.1	Siffleurs transitoires .....	46
3.7.2.2	Siffleurs persistants à début précoce .....	46
3.7.2.3	Siffleurs tardifs .....	46
3.7.3	<i>Formes selon le sexe</i> .....	47
3.7.3.1	Chez les garçons .....	47
3.7.3.2	Chez les filles .....	47
3.7.4	<i>Formes selon l'inflammation cellulaire</i> .....	47
3.7.4.1	Asthme éosinophilique.....	47
3.7.4.2	Asthme neutrophilique .....	47
3.7.4.3	Asthme avec inflammation mixte.....	48
3.7.4.4	Asthme pauci-cellulaire .....	48
3.7.5	<i>Équivalents d'asthme</i> .....	48
3.7.5.1	Toux et trachéite spasmodique .....	48
3.7.5.2	Foyers récidivants.....	48
3.7.5.3	Manifestations d'effort .....	48
3.8	EXAMENS COMPLEMENTAIRES .....	49

3.8.1	<i>Radiographie de thorax</i> .....	49
3.8.2	<i>Évaluation du terrain atopique</i> .....	50
3.8.2.1	Prick-tests .....	50
3.8.2.2	IgE spécifiques .....	53
3.8.2.3	Éosinophilie sanguine .....	53
3.8.2.4	IgE totales .....	53
3.8.2.5	Tests multi-allergéniques (TMA) .....	53
3.8.3	<i>Évaluation de l'inflammation bronchique</i> .....	53
3.8.3.1	Mesure de la fraction expirée en monoxyde d'azote (FeNO).....	53
3.8.3.2	Expectoration induite .....	54
3.8.4	<i>Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)</i> .....	54
3.9	CRITERES DIAGNOSTIQUES DE L'ASTHME .....	60
3.9.1	<i>Chez les enfants de 6 ans et plus</i> .....	60
3.9.2	<i>Chez les enfants de moins de 6 ans</i> .....	62
3.10	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL .....	63
3.11	ÉVALUATION DE L'ASTHME .....	64
3.11.1	<i>Selon les recommandations du GINA 2023</i> .....	65
3.11.1.1	Chez les enfants de 6 à 11 ans et les adolescents .....	66
3.11.1.2	Chez les enfants de moins de 6 ans.....	67
3.11.2	<i>Selon le Test de Contrôle de l'Asthme (ACT)</i> .....	67
3.12	PRISE EN CHARGE .....	68
3.12.1	<i>Objectifs</i> .....	68
3.12.2	<i>Moyens thérapeutiques</i> .....	68
3.12.2.1	Traitement médicamenteux.....	68
3.12.2.2	Systèmes d'inhalation.....	74
3.12.2.3	Éducation thérapeutique (ETP) .....	76
3.12.2.4	Contrôle de l'environnement .....	77
3.12.2.5	Immunothérapie spécifique ou désensibilisation .....	78
3.12.2.6	Vaccination .....	78
3.12.2.7	Activité physique .....	79
3.12.2.8	Autres conseils .....	79
3.12.3	<i>Modalités pratiques</i> .....	79
3.12.3.1	Traitement des symptômes inter critiques .....	79
3.12.3.2	Traitement de la crise d'asthme ou de l'exacerbation .....	79
3.12.3.3	Traitement de fond de l'asthme .....	83
3.12.3.4	Ajustement du traitement.....	86
3.13	PRONOSTIC .....	87
<b>4</b>	<b>CORTICOTHERAPIE INHALEE ET CROISSANCE STATURALE .....</b>	<b>88</b>

4.1	INTRODUCTION .....	88
4.2	PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ALTERATION DE LA CROISSANCE .....	88
4.2.1	<i>Dans le cadre d'une maladie chronique</i> .....	88
4.2.2	<i>La corticothérapie inhalée</i> .....	89
4.3	METHODES D'EVALUATION DE LA CROISSANCE.....	90
4.3.1	<i>A court terme</i> .....	90
4.3.2	<i>A moyen et long terme</i> .....	90
4.3.2.1	Mesure de la taille .....	90
4.3.2.2	Mesure de la vitesse de croissance .....	91
4.4	EFFET DE LA CORTICOTHERAPIE INHALEE SUR LA CROISSANCE STATURALE.....	91
4.4.1	<i>A court terme</i> .....	91
4.4.2	<i>A moyen terme</i> .....	91
4.4.3	<i>A long terme</i> .....	91
	<b>ÉTUDE PRATIQUE.....</b>	<b>92</b>
<b>5</b>	<b>METHODE.....</b>	<b>93</b>
5.1	DESCRIPTION DE LA ZONE D'ETUDE .....	93
5.1.1	<i>Présentation de la ville de Constantine</i> .....	93
5.1.2	<i>Caractères climatiques</i> .....	94
5.1.3	<i>Hydrographie</i> .....	94
5.1.4	<i>Pollution atmosphérique</i> .....	94
5.2	TYPE D'ETUDE.....	94
5.3	PERIODE ET LIEU DE L'ETUDE .....	95
5.4	POPULATION DE L'ETUDE .....	95
5.4.1	<i>Critères d'éligibilité</i> .....	95
5.4.1.1	Critères d'inclusion .....	95
5.4.1.2	Critères de non inclusion .....	95
5.4.1.3	Critères d'exclusions.....	95
5.4.2	<i>Échantillon</i> .....	95
5.5	DONNEES COLLECTEES.....	96
5.6	MOYENS.....	99
5.6.1	<i>Personnels</i> .....	99
5.6.2	<i>Matériel</i> .....	99
5.6.3	<i>Collaborations scientifiques</i> .....	100
5.7	DEROULEMENT DE L'ETUDE .....	100
5.8	CONSETEMENT ET CONSIDERATIONS ETHIQUES .....	103

5.9	ÉVALUATION DES CRITERES DE JUGEMENT.....	103
5.9.1	<i>Définition des concepts</i> .....	103
5.9.2	<i>Analyses statistiques</i> .....	105
<b>6</b>	<b>RESULTATS</b> .....	<b>106</b>
6.1	CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES.....	106
6.1.1	<i>Sexe</i> .....	106
6.1.2	<i>Age au recrutement</i> .....	106
6.1.3	<i>Profil clinique</i> .....	107
6.1.3.1	Âge de début de la maladie.....	107
6.1.3.2	Circonstances du diagnostic .....	108
6.1.3.3	Prodromes .....	109
6.1.3.4	Facteurs déclenchant des crises .....	109
6.1.3.5	Examen physique au recrutement .....	110
6.1.4	<i>Profil para clinique</i> .....	114
6.1.4.1	Radiographie du thorax.....	114
6.1.4.2	Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR).....	114
6.1.4.3	Sensibilisation allergénique.....	114
6.1.4.4	Taux des IgE sériques.....	115
6.1.4.5	Taux d'éosinophilie sanguine .....	115
6.1.5	<i>Profil thérapeutique</i> .....	115
6.1.5.1	Traitement initial .....	115
6.1.5.2	Traitement contrôle .....	116
6.1.5.3	Durée du traitement.....	116
6.2	ÉVALUATION DE LA CROISSANCE STATURALE A MOYEN TERME .....	117
6.2.1	<i>Évolution de la taille des enfants sous CSI</i> .....	117
6.2.1.1	Évolution de la taille des filles sous CSI .....	117
6.2.1.2	Évolution de la taille des garçons sous CSI .....	121
6.2.2	<i>Évolution de la VC des enfants sous CSI</i> .....	124
6.2.2.1	Évolution de la VC des filles sous CSI.....	124
6.2.2.2	Évolution de la VC des garçons sous CSI.....	127
6.3	ÉVALUATION DE LA CROISSANCE STATURALE A LONG TERME.....	130
6.4	FACTEURS INFLUENÇANT LE RALENTISSEMENT DE LA TAILLE .....	131
6.4.1	<i>Au bout d'un an de traitement</i> .....	131
6.4.1.1	Âge de début des CSI.....	131
6.4.1.2	Sexe .....	131
6.4.1.3	Molécule du CSI.....	132
6.4.1.4	Dose du CSI.....	132
6.4.1.5	Analyse multi variée .....	133

6.4.2	<i>Après 2 ans de traitement</i> .....	134
6.4.2.1	Âge de début des CSI .....	134
6.4.2.2	Sexe .....	135
6.4.2.3	Molécule du CSI .....	135
6.4.2.4	Dose du CSI .....	136
6.4.2.5	Analyse multi variée .....	136
6.5	PROFIL EVOLUTIF .....	137
6.5.1	<i>Délais d'obtention du contrôle</i> .....	137
6.5.2	<i>Durée du suivi</i> .....	138
6.5.3	<i>Traitement actuel et niveau de contrôle</i> .....	138
6.5.4	<i>Évolution du VEMS</i> .....	139
6.5.5	<i>Étude des facteurs de risque de la maladie asthmatique</i> .....	139
6.5.5.1	Sexe .....	139
6.5.5.2	Antécédents personnels .....	140
6.5.5.3	Antécédents d'atopie familiale .....	144
6.5.5.4	Age de début de la maladie .....	146
6.5.5.5	Corpulence .....	147
6.5.5.6	Environnement domestique .....	147
6.5.5.7	Sensibilisation .....	152
6.5.5.8	Taux des IgE sériques .....	152
6.5.5.9	Taux d'éosinophilie .....	153
<b>7</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>155</b>
7.1	METHODOLOGIE .....	155
7.2	SYNTHESE DES RESULTATS .....	155
7.3	COMPARAISON AVEC LA LITTERATURE ET LES AUTRES ETUDES .....	158
7.3.1	<i>CSI</i> .....	158
7.3.2	<i>Évaluation de la croissance staturale à moyen et long terme et les facteurs de risque pouvant l'influencer</i> .....	162
7.4	PROFIL EVOLUTIF .....	175
7.4.1	<i>Évolution clinique</i> .....	175
7.4.2	<i>Évolution de la fonction respiratoire</i> .....	177
7.5	FACTEURS DE RISQUES DE LA MALADIE ASTHMATIQUE .....	177
7.5.1	<i>Sexe</i> .....	177
7.5.2	<i>Antécédents personnels</i> .....	178
7.5.2.1	Terme de naissance .....	178
7.5.2.2	Type d'allaitement .....	178
7.5.2.3	Antécédents de bronchiolite .....	179
7.5.2.4	Antécédents d'infections à répétition des VAS .....	179

7.5.2.5	Antécédent d'atopie personnelle.....	180
7.5.2.6	Sensibilisation allergénique.....	181
7.5.3	<i>Antécédents d'atopie familiale</i> .....	181
7.5.4	<i>Age de début de la maladie</i> .....	181
7.5.5	<i>Obésité</i> .....	182
7.5.6	<i>Dosage des IgE sériques</i> .....	182
7.5.7	<i>Dosage de l'éosinophilie sanguine</i> .....	183
7.5.8	<i>Environnement domestique</i> .....	183
7.5.8.1	Nombre d'enfants par famille.....	183
7.5.8.2	Nombre de pièces et nombre d'habitants par maison.....	184
7.5.8.3	Animaux domestiques.....	184
7.5.8.4	Présence de plantes.....	185
7.5.8.5	Aération.....	185
7.5.8.6	Humidité.....	185
7.5.8.7	Tabagisme.....	186
7.6	LIMITES DE L'ETUDE.....	188
<b>8</b>	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>190</b>
<b>9</b>	<b>PERSPECTIVES ET RECOMMANDATIONS</b> .....	<b>192</b>
	<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>194</b>
	<b>ANNEXES</b> .....	<b>229</b>
	<b>ANNEXE 1 : MESURE DE LA TAILLE DE L'ENFANT</b> .....	<b>230</b>
	<b>ANNEXE 2 : COURBE D'ACCROISSEMENT STATURAL DES FILLES</b> .....	<b>231</b>
	<b>ANNEXE 2 BIS: COURBE D'ACCROISSEMENT STATURAL DES GARÇONS</b> .....	<b>232</b>
	<b>ANNEXE 3 : COURBE DE CROISSANCE DE SEMPE DES FILLES</b> .....	<b>233</b>
	<b>ANNEXE 3 BIS : COURBE DE CROISSANCE DE SEMPE DES GARÇONS</b> .....	<b>234</b>
	<b>ANNEXE 4 : COURBE DE CROISSANCE OMS FILLES</b> .....	<b>235</b>
	<b>ANNEXE 4 BIS : COURBE DE CROISSANCE OMS GARÇONS</b> .....	<b>236</b>
	<b>ANNEXE 5: COURBE CDC FILLES</b> .....	<b>237</b>
	<b>ANNEXE 5 BIS : COURBE CDC GARÇONS</b> .....	<b>238</b>
	<b>ANNEXE 6 : CORRESPONDANCES ENTRE PERCENTILES ET ECART-TYPE (DS)</b> .....	<b>239</b>
	<b>ANNEXE 7 : COURBE DU DEP</b> .....	<b>240</b>

<b>ANNEXE 8 : TEST DE CONTROLE DE L'ASTHME.....</b>	<b>241</b>
<b>ANNEXE 9 : PLAN D'ACTION PERSONNALISE EN CAS DE CRISE D'ASTHME .....</b>	<b>242</b>
<b>ANNEXE 10 : <i>KNEMOMETRIE</i>.....</b>	<b>243</b>
<b>ANNEXE 11 : FICHE DE RENSEIGNEMENT.....</b>	<b>244</b>
<b>ANNEXE 12 : COURBE DE CROISSANCE IOTF FILLE .....</b>	<b>247</b>
<b>ANNEXE 12 BIS : COURBE DE CROISSANCE IOTF GARCONS .....</b>	<b>248</b>



## LISTE DES FIGURES

Figure 1: Structure d'un os long [15].....	4
Figure 2: Ossification et la croissance des os [16].....	5
Figure 3: Schéma de sécrétion de l'hormone de croissance [23].....	7
Figure 4: Régulation de l'axe somatotrope [29].....	9
Figure 5: Représentation schématique de la vitesse de croissance de l'enfant en fonction des différentes périodes de son développement [38].....	12
Figure 6: Prévalence de l'asthme dans le monde [83].....	20
Figure 7: Épidémiologie de l'asthme en France [87].....	21
Figure 8: Facteurs de risque de l'asthme [101].....	24
Figure 9: Appareil respiratoire [194].....	30
Figure 10: Capacités respiratoires [199].....	32
Figure 11: Muqueuse bronchique [201].....	33
Figure 12: Phénotypes de l'asthme [206].....	34
Figure 13: Physiopathologie de l'asthme [216].....	35
Figure 14: Obstruction bronchique dans l'asthme [218].....	36
Figure 15: Remodelage bronchique [223].....	37
Figure 16: Régulation de la broncho motricité [225].....	38
Figure 17: Conduite à tenir devant une dyspnée d'effort [268].....	49
Figure 18: Différents tests cutanés allergologiques [271].....	52
Figure 19: Pricks tests [272].....	52
Figure 20: Différents volumes pulmonaires mesurés par spirométrie [283].....	55
Figure 21: Courbe débit-volume et courbe volume-temps [283].....	56
Figure 22: Trouble ventilatoire obstructif et test de réversibilité [289].....	57
Figure 23: Cabine de pléthysmographie.....	58
Figure 24: Mesures des Rint [290].....	58
Figure 25: Débit mètre de pointe.....	59
Figure 26: Diagramme diagnostique de l'asthme en pratique clinique [3].....	61
Figure 27: Probabilités du diagnostic d'asthme chez les enfants de moins de 6 ans [GINA 2015].....	63
Figure 28: Biothérapie dans l'asthme [300].....	73
Figure 29: AD avec chambre d'inhalation avec et sans masque facial.....	75

<i>Figure 30: Inhalateurs de poudre sèche (discus, turbuhaler, inhalateur à capsule).....</i>	<i>75</i>
<i>Figure 31: Nébuliseurs.....</i>	<i>76</i>
<i>Figure 32: PEC de l'exacerbation chez les plus de 6 ans.....</i>	<i>81</i>
<i>Figure 33: PEC de l'exacerbation chez les moins de 6 ans.....</i>	<i>82</i>
<i>Figure 34: Traitement initial des enfants de plus de 12 ans.....</i>	<i>84</i>
<i>Figure 35: Traitement initial chez les enfants entre 6 et 11 ans .....</i>	<i>85</i>
<i>Figure 36: Traitement initial chez les enfants de moins de 6 ans.....</i>	<i>86</i>
<i>Figure 37: Cycle de gestion de l'asthme [3].....</i>	<i>87</i>
<i>Figure 38: Axe corticotrope et stress [315] .....</i>	<i>89</i>
<i>Figure 39: Métabolisme des corticoïdes inhalés [319] .....</i>	<i>90</i>
<i>Figure 40: Situation géographique de Constantine.....</i>	<i>93</i>
<i>Figure 41: Diagramme de flux de l'étude .....</i>	<i>102</i>
<i>Figure 42: Répartition selon le sexe .....</i>	<i>106</i>
<i>Figure 43: Répartition selon l'âge et le sexe.....</i>	<i>107</i>
<i>Figure 44: Répartition selon l'âge de début de la maladie.....</i>	<i>107</i>
<i>Figure 45: Répartition selon les circonstances de diagnostic.....</i>	<i>108</i>
<i>Figure 46: Répartition selon l'existence ou non d'un antécédent de bronchiolite.....</i>	<i>108</i>
<i>Figure 47: Répartition selon les prodromes .....</i>	<i>109</i>
<i>Figure 48: Répartition selon les facteurs déclenchants des crises.....</i>	<i>110</i>
<i>Figure 49: Répartition selon l'examen clinique au recrutement.....</i>	<i>110</i>
<i>Figure 50: Répartition selon l'état nutritionnel au recrutement .....</i>	<i>111</i>
<i>Figure 51: Répartition de la taille initiale selon Sempé.....</i>	<i>111</i>
<i>Figure 52: Répartition de la taille initiale selon l'OMS .....</i>	<i>112</i>
<i>Figure 53: Répartition de la taille initiale selon CDC .....</i>	<i>112</i>
<i>Figure 54: Répartition des enfants asthmatiques selon la sensibilisation allergénique.....</i>	<i>114</i>
<i>Figure 55: Répartition des enfants selon le traitement initial et la dose.....</i>	<i>115</i>
<i>Figure 56: Répartition des enfants selon le traitement contrôle.....</i>	<i>116</i>
<i>Figure 57: Évolution de la taille moyenne des enfants sous CSI.....</i>	<i>117</i>
<i>Figure 58: Courbe de croissance des filles au recrutement selon les courbes de référence de Sempé .....</i>	<i>118</i>
<i>Figure 59: Courbe de croissance des filles après un an de traitement par CSI selon les courbes de référence de Sempé.....</i>	<i>119</i>

<i>Figure 60: Courbe de croissance des filles après 2 ans de traitement par CSI selon les courbes de références de Sempé.....</i>	<i>119</i>
<i>Figure 61: Courbes de croissance des filles après 3 ans de traitement par CSI selon les courbes de références de Sempé.....</i>	<i>119</i>
<i>Figure 62: Courbes de croissance des filles après 4 ans de traitement par CSI selon les courbes de référence de Sempé.....</i>	<i>120</i>
<i>Figure 63: Courbe de croissance des filles après 5 ans de traitement par CSI selon les courbes de référence de Sempé.....</i>	<i>120</i>
<i>Figure 64: Évolution de la taille moyenne des filles sous CSI.....</i>	<i>120</i>
<i>Figure 65: Courbe de croissance des garçons au recrutement selon les courbes de référence de Sempé.....</i>	<i>121</i>
<i>Figure 66: Courbe de croissance des garçons après un an de traitement par CSI selon les courbes de référence de Sempé.....</i>	<i>122</i>
<i>Figure 67: Courbe de croissance des garçons après 2 ans de traitement par CSI selon les courbes de référence de Sempé.....</i>	<i>122</i>
<i>Figure 68: Courbe de croissance des garçons après 3 ans de traitement par CSI selon les courbes de référence de Sempé.....</i>	<i>122</i>
<i>Figure 69: Courbe de croissance des garçons après 4 ans de traitement par CSI selon les courbes de référence de Sempé.....</i>	<i>123</i>
<i>Figure 70: Courbe de croissance des garçons après 5 ans de traitement par CSI selon les courbes de référence de Sempé.....</i>	<i>123</i>
<i>Figure 71: Évolution de la taille moyenne des garçons sous CSI .....</i>	<i>123</i>
<i>Figure 72: Évolution de la vitesse de croissance moyenne des enfants nouvellement traités par CSI .....</i>	<i>124</i>
<i>Figure 73: Courbe de la VC des filles après 1 an de traitement par CSI.....</i>	<i>125</i>
<i>Figure 74: Courbe de la VC des filles après 2 ans de traitement par CSI .....</i>	<i>125</i>
<i>Figure 75: Courbe de la VC des filles après 3 ans de traitement par CSI .....</i>	<i>125</i>
<i>Figure 76: Courbe de la VC des filles après 4 ans de traitement par CSI .....</i>	<i>126</i>
<i>Figure 77: Courbe de la VC des filles après 5 ans de traitement par CSI .....</i>	<i>126</i>
<i>Figure 78: Évolution de la VC moyenne des filles nouvellement traitées par CSI .....</i>	<i>126</i>
<i>Figure 79: Courbe de la VC des garçons après 1 an de traitement par CSI .....</i>	<i>127</i>
<i>Figure 80: Courbe de la VC des garçons après 2 ans de traitement par CSI.....</i>	<i>128</i>
<i>Figure 81: Courbe de la VC des garçons après 3 ans de traitement par CSI.....</i>	<i>128</i>
<i>Figure 82: Courbe de la VC des garçons après 4 ans de traitement par CSI.....</i>	<i>128</i>
<i>Figure 83: Courbe de la VC des garçons après 5 ans de traitement par CSI.....</i>	<i>129</i>
<i>Figure 84: Évolution de la VC moyenne des garçons nouvellement traités par CSI.....</i>	<i>129</i>

<i>Figure 85: Répartition des enfants selon la taille finale</i> .....	130
<i>Figure 86: Diagramme en boîte du ralentissement de la taille selon l'âge de début des CSI après 1 an de traitement</i> .....	131
<i>Figure 87: Diagramme en boîte du ralentissement de la taille selon l'âge de début des CSI après 2 ans de traitement</i> .....	135
<i>Figure 88: Répartition selon le type d'allaitement les 6 premiers mois de la vie</i> .....	141
<i>Figure 89: Répartition selon le nombre de comorbidités par enfant</i> .....	143
<i>Figure 90: Répartition selon le type de comorbidités</i> .....	143
<i>Figure 91: Répartition selon l'atopie familiale</i> .....	145
<i>Figure 92: Répartition selon le nombre d'enfants par famille</i> .....	147
<i>Figure 93: Répartition selon la présence d'animaux domestiques dans les maisons</i> .....	150
<i>Figure 94: Pharmacothérapie de l'asthme à travers le temps</i> [ <a href="#">330</a> ].....	159
<i>Figure 95: Effet plateau théorique des CSI</i> [ <a href="#">331</a> ].....	162
<i>Figure 96: Évaluation de la croissance et la vitesse de croissance dans l'étude CAMP</i> [ <a href="#">326</a> ]....	165
<i>Figure 97: Évolution de la taille</i> .....	166
<i>Figure 98: Évolution de la vitesse de croissance</i> .....	167
<i>Figure 99: Effets des CSI sur la taille des enfants asthmatiques</i> .....	170
<i>Figure 100: Distribution de la fréquence de la vitesse de croissance pendant les 52 semaines</i>	171
<i>Figure 101: Évaluation de la croissance dans l'essai TREXA</i> .....	172
<i>Figure 102: Évolution de l'asthme, de l'enfance à l'âge adulte</i> [ <a href="#">356</a> ].....	176
<i>Figure 103: Comparaison de l'effet du Budésonide avec un placebo sur l'évolution de l'asthme de l'enfant</i> [ <a href="#">352</a> ].....	177
<i>Figure 104: Différents risques du tabagisme passif</i> [ <a href="#">466</a> ].....	187

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Prévalence de l'asthme de l'enfant dans le monde .....	19
Tableau 2: Taux de mortalité par asthme .....	21
Tableau 3: Fréquence respiratoire de l'enfant en fonction de son âge [191].....	31
Tableau 4: Critères de sévérité d'une exacerbation d'après GINA chez l'enfant de 6 ans et plus [230].....	40
Tableau 5: Score PRAM [231, 232].....	41
Tableau 6: Facteurs de risque d'exacerbation sévère [230].....	42
Tableau 7: Facteurs d'Asthme Aigu Grave (AAG) [233] .....	43
Tableau 8: Évaluation de crise d'asthme chez les enfants de moins de 6 ans [3] .....	44
Tableau 9: Critères modifiés de prédiction de la persistance de l'asthme à l'âge de 2 ans et plus .....	45
Tableau 10: Délais de sevrage des thérapeutiques modulant les tests cutanés [270].....	51
Tableau 11: Paramètres mesurables en fonction de l'âge de l'enfant .....	59
Tableau 12: Fréquence des EFR selon la RBP de la SPLF de 2015 [275] .....	60
Tableau 13: Principaux diagnostics différentiels de l'asthme de l'enfant .....	64
Tableau 14: Évaluation de l'asthme [3].....	65
Tableau 15: Évaluation GINA du contrôle de l'asthme chez les enfants de 6 à 11 ans, les adolescents et les adultes [3].....	66
Tableau 16: Évaluation GINA du contrôle de l'asthme chez les enfants de 5 ans et moins [3] ...	67
Tableau 17: Terminologie des médicaments contre l'asthme [3] .....	69
Tableau 18: Doses quotidiennes totales de CSI en µg [3].....	70
Tableau 19: Modalités d'administration et effets secondaires de la biothérapie dans l'asthme [300].....	74
Tableau 20: Doses de prescription des CSI [3].....	104
Tableau 21: Répartition de la taille initiale selon les différentes courbes de référence .....	113
Tableau 22: Taille moyenne pour l'âge des filles .....	113
Tableau 23: Taille moyenne pour l'âge des garçons .....	113
Tableau 24: Évolution de la taille moyenne des filles durant les 5 premières années de traitement .....	118
Tableau 25: Évolution de la taille moyenne des garçons durant les 5 premières années de traitement .....	121

Tableau 26: Évolution de la VC moyenne des Filles durant les 5 premières années de traitement .....	124
Tableau 27:Évolution de la VC moyenne des garçons durant les 5 premières années de traitement .....	127
Tableau 28: Place de l'âge de début des CSI dans le ralentissement de la taille après 1 an de traitement .....	131
Tableau 29: Place du sexe dans le ralentissement de la taille après 1 an de traitement .....	132
Tableau 30: Place de la molécule du CSI dans le ralentissement de la taille après 1 an de traitement .....	132
Tableau 31: Place de la dose du CSI dans le ralentissement de la taille après 1 an de traitement .....	133
Tableau 32: Analyse multi variée des facteurs pouvant influencer le ralentissement de la croissance staturale après 1 an de traitement.....	134
Tableau 33: Place de l'âge de de début des CSI dans le ralentissement de la taille après 2 ans de traitement .....	134
Tableau 34: Place du sexe dans le ralentissement de la taille après 2 ans de traitement .....	135
Tableau 35: Place de la molécule du CSI dans le ralentissement de la taille après 2 ans de traitement .....	136
Tableau 36: Place de la dose du CSI dans le ralentissement de la taille après 2 ans de traitement .....	136
Tableau 37: Analyse multi variée des facteurs pouvant influencer le ralentissement de la croissance staturale après 2 ans de traitement .....	137
Tableau 38: Répartition selon le délai de l'obtention du contrôle.....	137
Tableau 39: Répartition des malades selon la durée de leur suivi .....	138
Tableau 40: Répartition selon le traitement à la dernière consultation .....	139
Tableau 41: Valeurs moyennes des VEMS de contrôle.....	139
Tableau 42: Répartition selon le sexe et sa place dans la rémission.....	140
Tableau 43: Répartition selon le terme de naissance et sa place dans la rémission.....	140
Tableau 44: Répartition selon le type d'allaitement les 6 premiers mois de la vie et sa place dans la rémission .....	141
Tableau 45: Répartition selon l'existence ou non d'antécédent de bronchiolite et sa place dans la rémission .....	142
Tableau 46: Répartition selon l'existence ou non d'antécédent d'infections à répétition des VAS et sa place dans la rémission.....	142
Tableau 47: Place des différentes comorbidités dans la rémission .....	144
Tableau 48: Place de l'atopie familiale dans la rémission.....	146

Tableau 49: Place de l'âge de début dans la rémission.....	146
Tableau 50: Place de la corpulence de l'enfant dans la rémission .....	147
Tableau 51: Répartition selon le nombre de pièces .....	148
Tableau 52: Place de la promiscuité dans la rémission.....	148
Tableau 53: Répartition selon le nombre de personnes vivant sous le même toit .....	149
Tableau 54: Place des familles nombreuses dans la rémission et le délai d'obtention du contrôle .....	149
Tableau 55: Place de la présence d'animaux dans la rémission.....	150
Tableau 56: Place de la présence de plantes dans la rémission .....	151
Tableau 57: Répartition selon la notion de la qualité de l'aération du domicile et sa place dans la rémission .....	151
Tableau 58: Répartition selon la notion d'humidité à domicile et sa place dans la rémission ..	151
Tableau 59: Répartition selon la notion du tabagisme passif et sa place dans la rémission et le délai d'obtention du contrôle .....	152
Tableau 60: Place de la sensibilisation dans la rémission et le délai d'obtention du contrôle ..	152
Tableau 61: Place du taux des IgE totales dans la rémission .....	153
Tableau 62: Place du taux d'éosinophilie dans la rémission et le délai d'obtention du contrôle .....	153
Tableau 63: Analyse multi variée des facteurs pouvant influencer la rémission.....	154
Tableau 64: Tableau comparatif entre le traitement initial et le traitement ayant permis l'obtention du contrôle.....	156
Tableau 65: Caractéristiques sociodémographiques et clinique de notre population .....	157
Tableau 66: Évolution de la taille et de la VC des enfants traités par CSI .....	158
Tableau 67: Doses de prescription des CSI [3].....	160
Tableau 68: Caractéristiques générales de la population étudiée .....	168
Tableau 69: Évolution de la taille et de la vitesse de croissance sous CSI .....	168
Tableau 70: Caractéristiques générales des populations d'études .....	170
Tableau 71: Répartition selon la fréquence des vitesses de croissances < aux percentiles spécifiés .....	171
Tableau 72: Tableau comparatif des principales études.....	174
Tableau 73: SR dans différentes études .....	178
Tableau 74: Prévalence des manifestations allergiques .....	180
Tableau 75: Taux de sensibilisation des enfants asthmatiques à travers le monde.....	181
Tableau 76: État nutritionnel des enfants asthmatiques à l'est algérien.....	182

## ABREVIATIONS

<b>AA</b>	Acides Aminés
<b>AAG</b>	Asthme Aigu Grave
<b>ACT</b>	<i>Childhood Asthma Control Test</i>
<b>ACTH</b>	Hormone Adrénocorticotrope
<b>AD</b>	Aérosol Doseur
<b>ADP</b>	Adénopathie
<b>AIE</b>	Asthme Induit par l'Effort
<b>AINS</b>	Anti-inflammatoires Non stéroïdiens
<b>ALS</b>	<i>Acid Labile Subunit</i>
<b>AMM</b>	Association Médicale Mondiale
<b>ATS</b>	<i>American Thoracic Society</i>
<b>BDCA</b>	Bronchodilatateur de Courte durée d'Action
<b>BDLA</b>	Bronchodilatateur Longue durée d'Action
<b>BIE</b>	Bronchospasme Induit par l'Effort
<b>Blot</b>	Blomiatropicalis
<b>CAMP</b>	<i>Childhood Asthma Management Program</i>
<b>CDC</b>	<i>Centers for Disease Control</i>
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>CI</b>	Corticoïdes Inhalés
<b>cm</b>	Centimètre
<b>CO</b>	Monoxyde de Carbone
<b>CO<sub>2</sub></b>	Dioxyde de Carbone
<b>CRH</b>	Corticotropin Releasing Hormone
<b>CSI</b>	Corticostéroïde inhalé
<b>CSO</b>	Corticostéroïdes Oraux
<b>CV</b>	Capacité Vitale
<b>DEM</b>	Débit Expiratoire Moyen
<b>DEP</b>	Débit Expiratoire de Pointe
<b>Der f</b>	<i>Dermatophagoides farinae</i>
<b>Der m</b>	<i>Dermatophagoides microceras</i>
<b>Der p</b>	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
<b>DL CO</b>	Capacité de diffusion du Monoxyde de Carbone
<b>DM</b>	Dose Moyenne
<b>DR</b>	Détresse respiratoire
<b>DS</b>	Déviation Standard
<b>DVO</b>	Déficit Ventilatoire Obstructif
<b>ECR</b>	Essais Contrôlé Randomisé
<b>ECRHS</b>	<i>European Community Respiratory Health Survey</i>
<b>EFR</b>	Exploration Fonctionnelle Respiratoire



<b>EPU</b>	Établissement Public Universitaire
<b>ER</b>	Équation de référence
<b>ERS</b>	<i>European Respiratory Society</i>
<b>ETP</b>	Éducation Thérapeutique
<b>Eur m</b>	<i>Euroglyphusmayni</i>
<b>FC</b>	Fréquence Cardiaque
<b>FD</b>	Faible Dose
<b>FeNO</b>	Fraction Expirée du Monoxyde d'Azote
<b>FR</b>	Fréquence Respiratoire
<b>G</b>	Glucides
<b>GH</b>	<i>Growth Hormone</i>
<b>GH-RH</b>	<i>GH- Releasing Hormone</i>
<b>GINA</b>	<i>Global Initiative for Asthma</i>
<b>GLI</b>	<i>Global Lung Function Initiative</i>
<b>GM-CSF</b>	Glycoprotéine Monomère - <i>Colony Stimulating Factor</i>
<b>GRAPP</b>	Groupe de Recherche sur les Avancées en Pneumo-Pédiatrie
<b>GRP</b>	<i>Gene Related Peptide</i>
<b>h</b>	Heure
<b>HRB</b>	Hyperréactivité Bronchique
<b>IC</b>	Intervalle de confiance
<b>IDR</b>	Injection intradermique
<b>IgA</b>	Immunoglobuline A
<b>IgE</b>	Immunoglobuline E
<b>IGF</b>	<i>Insuline-like Growth Factor</i>
<b>IGFBP</b>	<i>IGF Binding Proteins</i>
<b>IgG</b>	Immunoglobuline G
<b>IL</b>	Interleukine
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>INOS</b>	NOS inductible
<b>IOTF</b>	<i>International Obesity Task Force</i>
<b>IPA</b>	Indice Prédictif d'Asthme
<b>ISAAC</b>	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
<b>LBA</b>	Lavage Broncho-Alvéolaire
<b>Lep d</b>	<i>Lepidoglyphusdestructor</i>
<b>LIN</b>	Limite Inférieure de la Normale
<b>LT</b>	Leucotriène
<b>MART</b>	<i>Maintenance And Reliever Therapy</i>
<b>mg</b>	Milligramme
<b>min</b>	Minute
<b>ml</b>	Millilitre
<b>mm<sup>3</sup></b>	Millimètre cube
<b>MMH</b>	Maladie des Membranes Hyalines

<b>mmHg</b>	Millimètre de Mercure
<b>NHLBI</b>	<i>National Heart, Lung and Blood Institute</i>
<b>NIH</b>	<i>National Institute for Health</i>
<b>NO</b>	Monoxyde d'azote
<b>NOS</b>	NO synthase
<b>O<sub>2</sub></b>	Oxygène
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	Pression Artérielle du Dioxyde de Carbone
<b>PAF</b>	<i>Platelet Activating Factor</i>
<b>PaO<sub>2</sub></b>	Pression Artérielle d'Oxygène
<b>PC</b>	Produit de Contraste
<b>PGD</b>	Prostaglandine D
<b>PGE</b>	Prostaglandine E
<b>PGF</b>	Prostaglandine F
<b>PIAMA</b>	<i>Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy</i>
<b>PNE</b>	Polynucléaires Eosinophiles
<b>PPA</b>	Plan d'Action d'Asthme
<b>PPN</b>	Petit Poids de Naissance
<b>PRAM</b>	<i>Paediatric Respiratory Assessment Measure</i>
<b>RCIU</b>	Retard de Croissance Intra Utérin
<b>RGO</b>	Reflux Gastro-Œsophagien
<b>Rint</b>	Résistances par Interruption du débit
<b>SaO<sub>2</sub></b>	Saturation Pulsée en Oxygène
<b>SARE</b>	<i>Severe Asthma Related Event</i>
<b>SHOX</b>	<i>Short Stature Homeobox</i>
<b>SNANC</b>	Système Non Adrénérgique Non Cholinérgique
<b>SpO<sub>2</sub></b>	Saturation Pulsée en Oxygène
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
<b>SR</b>	Sex-ratio
<b>SRIH</b>	<i>Somatotropin Releasing Inhibitory Hormone</i>
<b>START</b>	<i>Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in early asthma</i>
<b>T-</b>	Témoin Négatif
<b>T+</b>	Témoin Positif
<b>TA</b>	Tension Artérielle
<b>Th</b>	Cellules T Helper
<b>TMA</b>	Tests Multi-Allergéniques
<b>TNF</b>	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
<b>VA</b>	Voies Aériennes
<b>VAI</b>	Voies Aériennes Inférieures
<b>VAS</b>	Voies Aériennes Supérieures
<b>VC</b>	Vitesse de Croissance

<b>VEMS</b>	Volume Expiré Maximum Seconde
<b>VIP</b>	<i>Vaso-active Intestinal Peptide</i>
<b>VR</b>	Volume Résiduel
<b>VRE</b>	Volume de Réserve Expiratoire
<b>VRI</b>	Volume de Réserve Inspiratoire
<b>VRS</b>	Virus Respiratoire Syncytial
<b>VT</b>	Volume Courant
<b>µm</b>	Micromètre

# **1 INTRODUCTION – PROBLEMATIQUE**

## **1.1 Problématique**

Touchant plus de 300 millions d'individus à travers le monde [1-3], l'asthme est la maladie chronique la plus fréquente avec une prévalence de 8 à 10% [4] et qui ne cesse d'augmenter [5, 6].

Sa prise en charge a pour but essentiel d'assurer une vie quasi normale à l'enfant asthmatique en lui préservant son capital respiratoire et lui assurant une croissance normale [7, 8]. Les sociétés savantes et les consensus s'accordent pour placer les corticostéroïdes inhalés (CSI) comme traitement de première ligne [9, 10]. Cependant, le terme « corticoïdes » est souvent une source d'inquiétude et /ou de questionnement de la part des médecins et des parents en raison des nombreux effets secondaires connus de cette classe thérapeutique. Mais le plus grand souci reste l'impact de ces CSI sur la croissance staturale [1, 11]. Cet impact a été évalué à court terme par la knémométrie dont les données publiées sont controversées ; à moyen terme où des études internationales ont montré une diminution significative de la vitesse de croissance qui disparaît après la première année de traitement et à long terme, avec des études qui parlent d'une éventuelle réduction de la taille finale proche du centimètre. Cependant, aucune étude nationale publiée n'a évalué ce risque d'où l'intérêt de notre étude qui se propose d'évaluer à moyen terme le retentissement sur la croissance staturale des enfants traités par cette corticothérapie inhalée pour pouvoir répondre à la question suivante: faut-il risquer une réduction de la taille de 1 cm ou moins en donnant une corticothérapie inhalée permettant une vie correcte ou laisser l'enfant vivre avec un asthme non contrôlé avec des exacerbations fréquentes traitées par des cures répétées de corticoïdes systémiques aux conséquences beaucoup plus graves?

## **1.2 Objectifs**

### **1.2.1 Objectif principal**

Évaluer le retentissement du traitement corticoïde par voie inhalée sur la croissance staturale à moyen terme des enfants asthmatiques âgés entre 6 et 12 ans suivis en consultation dans un service de pédiatrie générale.

### **1.2.2 Objectifs secondaires**

- Évaluer le retentissement du traitement corticoïde par voie inhalée sur la croissance staturale à long terme chez les enfants asthmatiques ayant terminé leur croissance staturale.
- Déterminer les éventuels facteurs de risque pouvant influencer le ralentissement de la croissance staturale des enfants asthmatiques traités par CSI
- Déterminer le profil évolutif clinique et fonctionnel et les facteurs de risque pouvant l'influencer.

## **ETATS ACTUELS DES CONNAISSANCES**

## **2 CROISSANCE STATURALE NORMALE DE L'ENFANT**

### **2.1 Introduction**

La croissance reflète l'état de santé et l'état nutritionnel d'un enfant et caractérise son développement. Il s'agit d'un processus physiologique dynamique quantitatif (croissance proprement dite) et qualitatif (maturation ou développement des tissus et des organes).

L'auxologie est la science métrique de la croissance qui évalue les dimensions, le poids et le volume corporel ; elle est le reflet de l'intrication de différents facteurs impliqués dans ce processus, à savoir les facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux.

En consultation pédiatrique, la surveillance de la croissance et l'évaluation de sa cinétique constituent l'élément clé de l'examen clinique d'un enfant [12, 13].

### **2.2 Déterminants de la croissance staturale**

La croissance staturale est liée à l'accroissement des os longs et des vertèbres où plusieurs phénomènes complexes sont intriqués.

#### **2.2.1 Cartilage de croissance**

Un os long présente une diaphyse et deux épiphyses, reliées par la métaphyse ou cartilage de conjugaison dont l'ossification complète et la fusion marque la fin de la croissance [14] (Figure 1).

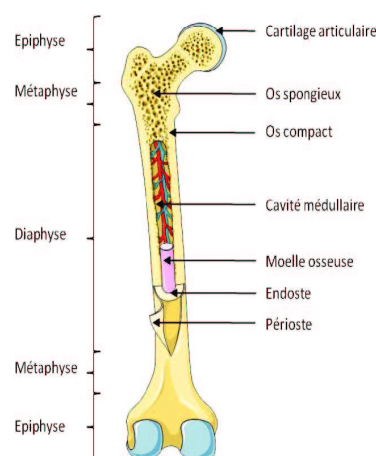


Figure 1: Structure d'un os long [15]

Le cartilage de croissance est responsable de la croissance de l'os en longueur et de sa minéralisation. Ainsi, ses différents aspects morphologiques reflètent la liaison entre la croissance osseuse et la maturation squelettique [12] (Figure 2).

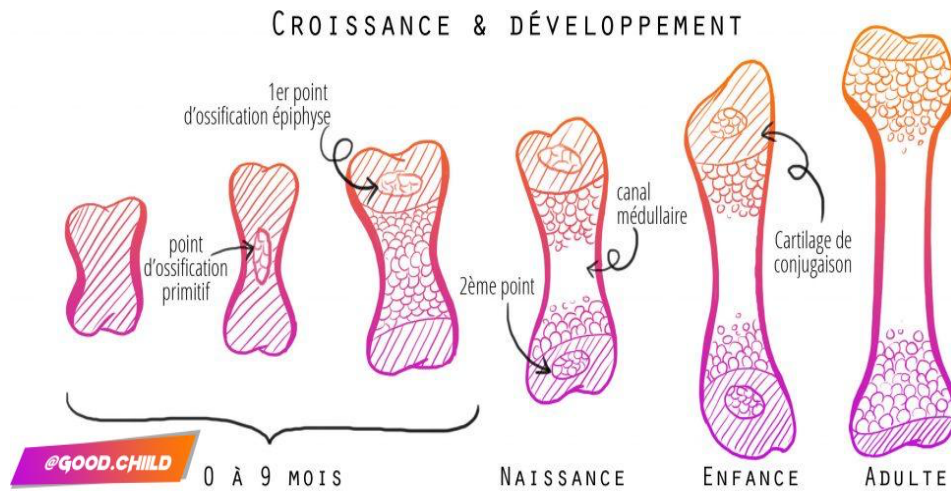


Figure 2: Ossification et la croissance des os [16]

Au début, l'os est composé de cartilage et d'une membrane, puis apparaît une ossification d'abord dans la diaphyse puis dans les épiphyses. Le point osseux diaphysaire deviendra périoste et va accroître en épaisseur et va se connecter aux points épiphysaires. Le cartilage de conjugaison est le cartilage restant dans les épiphyses et son ossification marque la fin de la croissance. Cependant, la diaphyse subit une autodestruction de son ossification laissant place au canal médullaire.

## 2.2.2 Déterminants hormonaux

### 2.2.2.1 Hormone de croissance

L'hormone de croissance (*Growth Hormone* [GH]) est la pierre angulaire de la régulation de la croissance. C'est une hormone polypeptidique, synthétisée dans le réticulum endoplasmique et stockée dans l'appareil de Golgi des cellules somatotropes de l'antéhypophyse [17, 18].

#### 2.2.2.1.1 Sécrétion

La sécrétion de la GH est sous la dépendance de :

##### 2.2.2.1.1.1 Neurohormones hypothalamiques

Il s'agit de :

- La somatocrinine, ou somatolibérine (*GH Releasing Hormone* [GH-RH]) : stimule directement sa synthèse et sa libération par l'hypophyse.
- La somatostatine (*Somatotropin Releasing Inhibiting Hormone* [SRIH]) : inhibe sa libération et non sa synthèse.



Ces 2 hormones sont contrôlées à leur tour par des neurones adrénrgiques, dopaminergiques et sérotoninergiques des noyaux gris centraux.

#### 2.2.2.1.1.2 *Substrats métaboliques*

- Les acides aminés (L-arginine et L-ornithine) augmentent la sécrétion de la GH par inhibition de la SRIH
- Le glucose augmente le tonus SRIH et inhibe la production de la GH par voie  $\beta$  adrénrgique. Mais l'hypoglycémie stimule la sécrétion de la GH par stimulation de la production GHRH par voie  $\alpha$  adrénrgique avec une faible inhibition de la SRIH. Ceci étant la base du test de stimulation [19].

#### 2.2.2.1.1.3 *Hormones périphériques*

##### 2.2.2.1.1.3.1 *Système des facteurs de croissance IGF*

Il comporte 2 ligands homologues apparentés à la pro insuline (*Insulin-like Growth Factors* IGF-I ou Somatomédine C et IGF-II ou Somatomédine A), 6 protéines de liaison (*Insuline-like Growth Factor-Binding Proteins*: IGF-BPs) et 2 récepteurs (IGF-1R et IGF-2R) [20].

Les somatomédines sont synthétisées essentiellement par le foie mais aussi dans le squelette et le tissu adipeux ; elles ont pour actions :

- L'IGF-I, par rétrocontrôle, stimule la synthèse et la libération du SRIH, inhibe la synthèse et la libération du GHRH et inhibe la transcription hypophysaire du gène de la GH.
- L'IGF-II, inhibe l'induction de la sécrétion de GH par le GHRH de façon moindre [18].

##### 2.2.2.1.1.3.2 *Ghréline*

C'est un peptide acétylé orexigène dont 60 à 70 % sont produits par l'estomac, le reste provient de l'intestin grêle, de l'hypothalamus (noyau arqué et noyau para ventriculaire), de l'hypophyse, des poumons, du cortex surrénalien, des reins, des os, des testicules, du placenta et des cellules des îlots pancréatiques [21].

La Ghréline intervient dans la régulation de plusieurs fonctions physiologiques, notamment la régulation de la prise alimentaire, le métabolisme énergétique, la fonction des appareils digestif, cardio-vasculaire et neurologique. Elle stimule aussi la libération de l'hormone de croissance par:

- La stimulation de la sécrétion basale de la GH et la potentialisation de l'action de la GHRH au niveau de l'hypophyse,

- La stimulation de la sécrétion de la GH-RH et l'inhibition de la SRIH au niveau de l'hypothalamus [21].

#### 2.2.2.1.1.3.3 *Leptine*

C'est une hormone anorexigène, produite majoritairement par le tissu adipeux sous cutané ; elle renseigne le cerveau sur l'état des réserves lipidiques périphériques et stimule la sécrétion de la GH par la stimulation de la sécrétion de la GH-RH et l'inhibition de celle de la SRIH au niveau hypothalamique. Des récepteurs de la leptine présents dans l'hypophyse permettent la suggestion d'une action directe sur l'hypophyse [18, 22].

#### 2.2.2.1.1.3.4 *Autres hormones*

Les hormones gonadiques, les glucocorticoïdes et les hormones thyroïdiennes peuvent aussi intervenir dans la régulation de la sécrétion de la GH (cf supra).

#### 2.2.2.1.1.4 *Autres facteurs*

Le stress et l'exercice musculaire stimulent aussi la production de la GH par l'intermédiaire de la voie  $\alpha$  adrénergique [19].

### 2.2.2.1.2 Mécanisme d'action

La GH est sécrétée de façon pulsatile, surtout la nuit (4/5<sup>ème</sup> environ) (Figure 3). Elle est à son acmé en période post-natale et pubertaire.

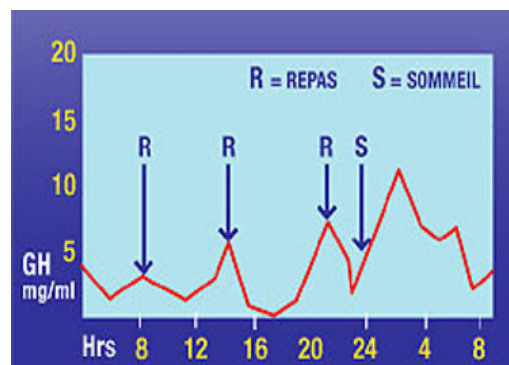


Figure 3: Schéma de sécrétion de l'hormone de croissance [23]

Les récepteurs spécifiques : IGF1-R et IGF2-R se trouvent au niveau des tissus cibles (cartilage de croissance, muscles et tissus adipeux) et seul l'IGF1-R semble avoir une action signalétique par l'intermédiaire d'une protéine kinase transmembranaire.

L'action de la GH se fait :

- Directement par la stimulation de la lipolyse, de la différenciation cellulaire et la libération d'IGF.
- Indirectement par l'intermédiaire du système des facteurs de croissance dont elle contrôle la sécrétion.

Plus de 95 % de l'IGF-I sont liés aux IGF-BPs [24] dont la principale est l'IGFBP-3. Elle-même liée à une Sous-unité Acide-Labile (ALS) et agit comme réservoir, libérant de façon continue l'IGF-1 auprès des tissus cibles par protéolyse. Cette liaison de l'IGFI avec l'IGFBP3 prolonge sa demi-vie jusqu'à 15 heures [12, 25](Figure 4).

### **2.2.2.2 Hormones thyroïdiennes**

Elles potentialisent les effets de l'IGF-I, accélèrent la maturation du cartilage de conjugaison et augmentent la vitesse d'ossification des épiphyses en stimulant la prolifération des chondrocytes puis leur différenciation en chondrocytes dégénératifs [12, 17, 26].

### **2.2.2.3 Hormones sexuelles**

Au cours de la puberté, les hormones sexuelles (testostérone ou œstradiol) augmentent la sécrétion de la GH au niveau hypothalamique, provoquant le pic de croissance et parallèlement elles accélèrent la maturation des chondrocytes qui finissent par dégénérer et être remplacées par de l'os entraînant sa soudure marquant la fin de la croissance [12, 25].

### **2.2.2.4 Glucocorticoïdes**

Ils diminuent la sécrétion pulsatile de la GH, modifient l'affinité et le nombre de ses récepteurs au niveau hépatique, interfèrent avec la prolifération des chondrocytes et augmentent leur apoptose avec augmentation de l'activité ostéoclastique. Leur excès (syndrome de Cushing, corticothérapie au long court) entraîne une freination de l'axe somatotrope et une action catabolique au niveau de l'os et du cartilage [25, 27, 28].

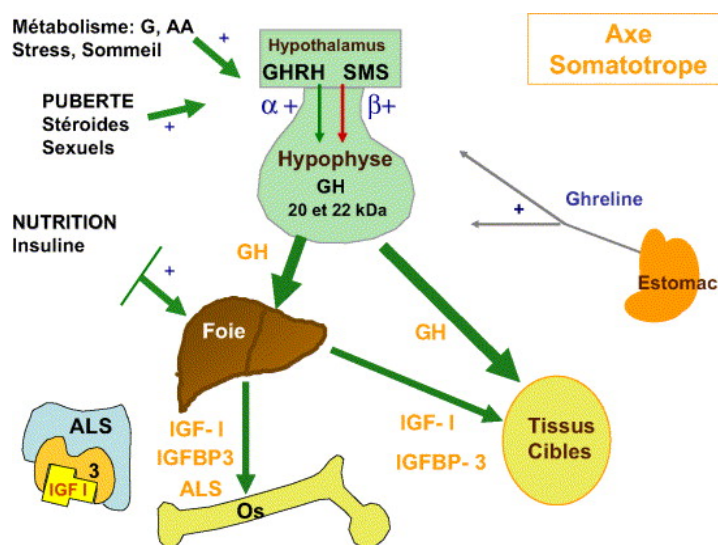


Figure 4: Régulation de l'axe somatotrope [29]

La GH est sous le contrôle des hormones hypothalamiques, de la Ghreline, des stéroïdes sexuels et des substrats métaboliques. Elle agit soit directement au niveau des tissus cibles ou par l'intermédiaire du système des facteurs de croissance : IGF-I - IGFBP3 - ALS synthétisé essentiellement par le foie qui a une double stimulation : la GH et la nutrition.

## 2.2.3 Déterminants génétiques

L'amplitude des variations de la taille adulte entre  $-2$  et  $+2$  écarts-types est de 25 cm en moyenne dans une population générale, de 16 cm dans une fratrie et seulement de 1,6 cm pour les jumeaux homozygotes. Aussi, les coefficients de corrélation intrafamiliaux de la vitesse de croissance sont proches de 0,5. Ceci témoigne de l'influence de la génétique sur la croissance staturale de l'enfant [12].

### 2.2.3.1 Taille cible parentale et prédiction de taille finale

- La taille finale prédite est la taille de l'enfant projetée à l'âge adulte. Elle est calculée à partir de la taille de l'enfant, de la moyenne de la taille des parents et de la maturation osseuse avec un degré de précision qui dépend de l'état clinique de l'enfant (en situation normale ou pathologique).
- La taille cible de l'enfant est la taille prédite en fonction de celle des parents en dehors de tout autre facteur. La formule la plus utilisée est celle de Tanner :  $(\text{taille de la mère} + \text{taille du père} \pm 13) / 2$  selon le sexe [12, 25].

Cependant cette formule peut être fautive si la différence entre hommes et femmes n'est pas de 13 cm. Dans ce cas, on préfère utiliser la moyenne des parents en DS:  $(\text{taille père en DS} + \text{taille mère en DS}) / 2$ .

Quel que soit la méthode utilisée, la taille adulte de 95 % des enfants est de  $\pm 1,5$  DS de leur taille cible [30].

La taille adulte de l'enfant peut aussi être prédite à partir de l'âge osseux selon la méthode de Bayley et Pinneau [31] en calculant le pourcentage de croissance déjà effectué par rapport à la taille finale, mais elle reste imprécise avant la puberté [25].

### **2.2.3.2 Gène SHOX et caryotype**

Des déterminants génétiques sont présents sur les chromosomes sexuels dont le gène Short Stature Homeobox (SHOX). IL code pour une protéine antiproliférative des chondrocytes dont l'anomalie peut entraîner une soudure prématurée des cartilages de croissance [25].

Aussi la croissance peut être influencée par certaines anomalies chromosomiques comme la monosomie X, le syndrome de Turner et les anomalies XXY et XYY [12, 25].

### **2.2.3.3 Accroissement séculaire de la taille**

L'accroissement séculaire de la taille est un phénomène remarqué depuis longtemps, les nouvelles générations sont plus grandes que les anciennes. Il s'agit d'un accroissement de croissance staturo-pondérale avec allongement des jambes et augmentation des plis cutanés abdominaux ainsi qu'une maturation pubertaire précoce [12].

### **2.2.4 Autres déterminants de la croissance staturale**

- L'état nutritionnel en rapport avec les taux circulants d'IGF-I (diminués en cas de malnutrition et élevés en cas d'obésité ou de surpoids) [12, 25].
- Les pathologies chroniques par leur influence sur l'état nutritionnel.
- Le processus inflammatoire systémique par l'intermédiaire de la libération de cytokines pro-inflammatoires qui entraînent une inhibition de la voie de signalisation du GHR avec baisse des taux d'IGF-1 circulants [12, 25].
- Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) lié à des facteurs génétiques, placentaires et environnementaux (nutrition maternelle, alcoolisme, ...). Il influence la croissance postnatale et 10 à 20% de ces enfants gardent un retard statural à l'âge adulte[[12, 25].
- Les facteurs psychologiques et socio-économiques : des cassures de la courbe de croissance staturale ont été observées en cas de souffrance psychologique. Des études, ont montré des anomalies de la sécrétion de la GH qui se sont rapidement améliorées après séparation du milieu délétère.

- L'environnement naturel ou l'épigénétique, suggéré devant l'augmentation de la taille de certaines populations réputées génétiquement de petite taille lorsqu'elles changent leur environnement comme les japonais immigrés aux États-Unis [[12](#), [25](#), [32-34](#)].

## **2.3 Phases de déroulement de la croissance normale**

On distingue quatre phases de la croissance staturale (Figure5)

### **2.3.1 Croissance intra-utérine**

Cette phase est influencée par les facteurs environnementaux et utéro-placentaires. Elle est caractérisée par une croissance très rapide ; son évaluation se fait par la mesure du diamètre bipariétal entre la 15<sup>ème</sup> et 26<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée et par la longueur fémorale jusqu'à la 30<sup>ème</sup> semaine. Ces mensurations sont réalisées par les contrôles échographiques de la grossesse [[35](#)].

### **2.3.2 Petite enfance, de 0 à 4 ans**

Durant cette phase, la taille rejoint progressivement son couloir génétique sous l'influence des facteurs génétiques et nutritionnels. La vitesse très élevée à la naissance va décroître progressivement. Elle passe à 25 cm/an la première année, à 10 à 12 cm/an la deuxième année, à 8 à 9 cm/an la troisième année et à 7 cm entre 3 et 4 ans [[12](#), [35-37](#)].

### **2.3.3 Deuxième enfance, de 4 ans à la période pubertaire**

Durant cette phase, les facteurs hormonaux (T4, GH et IGF1) sont primordiaux et la vitesse se stabilise autour de 5 à 6 cm/an [[12](#), [35-37](#)].

### **2.3.4 Période pubertaire**

Elle est marquée par un pic de croissance parallèle au développement des caractères sexuels secondaires. Elle est à évaluer systématiquement après l'âge de 8 ans chez la fille et 10 ans chez le garçon.

Chez la fille, la vitesse de croissance s'accélère avec l'apparition des premiers signes pubertaires et peut même les précéder. Le gain pubertaire moyen de 20 à 25 cm et la taille adulte est atteinte 4 ans après le début de la puberté, ce qui correspond à 15 ans d'âge osseux.

Chez le garçon, la vitesse de croissance commence à s'accélérer souvent après le démarrage pubertaire. Le gain pubertaire moyen de 25 cm à 30 cm et la taille adulte est atteinte 5 ans après le début de la puberté ce qui correspond à 16 ans d'âge osseux [[12](#), [35-37](#)].

La fin de la croissance est marquée par une vitesse de croissance inférieure à 2 cm/an et un âge osseux supérieur à 15 ans chez la fille et 16 ans chez le garçon [12, 35-37].

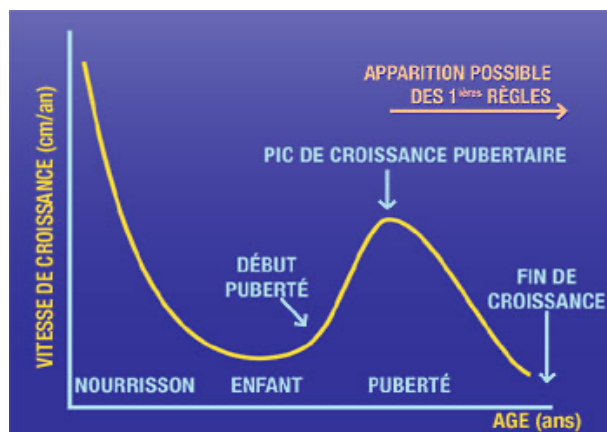


Figure 5: Représentation schématique de la vitesse de croissance de l'enfant en fonction des différentes périodes de son développement [38]

## 2.4 Évaluation de la croissance staturale

### 2.4.1 Technique d'évaluation de la croissance

- **La taille** : doit être mesurée par une personne entraînée. Chez le nourrisson, elle est souvent mesurée en position couchée, les genoux étendus et les pieds à angle droit sur les jambes. Au-delà de 2 ans, les enfants sont mesurés en position debout avec une toise murale, les pieds joints sans chaussures, les genoux étendus, les talons, les fesses et l'occiput contre la toise, relevant légèrement le menton pour avoir la mandibule ainsi que la ligne orbites/conduit auditif bien horizontale. La taille est exprimée en cm et souvent supérieure de 1 cm lorsqu'elle est prise en position couchée [12, 39]. (Annexe n°1).
- **La vitesse de croissance (VC)** : c'est le nombre de centimètres acquis en une année. Elle est exprimée en cm/an et appréciée selon l'âge [25]. (Annexe n°2)
- **La taille cible** : indique le potentiel génétique de croissance d'un individu et calculée selon la formule de Tanner [35].

### 2.4.2 Courbes utilisées

Pour évaluer la croissance staturale de l'enfant, il est indispensable de tracer sa courbe en se référant au carnet de santé, au bilan de santé scolaire et aux mensurations familiales. Elle permet de préciser, d'une part, le niveau statural actuel de l'enfant et d'autre part, d'estimer sa vitesse de croissance [12].

Les courbes les plus utilisées sont celle de Sempé et Pédrón (Annexe n°3), de l'OMS (Annexe n°4), et des CDC (*Centers for Disease Control*) (Annexe n°5). Selon des études récentes menées par l'OMS, les courbes de Sempé restent parfaitement représentatives malgré l'évolution des populations [25].

### 2.4.3 Analyse de la croissance staturale

La distribution de la taille pour une population donnée prend l'allure d'une courbe de Gauss. On peut schématiquement la diviser en DS ou en écart-type et une croissance située entre +2 et -2 DS ou entre le 3<sup>ème</sup> et le 97<sup>ème</sup> percentile est considérée normale pour l'âge et le sexe [25]. (Annexe n°6)

## 2.5 Étiologies des retards staturaux

- **Causes endocriniennes**
  - Hypothyroïdie
  - Déficit en hormone de croissance : congénital, acquis secondaire à une tumeur hypothalamo-hypophysaire ou à une irradiation cérébrale, ou idiopathique
  - Hypercortisolisme exogène ou endogène (iatrogène secondaire à une corticothérapie, maladie de Cushing)
- **Causes nutritionnelles et psychoaffectives**
  - Carence alimentaire profonde
  - Anorexie mentale
  - Nanisme psychosocial
  - Sport intensif associant restriction calorique et dépense énergétique élevée
  - Maladie cœliaque
- **Affections chroniques sévères et leurs traitements**
  - Maladies respiratoires : mucoviscidose, insuffisance respiratoire chronique
  - Hépatopathies sévères
  - Insuffisance rénale chronique, tubulopathies
  - Cardiopathies
  - Maladies inflammatoires du tube digestif (maladie de Crohn)
  - Corticothérapie prolongée, radiothérapie cérébrale
- **Causes chromosomiques ou syndromiques**
  - Syndrome de Turner
  - Autres anomalies chromosomiques (trisomie 21)



- Causes syndromiques diverses (syndromes CHARGE, de Di Georges, de Seckel, de Noonan, de Silver-Russell)
- **Causes squelettiques**
  - Dyschondrostéose
  - Hypochondroplasia
  - Pseudo-hypo-parathyroïdie
  - Dysplasie spondyloépiphyse
- **Retard de croissance intra-utérin**
  - Simple
  - Pathologique (hypogonadisme hypo gonadotrope ou hypergonadotrope)
- **Retard pubertaire**
- **Petite taille idiopathique ou constitutionnelle ou familiale**

## 3 ASTHME BRONCHIQUE DE L'ENFANT

### 3.1 Définition de l'asthme et son historique

L'asthme est un terme utilisé en médecine pour exprimer une maladie respiratoire.

L'appareil respiratoire est en relation directe avec l'environnement ; il est exposé aux différentes agressions physiques et chimiques et l'allergie est définie comme étant une réaction de protection de l'organisme contre certaines de ces agressions [40].

Une très longue histoire existe depuis le sanskrit "vayu" signifiant vent et son association à la maladie [41].

ἀάζειν (aazein), un terme qui vient du grec et signifie « respirer la bouche ouverte » [42], utilisé douze siècles avant notre ère, par Homère dans une Iliade en parlant du pantalon "asyma" pour décrire l'essoufflement des héros par la bataille [43]. Puis, le mot a été popularisé par le théâtre et dans la poésie [44].

Platon (Πλάτων/Plátôn - 424/423, -348/347), utilisa le mot asyma huit siècles plus tard dans son essai sur « La République » pour exprimer le manque de souffle.

Ce terme est utilisé en suite par Eschyle (Αἰσχύλοζ/Aiskhúlos -526 -456) dans ses écrits pour qualifier « la perte du souffle ».

En médecine, Hippocrate (460-370 avant notre ère) a utilisé le mot asthme (ἀσθμα) pour exprimer une situation de gêne respiratoire [40, 44, 45].

Depuis, la définition de l'asthme est symptomatique et descriptive et n'a cessé d'évoluer avec le progrès des connaissances [46] :

- En 1962, l'American Thoracic Society définit l'asthme comme un rétrécissement généralisé des voies respiratoires en rapport avec une sensibilité accrue à divers stimuli et qui change de gravité spontanément ou sous traitement [47, 48].
- Dans les années 1970, l'asthme se définissait comme une « bradypnée expiratoire à prédominance vespéro-nocturne » [40].
- En 1975, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) décrit l'asthme comme "une maladie chronique caractérisée par un bronchospasme récurrent résultant d'une tendance à développer un rétrécissement réversible de la lumière des voies respiratoires en réponse à des stimuli d'un niveau ou d'une intensité ne provoquant pas un tel rétrécissement chez la plupart des individus" [47].

- Le GINA (*Global Initiative for Asthma*) fondé en 1993, en collaboration avec d'autres sociétés savantes dont l'OMS, se réunit deux fois par an, avec l'American Thoracic Society (ATS) et l'European Respiratory Society (ERS) pour élaborer des conduites à tenir visant la diminution de la prévalence, de la morbidité et de la mortalité de l'asthme [3, 49].

Cet organisme a défini initialement l'asthme comme "une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires dans laquelle de nombreuses cellules jouent un rôle, en particulier les mastocytes, les éosinophiles et les lymphocytes T. Cette maladie s'exprime par des épisodes récurrents de respiration sifflante, d'essoufflement, d'oppression thoracique et de toux particulièrement la nuit et/ou tôt le matin, associés à une limitation généralisée mais variable du débit expiratoire réversible spontanément ou sous traitement avec une hyperréactivité bronchique à différents stimuli" [3].

Ce même organisme redéfinit l'asthme en le considérant comme "une maladie hétérogène", caractérisée par l'historique des symptômes respiratoires tels respiration sifflante, essoufflement, oppression thoracique et toux qui varient dans le temps et en intensité, ainsi que la limitation variable du débit d'air expiratoire secondaire à une inflammation chronique des voies respiratoires" [3].

On distingue deux types d'asthme chez l'enfant :

- L'asthme du grand enfant, d'âge scolaire, dont la définition tend à se confondre avec celui de l'adulte
- L'asthme du jeune enfant de moins de 6 ans chez qui, il est classique de les séparer en enfants d'âge préscolaire et enfants de moins de 36 mois. Ils partagent la même définition : c'est tout épisode dyspnéique avec sibilants qui se reproduit au moins 3 fois depuis la naissance et ceci quelque soient l'âge de début, l'existence ou non de stigmates d'atopie et la cause apparemment déclenchante. D'abord Tabachnik et Levison ont désigné par cette définition les nourrissons (< 2 ans) [50], puis la Haute Autorité de Santé en 2009 a adopté la même définition pour l'enfant de moins de 36 mois [51] et en 2018, le GINA l'a utilisé pour l'enfant de moins de 6 ans [52].

## 3.2 Épidémiologie

### 3.2.1 Généralités

L'épidémiologie est la pierre angulaire de la recherche scientifique et de l'action en santé publique. Il peut s'agir d'étude épidémiologique descriptive, analytique et/ou causale, évaluative de l'impact des résultats des programmes de santé, de prévention et des thérapeutiques mis en œuvre ou prédictive selon l'objectif voulu.

L'absence de définition universelle de la maladie asthmatique et la variété des moyens diagnostiques expliquent les difficultés auxquelles sont exposés les épidémiologistes pour interpréter des résultats et les généraliser à une population particulière [46, 47].

### 3.2.2 Études épidémiologiques dans l'asthme

L'OMS propose l'évaluation des besoins de la population en faisant des études épidémiologiques et particulièrement de prévalence [53-55]. Les principales études multinationales sur la prévalence de l'asthme sont *l'European Community Respiratory Health Survey*(ECRHS) chez l'adulte [53, 55, 56] et *l'International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) chez l'enfant et l'adolescent [53, 57].

### 3.2.3 Étude ISAAC

En 1989, l'étude ISAAC a développé un protocole pour connaître la prévalence mondiale et préciser les facteurs de risque [57]. Elle a été considérée comme étant la seule étude mondiale qui peut fournir des éléments objectifs sur les changements de la prévalence de l'asthme chez les enfants d'âge scolaire [58].

Elle a étudié 2 échantillons représentatifs recueillis entre 1992 et 1995 dans toutes les régions de l'OMS ; le premier obligatoire des enfants de 13 à 14 ans et le second facultatif des enfants de 6 à 7 ans. Elle s'est déroulée sur 3 phases :

- La phase 1 qui devait déterminer la prévalence des maladies allergiques respiratoires par un questionnaire simple avec vidéo questionnaire.
- La phase 2 qui devait déterminer les facteurs de risques et les modalités de leurs prises en charge.
- La phase 3 qui devait apprécier l'évolution de la prévalence de ces maladies dans les mêmes zones de la première phase [57].

Elle a comparé les prévalences internationales chez les enfants de 6 à 7 ans et de 13 à 14 ans dans 155 centres de 56 pays [57, 59].

### 3.2.4 Prévalence de l'asthme

Les enquêtes épidémiologiques menées avec une méthodologie identique ont noté une augmentation de la prévalence de l'asthme depuis les années 1960 dans tous les pays [57, 60, 61] et toutes les tranches d'âge parallèlement à une augmentation générale de la prévalence de la rhinite allergique, de l'eczéma et des allergies alimentaires [62, 63].

Ces maladies allergiques touchent 1 à 29% de la population dans différents pays [3, 58, 64, 65](Tableau1), soit environ 300 millions de personnes dans le monde avec des estimations suggérant que la prévalence de l'asthme augmente globalement de 50% chaque décennie [66] (Figure 6). L'OMS les classe au quatrième rang des maladies chroniques [56, 61, 67].

Cette augmentation s'est développée en association avec le mode de vie occidental. Elle peut être expliquée en partie par l'amélioration du repérage des signes cliniques et des moyens de diagnostic [55].

En revanche, Herten qui a recueilli des données en effectuant des recherches sur Medline pour la période comprise entre Janvier 2000 et juin 2004, conclue à une tendance à la baisse ou à une stabilité de l'asthme après une augmentation pendant des décennies. Il a expliqué cette modification par l'atteinte du maximum de symptômes induits par les influences environnementales et la vie moderne chez les individus génétiquement prédisposés dans certaines régions [68].

Tableau 1: Prévalence de l'asthme de l'enfant dans le monde

Pays	Période	Tranche d'âge	Prévalence	
Australie [69]	1992 - 1997	8 - 11 ans	Augmentation de 23,1%	
Japon et Chine [61, 70]	1973 - 1988	7 - 11 ans	7,4%	
Chili [61, 70]	1973 - 1988	7 - 11 ans	26,9%	
Etats-Unis [71-74] (Respectivement)	1985 - 1994	< 18 ans	Passage de 4,7% à 7%	
	2001 - 2003	< 18 ans	6,7%	
	2016	5 - 11 ans	9,6%	
	2020	5 - 11 ans	5,8%	
Pays de Galles [61, 70]	1973 - 1988	7 ans	Passage de 4,2% à 9,1%	
Angleterre [75]	1991- 1999	8 - 9 ans	Augmentation de 3%	
Allemagne [75]	1991- 1999	8 - 9 ans	Augmentation de 3%	
Suisse [61, 70]	1973 - 1988	7 - 11 ans	7,4%	
Italie (Rome) [76]	1992 - 1998	Écoliers	Stable	
France [77, 78] (Respectivement)	2007 - 2008	Écoliers	14%	
	2008 - 2009	Écoliers	16%	
Cameroun(Yaoundé) [71]		0 - 15 ans	5,7%	
Congo (Brazzaville) [72]		0 - 15 ans	19,9%	
Tunisie [79]	2009	< 16 ans	3,6%	
Maroc [79]	2009	< 16 ans	4,4%	
Algérie	Algérie [79]	2009	< 16 ans	4,1%
	Constantine [80]	2017 - 2018	13 - 14 ans	6,95%
	Sétif [81]	2015 - 2016	13 - 14 ans	6%
	Batna [82]	2015	13 - 14 ans	10,4%
	Alger [82]	2002	13 - 14 ans	7,1%

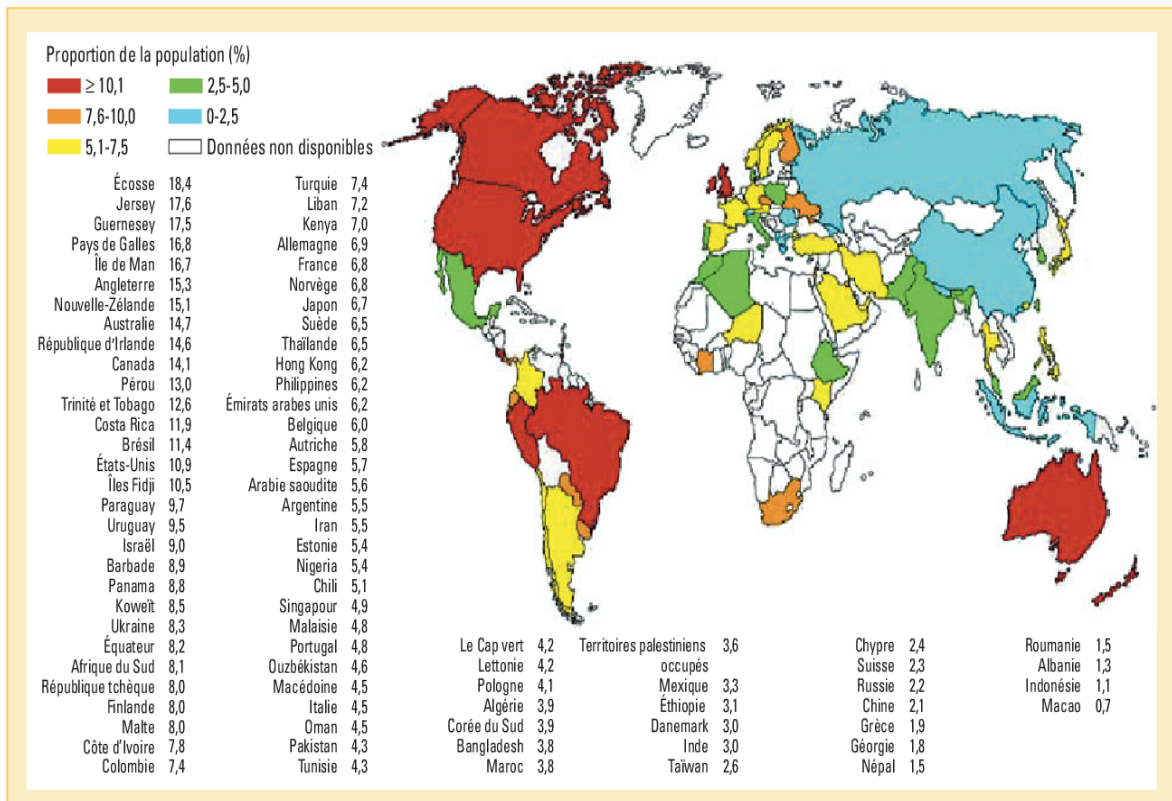


Figure 6: Prévalence de l'asthme dans le monde [83]

En Afrique sub-saharienne, la fréquence de l'asthme est élevée en zone urbaine mais rare en milieu rural à cause du manque de moyens diagnostiques et l'absence quasi totale d'un traitement de fond. Il a été noté une augmentation de 50% en 20 ans du nombre total d'enfants asthmatiques de 0 à 15 ans [84, 85].

En Algérie, plusieurs enquêtes ISAAC ont été menées dans différentes villes ayant objectivé une prévalence de 10,4% à Batna, 6,2% à Sidi Bel Abbés, 6,1% à Oran, 6,06% à Constantine, 5,9% à Alger, 3,7% à Sétif et 3,12% à Annaba [82].

### 3.2.5 Mortalité

La mortalité par asthme a augmenté dans plusieurs pays avec un risque plus élevé chez les adolescents à cause de la mauvaise observance du traitement [46, 86]. Aux États-Unis, malgré que le taux de mortalité soit l'un des plus faibles, il a augmenté de plus de 40% entre 1982 et 1993. La même évolution a été observée en Europe et en Angleterre (Tableau2). Des études épidémiologiques britanniques et françaises ont trouvé que 3 à 4 élèves sur 30 avaient un asthme avec un décès en France toutes les 3 à 4 semaines [87] (Figure 7). Au Royaume-Uni, l'augmentation du taux de mortalité[102]dans la tranche d'âge 5 - 34 ans, a été expliquée par l'importance des pneumallergènes et des agents infectieux en automne [46].

Tableau 2: Taux de mortalité par asthme

Pays	Période	Taux de mortalité
Etats-Unis [46]	1982 - 1993	0,3/100000 habitants - 0,47/100000 habitants
Royaume-Uni [88]	2013 - 2018	Augmentation de 17%
Pays de Galles [46]	1983 - 1995	Baisse de 6% /an
Allemagne [46]	1977 - 1985	7,7/100000 habitants - 9,4/100000 habitants
France [46]	Sur 20 ans	1800 à 2000 décès/an

D'autres études ont trouvé que le taux de mortalité chez la race des « non-Blancs » était 4 fois supérieur à celui de la race blanche alors que la prévalence n'était que 2 fois supérieure [46].

En 2019, 455000 décès furent notés avec plus de 1000 décès par jour [1].

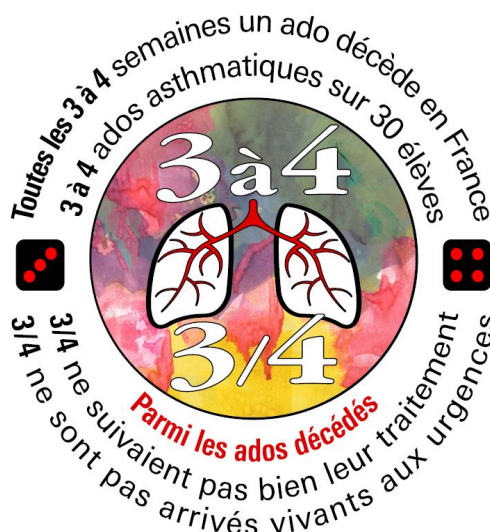


Figure 7: Épidémiologie de l'asthme en France [87]

### 3.2.6 Impact socio-économique

L'asthme est une maladie chronique et constitue un important problème de santé publique avec des charges individuelles et collectives. Ces charges retentissent sur la qualité de vie des enfants avec risque d'invalidité et de mort prématurée et constituent aussi un fardeau économique [89, 90].

Ces enfants trouvent des difficultés à s'adapter au milieu scolaire, à suivre l'enseignement et à communiquer à cause de l'altération de l'activité scolaire, la pratique du sport et des loisirs et les relations familiales [74, 82, 91-94]. L'absentéisme scolaire représente aux Etats-Unis 25% avec 10,1 millions de jours perdus [95].



Le coût financier peut être direct comprenant les hospitalisations, les traitements en salle d'urgence et de fond, les consultations médicales et les frais de laboratoires, il représente 35 à 60% des dépenses. Le coût indirect est relatif au patient (absentéisme scolaire, invalidité et décès) et à sa famille (absentéisme professionnel et perte de productivité au travail), il représente 40 à 65 % des dépenses [46] :

- Les médicaments représentent 58 à 75% du coût direct en France [90].
- Les hospitalisations sont plus élevées chez les nourrissons et les jeunes enfants avec une durée de séjour qui augmente avec l'âge [83, 95].
- Les visites aux services des urgences représentent 67% des consultations aux urgences avec une nette prédominance chez ceux âgés entre 1 et 4 ans particulièrement en hiver sur deux ans (2000 à 2001) aux Etats-Unis[95].
- Pour le coût indirect, l'absentéisme professionnel des parent est de 69% en Angleterre avec perte d'emploi chez 13% [66].
- L'augmentation des dépenses se fait parallèlement avec l'augmentation de la prévalence, le degré de sévérité, les morbidités et la mortalité qui sont majorés par le sous diagnostic et le sous traitement [66]. Dans les pays développés, seuls à avoir réaliser des études économiques, il est considéré comme l'une des maladies les plus coûteuses [82, 96] avec un taux de dépense de 1 à 2% du budget de santé [66]. Il est d'environ 21,65 milliards de dollars par an en Europe [66] et 1,2 milliard de dollars aux États - Unis [82, 97, 98].

Les personnes dont le revenu est insuffisant se trouvent dans un cercle vicieux ; l'accès aux soins peut être difficile et non satisfaisant et par conséquence, augmentation du recours aux urgences et aux hospitalisations avec détérioration de leur état de santé [74, 99].

### 3.3 Facteurs de risque

La compréhension des facteurs qui prédisposent les patients à développer de l'asthme permet d'identifier les facteurs de risque modifiables et de les ajuster afin de diminuer la prévalence, la morbidité et la mortalité [47, 100].

L'asthme survient dans 50 à 80% des cas avant l'âge de 5 ans [83]. Il peut survenir aussi à l'âge de la puberté ou plus tard à l'âge adulte.

Une méta-analyse faite en 2017 sur les dernières études épidémiologiques trouvait qu'un grand intérêt était porté sur les facteurs de risque dont la conjonction est à l'origine de l'asthme [101]. Ces facteurs peuvent être génétiques liés à l'hôte ou environnementaux. Ils sont complexes et souvent intriqués avec une interaction des gènes entre eux et avec l'environnement qui sous-

tend cette pathologie (Figure 8). Leurs poids respectifs expliquent la diversité des phénotypes et la différence de prévalence selon les origines ethniques et le statut socio-économique [46, 72, 96, 102, 103].

Bien que des études ont montré que la génétique jouait un rôle plus important que l'environnement et l'existence d'un antécédent familial d'asthme chez un parent au premier degré est le facteur de risque le mieux reconnu [47, 104].

L'atopie est une prédisposition héréditaire à la sensibilisation aux allergènes environnementaux avec production d'immunoglobulines de type E [105], et ces facteurs de risque interviennent dans son installation, dans le développement de l'inflammation chronique et dans le déclenchement des crises [55].

### 3.3.1 Facteurs génétiques

L'asthme a longtemps été considéré comme une maladie familiale héréditaire [106] et les marqueurs génétiques trouvent une place de plus en plus importante dans la compréhension de sa pathogénie et de la réponse aux traitements [72, 107-109]. De nombreux gènes semblent impliqués dans la pathogénie de l'asthme [72, 110-113] et le risque attribuable à l'atopie est de 50% [46, 114] principalement avant l'âge de trois ans [46, 115]. La diversité des associations des gènes et leurs effets expliquent l'hétérogénéité clinique, par exemple :

- Les personnes porteuses du variant E237G ont un risque plus important d'avoir une atopie, une rhinite, une hyperréactivité bronchique ou un asthme [46, 116].
- Le polymorphisme TLR2/-16934T peut protéger les enfants de fermiers de la survenue de manifestations allergiques [46, 117].
- Le variant IL4C-589T associe un taux d'IgE élevé, un asthme allergique, une légère détérioration de la fonction respiratoire et une faible réponse aux glucocorticoïdes [46, 118].

### 3.3.2 Facteurs environnementaux

La susceptibilité individuelle à l'asthme dépend aussi des facteurs environnementaux, tels que les allergènes, les infections et les polluants qui vont interagir avec une voie physiopathologique sous-jacente génétiquement déterminée pour s'exprimer cliniquement [119].

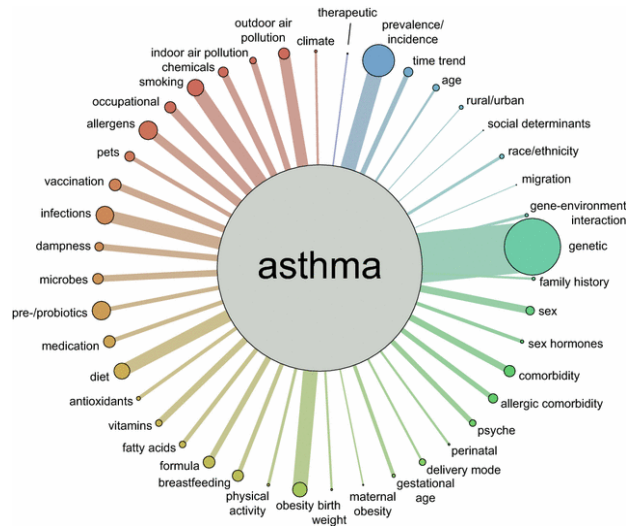


Figure 8: Facteurs de risque de l'asthme [101]

### 3.3.2.1 Allergènes

L'exposition allergénique constitue un facteur de risque de développement de la sensibilisation atopique chez l'enfant [120-123]. Elle dépend de l'intensité et de la durée de l'exposition, de l'âge et des facteurs génétiques [72, 124]. Cependant, l'exposition précoce conditionne le taux de sensibilisation, sans être responsable du développement de l'asthme [46, 125]. L'apparition des symptômes cliniques est secondaire aux réponses immunes IgE médiées déclenchées par le dépôt de grosses particules (de plus de 10 à 20  $\mu\text{m}$ ) au niveau des fosses nasales, ou des très petites particules de 1  $\mu\text{m}$  au niveau de l'arbre trachéo-bronchique ou des alvéoles. Il peut s'agir de pneumallergènes ou d'allergènes professionnels [46].

#### 3.3.2.1.1 Pneumallergènes

L'aérobiologie permet d'identifier les pneumallergènes et de déterminer le risque allergique en fonction de leur concentration [46, 126, 127]. Il peut s'agir d'allergènes per annuels (les acariens de la poussière de maison, les moisissures ou les phanères d'animaux) ou d'allergènes saisonniers (les pollens et les moisissures).

##### 3.3.2.1.1.1 Acariens

Les acariens, d'une taille d'environ 20  $\mu\text{m}$ , sont représentés surtout par les Dermatophagoïdes ptérynyssinus (Der p) et farinae (Der f), aussi les Dermatophagoïdes microceras (Der m), les Euroglyphusmayni (Eur m), les Lepidoglyphusdestructor (Lep d) et les Blomiatropicalis (Blo t). C'est le principal constituant de la poussière de maison. Ils se nourrissent de squames humaines, particulièrement abondantes dans les matelas, les oreillers et les moquettes [46, 128]. Ils se dessèchent et meurent lorsque l'humidité est inférieure à 50 % et croissent en milieu humide et

chaud, ce qui explique leur développement par l'amélioration des conditions de vie moderne (isolation des maisons, chauffage, ventilation moindre, présence de moquette au sol, de tapisseries) [46, 129].

Les acariens de stockage sont plus rares. Ils sont présents au sein des céréales et de leur farine et dans la poussière des maisons très humides.

Un nourrisson est sensibilisé lorsqu'il se retrouve dans un milieu avec 100 acariens par gramme de poussière de maison. Il peut développer un asthme avant l'âge de 11 ans à partir de 500 acariens par gramme de poussière de maison si les parents sont atopiques avec un risque relatif de 4,8 [46, 130, 131]. Cependant d'autres études ont remis en cause ce fait [72, 132, 133].

#### 3.3.2.1.1.2 Pollens

Les grains de pollen sont d'une taille de 5 à 100 µm. Leur nature et leur nombre varient avec la géographie, la température et les climats.

On distingue :

- Les pollens anémophiles émis en grande quantité et se déplacent sur de longues distances par le vent pour finir au contact des muqueuses respiratoires.
- Les pollens entomophiles, plus rares, sont gluants et adhèrent aux antennes des insectes qui les véhiculent de la fleur mâle à la fleur femelle. Ils requièrent un contact étroit comme chez les fleuristes et les agriculteurs pour être à l'origine de manifestations allergiques.

Les pollens les plus allergisants sont les pollens des graminées, la pariétaire et les arbres[46].

#### 3.3.2.1.1.3 Protéines animales

Les allergènes d'animaux sont des protéines issues de leur peau, des phanères, de la salive, de l'urines et des matières fécales [46]. L'exposition à ces allergènes peut être un facteur protecteur contre le risque de sensibilisation allergique et le développement d'un asthme [72, 134, 135], comme elle peut être un facteur favorisant le risque de sensibilisation allergique [136-139]. Ceci explique la faible prévalence de l'asthme chez les enfants habitant en zone rurale [72, 140-142]. Le chat est le principal animal domestique et le plus à craindre car ses protéines persistent de longs mois après son éviction et il est retrouvé dans les lieux publics [46, 143]. Cependant, l'allergénicité du chien est moindre et peut varier en fonction de la race [46, 134].

#### 3.3.2.1.1.4 *Spores fongiques*

Les champignons supérieurs, les moisissures et les levures sont fréquents dans la nature. Ils proviennent de matières organiques en cours de putréfaction ou de fermentation et libèrent dans l'atmosphère de grandes quantités de spores allergéniques qui sont de petite taille (3-10 µm) pouvant facilement coloniser les voies respiratoires [46, 144]. Ils peuvent croître dans les conduits d'aération et de climatisation et autour des conduites d'eau. Ils poussent aussi sur les plantes vertes fréquemment arrosées ou sur des déchets végétaux ou animaux, tapisseries, peintures et tentures murales, poussières de matelas et animaux en peluche. Les principales moisissures sont : *Alternaria*, *Cladosporium*, et *Stemphylium*, *Aspergillus* et *Penicillium* [46, 145].

#### 3.3.2.1.1.5 *Blattes*

Les blattes se reproduisent dans les appartements avec un milieu thermique adapté et une nourriture abondante (les cuisines, les gaines d'aération et les vide-ordures). L'infestation des maisons par des cafards est un facteur de sensibilisation allergique, particulièrement dans les foyers urbains [72, 146]. Cette sensibilisation est souvent associée à une sensibilisation aux acariens [46].

### 3.3.2.1.2 Allergènes professionnels

Les enfants peuvent être sensibilisés par des allergènes professionnels transportés sur les vêtements de leur entourage. Ces allergènes peuvent être :

- De haut poids moléculaire (poils, déjections, pollens, farines, fibres, certains médicaments, ...) et entraînent une réaction immunologique IgE médiée. L'asthme se développe après un intervalle libre, précédé d'une rhinite et l'atopie est un facteur de risque.
- De bas poids moléculaire (les poussières de bois, les produits chimiques, les métaux,...). La réaction allergique est généralement non IgE médiée. L'asthme peut se développer sans période de latence et l'atopie n'est pas un facteur de risque [46].

### 3.3.2.2 Infections

Les infections sont une arme à double tranchant, elles peuvent être un facteur déclencheur de l'asthme comme elles peuvent être un facteur protecteur.

#### 3.3.2.2.1 Infections responsables d'asthme

La survenue d'un asthme peut être favorisée par la rencontre précoce avec de nombreux virus comme le virus respiratoire syncytial (VRS) et les virus para-influenza [72, 147-149]. Cependant,

c'est plutôt la sévérité de l'infection sur un terrain prédisposé qui est incriminée [46]. L'excès d'utilisation des antibiotiques au début de la vie peut être aussi associé à l'asthme pédiatrique [106, 150, 151].

#### **3.3.2.2 Infections prévenant l'asthme et les allergies**

Selon la théorie hygiéniste, les infections respiratoires qu'elles soient virales ou bactériennes de la petite enfance détournent le système immunitaire vers une voie « non allergique », et préviennent le développement des maladies allergiques [46, 113, 152] pouvant être ainsi un facteur protecteur d'asthme [72, 153, 154].

#### **3.3.2.3 Pollution atmosphérique**

Les polluants extérieurs incriminés sont nombreux. Certains sont en diminution comme les polluants industriels (dioxyde de soufre, acide sulfurique) et d'autres en augmentation comme les polluants des automobiles (dioxyde d'azote, pollution particulaire, diesel) et l'ozone [46, 155] et leur rôle reste controversé [72, 156]. Ces polluants entraînent une inflammation des voies aériennes et une diminution de la fonction respiratoire [72, 157] avec asthme chez les personnes prédisposés génétiquement [158, 159]. L'augmentation générale du niveau de pollution coïncide souvent avec la recrudescence d'exacerbations d'asthme [72, 160-162].

#### **3.3.2.4 Pollution domestique**

Elle intéresse spécialement les enfants qui passent plus de 90% de leur temps à domicile. Ils sont exposés aux allergènes domestiques et aussi à d'autres polluants comme les produits de chauffage (émission de dioxyde d'azote dans les cuisinières à gaz, de particules dans les feux de bois,...) ou les produits impliqués dans les matériaux de construction des meubles et immeubles (formaldéhyde et iso cyanates des contreplaqués et colles notamment) sans oublier le principal polluant qui est le tabac [46, 143, 144].

#### **3.3.2.5 Tabagisme**

Les enfants exposés à la fumée de cigarette en pré ou postnatal, présentent un risque accru de développer des maladies allergiques respiratoires et de l'asthme dans la petite enfance [72, 163-165]. Selon l'Agence Américaine de protection de l'environnement, le tabagisme passif est considéré comme un facteur de risque des infections des voies aériennes inférieures particulièrement chez le nourrisson et le jeune enfant, avec réduction de la fonction respiratoire [123, 166-168]. La tabagisme maternel altère la croissance pulmonaire fœtale pendant la grossesse [72, 92, 169, 170] et expose ces enfants à un risque quatre fois plus important de

développer une dyspnée sifflante dans la petite enfance [72, 169] ou persistante [163, 171-173] comme en témoigne l'étude de Tucson aux Etats-Unis.

Le tabagisme actif est associé à une fréquence accrue d'asthme [46, 174-176].

### 3.3.3 Nutrition

Les enfants de plus de 4 ans souffrant d'une allergie alimentaire ont plus de risque de développer un asthme [177, 178] et le changement des habitudes alimentaires constaté ces 30 dernières années dans les pays industrialisés a coïncidé avec l'augmentation de la prévalence de l'asthme infantile [179]. L'étude ISAAC a étudié les possibles relations entre les régimes alimentaires des enfants et la prévalence des maladies allergiques et de l'asthme. Elle a conclu que les enfants grands consommateurs de fruits, de légumes et de poissons présentent un risque réduit d'asthme jusqu'à l'âge de 8 à 12 ans quel que soit le pays et la technique d'exploration (prick tests ou IgE spécifiques) [180]. De même, l'étude PIAMA (The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy), réalisée chez des enfants âgés de 8 ans, a trouvé une nette réduction des symptômes d'asthme en cas de consommation de fruits à un jeune âge ou à long terme [181]. D'autres études ont remarqué que l'allaitement maternel peut aussi avoir un rôle protecteur par rapport aux enfants alimentés par des protéines de lait de vache ou de soja [72, 182], mais reste un effet discuté [72, 183]. Cependant, une méta-analyse faite en 2015 a objectivé un effet protecteur de l'apport maternel en vitamine D, vitamine E et zinc contre la respiration sifflante de l'enfant, mais pas contre d'autres pathologies atopiques [72, 184, 185].

### 3.3.4 Obésité

Depuis quelques années, on ne cesse de parler de l'association asthme et obésité qui sont reliées par plusieurs mécanismes :

- Les deux sont des affections inflammatoires chroniques qui s'entretiennent mutuellement. D'une part, l'enfant asthmatique réduit son activité physique, il en résulte un surpoids voire une obésité qui va être à l'origine d'une diminution de l'endurance et le traitement corticoïde majore le surpoids. D'autre part, l'enfant obèse présente une diminution du calibre des bronches périphériques, une infiltration graisseuse de la cage thoracique et une distension abdominale provoquant une réduction des volumes respiratoires.
- Sur le plan physiopathologique, la leptine est responsable de la différenciation des fibroblastes et de la synthèse du surfactant. Elle peut entraîner une hyperactivité bronchique et une augmentation du taux sérique d'IgE après une exposition antigénique avec régulation de la prolifération et de l'activation des lymphocytes T, le recrutement

et l'activation des monocytes et des macrophages. L'adiponectine assure une fonction protectrice et anti inflammatoire par la stimulation du TNF $\alpha$  responsable des lésions de l'épithélium bronchique, de l'hyperplasie et de la vasoconstriction des cellules musculaires lisses et de l'IL6 qui augmente la production des prostaglandines, des lymphocytes Th2 et des cytokines Th2 [72, 186-188].

- Sur le plan génétique, quelques gènes sont communs entre les deux pathologies, d'autres se situent à proximité dans les régions chromosomiques et certains gènes de l'obésité codent pour la production de protéines qui agissent directement sur l'asthme tel que les gènes codant pour le récepteur  $\beta$ 2 adrénergique et pour le récepteur des glucocorticoïdes NR3C1 [188].
- L'implication des changements récents dans le mode de vie et l'alimentation [189].
- Le même mécanisme physiopathologique inflammatoire en commun entre eux [190] et le rôle de la leptine dans la fonction respiratoire [72, 186, 187] permettant de considérer l'obésité comme un facteur causal potentiel de l'asthme [190].

### **3.4 Particularités physiologiques de l'appareil respiratoire chez l'enfant**

#### **3.4.1 Rappel anatomique**

Le développement et les modifications de l'appareil respiratoire se poursuivent jusqu'à l'âge de douze ans environ [191, 192]. L'enfant présente ainsi quelques particularités anatomiques pouvant expliquer la gravité des symptômes respiratoires.

La tête de l'enfant est proportionnellement plus grande avec un occiput proéminent et le cou est plus court et ses structures respiratoires sont plus rapprochées les unes des autres. En grandissant, la tête devient plus petite par rapport au thorax et le cou s'allonge.

La bouche est petite avec une langue relativement grosse et le plancher buccal est facilement compressible. Les voies aériennes supérieures (VAS) peuvent être obstruées par compression des tissus mous du menton. L'épiglotte incurvée en U fait protrusion dans le pharynx avec un angle de 45° et les cordes vocales sont courtes.

Le larynx est situé plus haut que celui de l'adulte. En dessous de huit ans, il est en forme de sablier avec la partie la plus étroite au niveau du cartilage cricoïde et chez l'enfant plus âgé, il devient cylindrique en continuité avec les VAI.

Les poumons sont immatures à la naissance avec une interface air-alvéoles de 3 m<sup>2</sup> comparée aux 70 m<sup>2</sup> d'interface chez l'adulte avec un diamètre des voies respiratoires plus petit.



L'alvéolarisation se poursuit jusqu'à 5 à 8 ans et le volume pulmonaire augmente parallèlement à la croissance somatique [95]. (Figure 9).

Jusqu'à l'âge d'environ trois mois, la respiration du nourrisson est principalement nasale. Elle devient abdominale chez le nourrisson plus grand où le diaphragme est le principal muscle respiratoire et les muscles intercostaux sont encore trop faibles et inefficaces. Ces muscles sont plus développés chez l'enfant plus âgé et participent de manière significative à la mécanique ventilatoire [191, 193].

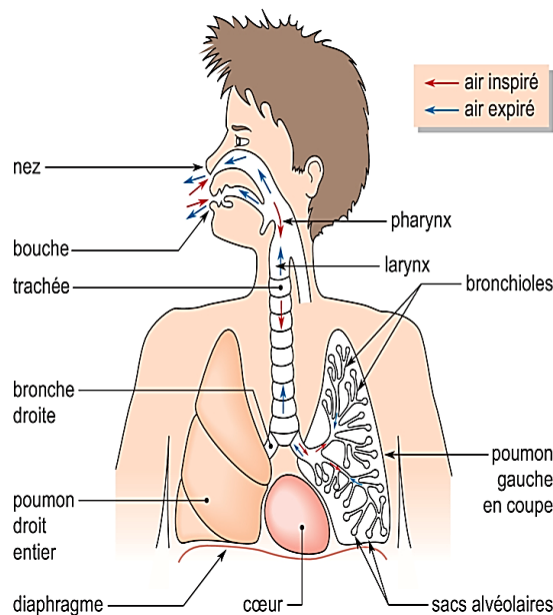


Figure 9: Appareil respiratoire [194]

### 3.4.2 Rappel physiologique

L'organisme humain doit assurer l'absorption d'oxygène de l'air ambiant à une vitesse suffisamment rapide pour l'oxydation des molécules apportées par l'alimentation, afin d'assurer l'énergie suffisante pour le maintien de l'organisme en vie, et l'élimination du dioxyde de carbone qui en résulte par le système respiratoire [195].

La respiration associe d'une part la mécanique ventilatoire (inspiration et expiration) et d'autre part les échanges gazeux ( $O_2$ - $CO_2$ ) au niveau des alvéoles pulmonaires, via la membrane alvéolo-capillaire. Son activité rythmée et périodique mobilise un volume courant (VC) pour assurer le débit minimal au maintien des fonctions vitales au repos [191, 196].

L'inspiration est un mouvement actif, assuré par la contraction des muscles inspiratoires particulièrement le diaphragme. Il en résulte une augmentation du volume de la cage thoracique

avec distension pulmonaire et gonflement du ventre. L'expiration est passive par le relâchement des muscles qui entraîne une rétractation du poumon [197].

La fréquence respiratoire (FR) physiologique est plus rapide chez le nourrisson (Tableau 3).

L'approvisionnement en oxygène et le rejet du CO<sub>2</sub> est entraînée par des capteurs principalement bulbaires stimulés par la température, l'hypoxémie, l'hypercapnie.... L'organisme va agir d'abord sur le rythme respiratoire, puis dans un second temps sur l'amplitude des mouvements respiratoires [191, 196].

Tableau 3: Fréquence respiratoire de l'enfant en fonction de son âge [191]

Âge (années)	Fréquence respiratoire (par minute)
<1	30 - 40
2 - 5	24 - 30
5 - 12	20 - 24
>12	12 - 20

En l'absence de problème respiratoire, lorsqu'un individu subit une agression, des mécanismes de l'inflammation et de l'immunité se mettent en place. Il en résulte une vasodilatation, une infiltration des cellules inflammatoires, un œdème de la paroi bronchique, un épaissement de la membrane basale et une sécrétion excessive de mucus. Ces sécrétions sont évacuées par la toux grâce aux cils présents sur la muqueuse bronchique. Cette réaction se fait avec un tel équilibre qu'après l'éviction de l'allergène, les bronches retrouvent leur état normal sans séquelles [197, 198].

### 3.4.3 Propriétés statiques du poumon

L'appareil respiratoire est caractérisé par ses dimensions en volume et l'élasticité de son parenchyme (compliance). (Figure 10).

#### 3.4.3.1 Volumes mobilisables

Le volume courant (tidal volume, VT) est le volume mobilisable lors d'un cycle respiratoire normal. Le volume de réserve inspiratoire (VRI) est le volume déplacé à côté du volume courant inspiratoire lors d'une inspiration forcée. Le volume de réserve expiratoire (VRE) est le volume déplacé à la fin d'un VT expiratoire en soufflant au maximum. La capacité vitale (CV) est le total des VRI + VT + VRE. Durant l'hyperventilation spontanée liée à une activité physique, seule la moitié de la CV est utilisable comme volume courant. Le couple VT-FR (fréquence respiratoire) permet de qualifier la respiration. Elle est efficace, ample et lente lorsqu'on mobilise un grand

VT avec une petite fréquence respiratoire. Elle devient inefficace, superficielle et rapide si le VT est petit avec une grande fréquence respiratoire [199].

### 3.4.3.2 Volumes non mobilisables

Le volume restant dans les poumons à la fin d'une expiration forcée est le volume résiduel (VR). La somme des volumes résiduels (VRE + VR) définit la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) qui représente le volume de gaz qui reste dans les poumons à la fin d'un VT expiratoire normal [199].

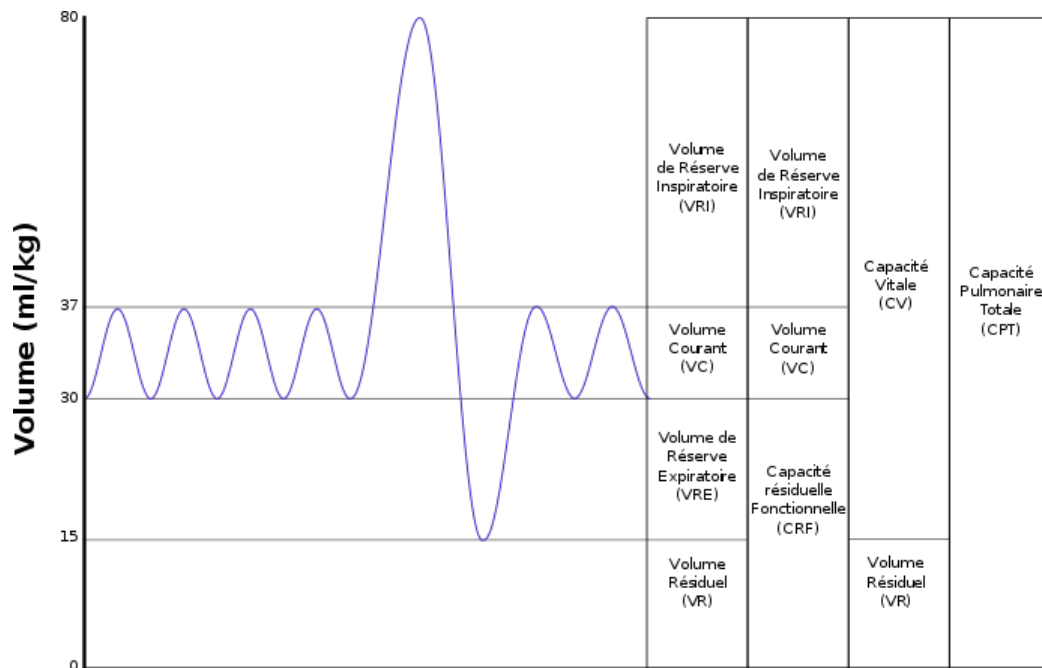


Figure 10: Capacités respiratoires [199]

### 3.4.3.3 Élasticité pulmonaire ou compliance

Elle représente la capacité du poumon d'accepter un grand volume de gaz (V) pour une faible variation de pression d'insufflation (P). Elle est calculée par la mesure des variations simultanées du volume du poumon (V) et de la pression péri pulmonaire (pleurale) (P), qui peut être estimée par la mesure de la pression œsophagienne chez l'homme [199].

### 3.4.4 Rappel histologique

Les structures histologiques de la trachée et des bronches sont très proches. Elles sont caractérisées par leur faible résistance au passage de l'air [195, 200]. Elles épurent l'air inspiré des particules en suspension et empêchent leur accumulation au niveau du parenchyme pulmonaire [200]. (Figure 11). Elles sont composées de :

Une muqueuse faite d'un épithélium cilié et de cellules caliciformes productrices de mucus dont le rôle est de retenir les diverses particules inhalées pendant l'inspiration [194]. Le mouvement

coordonné des cils crée un courant de mucus qui les évacue vers le pharynx où ils sont dégluties [200].

Une sous-muqueuse, faite de tissu conjonctif fibreux sécrétant aussi du mucus et de muscles lisses vascularisés permettant le contrôle du diamètre.

Des anneaux semi-cartilagineux qui assurent la rigidité de la trachée et des bronches et permettent à l'œsophage, juste derrière, de se dilater au passage du bol alimentaire.

Une adventice, composée de tissu conjonctif.

Au niveau des bronchioles, le diamètre, le cartilage, les cils et les cellules à mucus diminuent progressivement qu'on va en périphérie et leurs parois deviennent plus fines [194, 200].

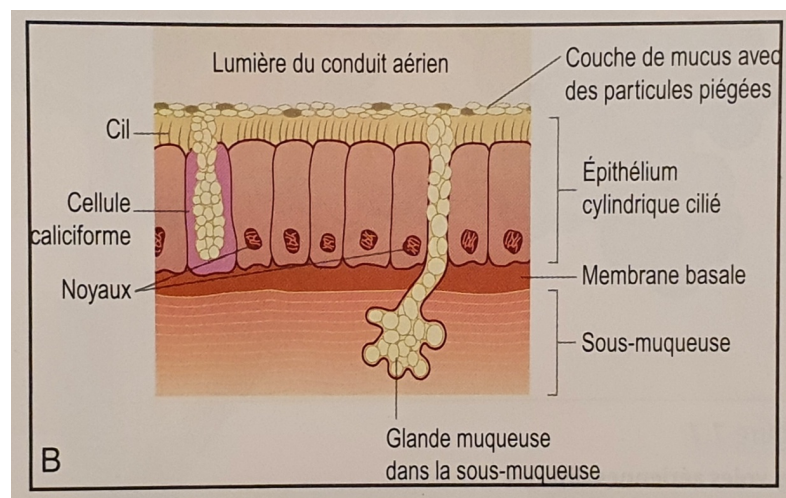


Figure 11: Muqueuse bronchique [201]

Les cellules caliciformes sont des cellules glandulaires qui, gonflées pendant l'acte sécrétoire, se rompent quand elles ont atteint un certain volume.

### 3.5 Physiopathologie

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des VAI avec hyperréactivité, à l'origine d'une obstruction bronchique réversible [202].

#### 3.5.1 Inflammation bronchique

Chez 95% des enfants asthmatiques, l'inflammation est permanente [203]. Elle est, au moins en partie, la conséquence des réponses dépendantes des IgE [204, 205].

L'inflammation retrouvée peut-être éosinophilique (allergique et non allergique) ou non éosinophilique (Figure 12).

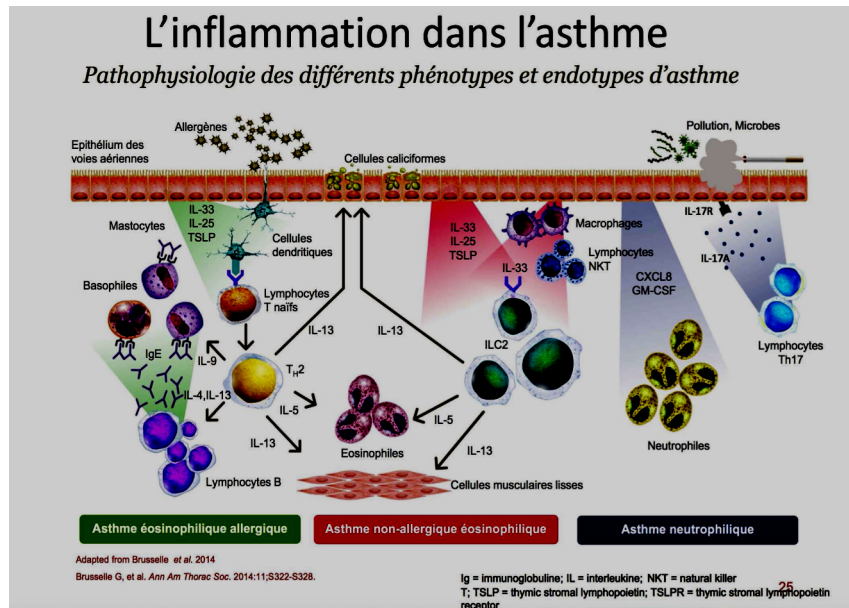


Figure 12: Phénotypes de l'asthme [206]

### 3.5.1.1 Inflammation éosinophilique allergique

L'asthme allergique est l'apanage de l'enfant et l'adolescent. Il est caractérisé par le développement d'une réponse adaptative lymphocytaire Th2 à l'encontre d'antigènes aériens [207]. Cependant, la sensibilisation aux pneumallergènes est rare avant l'âge de 2 ans et elle est fortement corrélée au degré d'exposition aux allergènes [61, 208].

L'asthme est l'expression clinique de la sensibilisation lors d'un deuxième contact de la muqueuse avec l'allergène [61, 209, 210]. Mais il peut arriver que la sensibilisation et la maladie allergique s'installent parallèlement plutôt que successivement, lorsque le terrain génétique est important [61, 211-213].

La phase de sensibilisation est cliniquement silencieuse et d'installation progressive. Elle est déclenchée par un premier contact avec un allergène. Ce dernier est présenté par les cellules dendritiques de la muqueuse aux lymphocytes T CD4+. Les cellules présentatrices d'antigènes vont produire des interleukines qui permettent la différenciation en lymphocytes Th1 (IL-12) ou Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) :

- Les IL-4 et l'IL-13 stimulent la synthèse d'IgE spécifiques de l'allergène par les lymphocytes B
- Les IL-5 activent et attirent les polynucléaires éosinophiles qui vont se fixer ensuite sur leurs récepteurs portés au niveau de certaines cellules notamment les mastocytes et les polynucléaires basophiles [214, 215](Figure 13).

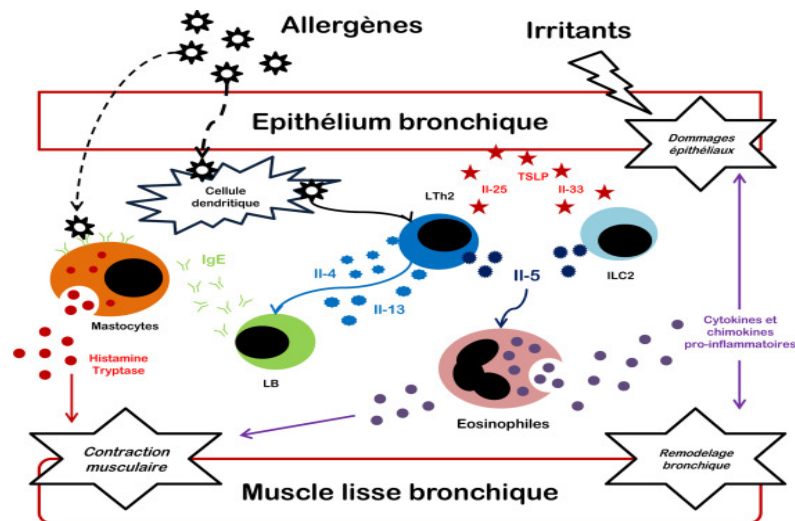


Figure 13: Physiopathologie de l'asthme [216]

Les cellules présentatrices dont les cellules dendritiques présentent l'allergène aux lymphocytes Th2 qui vont sécréter des cytokines (IL4, IL3, IL5 et GM-CSF).

Les IL4 vont activer les lymphocytes B qui vont sécréter des IgE. Les complexes Ag- IgE formés se fixent sur les mastocytes qui vont libérer des cytokines pro-inflammatoires.

Les IL5, GM-CSF et IL3 activent les PNE, aussi activés par les IL5 sécrétées par les mastocytes, d'où la boucle de prolifération des éosinophiles.

Pendant l'enfance, l'exposition répétée aux infections active le système immunitaire Th1 assurant ainsi une protection contre le développement des maladies allergiques entre autres l'asthme. L'amélioration de l'hygiène de vie favorise le développement du système immunitaire Th2 expliquant l'augmentation de la prévalence des maladies allergiques dans les pays développés : c'est l'hypothèse hygiéniste [215].

### 3.5.1.2 Inflammation éosinophilique non allergique

C'est une entité assez rare chez l'enfant, caractérisée par l'association à une polyposse nasosinusienne et l'aggravation par les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Elle implique des cellules de l'immunité adaptative, mais aussi certaines cellules de l'immunité innée telles que les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC-2) [207] (Figure 12).

### 3.5.1.3 Inflammation non éosinophilique

L'asthme non éosinophilique correspond à l'asthme non atopique. Il fait intervenir les cellules neutrophiles, les cellules pro inflammatoire Th17 et les cellules NKT [217] (Figure 12).

### 3.5.2 Hyperréactivité bronchique

L'agression de la muqueuse bronchique par les différents stimuli, histamine, métacholine, air froid et sec...entraîne une altération de l'épithélium avec perte de ses fonctions protectrices et une contraction excessive des muscles lisses bronchiques (broncho constriction) :c'est l'hyperréactivité bronchique (HRB). Elle est stimulée par le système nerveux autonome parasympathique et les médiateurs broncho-constricteurs des cellules inflammatoires (l'acétylcholine et l'adénosine) provoquant une obstruction réversible des voies aériennes [104]. Elle est souvent associée à l'inflammation et au remodelage des voies aériennes [167].

### 3.5.3 Obstruction bronchique

Elle est expliquée par :

- Une obstruction pariétale secondaire à la contraction des muscles lisses bronchiques et l'œdème inflammatoire du chorion dû à l'augmentation de la perméabilité capillaire et la vasodilatation favorisées par les médiateurs (histamine, leucotriènes).
- Une obstruction endoluminale par de véritables bouchons de mucus épais et visqueux et de cellules épithéliales mortes détachées de la paroi bronchique [197] (Figure 14).

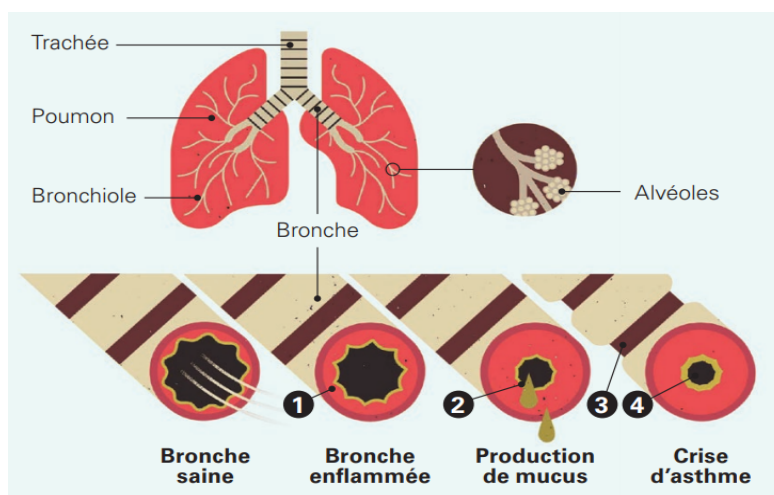


Figure 14: Obstruction bronchique dans l'asthme [218]

### 3.5.4 Remodelage

Le remodelage décrit les modifications chroniques irréversibles. Ils ne commencent souvent qu'après la fin de l'enfance [219]. Il est la résultante de plusieurs mécanismes qui s'intriquent, à savoir (Figure 15) :

- L'hypertrophie des muscles lisses,
- L'angiogenèse avec augmentation de la vascularisation,



- L'infiltration inflammatoire chronique,
- L'hyperplasie des cellules caliciformes,
- Le dépôt de collagène,
- L'épaississement de la membrane basale,
- La réduction de l'élasticité de la paroi des voies respiratoires [220].

Ces modifications sont renforcées par le système immunitaire Th2 et le système non adrénergique non cholinergique [221, 222].

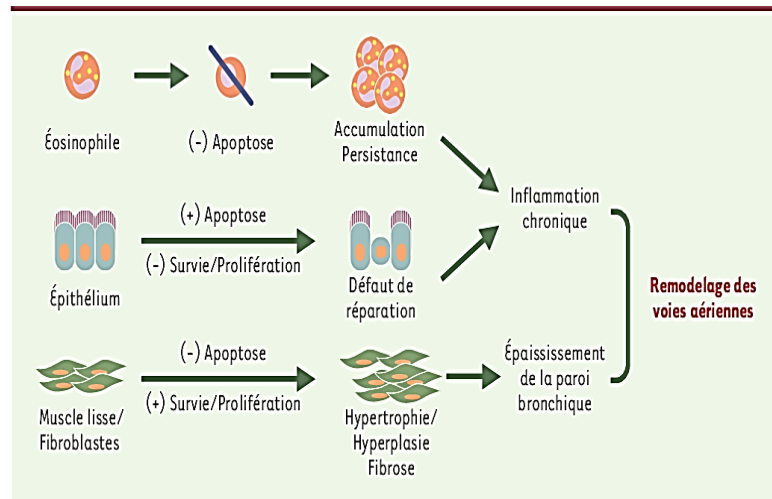


Figure 15: Remodelage bronchique [223]

### 3.5.5 Rôle du système nerveux

#### 3.5.5.1 Système parasympathique cholinergique

Il est médié par le nerf vague au relais ganglionnaire bronchique. L'effet broncho constricteur est le résultat de la fixation du neurotransmetteur sur les récepteurs muscariniques, la stimulation de la sécrétion du mucus et la majoration de la desquamation épithéliale [224].

#### 3.5.5.2 Système sympathique adrénergique

Il est médié par l'adrénaline et la noradrénaline au niveau des glandes sous muqueuses et des artères :

- La stimulation des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques entraîne une broncho constriction,
- La stimulation des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques est prédominante au niveau du muscle lisse bronchique, elle entraîne une broncho dilatation [224].

#### 3.5.5.3 Système non adrénergique, non cholinergique

Il possède une double composante, bronchodilatatrice et broncho constrictrice. Il est responsable de la libération de peptides tels que :



- La substance P qui entraîne l'augmentation de la perméabilité vasculaire et la sécrétion muqueuse)
- La neurokinine A à l'origine d'une broncho constriction
- La calcitonine GRP " calcitonin Gene Related Peptide " qui est un vasodilatateur artériel et bronchique
- Le VIP " Vasoactive Intestinal Peptide " qui est un broncho-dilatateur puissant. (Figure 16)

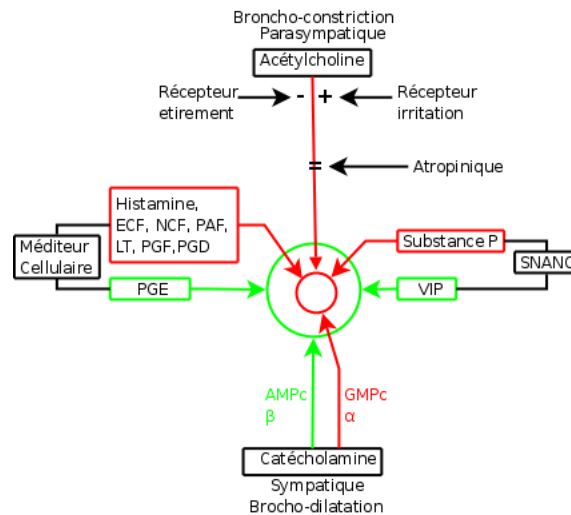


Figure 16: Régulation de la broncho motricité [225]

Les fibres cholinergiques proviennent du système parasympathique. Elles ont des récepteurs d'étirement et d'irritation, inhibés par l'atropine. Elles sont responsables de la broncho constriction par l'intermédiaire de l'acétylcholine.

Les fibres adrénérgiques proviennent du système sympathique. Elles sont responsables de la broncho dilatation par l'intermédiaire des catécholamines avec prédominance des récepteurs  $\beta$  au niveau de la paroi bronchique.

Le système non adrénérgique non cholinergique est caractérisé par la sécrétion de neuropeptides en réponse à l'agression antigénique.

### 3.6 Aspects cliniques

L'asthme est une maladie hétérogène dont les différentes manifestations cliniques sont en rapport avec l'obstruction bronchique variable et réversible et l'hyperréactivité bronchique secondaire à l'inflammation chronique qui le définit [226].

Ces manifestations sont peu spécifiques, marquées par la survenue paroxystique d'accès aigus d'obstruction bronchique que l'on nomme crise d'asthme ou exacerbation et des symptômes de brève durée en inter crise, résolutifs spontanément ou sous traitement que l'on recherche habituellement pour l'évaluation du niveau de contrôle de la maladie [202].

Du point de vue pratique, on distingue l'asthme du grand enfant dont la définition tend à se confondre avec celle de l'adulte et l'asthme de l'enfant plus jeune et du nourrisson dont le diagnostic est purement clinique.

### **3.6.1 Asthme de l'enfant de 6 ans et plus**

Le tableau clinique habituel est la crise d'asthme avec perception de sifflements thoraciques surtout en expiration forcée [3, 227] pouvant être absents lors des exacerbations sévères en raison d'un flux d'air fortement réduit. En dehors de la crise, l'examen clinique est souvent normal [3].

#### **3.6.1.1 Anamnèse**

L'anamnèse doit rechercher des épisodes de sifflement, de toux et de dyspnée s'aggravant essentiellement la nuit, réveillant le patient, occasionnant des troubles du sommeil et parfois oppression thoracique non douloureuse.

Il importe de préciser les antécédents atopiques de l'enfant, les consultations en urgence pour problèmes respiratoires, le recours aux bronchodilatateurs ou aux corticoïdes, un éventuel défaut d'observance, ainsi que les facteurs déclenchants tel que l'exercice, le froid, l'exposition à des allergènes ou une infection virale et éventuellement les rattacher à un contexte saisonnier ou émotionnel. L'anamnèse doit se terminer par l'identification des comorbidités de l'enfant [226, 227].

#### **3.6.1.2 Symptômes inter critiques**

Ils doivent être recherchés et évalués à chaque contrôle. Il peut s'agir d'une toux, d'une dyspnée ou de sibilants, survenant le jour ou la nuit et nécessitant le recours aux BDCA [202].

#### **3.6.1.3 Exacerbation**

L'exacerbation est définie par l'installation aiguë de symptômes qui durent plus de 24 heures. Elle est souvent précédée par des prodromes qui varient d'un enfant à l'autre mais sont pratiquement toujours les mêmes pour un même enfant à type de rhinorrhée claire aqueuse, toux sèche et quinteuse. Elle débute habituellement le soir ou en fin d'après-midi par une toux sèche, des sibilants qui peuvent être perçus à distance (wheezing) voire une détresse respiratoire expiratoire [226, 228-230].

L'évaluation de la crise d'asthme est indispensable pour le traitement et le suivi de l'enfant. Elle est basée sur l'utilisation de scores. Il existent plusieurs algorithmes comme celui du GINA, le PRAM (*Paediatric Respiratory Assessment Measure*) et autres (Tableau 4,5) [226, 229, 231].

Tableau 4: Critères de sévérité d'une exacerbation d'après GINA chez l'enfant de 6 ans et plus [230]

	Légère	Modérée	Sévère	Arrêt respiratoire imminent
Dyspnée	En marchant  Peut s'allonger	En parlant (Nourrisson : pleurs + brefs, difficultés d'alimentation) Préfère la position assise	Au repos (Nourrisson : refus alimentation) Assis	
Elocution	Tient une conversation	Phrases	Quelques mots	
Fréquence respiratoire	Augmentée	Augmentée	Augmentée	
FR normale chez l'enfant éveillé : < 2 mois < 60/min ; 2 à 12 mois < 50/min ; 1 à 5 ans < 40/min ; 6 à 8 ans < 30/min				
Tirage	Non	Oui	Intense	Balancement thoraco-abdominal
Sibilants	Modérés, en fin d'expiration	Importants	Aux 2 temps	Abolis
Conscience	Agitation possible	Agitation fréquente	Agitation fréquente	Somnolent ou confus
Fréquence cardiaque	Normale	100-120/min	120/min	Bradycardie
FC normale chez l'enfant : 2 à 12 mois < 160/min ; 1 à 2 ans < 120/min ; 2 à 8 ans < 110/min				
Tension artérielle	Normale	Normale	Abaissée	Abaissée
Normes TA systolique-diastolique en mm Hg : 3-5 ans : 68-36 ; 6-8 ans : 78-41 ; 10-11 ans : 82-44				
Pouls paradoxal	Absent <10mmHg	Parfois présent : 10-15mmHg	Souvent présent : 20-40mmHg	Absent, traduit un épuisement
SpO <sub>2</sub>	≥ 95%	91 - 94%	< 91%	
DEP post β <sub>2</sub> (en % de la théorique ou de la meilleure valeur personnelle)	≥ 80%	50 - 80%	< 50% ou réponse aux bronchodilatateurs se maintient < 2 h	
Gazométrie	Inutile	Généralement inutile		
PaO <sub>2</sub>	Normale	> 60mmHg	< 60mmHg	
PaCO <sub>2</sub>	< 42mmHg	< 42mmHg	> 42mmHg	

Tableau 5: Score PRAM [231, 232]

	0	1	2	3
Tirage sus-sternal	Absent	-	Présent	-
Contraction muscles scalènes	Absent	-	Présent	-
Murmure vésiculaire	Normal	Diminué base	Diminué apex et base	Absent/ très réduit
Sibilances	Absentes	Expiratoires	Inspiratoire et expiratoire	Audibles à l'oreille ou thorax silencieux
Saturation O <sub>2</sub>	≥ 95%	92 - 94%	< 92%	-
PRAM-score composé	0 - 3		4 – 7	8 - 12
Sévérité de la crise	Légère		Modérée	Sévère
Risque d'hospitalisation	Faible (< 10%)		Modéré (10 - 50%)	Elevé (> 50%)
Une fois le traitement commencé, utiliser le PRAM sans SpO <sub>2</sub> (dépend de la broncho dilatation, du débit d'O <sub>2</sub> et de l'effet paradoxal des β <sub>2</sub> )				

Des facteurs de risque d'une évolution défavorable ont été identifiés et classés selon leur appartenance. Ils doivent être recherchés pour chaque patient [233](Tableau6).

Tableau 6: Facteurs de risque d'exacerbation sévère [230]

Signes cliniques de gravité extrême	Troubles de conscience, pauses respiratoires, collapsus, silence auscultatoire
Facteurs liés au caractère de la crise	Crises déclenchées par des aliments, un médicament (aspirine), une anesthésie, un stress psychologique, etc. Crise ressentie comme inhabituelle (évolution rapide ou signes de gravité). Difficulté d'élocution, orthopnée, agitation, sueurs, cyanose. Contraction permanente des sterno-cléido-mastoïdiens. FR > 30/min chez les plus de 5 ans, > 40/min chez les 2 à 5 ans DEP < 50 % : crise sévère ; DEP < 33 % : crise d'AAG Normo capnie ou hypercapnie Hypotension artérielle : TA systolique - TA diastolique inférieures à : 68–36 mm Hg à 3–5 ans, 78–41 mm Hg à 7–8 ans et 82–44 mm Hg à 8–11 ans
Facteurs liés aux faits récents	Syndrome de menace (reconnu et traité à temps, il permettrait d'éviter d'arriver au stade d'AAG) : – Augmentation de la fréquence et de la sévérité des crises – Moindre réponse aux traitements habituels, périodes inter critiques de moins en moins asymptomatiques
Facteurs liés au terrain	Asthme instable, Asthme sous-traité, Mauvaise perception de l'obstruction, Antécédent d'hospitalisation pour crise grave, a fortiori en réanimation, Âge < 4 ans et adolescents, Déni de la maladie, non-observance, Troubles socio-psychologiques de l'enfant ou de la cellule familiale
FR : fréquence respiratoire ; DEP : débit expiratoire de pointe ; AAG : asthme aigu grave ; TA : tension artérielle.	

Bien qu'en pratique, on distingue les exacerbations légères à modérées et les exacerbations sévères selon le recours aux corticoïdes oraux et aux soins d'urgence [230].

### 3.6.1.4 Complications de l'exacerbation

#### 3.6.1.4.1 Asthme aigu grave

Il s'agit d'une crise ou d'une exacerbation dont les symptômes sont d'emblée très sévères, notion subjective de crise inhabituelle ou qui ne répondent pas au traitement bien conduit pouvant mettre en jeu le pronostic vital [230, 234].

Ainsi, devant toute exacerbation, il importe de chercher les facteurs de risque de survenue d'AAG. Ces facteurs sont identifiés et classés selon leur appartenance. (Tableau 7)

Tableau 7: Facteurs d'Asthme Aigu Grave (AAG) [233]

Facteurs liés à l'asthme
Asthme instable, consommation anormalement élevée de BDCA (> 1 AD/mois), antécédent d'hospitalisation en réanimation ou unité de soins intensifs, sevrage récent en corticoïdes par voie générale, augmentation de la fréquence et de la gravité des crises, moindre sensibilité aux thérapeutiques usuelles
Facteurs liés au terrain
Jeune enfant (< 4 ans) et adolescent, syndrome d'allergie multiple, allergie alimentaire ou médicamenteuse (aspirine), mauvaise perception de l'obstruction, troubles socio-psychologiques, déni de l'asthme ou non-observance.
Facteurs déclenchant particuliers
Aliment, anesthésie, stress psychologique, Alternaria, trophallergènes, virus chez atopique

#### 3.6.1.4.2 Autres complications

- **Un trouble de la ventilation** par obstruction d'une bronche segmentaire ou lobaire souvent la moyenne par un bouchon muqueux, rarement une bronche souche à l'origine d'une atelectasie ou d'un emphysème obstructif. L'évolution est souvent favorable sous traitement bien conduit d'une crise d'asthme. Mais en cas de persistance du trouble, l'endoscopie bronchique s'impose [235].
- **Des accidents mécaniques : pneumo médiastin, emphysème sous-cutané et pneumothorax** ; ils se manifestent par des douleurs rétro sternales irradiant aux bras et au cou avec la perception d'une crépitation neigeuse et douloureuse de la région cervicale et thoracique supérieure. Ces douleurs peuvent être majorées par les mouvements respiratoires et par la déglutition. Le diagnostic est confirmé par la radiographie du thorax :
  - Le pneumo-médiastin est évoqué devant des hyperclartés linéaires verticales le long du médiastin et des contours cardiaques soulevant les deux feuillets pleuraux.
  - L'emphysème sous-cutané se traduit par des images claires sous-cutanées cervicales ou pariétales.

L'évolution est habituellement favorable en quelques jours sous le même traitement de l'exacerbation [235].

- **Un arrêt cardiorespiratoire anoxique** qui peut survenir surtout chez les adolescents, en cas de traitement mal suivi ou insuffisant, au terme d'une détérioration progressive négligée de l'état respiratoire ou plus rarement au cours d'une exacerbation brutale sévère [235].

## 3.6.2 Asthme du nourrisson et du jeune enfant

### 3.6.2.1 Asthme avant 36mois

L'asthme du nourrisson et du jeune enfant est défini comme « tout épisode dyspnéique avec sibilants qui se reproduit au moins trois fois, quel que soit l'âge de début, l'existence ou non de stigmates d'atopie et la cause apparemment déclenchante » [230].

La crise d'asthme débute souvent par une infection des voies aériennes supérieures. Ce n'est qu'après le 2<sup>ème</sup> ou le 3<sup>ème</sup> jour qu'apparaît la toux sèche et quinteuse avec polypnée, des signes de lutte et le wheezing. Elle simule un épisode de bronchiolite aiguë virale secondaire à une infection par le VRS, les rhinovirus, les virus para-influenzae, les métapneumovirus et les virus de la grippe. Le GINA a établi des critères d'évaluation de la crise plus simplifiés (Tableau 8).

Tableau 8: Évaluation de crise d'asthme chez les enfants de moins de 6 ans [3]

Symptômes	Bénins	Graves
Conscience altérée	Non	Agité, confus ou somnolent
SaO <sub>2</sub>	> 95%	< 92%
Discours	Phrases	Mots
FC	< 100 /mn	> 180 /mn (0 - 3 ans) > 150 /mn (4 - 5 ans)
FR	≤ 40 /mn	> 40 /mn
Cyanose	Absente	Présente
Sibilants	Variables	Silence auscultatoire

Entre les crises, le nourrisson peut rester asymptomatique, mais d'autres tableaux peuvent se voir, à savoir :

- Un wheezing continu qui augmente lors de l'agitation, des repas, à l'effort, mais diminue au repos et pendant le sommeil. L'enfant garde une activité et un développement staturo-pondéral normal. Ils sont appelés « *happy wheezers* ».
- Des épisodes de dyspnée modérée ou de toux spasmodique avec sibilants survenant en dehors des viroses, plus volontiers la nuit, lors des rires ou d'épisodes d'agitation
- Un tableau d'asthme aigu grave pouvant nécessiter une prise en charge dans une unité de soins intensifs [229, 236].

Un suivi à long terme, la réponse au traitement antiasthmatique et l'élimination des diagnostics différentiels de sifflements permettent de poser le diagnostic. Cependant, le problème majeur dans cette tranche d'âge est de prédire la persistance du sifflement "Asthme". Il n'est pas facile de répondre à cette question, bien que des études de cohortes aient identifié des facteurs de

risque de persistance de l'asthme, permettant de calculer un score prédictif (IPA). Ce score associe des critères majeurs et des critères mineurs. Sa valeur prédictive négative est excellente (92%), cependant sa valeur prédictive positive est de 47% [237] (Tableau 9).

*Tableau 9: Critères modifiés de prédiction de la persistance de l'asthme à l'âge de 2 ans et plus*

Majeurs : Antécédent d'asthme des parents Eczéma diagnostiqué par un médecin Sensibilisation à un ou plusieurs aéro-allergènes.
Mineurs : Sensibilisation lait, œuf, arachide Sifflement en dehors des viroses Éosinophilie > 4 %
La présence d'un facteur majeur ou de 2 facteurs mineurs définit un score positif, correspondant au risque de persistance de l'asthme.

### 3.6.2.2 Asthme de l'enfant préscolaire

Il s'agit d'une période charnière. Au début, les exacerbations sont plus fréquentes et plus graves [95] et les facteurs déclenchant sont multiples et variés chez un même enfant. Et ce n'est qu'avec le temps que ces facteurs deviendront stéréotypés pour un même malade, et tendent à se rapprocher de l'asthme du grand enfant, permettant ainsi de distinguer les symptômes inter critiques et les exacerbations [228].

## 3.7 Formes cliniques

### 3.7.1 Formes selon l'étiologie

#### 3.7.1.1 Asthme allergique

Quatre-vingt pour cent (80 %) des enfants asthmatiques sont sensibilisés à au moins un allergène [235]. Cette sensibilisation peut survenir à n'importe quel moment de la vie surtout durant la petite enfance [208, 238]. Selon plusieurs études, l'atopie est considérée comme un facteur de risque d'asthme sévère et de sa persistance à l'âge adulte. Elle est reconnue par l'anamnèse, la positivité des prick-tests, le dosage sanguin des IgE totales et spécifiques [238-240], et de l'éosinophilie sanguine ou tissulaire.

L'asthme persistant est souvent associé à l'allergie, notamment aux allergies alimentaires avec un asthme difficile à contrôler et des exacerbations plus sévères. Cependant l'asthme à début précoce en rémission est associé à l'absence de sensibilisation et d'hyper éosinophilie sanguine [238, 241].



### **3.7.1.2 Asthme viro-induit**

L'asthme viro-induit est surtout l'apanage du nourrisson et souvent de bon pronostic à long terme. Les infections virales sévères (notamment à VRS) peuvent endommager le poumon et entraîner un remodelage tissulaire avec inflammation persistante des voies aériennes secondaire à la réponse immune. Elles sont considérées comme un facteur de risque d'asthme persistant à l'adolescence [238, 242].

### **3.7.1.3 Asthme induit par le stress**

Certains auteurs ont prouvé que le stress maternel entraînerait un dysfonctionnement immunitaire avec risque de déviation immune vers l'atopie chez le nourrisson [238, 243, 244]. En plus, il a été prouvé que le stress aigu ou chronique est pourvoyeur d'une fréquence élevée des crises chez l'enfant [238, 245] et le contrôle du comportement des parents assure une meilleure maîtrise de la maladie [238, 246, 247].

## **3.7.2 Formes selon l'âge de début et le profil évolutif**

Le suivi de cohortes notamment celle de Tucson a permis d'identifier trois profils de siffleurs en tenant compte de l'âge de début et de l'évolution :

### **3.7.2.1 Siffleurs transitoires**

Ils représentent 20 % des enfants asthmatiques. Ils présentent plusieurs épisodes sifflants avant l'âge de trois ans mais ne sifflent plus à l'âge de six ans. Selon certains auteurs, le tabagisme maternel durant la grossesse est responsable d'une étroitesse des voies aériennes à l'origine de cette forme particulière. Durant cette période, la fonction respiratoire peut être abaissée [237, 248].

### **3.7.2.2 Siffleurs persistants à début précoce**

Ces enfants représentent 14% des enfants asthmatiques. Ils ont eu au moins un épisode de sifflement dans les trois premières années de vie. Ce phénotype est souvent associé à une atopie avec fonction respiratoire souvent normale à la naissance mais va en s'altérant [237, 248].

### **3.7.2.3 Siffleurs tardifs**

Ils représentent 15 %. Le sifflement apparaît la première fois après l'âge de trois ans. Ce phénotype est souvent plus grave, associé au genre féminin, à l'obstruction bronchique ou au tabagisme actif mais la fonction respiratoire reste normale [237, 248].

### 3.7.3 Formes selon le sexe

Pendant l'enfance, l'asthme prédomine chez les garçons, cependant cette prédominance devient féminine après la puberté [248].

#### 3.7.3.1 Chez les garçons

L'asthme est souvent à début précoce, associé à des comorbidités allergiques comme l'eczéma, la rhinite allergique et les allergies alimentaires [212, 214]. Il est aussi caractérisé par la positivité des prick-tests, une forte hyperréactivité bronchique et une altération de la fonction respiratoire [237, 248, 249].

#### 3.7.3.2 Chez les filles

Il a été démontré que la progestérone antagonise la réponse Th-1 et favorise la réponse Th-2 et la leptine entraîne une hyperactivité bronchique et une augmentation du taux sérique d'IgE après une exposition antigénique avec régulation de la prolifération et de l'activation des lymphocytes T et le recrutement et l'activation des monocytes et des macrophages. Ce qui explique l'étroite relation entre l'obésité, la puberté précoce et les exacerbations plus sévères. Il est caractérisé par un mauvais contrôle et une fonction pulmonaire plus altérée [248, 250, 251].

### 3.7.4 Formes selon l'inflammation cellulaire

#### 3.7.4.1 Asthme éosinophilique

Il peut être allergique ou non. Caractérisé par l'importance des comorbidités avec une sensibilisation multi-allergénique, saisonnière ou per-annuelle. Le diagnostic est basé sur le lavage broncho-alvéolaire (LBA), la biopsie bronchique et l'évaluation des marqueurs dérivés de cellules éosinophiles (FeNO ou la périostine) [248, 252].

#### 3.7.4.2 Asthme neutrophilique

Il est peu fréquent, survenant chez des enfants plus âgés avec un IMC élevé. Il s'agit d'un asthme sévère non atopique avec une obstruction bronchique fonctionnelle, une neutrophilie sanguine, une augmentation des IgG et IgA sériques et résistant aux CSI. Les principales étiologies sont représentées par :

- Les infections virales qui altèrent la barrière épithéliale, affaiblissent les défenses locales contre les agents pathogènes bactériens (*M. catarrhalis*, *Haemophilus* ou *Streptococcus*) et entraînent une amplification des réponses immunitaires inflammatoires médiées par Th-1 ou Th-17 [248, 253].

- Le reflux gastro-œsophagien (RGO) qui représente une comorbidité fréquente, résistant aux CSI [248, 254].
- Le tabagisme actif qui entraîne une inflammation neutrophilique pouvant persister après l'arrêt de l'exposition. Cependant le tabagisme passif précoce entraîne une altération de la fonction pulmonaire à l'âge scolaire qui se poursuit à l'âge adulte sans possibilité de récupération. D'autres facteurs de pollution peuvent être également en cause [248, 255].

#### **3.7.4.3 Asthme avec inflammation mixte**

Il est rare et instable [248, 256].

#### **3.7.4.4 Asthme pauci-cellulaire**

Il peut correspondre à un asthme viro-induit chez les enfants d'âge scolaire, il est léger avec peu d'inflammation expliquant la non réponse aux CSI [248, 250, 253].

### **3.7.5 Équivalents d'asthme**

#### **3.7.5.1 Toux et trachéite spasmodique**

Il s'agit d'une toux sèche, à prédominance nocturne, notamment en deuxième partie de nuit, pouvant être déclenchés par les rires, la contrariété, l'émotion, à l'arrêt d'effort ou lors de changement de temps, qui survient chez un enfant atopique et qui répond favorablement au traitement antiasthmatique [235, 257].

#### **3.7.5.2 Foyers récidivants**

Le diagnostic d'asthme sur bronchites ou foyers pulmonaires récidivants ou persistants notamment du lobe moyen est évoqué après avoir éliminé les étiologies les plus fréquentes principalement le reflux gastro-œsophagien (RGO), le déficit immunitaire et surtout l'inhalation d'un corps étranger [228, 235].

#### **3.7.5.3 Manifestations d'effort**

L'asthme induit par l'exercice (AIE) aussi appelé asthme d'effort ou asthme post-exercice touche 80 à 90 % des enfants asthmatiques [258-262]. Il se manifeste habituellement lors d'un exercice physique ou 5 à 10 minutes après et se résout spontanément en 15 à 90 minutes ou plus rapidement sous bronchodilatateurs.

Il faut savoir distinguer le bronchospasme induit par l'effort (BIE) qui témoigne d'un déconditionnement physique chez un enfant non asthmatique et de l'AIE (Figure 17). L'épreuve

d'effort permet la confirmation diagnostique en montrant la chute d'au moins 15 % du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) [[235](#), [259](#), [260](#), [263-267](#)].

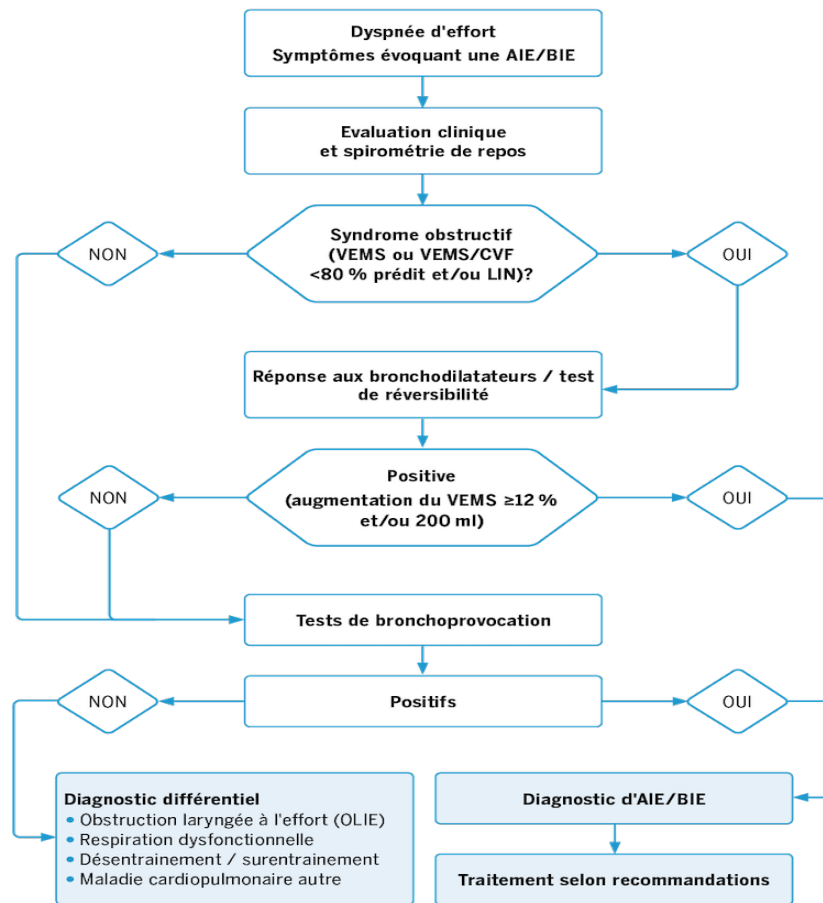


Figure 17: Conduite à tenir devant une dyspnée d'effort [[268](#)]

## 3.8 Examens complémentaires

Les principaux examens sont la radiographie de thorax, l'évaluation du terrain atopique et les EFR.

### 3.8.1 Radiographie de thorax

Elle est systématique, faite lors du bilan initial, en inspiration et expiration forcée à la recherche de :

- Un épaissement bronchique modéré et diffus, une distension thoracique reconnue sur l'horizontalisation des côtes, le nombre de côtes antérieures supérieur à 8, le petit rapport cardio-thoracique et l'aplatissement des coupes diaphragmatiques.
- Une déformation thoracique et un piégeage d'air témoignant de la sévérité

La radiographie du thorax est souvent normale et le cliché de profil est inutile [[235](#), [269](#)].

Elle ne sera refaite qu'en cas de :

- Suspicion d'une complication devant une symptomatologie de gravité inhabituelle, la non réponse à un traitement bien conduit ou la perception d'un emphysème.
- Suspicion d'une infection pulmonaire devant une fièvre élevée persistante ou un foyer auscultatoire [228].

## 3.8.2 Évaluation du terrain atopique

### 3.8.2.1 Prick-tests

Le terrain atopique est défini par l'existence d'une atopie familiale ou personnelle (asthme, pollinose, eczéma). Son évaluation est basée sur la corrélation entre l'anamnèse et le bilan allergologique [235].

Au contact de l'allergène, les IgE fixées sur les mastocytes cutanés libèrent les médiateurs responsables de la triade de Lewis : œdème (papule), érythème et prurit traduisant ainsi l'hypersensibilité immédiate de type I, IgE médiée. Les allergènes testés sont choisis en fonction des fréquences épidémiologiques et des données anamnestiques (acariens, pollens de graminées, les pollens d'arbres, les poils d'animaux, les moisissures, les blattes...) [270].

#### 3.8.2.1.1 Indications

- Confirmation de l'allergie chez un enfant symptomatique
- Mise en évidence d'une atopie personnelle chez le nourrisson
- Sensibilisation des parents à l'importance de la prise en charge de l'environnement [270].

#### 3.8.2.1.2 Précautions de réalisation

Les situations particulières qui nécessitent la prudence et la rigueur pour la réalisation des tests cutanés et leur interprétation sont :

- Les antécédents de réaction anaphylactique sévère
- La forte suspicion de l'implication de plusieurs allergènes
- Une dermatite atopique très extensive sans intervalle de peau saine
- La prise médicamenteuse (antihistaminiques notamment) ; certains médicaments doivent être arrêtés au préalable avec des délais différents (Tableau 10).
- La réactivité de la peau ; avant 6 mois, les mastocytes cutanés peuvent fixer les IgE et libérer leurs médiateurs dès l'âge de 22 jours. Les tests peuvent être faits à tout âge tant que la réactivité de la peau est vérifiée. Cependant, leur faible reproductibilité chez le

petit nourrisson, fait que la règle est d'attendre l'âge de 6 mois pour les réaliser ; pas avant [270].

Tableau 10: Délais de sevrage des thérapeutiques modulant les tests cutanés [270]

Médicaments	Tests cutanés
<b>Anti histaminiques H1</b>	
Cétirizine	<b>1 Semaine</b>
Fexofénadine	<b>1 semaine</b>
Loratidine	<b>1 Semaine</b>
Méquitazine	<b>72 heures</b>
Mizolastine	<b>1 semaine</b>
Oxatomide	<b>1 Semaine</b>
<b>Dexchlorphéniramine</b>	
Kétotifène	<b>2 Semaines</b>
Imipramines	<b>3 Semaines</b>
<b>Corticoïdes</b>	
Voie générale < 15 mg/j	<b>?</b>
Voie générale à forte dose	<b>1 Mois</b>
Voie générale prolongée	<b>Ne pas tester</b>
Application locale	<b>48 heures</b>

### 3.8.2.1.3 Technique

Elle consiste à piquer rapidement le derme avec une aiguille à travers une goutte de solution allergénique préalablement déposée sur la peau de la face antérieure de l'avant-bras ou parfois du dos [270] (Figure 18 et 19).

Il est indispensable de tester des solutions témoins : une solution témoin positive (T+) (le phosphate de codéine à 9% ou l'histamine à 10mg/ml) et une solution glycinée à 50% comme témoin négative (T-) et ceci pour éliminer respectivement l'absence d'inhibition des mastocytes cutanés et des récepteurs H1 à l'histamine et l'absence de dermographisme.

Les gouttes d'allergènes déposées doivent être séparées de 2 à 3 cm les unes des autres afin d'éviter la confluence des érythèmes. Ils sont lus 5 à 10 minutes après leur réalisation pour les témoins et 15 à 20 minutes pour les autres allergènes.

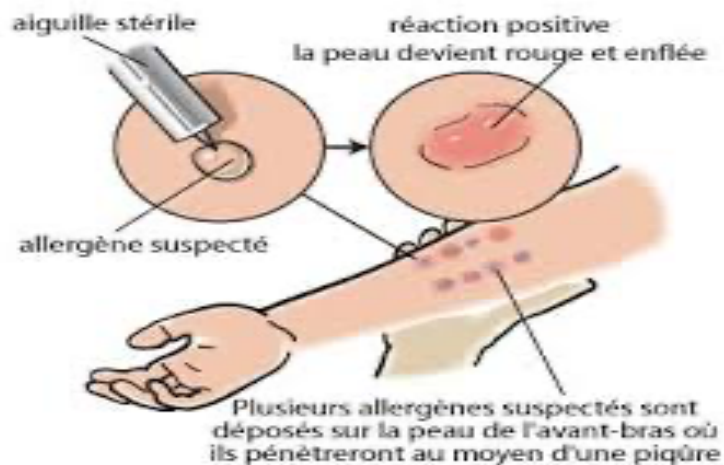
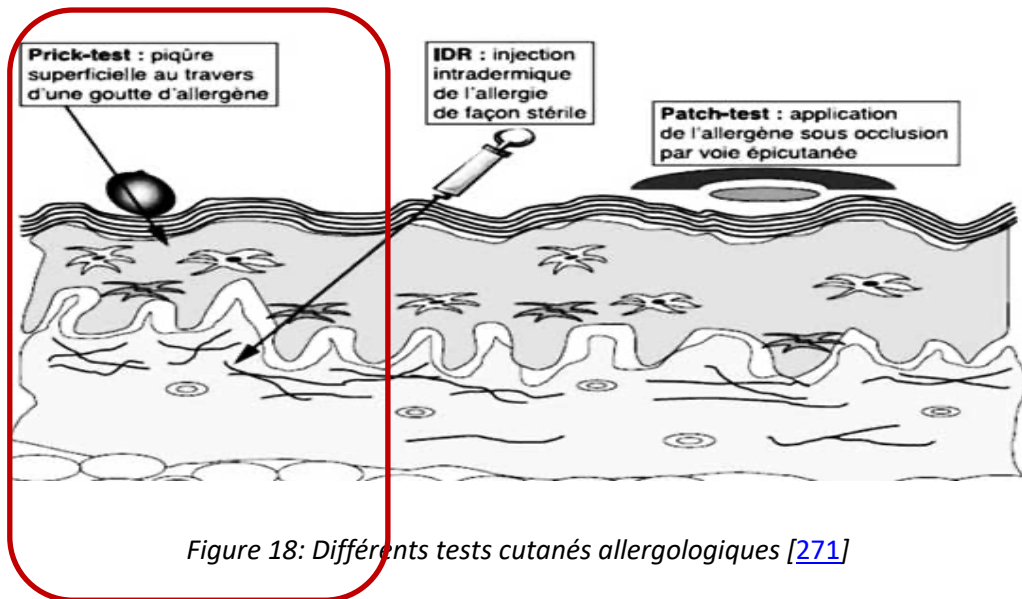


Figure 19: Pricks tests [272]

#### 3.8.2.1.4 Résultats

La lecture est faite sur l'appréciation des papules. Un test cutané est positif lorsque l'induration est  $\geq 3$  mm tout en étant supérieure à 50 % du témoin positif :

- Un test positif isolé définit un enfant atopique.
- Un test positif associé à des manifestations cliniques définit un enfant allergique.
- Un test négatif n'exclut pas l'apparition ultérieure d'une allergie
- Des faux négatifs peuvent s'observer lors des pertes de sensibilisations expliquées par la régulation immunitaire acquise progressivement au contact de l'environnement ou au tout début car l'acquisition de la réactivité cutanée se fait progressivement dans l'enfance [270].

### 3.8.2.2 IgE spécifiques

Les IgE spécifiques sont utiles en cas de discordance entre la clinique et les tests cutanés. Ils sont peu indiqués à cause de leur coût, le caractère semi-quantitatif des résultats et l'existence de sources allergéniques insuffisamment représentées ou absentes comme les moisissures [61, 235].

### 3.8.2.3 Éosinophilie sanguine

Elle est utilisée pour définir le phénotype et le choix du traitement de l'asthme sévère. Un terrain atopique est évoqué devant un taux supérieur ou égal à 400 /mm<sup>3</sup>. Mais il peut s'élever aussi en cas d'affections parasitaires ou de prise médicamenteuse. Un taux bas peut s'observer en cas d'infections ou de corticothérapie [61, 235].

### 3.8.2.4 IgE totales

Leur taux augmente avec l'âge et la limite supérieure des valeurs normales peut être estimée à 20 UI/ml par année d'âge, jusqu'à de 12 ans. Un taux élevé est en faveur d'un terrain atopique mais également d'une parasitose ou d'un tabagisme et pouvant être normal chez 20% à 30% des enfants allergiques. Elles trouvent leur indication chez l'enfant allergique moins de 3 ans ou avant la prescription des anticorps monoclonaux [61, 235].

### 3.8.2.5 Tests multi-allergéniques (TMA)

Les TMA aux pneumallergènes dépistent 97 % des enfants allergiques, avec une sensibilité de 90% à 92% et une spécificité de 88% à 98%. Ils sont indiqués pour le dépistage d'une allergie en cas de :

- Tests cutanés irréalisables ou ininterprétables (traitement antihistaminique en cours, dermographisme, dermatose étendue).
- Une symptomatologie respiratoire atypique.

Ils permettent de rechercher des anticorps vis-à-vis d'un mélange de plus de cinq allergènes, avec une réponse globale qualitative peu spécifique [61, 235].

## 3.8.3 Évaluation de l'inflammation bronchique

### 3.8.3.1 Mesure de la fraction expirée en monoxyde d'azote (FeNO)

Le monoxyde d'azote (NO) est synthétisé naturellement par plusieurs cellules à partir de la L-arginine grâce à l'action de la NO synthase (NOS). La forme inductible de cette enzyme (iNOS) est activée par les médiateurs pro-inflammatoires (cytokines) dans différentes cellules (macrophages, neutrophiles, éosinophiles, cellules épithéliales...) [273].



Ce gaz diffuse du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré. Lors d'une inflammation aigüe ou chronique des voies respiratoires, ce gaz est excessivement produit et est éliminé dans l'air expiré. La mesure de sa concentration appelée « Fraction expirée du Monoxyde d'Azote » (FeNO) permet la confirmation et la quantification de l'inflammation représentant ainsi la seule méthode d'évaluation non invasive [274].

Le recueil de l'air expiré se fait en position confortable avec embout buccal branché à l'analyseur après une inspiration maximale [275-277].

Son interprétation doit être corrélée aux données anamnestiques, cliniques et les circonstances du prélèvement.

Un taux élevé est évocateur de [275, 278, 279] :

- Un terrain atopique,
- Une bronchite aiguë,
- Une pneumopathie infectieuse,
- Une maladie systémique auto-immune avec une atteinte pulmonaire.

De faux négatifs peuvent se voir en cas de:

- Tabagisme passif ou actif,
- Corticothérapie orale et inhalée,
- Manœuvres respiratoires
- Consommation de café [275, 280].

### **3.8.3.2 Expectorations induites**

Les cellules et les médiateurs de l'inflammation peuvent être recherchés dans les sécrétions bronchiques par lavage broncho-alvéolaire (LBA) ou dans les expectorations induites obtenues par l'inhalation de sérum salé hypertonique. Le taux d'éosinophiles augmente en cas d'une obstruction ou d'une hyperréactivité bronchique proximale et diminue sous traitement [276, 281].

## **3.8.4 Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)**

### **3.8.4.1.1 Réalisation**

En 2003, le Groupe de Recherches sur les Avancées en Pneumo-Pédiatrie (GRAPP) recommandait systématiquement une EFR chez l'enfant asthmatique de plus de trois ans dans un but à la fois :

- Diagnostique, pour mettre en évidence le syndrome obstructif de base et confirmer sa réversibilité aux bronchodilatateurs ou sa provocation par la métacholine identifiant ainsi l'hyperréactivité bronchique non spécifique. Au cours des crises, elle confirme l'obstruction bronchique et la distension thoracique objectivées cliniquement.
- Évolutif et pronostique, pour évaluer l'efficacité du traitement et guider l'adaptation thérapeutique [235, 282].

L'EFR doit être réalisée :

- Chez un enfant en dehors de toute douleur ou agitation, la bouche vide et le nez pincé tout en lui demandant de ne pas mettre sa langue sur l'orifice d'entrée du débit mètre.
- Le matériel doit être adapté à l'âge ainsi que les paramètres mesurables (Tableau 11).
- L'enfant doit rester en position assise, le dos bien droit, le cou non plié même en fin d'expiration et lors des manœuvres forcées.
- L'examen doit être refait, sur place, 2 à 3 fois pour vérifier la reproductibilité.
- Systématiquement avec test de réversibilité aux bronchodilatateurs[283].

### 3.8.4.1.2 Différentes EFR

#### 3.8.4.1.2.1 Spirométrie

Elle permet la mesure des volumes mobilisables et des débits pulmonaires (Figure 20).

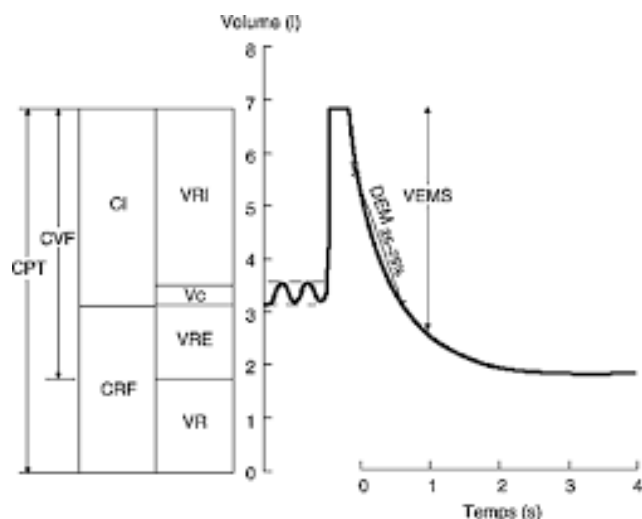


Figure 20: Différents volumes pulmonaires mesurés par spirométrie [283]

Les courbes débits-volumes sont réalisables à partir de 6 ans, avant et après inhalation de bronchodilatateurs. Elles permettent d'apprécier le degré d'obstruction des voies aériennes :

- Proximales par la mesure du VEMS qui est le paramètre le plus reproductible et le plus utilisé dans les recommandations ou du rapport de Tiffeneau VEMS/CVF qui plus sensible et plus spécifique [284, 285].
- Distales par la mesure du DEM 50% et/ou DEM 25% et/ou DEM 75% ou DEM 25-75 qui est précoce et durable et parfois isolé [286] (Figure 21).

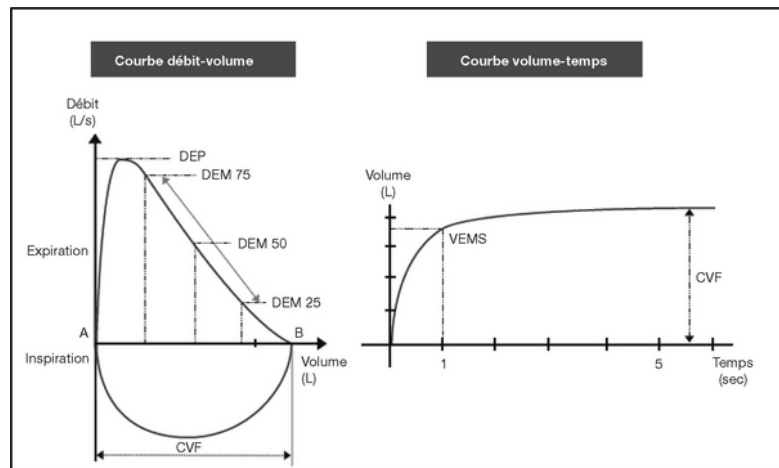


Figure 21: Courbe débit-volume et courbe volume-temps [283]

DEP : Valeur maximale du flux expiratoire durant une expiration forcée. Sa valeur est fonction des voies aériennes centrales (trachées et grosses bronches).

DEM25–75 : débit expiratoire médian entre 25 et 75 % du volume expiré

DEM50 : débit expiratoire médian.

CVF : Volume maximum d'air qui peut être expiré avec force et vélocité maximum, en ayant inspiré au maximum.

VEMS : Volume d'air expiré au cours de la 1re seconde. Il représente le débit de l'expiration forcée correspondant aux gros troncs bronchiques.

Rapport de Tiffeneau (VEMS/CVF) : fraction de la CVF expirée en 1 seconde.

L'obstruction bronchique est définie par un rapport de Tiffeneau inférieur à 80%. Il est aussi défini par un VEMS inférieur à 80% ou un DEM 25/75 inférieur à 60% [282]. Cependant, le VEMS peut rester préservé malgré une obstruction importante des voies aériennes distales dans certains cas [287].

Le test de réversibilité permet d'évaluer la réversibilité de l'obstruction bronchique sous bronchodilatateurs. On parle de déficit ventilatoire obstructif (DVO) réversible aux  $\beta_2$ mimétiques s'il existe une amélioration du VEMS d'au moins 12 % par rapport à la valeur de base [288] (Figure 22).

Il n'existe pas de norme de réversibilité pour les voies distales, mais la normalisation de la forme de la courbe (de concave à légèrement convexe) reflète cette réversibilité.

La distension pulmonaire est définie par une augmentation de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) et une augmentation du rapport volume résiduel/capacité pulmonaire totale (VR/CPT) [3, 88, 235].

Une diminution du VEMS d'au moins 20 % après test de provocation est évocatrice d'une hyperréactivité bronchique [202].

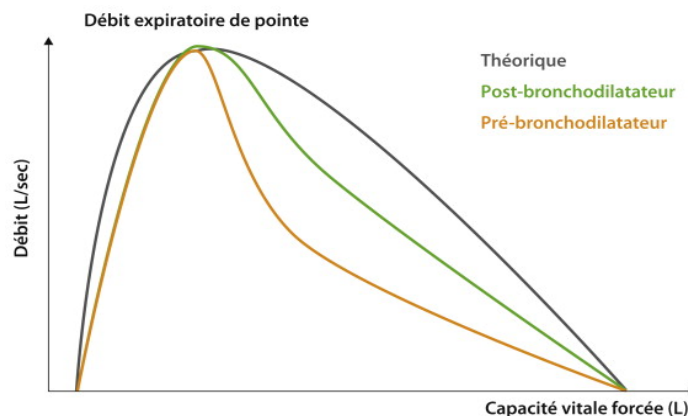


Figure 22: Trouble ventilatoire obstructif et test de réversibilité [289]

#### 3.8.4.1.2.2 Mesure des résistances

La mesure des résistances par pléthysmographie, oscillations forcées et interruption de débits est proposée chez les enfants non coopérants (< 6 ans). La technique exige l'absence de toute obstruction oro-pharyngée (hypertrophie amygdalienne, déglutition, toux ou vocalisation).

- Pour la pléthysmographie, l'enfant est enfermé dans la cabine, sur les genoux du parent qui doit être en apnée ou expirer très peu lors de l'enregistrement. Il respire au niveau du volume courant, à travers un embout buccal relié à un pneumotachographe (Figure 23).
- La mesure des résistances par oscillations forcées consiste à envoyer des signaux aléatoires à hautes fréquences au cours de la respiration normale de l'enfant puis mesurer la pression et le débit au niveau de la bouche.
- La technique de l'interruption de débit (Rint) consiste à occlure le débit inspiratoire ou expiratoire durant une brève période (80 et 100 ms). La pression alvéolaire correspond à la pression mesurée à la bouche. Elle est très simple et indiquée chez le jeune enfant qui refuse d'être enfermé dans un pléthysmographe [283] (Figure 24).

On parle de déficit ventilatoire obstructif réversible aux  $\beta_2$  mimétiques s'il existe une diminution d'au moins 30 % des résistances par oscillation et d'au moins 35 % par Rint [202].



Figure 23: Cabine de pléthysmographie

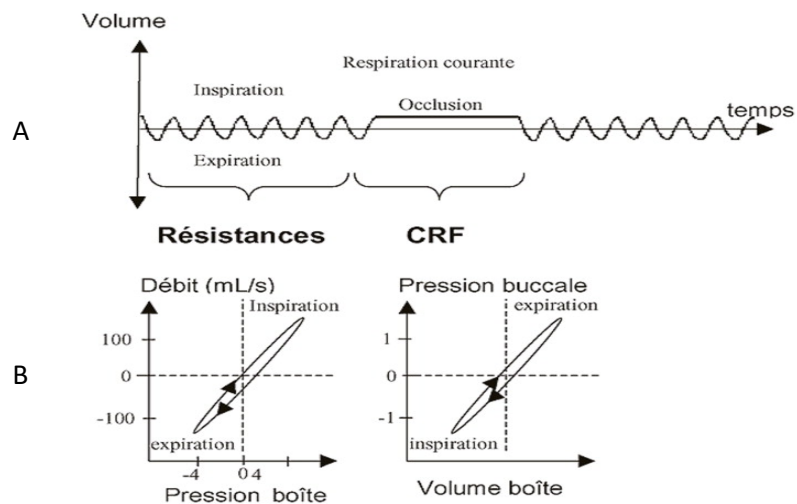


Figure 24: Mesures des Rint [290]

A) Évolution de la pression dans la cabine de pléthysmographie en fonction du débit ventilatoire au cours d'un cycle respiratoire (mesure des résistances).

B) Évolution de la pression buccale en fonction du volume pléthysmographique au cours de plusieurs cycles respiratoires lors d'une occlusion des voies aériennes (mesure de la CRF).

#### 3.8.4.1.2.3 Débit expiratoire de pointe (DEP)

Le DEP se mesure avec un débit mètre de pointe (Figure 25) et permet de mesurer le degré de l'obstruction des grosses bronches. Sa sensibilité est de 68% à 75% par rapport à la spirométrie.



Figure 25: Débit mètre de pointe

L'enfant peut être debout ou assis mais le dos droit. Après une inspiration profonde, il serre les lèvres autour de l'embout et souffle aussi fort qu'il peut et le plus vite possible dans le dispositif dont l'indicateur est remis à zéro pour chaque mesure.

Toutes les mesures seront refaites 3 fois pour les conditions de reproductibilité et avec des variations ne dépassant pas les 10 %.

La valeur est exprimée en l/min ; elle est corrélée à la taille de l'enfant et le résultat est comparé au DEP de base, effectué en absence de signes cliniques ou bien à une valeur de référence. Une baisse de 10 à 15 % signale l'approche d'une crise et une augmentation d'au moins 20 % signe la réversibilité du DVO [235] (Annexe n°7).

#### 3.8.4.1.2.4 Capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DL CO)

Il s'agit d'une mesure de la capacité de transfert des gaz des alvéoles aux globules rouges. L'enfant inspire une petite quantité du monoxyde de carbone (CO), il retient sa respiration puis expire. La DL CO est mesurée par prélèvement du CO en fin d'expiration. Elle est exprimée en ml/mn/mm Hg.

Dans l'asthme, son augmentation peut être expliquée par un recrutement vasculaire ou une néo vascularisation stimulée par un facteur de croissance [291].

Tableau 11: Paramètres mesurables en fonction de l'âge de l'enfant

Age	Volumes			Débits		Résistances			DL CO		Pa O <sub>2</sub> Tc PO <sub>2</sub> SaO <sub>2</sub>	Effort	NO
	CRF	CPT	CV	Vmax CRF	Débit Exp	Pléth	Osc	Int	Etat stable	Insp unique			
0-2 ans	+			+		+	±	±	+		+		
2-7 ans	+		±		±	+	+	+	+		+		±
≥ 7 ans	+	+	+		+	+	+	+		+	+	+	+

CRF : capacité résiduelle fonctionnelle ; CPT : capacité pulmonaire totale ; CV : capacité vitale ; Exp. : expiratoire ; Pléth. : pléthysmographie ; Insp. : inspiratoire ; NO : monoxyde d'azote ; Osc : oscillations ; Vmax : débit maximum ; Int : interruptions.

### 3.8.4.1.3 Suivi

Les EFR sont effectuées à un rythme particulier selon le niveau de contrôle (Tableau 12) [46, 259]. Cependant, le DEP est utilisé dans le cadre de l'éducation thérapeutique [46, 292, 293].

Tableau 12: Fréquence des EFR selon la RBP de la SPLF de 2015 [275]

	Asthmatique contrôlé. CSI à dose moyenne ou faible	Asthmatique contrôlé. CSI à forte dose	Asthmatique non-contrôlé	Asthme sévère	Après chaque modification thérapeutique
Fréquence d'EFR proposée	Une à deux fois par an	Tous les trois à six mois	Tous les trois mois jusqu'à l'obtention d'un contrôle acceptable, ou si possible optimal	Tous les trois mois	Dans un délai compris entre un et trois mois

## 3.9 Critères diagnostiques de l'asthme

Selon les recommandations du GINA 2023, les critères qui permettent de retenir le diagnostic d'asthme sont (Figure 26) :

### 3.9.1 Chez les enfants de 6 ans et plus

- Les antécédents de symptômes respiratoires typiques :
  - Un symptôme respiratoire ou plus, à type de respiration sifflante, essoufflement, oppression thoracique ou toux, d'intensité variable, survenant de manière variable dans le temps, plus marqués la nuit ou au réveil.
  - Ces symptômes sont souvent déclenchés par l'exercice, le rire, les allergènes et l'air froid.
  - Ils apparaissent ou s'aggravent souvent avec des infections virales.
- Une limitation variable du débit d'air expiratoire confirmée par :
  - Une variabilité de la fonction pulmonaire, mise en évidence par :
    - Un test de réversibilité aux bronchodilatateurs positif
    - Une variabilité excessive du DEP 2 fois par jour sur 2 semaines (variabilité quotidienne moyenne du DEP diurne > 13%). La variabilité diurne du DEP est calculée à partir de mesures biquotidiennes sous la forme de la moyenne quotidienne du pourcentage d'amplitude :  $([\text{Plus haut du jour} - \text{Plus bas du jour}] / \text{moyenne du plus haut et du plus bas du jour}) \times 100$
    - Une augmentation de la fonction pulmonaire après 4 semaines de traitement
    - Un test de provocation à l'effort positif (chute du VEMS > 12 % de la valeur prédite ou du DEP > 15 % par rapport à l'inclusion)
    - Une variation excessive de la fonction pulmonaire entre les visites.

- Une limitation du débit d'air expiré : confirmée par la baisse du rapport VEMS/CVF (<0,90) quand le VEMS est bas.

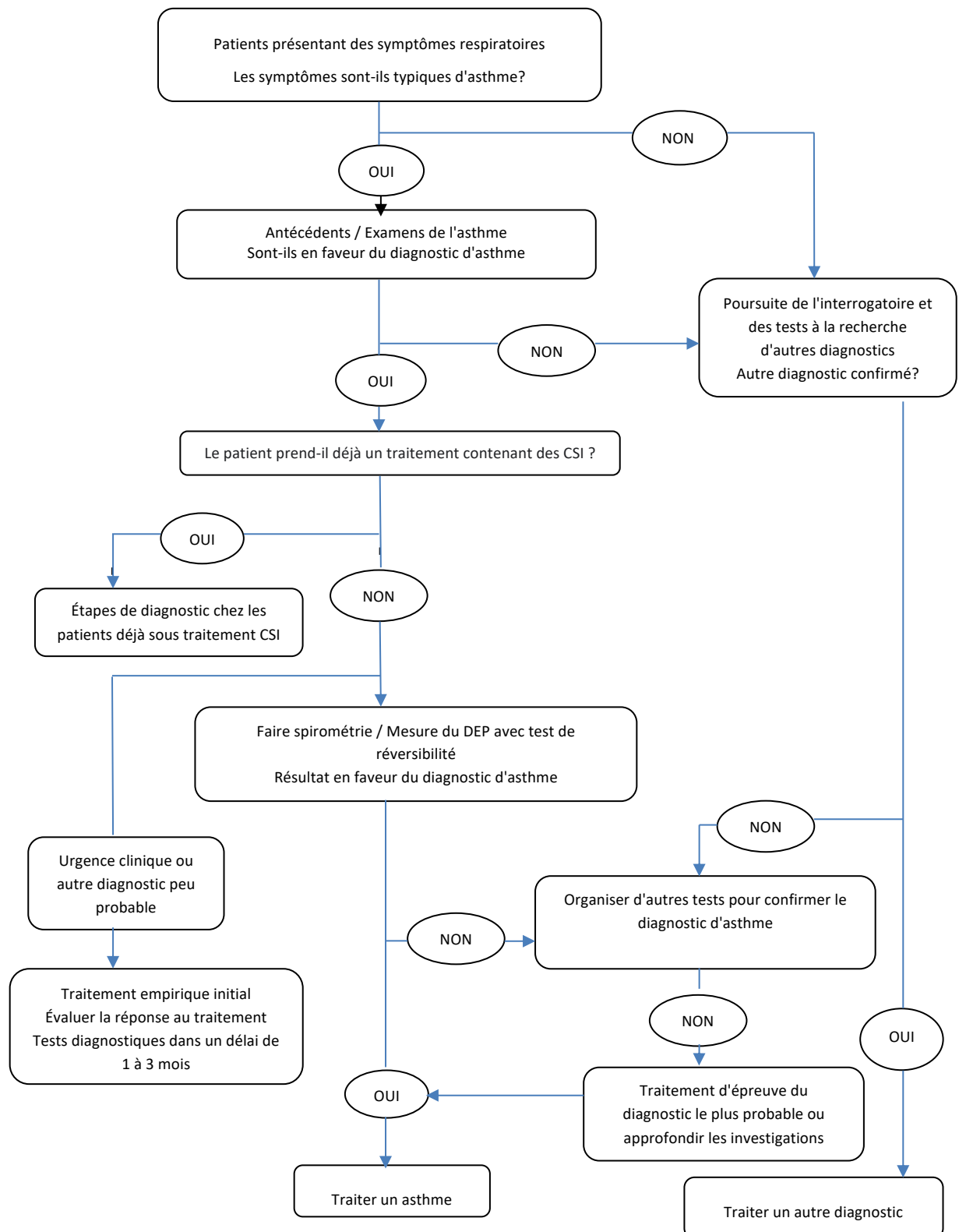


Figure 26: Diagramme diagnostique de l'asthme en pratique clinique [3]



### 3.9.2 Chez les enfants de moins de 6 ans

Chez les jeunes enfants présentant une respiration sifflante, le diagnostic d'asthme est évoqué après corrélation entre les antécédents de symptômes respiratoires récurrents, les antécédents personnels et familiaux de maladies allergiques et l'examen physiques, à savoir :

- L'association rhinite-toux-sifflement lors des infections des VAS et qui déclenche une exacerbation.
- Une toux non productive récurrente ou persistante pouvant s'aggraver la nuit ou s'accompagner d'une respiration sifflante ou difficile
- Une toux survenant pendant l'exercice, le rire, les pleurs ou l'exposition à la fumée de tabac en l'absence d'infection respiratoire apparente.
- Une respiration sifflante récurrente, y compris pendant le sommeil avec ou sans facteurs déclenchant.
- Une gêne respiratoire ou essoufflement à l'effort (exercice, rire ou pleur)
- Une limitation de l'activité physique, l'enfant ne peut pas courir, jouer ou rire de la même intensité que les autres enfants de sa tranche d'âge.
- Des antécédents personnels ou familiaux de maladies allergiques
- Une amélioration clinique sous BDCA
- Une amélioration clinique pendant 2 à 3 mois de traitement par CSI à faible dose et une aggravation à l'arrêt du traitement
- Une sensibilisation aux allergènes qui est un facteur de risque de persistance d'un asthme, mais négative, elle n'exclut pas le diagnostic.
- Une exclusion des diagnostics alternatifs [\[230\]](#).

Le diagnostic de l'asthme du jeune enfant est en même temps simple et difficile. Il est simple puisque le fait de présenter trois épisodes de « sifflement » quel que soit le facteur déclenchant, l'enfant est considéré comme asthmatique. La difficulté réside dans le fait que nombreuses sont les causes qui peuvent induire au moins 3 épisodes sifflants, en particulier dans la tranche d'âge : 0–2 ans.

Comme l'évaluation de la fonction respiratoire n'est pas toujours possible chez l'enfant d'âge préscolaire, une approche basée sur la probabilité d'avoir de l'asthme est entreprise. Pour ce faire, le GINA de 2015, avait proposé d'évaluer le nombre d'épisodes respiratoires (2–3/an vs > 3/an et/ou des épisodes sévères et/ou s'aggravant la nuit), le type de symptômes (toux, sibilants, difficultés respiratoires de moins de 10 jours vs plus de 10 jours lors d'épisodes infectieux des voies aériennes supérieures), l'état inter critique (absence de symptômes vs toux

ou sibilants occasionnels aux rires ou efforts vs symptômes fréquents aux rires ou efforts), la présence d'une atopie ou d'une histoire familiale d'asthme (non vs oui) (Figure 27).

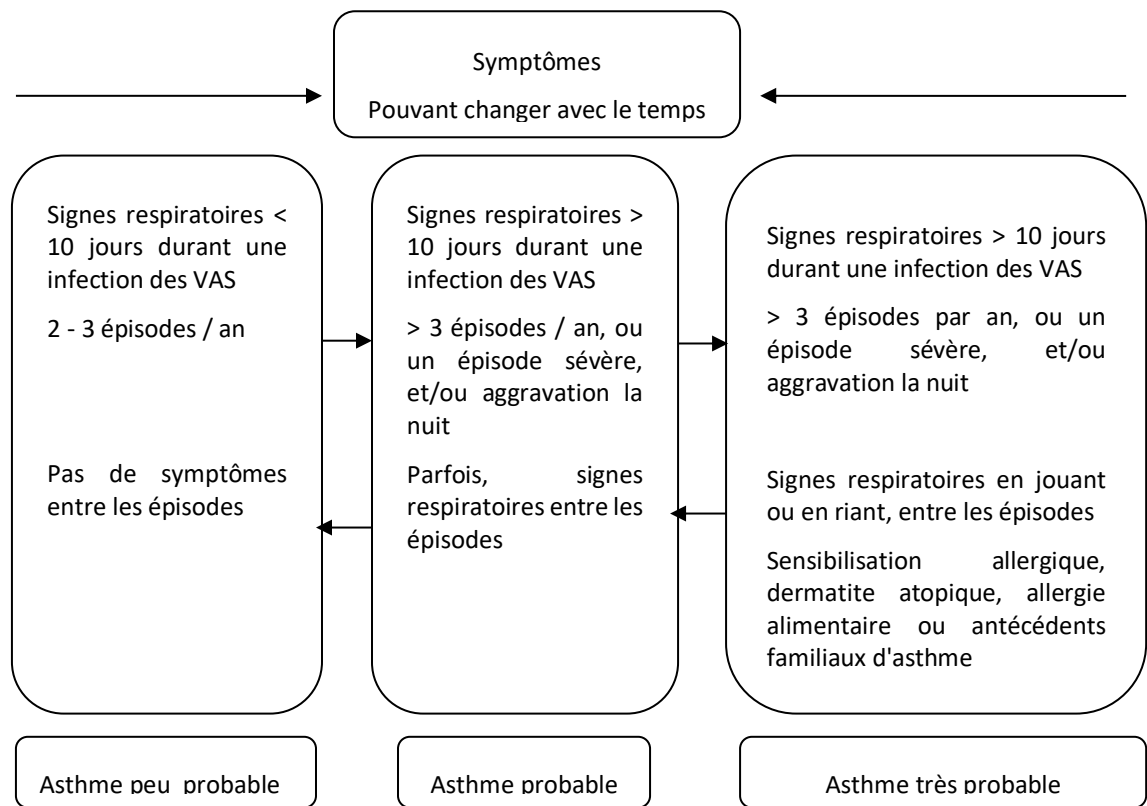


Figure 27: Probabilités du diagnostic d'asthme chez les enfants de moins de 6 ans [GINA 2015]

Lorsque les symptômes sont fréquents ou graves, nombreux, présents en inter critique chez un enfant atopique ou ayant une histoire d'asthme, la probabilité d'avoir un asthme est de 80–90% des cas et dans ce cas un traitement d'épreuve est justifié [294].

### 3.10 Diagnostic différentiel

Des diagnostics différentiels peuvent être discutés en cas de présentation clinique atypique, une radiographie du thorax anormale ou un mauvais contrôle des symptômes malgré un traitement antiasthmatique bien conduit surtout en l'absence de preuve de syndrome obstructif. Ceci est possible par l'étude des antécédents y compris néonataux, l'évaluation de l'état inter critique, l'examen clinique complet, l'analyse de la courbe de croissance statur pondérale et les examens complémentaires [3, 46, 235].

Les principaux diagnostics proposés par GINA 2023 sont : (Tableau 13)

Tableau 13: Principaux diagnostics différentiels de l'asthme de l'enfant

Diagnostic	> 6 ans	< 6 ans	Symptômes	Explorations
Mucoviscidose		+	Signes digestifs, polypose nasale Retard de croissance	Dépistage néonatal Test de la sueur
Séquelles de virose Ou infections virales récurrentes		+	Épisodes répétés de toux et d'écoulement nasal < 10 jours	Antécédents de : -inhalation de liquide méconial, -bronchiolite oblitérante
RGO		+	Signes respiratoires + régurgitations + vomissements	pH-métrie Mauvaise réponse au traitement antiasthmatique
Corps étranger inhalé	+	+	Pneumopathies récidivantes Syndrome de pénétration	Endoscopie bronchique
Coqueluche	+	+	Accès prolongés de quintes de toux + stridor + vomissements	
Trachéomalacie		+	Respiration bruyante depuis la naissance	Mauvaise réponse au traitement antiasthmatique
Tuberculose	+	+	Toux chronique ± fatigue ± fièvre ± signes généraux ± hémoptysie ± ADP	Contact avec un tuberculeux Radiographie thoracique IDR à la tuberculine
Cardiopathies congénitales	+	+	Souffle cardiaque Cyanose à l'effort Insuffisance cardiaque Retard de croissance	Échocardiographie Scanner en haute résolution avec injection du PC
Malformations broncho-pulmonaires		+		Endoscopie bronchique Scanner thoracique
Dyskinésie ciliaire primitive	+	+	Dès la naissance : DR, otites chroniques, écoulement nasal, toux chronique, surinfections bronchiques récurrentes, polypose nasale	Analyse des cellules épithéliales bronchiques en microscopie optique et électronique Situs inversus
Dysplasie broncho- pulmonaire	+	+	Prématuré de très PPN avec MMH	Anamnèse Scanner thoracique
Déficit immunitaire		+	Infections broncho-pulmonaires + infections cutanées ou digestives + retard de croissance	Anamnèse Bilan immunologique
Syndrome de toux chronique des VAS	+		Éternuements, démangeaisons, nez bouché, raclement de gorge	
Bronchectasie	+		Infections récurrentes Toux productive Hippocratisme digital	Scanner thoracique en haute résolution
Déficit en $\alpha 1$ anti- trypsine	+		Essoufflement	Dosage biologique Antécédents familiaux d'emphysème précoce

### 3.11 Évaluation de l'asthme

L'asthme est une affection variable dans le temps. Cette variabilité risque d'entraîner une sur ou sous-estimation de sa sévérité [295], d'où l'intérêt de classer les malades par niveau de contrôle.

### 3.11.1 Selon les recommandations du GINA 2023

L'évaluation du niveau de contrôle inclut : (Tableau 14)

- Le contrôle de la maladie à savoir ses symptômes et le risque d'effets indésirables,
- Le contrôle du traitement en particulier la technique d'inhalation et l'observance,
- Le contrôle des comorbidités,
- Le contrôle de la fonction respiratoire pour l'évaluation du risque futur[3].

*Tableau 14: Évaluation de l'asthme [3]*

Évaluer le contrôle de l'asthme = contrôle des symptômes et risque futur d'effets indésirables
<p>Évaluer le contrôle des symptômes au cours des 4 dernières semaines</p> <p>Identifier tout autre facteur de risque d'exacerbation, de limitation persistante du débit d'air ou d'effets secondaires</p> <p>Mesurer la fonction pulmonaire au moment du diagnostic / début du traitement, 3 à 6 mois après le début du traitement contenant des CSI, puis périodiquement.</p>
Évaluer les problèmes de traitement
<p>Documenter le traitement actuel du patient</p> <p>Surveiller la technique d'inhalation</p> <p>Évaluer l'observance et les effets secondaires</p> <p>Vérifier que le patient dispose d'un plan d'action écrit contre l'asthme</p> <p>Se renseigner sur les attitudes et les objectifs du patient concernant son asthme et ses médicaments.</p>
Évaluer la multi morbidité
<p>La rhinite ou la rhino sinusite</p> <p>Le RGO</p> <p>L'obésité</p> <p>L'apnée obstructive du sommeil</p> <p>La dépression et l'anxiété</p>

### 3.11.1.1 Chez les enfants de 6 à 11 ans et les adolescents

Tableau 15: Évaluation GINA du contrôle de l'asthme chez les enfants de 6 à 11 ans, les adolescents et les adultes [3]

A. Contrôle des symptômes de l'asthme			
Au cours des 4 dernières semaines	Bien Contrôlé	Partiellement contrôlé	Non contrôlé
Symptômes d'asthme diurnes <b>plus de 2 fois</b> par semaine ? OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	Aucun	1 à 2 items	3 à 4 items
Des réveils nocturnes liés à l'asthme ? OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Besoin de BDCA pour les symptômes <b>plus de 2 fois</b> par semaine ? OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Une limitation d'activité à cause de son asthme ? OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
B. Facteurs de risques d'évolution défavorable			
1. Facteurs de risque d'exacerbation			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Symptômes d'asthme non contrôlé</li> <li>▪ Facteurs qui augmentent le risque d'exacerbations même si l'enfant présente peu de symptômes d'asthme : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consommation excessive de BDCA</li> <li>• Défaut de traitement par les CSI (CSI non prescrit, mauvaise observance, technique d'inhalation défectueuse)</li> <li>• Problèmes psychosociaux ou économiques majeurs</li> <li>• Tabagisme passif ou actif, persistance d'allergène</li> <li>• Comorbidités</li> <li>• Fonction pulmonaire basse, particulièrement VEMS &lt; 60 %</li> <li>• Éosinophiles sanguins plus élevés</li> <li>• Antécédent d'intubation ou d'hospitalisation dans une unité de soins intensifs pour asthme, exacerbation sévère dans l'année précédente.</li> </ul> </li> </ul>			
2. Risque d'obstruction fixée			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antécédent de naissance prématurée ou de faible poids de naissance</li> <li>▪ Défaut de traitement par CSI chez un patient ayant des antécédents d'exacerbation sévère</li> <li>▪ Exposition au tabac, vapeur chimique nocive</li> <li>▪ VEMS initial bas,</li> <li>▪ Asthme hyper sécrétant avec expectoration ou éosinophilie sanguine élevée.</li> </ul>			
3. Risque d'effets secondaires des médicaments			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cures fréquentes de CSO</li> <li>▪ CSI à long terme à fortes doses</li> </ul>			

### 3.11.1.2 Chez les enfants de moins de 6 ans

Tableau 16: Évaluation GINA du contrôle de l'asthme chez les enfants de 5 ans et moins [3]

Contrôle des symptômes de l'asthme			
Au cours des 4 dernières semaines	Bien Contrôlé	Partiellement contrôlé	Non contrôlé
Symptômes d'asthme diurnes pendant quelques minutes plus d'une fois par semaine ? OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	Aucun	1 à 2 items	3 à 4 items
Des réveils nocturnes ou des toux nocturnes liées à l'asthme ? OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Besoin de BDCA plus d'une fois par semaine ? OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Une limitation d'activité à cause de son asthme ? (Court ou joue moins que les autres enfants, se fatigue facilement) OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
Facteurs de risques d'évolution défavorable			
Facteurs de risque d'exacerbation			
Symptômes d'asthme non contrôlé Une ou plusieurs exacerbations sévères (consultation d'urgence, hospitalisation ou recours aux CSO) au cours de l'année précédente. Le début de la saison habituelle des poussées de l'enfant Expositions aux fumées de tabac, pollution de l'air intérieur ou extérieur, allergènes domestiques, en particulier en association avec une infection virale. Problèmes psychosociaux ou socio- économiques majeurs pour l'enfant ou la famille Défaut de traitement par les CSI (CSI non prescrit, mauvaise observance, technique d'inhalation défectueuse) Pollution extérieure.			
Risque d'obstruction fixée			
Asthme sévère avec plusieurs hospitalisations Antécédents de bronchiolite			
Risque d'effets secondaires des médicaments			
Cures fréquentes de CSO CSI à long terme à fortes doses Technique d'inhalation incorrecte Incapacité de protéger la peau ou les yeux au moment d'utilisation des CSI par nébuliseur.			

### 3.11.2 Selon le Test de Contrôle de l'Asthme (ACT)

Le *Childhood Asthma Control Test* (C-ACT) est un auto-questionnaire standardisé et validé qui permet l'évaluation de la maîtrise des symptômes de l'asthme chez l'enfant de 4 à 11 ans. (Annexe n°8)

Il s'agit de l'extension de l'ACT développé et validé aux États-Unis sur une population adulte avec 12 % d'enfants âgés de plus de douze ans [296].

Un score est calculé ; lorsque l'ACT est inférieur 20, l'asthme est mal contrôlé et quand il est supérieur à 20, le contrôle de la maladie est bon.

## **3.12 Prise en charge**

### **3.12.1 Objectifs**

Les recommandations internationales de la prise en charge de l'asthme sont régulièrement mises à jour dans le but de :

- Obtenir et maintenir le contrôle (limiter le nombre d'exacerbations, réduire les symptômes inter critiques sans limitation de l'activité physique, minimiser le recours aux bronchodilatateurs)
- Réduire les effets secondaires du traitement en utilisant le traitement minimal efficace
- Normaliser et maintenir les fonctions respiratoires normales.
- Améliorer la qualité de vie.

### **3.12.2 Moyens thérapeutiques**

#### **3.12.2.1 Traitement médicamenteux**

La base du traitement antiasthmatique est la lutte contre l'inflammation, la levée de la bronchoconstriction et éventuellement une action sur les mécanismes allergiques [297].

Dans chaque palier des recommandations GINA, différentes options médicamenteuses sont proposées. Les premiers choix qui sont les meilleurs options et des alternatives n'ayant pas le plus souvent la même efficacité que les propositions de première ligne [72, 229, 233, 298, 299].

Dans les versions récentes, le GINA utilise dans ses recommandations pour le traitement une terminologie adaptée aux différentes situations auxquelles est confronté le patient (Tableau 17).

Tableau 17: Terminologie des médicaments contre l'asthme [3]

Terme	Définition	Remarques
Traitement d'entretien	Prescrit pour une utilisation quotidienne	Utilisé même en l'absence de signes cliniques. Le terme "entretien" ne concerne pas une classe thérapeutique particulière
Contrôle	Médicaments ciblant le contrôle des symptômes et des facteurs de risque	Autrefois, traitement contrôle = traitement d'entretien Actuellement, ils sont différents par l'utilisation des CSI au besoin
Traitement de secours	Pour un soulagement rapide des symptômes	Peut être utilisé aussi avant l'exercice pour prévenir les symptômes d'asthme induit par l'exercice
Anti-inflammatoire de secours	Traitement de secours qui contient à la fois une faible dose de CSI et un BDCA	Traitement qui inclut les associations CSI- Formotérol ou CSI - Salbutamol. Peut être utilisé au besoin, avant l'exercice ou à l'exposition aux allergènes
Traitement d'entretien et thérapie de soulagement	Association CSI- Formotérol, utilisé tous les jours et au besoin	MART ou SMART Seules les combinaisons contenant du Formotérol avec le CSI peuvent être utilisées dans cette option.

### 3.12.2.1.1 Médicaments à action anti-inflammatoire

#### 3.12.2.1.1.1 Corticoïdes inhalés

La corticothérapie inhalée est le traitement de première intention. Aux doses habituelles, la tolérance est excellente avec quelques précautions potentielles à prendre en considération :

- La croissance : il se peut que la vitesse de croissance soit ralentie durant la première année de traitement mais la taille définitive des asthmatiques adultes est comparable à celle des contrôles.
- L'axe corticosurrénalien peut être freiné que par de fortes doses de CI pendant de longues durées généralement. C'est la raison pour laquelle, l'exploration de la fonction corticosurrénalienne est inutile pour des doses inférieures ou égales à 400 µg/j de Budésonide ou équivalent.
- Le métabolisme osseux est non influencé par des doses inférieures ou égales à 400 µg/j. Mais, quelques études montrent son ralentissement.
- Le risque de candidose buccale est de 10 %, une dysphonie ou une raucité de la voix sont possibles.
- La survenue d'une cataracte et d'un amincissement cutané demeure exceptionnelle.
- L'utilisation des aérosols-doseurs ne peut se faire qu'avec une chambre d'inhalation, avec ou sans masque selon l'âge de l'enfant.



Les effets secondaires, même s'ils sont rares, peuvent être prévenus par l'utilisation systématique de chambres d'inhalation, le rinçage de la bouche après chaque utilisation de CI et la recherche de la dose minimale efficace [218].

Les principaux CSI utilisés sont représentés dans le tableau 18.

Tableau 18: Doses quotidiennes totales de CSI en µg [3]

Adultes et adolescents (12 ans et plus)			
Principe actif	Faible	Moyenne	Haute
Dipropionate de Bécloметасone	200 - 500	> 500 - 1000	> 1000
Budésonide	200- 400	> 400 - 800	> 800
Ciclésonide	80 - 160	> 160 - 320	> 320
Furoate de fluticasone	100		200
Propionate de fluticasone	100 - 250	> 250 - 500	> 500
Furoate de mométасone	200 - 400		> 400
Enfants de 6 à 11 ans			
Dipropionate de Bécloметасone	100 - 200	> 200 - 400	> 400
Budésonide	100 - 200	> 200 - 400	> 400
Budésonide (nébules)	250 - 500	> 500 - 1000	> 1000
Ciclésonide	80	> 80 - 160	> 160
Furoate de fluticasone	50		Déjà
Propionate de fluticasone	50 - 100	> 100 - 200	> 200
Furoate de mométасone	100		200
Enfants de moins de 6 ans			
	Faible dose quotidienne totale		
Dipropionate de Bécloметасone	100 (âgés de 5 ans et plus)		
Budésonide nébulisé	500 (âgés de 1 an et plus)		
Propionate de fluticasone	50 (âgés de 4 ans et plus)		
Furoate de fluticasone	Pas suffisamment étudié chez les enfants de 5 ans et moins		
Furoate de mométасone	100 (âgés de 5 ans et plus)		
Ciclésonide	Pas suffisamment étudié chez les enfants de 5 ans et moins		

En Algérie, les CSI disponibles sont :

- Sous forme d'aérosol doseur :
  - o Bécloметасone, Budésonide, Fluticasone
  - o Foracort (Budésonide / Formotérol)

- Sous forme de solution pour nébulisation :
  - Budésonide : Pulmicort 0,5 mg / 1 mg
- Sous forme d'inhalateurs de poudre sèche :
  - Budésonide : Turbuhaler
  - Salmétérol-Fluticasone : Discus (Sérétide)
  - Salmétérol-Fluticasone : Brequal
  - Formotérol-Budésonide : Turbuhaler (Symbicort)

#### *3.12.2.1.1.2 Glucocorticoïdes systémiques*

Les glucocorticoïdes systémiques sont proposés pour une courte durée, dans le traitement de la crise en association aux bronchodilatateurs, par voie parentérale si nécessaire au début, puis rapidement par voie orale. Ils sont donnés en une seule prise le matin.

#### *3.12.2.1.1.3 Antileucotriènes*

Le plus répandu est le Montelukast. Il a l'intérêt d'être prescrit en une seule prise par jour par voie orale, seul ou en association avec un CI à partir de 2 ans mais toujours en association avec les CI entre 6 mois et 2 ans. La posologie est de 4 mg/j (sachet ou comprimé) pour l'enfant de 2 à 6 ans, 5 mg/j (comprimé) entre 6 et 14 ans et 10 mg/j (comprimé) à partir de 15 ans. Il peut présenter des effets indésirables neuropsychiatriques à type de cauchemars, irritabilité et agressivité dès les premiers 15 jours du traitement.

#### *3.12.2.1.1.4 Cromones*

Le cromoglycate de sodium inhibe la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles. Il est administré par nébulisation, en 4 prises par jour [297], bien qu'il ne figure plus dans les recommandations GINA.

### **3.12.2.1.2 Bronchodilatateurs**

#### *3.12.2.1.2.1 $\beta_2$ adrénergiques ou $\beta_2$ mimétiques*

##### *3.12.2.1.2.1.1 $\beta_2$ mimétiques de courte durée d'action*

C'est le traitement de choix de la crise d'asthme et de la prévention de l'AIE ; les deux produits disponibles sont : le Salbutamol et la Terbutaline. Les tremblements et la tachycardie sont les principaux effets secondaires. Pour une meilleure efficacité et une bonne tolérance, ils sont

administrés par voie inhalée, par voie intraveineuse ou sous cutanée. Ils apportent un soulagement immédiat des symptômes aigus pour une durée d'action de 4 à 6 heures sans protection contre les exacerbations graves. Il semble que leur utilisation régulière et fréquente augmente le risque d'exacerbation grave. Pour ces raisons, depuis 2019, le GINA ne recommande plus leur utilisation seule [3].

#### *3.12.2.1.2.1.2 B<sub>2</sub>mimétiques de longue durée d'action*

Ils ont l'AMM chez l'enfant à partir de 4 ans, mais pratiquement, la plupart des sociétés savantes les préconisent chez les enfants de plus de 6 ans. On dispose de deux molécules : le Salmétérol et le Formotérol qui sont toujours utilisées en association avec les CI pour assurer une action synergique et éviter une éventuelle désensibilisation des  $\beta_2$  mimétiques (tachyphylaxie).

- Le Formotérol a l'intérêt d'avoir un délai d'action rapide en 1 à 3 minutes. Il est utilisé en association avec le Budésonide, qui existe en inhalateur de poudre (Turbuhaler : Symbicort), dosé à 100, 200 et 400  $\mu\text{g}$  et sous forme d'aérosol doseur (Foracort). Sa rapidité d'action fait qu'il peut être utilisé à la fois pour le traitement de fond et pour celui de la crise.
- Le Salmétérol a un délai d'action de 15 minutes. Il est utilisé en association avec le Fluticasone et il a l'intérêt d'exister en inhalateur de poudre (discus, capsule) dosé à 100 et 250  $\mu\text{g}$  de Fluticasone, mais surtout en aérosol doseur dosé à 50, 125 et 250  $\mu\text{g}$  de fluticasone pouvant être prescrit chez les jeunes enfants avec chambre d'inhalation.

#### *3.12.2.1.2.2 Anti cholinergiques*

##### *3.12.2.1.2.2.1 De courte durée d'action*

Le bromure d'ipratropium est utilisé en association avec un  $\beta_2$  adrénergique dans le traitement de la crise d'asthme aux doses de 0,25 mg chez le nourrisson à 0,5 mg chez les enfants de plus de 2 ans. Son délai d'action est de 3 minutes et sa durée est de 4 à 6 heures. Il n'est pas recommandé systématiquement mais peut être adjoint au BDCA dès les premières heures d'une crise d'asthme grave.

##### *3.12.2.1.2.2.2 De longue durée d'action*

Le bromure de tiotropium peut être prescrit à partir de 6 ans, en cas d'asthme sévère traité en continu par une association de CSI à forte dose et un BDLA avec une ou plusieurs exacerbations sévères au cours de l'année précédente. IL est prescrit à la dose de 5 microgrammes (2 bouffées consécutives) en une seule prise par jour, à heure fixe dans la journée, en association.

3.12.2.1.2.3 Bases xanthiques (Théophylline)

Elles représentent un puissant bronchodilatateur pouvant être sous forme d'action rapide ou prolongée mais ne sont plus utilisées dans le traitement de la crise en raison de leurs effets secondaires qui risquent d'être mortels (troubles digestifs, tachycardie et troubles du rythme cardiaque). Cependant, elles sont exceptionnellement prescrites en association avec les CI dans le traitement de fond.

3.12.2.1.3 Thérapie biologique d'appoint

Elle trouve son indication dans l'asthme sévère qui est défini selon le GINA 2023 par un asthme qui reste incontrôlé malgré un traitement optimisé avec des CSI - BDLA à forte dose ou qui nécessite des CSI – BDLA à forte dose pour éviter qu'il ne devienne incontrôlé.

Il existe plusieurs classes thérapeutiques selon le mécanisme d'action dans la réaction inflammatoire à savoir les anti-IgE, les anti-IL5, les anti-IL4-R et les anti-TLSP. (Figure 28 et Tableau 19).

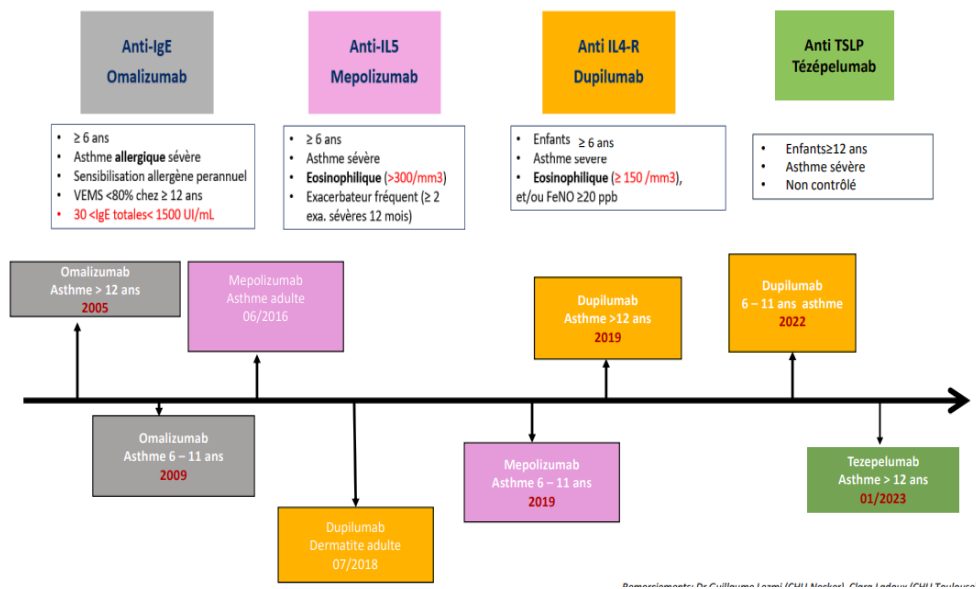


Figure 28: Biothérapie dans l'asthme [300]

Tableau 19: Modalités d'administration et effets secondaires de la biothérapie dans l'asthme [300]

Médicaments	Mode d'administration	Effets secondaires
Omalizumab (Anti-IgE)	1 à 4 injections, toutes les 2 à 4 semaines, selon le poids et les IgE totales	Céphalées, réactions locales, Fièvre, douleurs abdominales, anaphylaxies
Mepolizumab (Anti-IL5)	1 injection toutes les 4 semaines	Céphalées, réactions locales, Dorsalgies, herpès
Dupilumab (Anti-IL4-R)	1 injection toutes les 2 à 4 semaines, selon l'âge et le poids	Réactions locales, arthralgies, herpès buccal, éosinophilie, Conjonctivites, maladies sériques, anaphylaxies, kératite ulcérate
Tézépelumab (Anti TSLP)	1 injection toutes les 4 semaines	Réactions locales, Céphalées, Arthralgies, hypersensibilité

### 3.12.2.2 Systèmes d'inhalation

Le succès d'un traitement inhalé dépend des particularités anatomiques des VAS et de la mécanique ventilatoire. Une FR élevée, un volume courant faible, des cris et des pleurs constituent un véritable obstacle à l'inhalation. Le choix du dispositif se fait en fonction de l'âge de l'enfant, de ses préférences, des conditions socio-économiques et de la disponibilité des produits.

Les systèmes d'inhalation utilisés sont : les aérosols doseurs (AD) pressurisés, les AD auto-déclenchés (non disponibles en Algérie), les inhalateurs de poudre sèche et les nébuliseurs [301].

#### 3.12.2.2.1 Aérosols doseurs

Le déclenchement de la dose se fait pendant une inspiration lente et profonde après une expiration douce, suivi d'une apnée de 10 secondes, tête en arrière puis une expiration sans forcer. Il faut refaire la même procédure pour chaque dose si plusieurs doses sont nécessaires.

Ils ont l'avantage de délivrer une dose précise et reproductible mais l'inconvénient d'un important dépôt oro-pharyngé et d'une coordination main-poumons imposant une grande coopération de l'enfant.

#### 3.12.2.2.2 Chambre d'inhalation

Avec ou sans masque facial ; la dose est délivrée pendant l'inspiration. Le dispositif doit être gardée en position durant quelques cycles respiratoires selon l'âge de l'enfant (5 à 10 inspirations chez les nourrissons, 2 à 5 inspirations entre 2 et 10 ans et 2 inspirations profondes chez les plus de 10 ans).

La chambre d'inhalation a l'avantage d'éviter la coordination main-poumons, de diminuer le dépôt oro-pharyngé et d'augmenter celui au niveau pulmonaire. Ses inconvénients sont les fuites, les pleurs et la nécessité de son entretien. (Figure 29)



Figure 29: AD avec chambre d'inhalation avec et sans masque facial

### 3.12.2.2.3 Systèmes avec poudre ou inhalateurs de poudre sèche

Le médicament est sous la forme de poudre en uni dose (capsule) ou multi dose (réservoir ou blister). Il est délivré lors d'une inspiration rapide et profonde suivie d'une apnée de 10 secondes.

Ils ont l'avantage de l'absence de la coordination main-poumons et de gaz propulseur avec facilité d'utilisation.

Leurs inconvénients sont le dépôt oro-pharyngé plus important qu'avec un aérosol pressurisé, la possibilité de perte de doses en cas d'expiration dans le dispositif ou lors du passage de la station verticale à la station horizontale ou inversement, la faible dose délivrée en cas de débit inspiratoire insuffisant (crise d'asthme) et la sensibilité de certains dispositifs à l'humidité. (Figure 30)



Figure 30: Inhalateurs de poudre sèche (discus, turbuhaler, inhalateur à capsule)

#### 3.12.2.2.4 Nébuliseurs

Ils ont l'avantage de délivrer une grande quantité du médicament, sans coordination main-poumons pendant une respiration calme et la possibilité de mélanger 2 bronchodilatateurs ou un bronchodilatateur avec un CSI.

Il existe différents systèmes de nébulisation :

- Pneumatique : les plus fréquents, ils génèrent un aérosol par vaporisation du liquide médical à l'aide d'un compresseur. Le médicament est légèrement refroidi.
- Au tamis : ils génèrent un aérosol par le passage du liquide à travers un tamis micro perforé qui vibre à haute fréquence. L'appareil est de petite taille et la séance est rapide et sans bruit mais plus cher.
- Ultrasonique : les particules d'aérosol se détachent des fontaines de cavitation que créent les vibrations d'un quartz piézo-électrique sous le liquide. Le débit d'aérosol est élevé mais l'appareil est fragile, sa manipulation est complexe, ne permet pas les mélanges et l'utilisation de médicaments en suspension comme les corticoïdes et il peut entraîner une élévation de la température qui contre-indique l'emploi de certains médicaments fragiles (Figure 31)

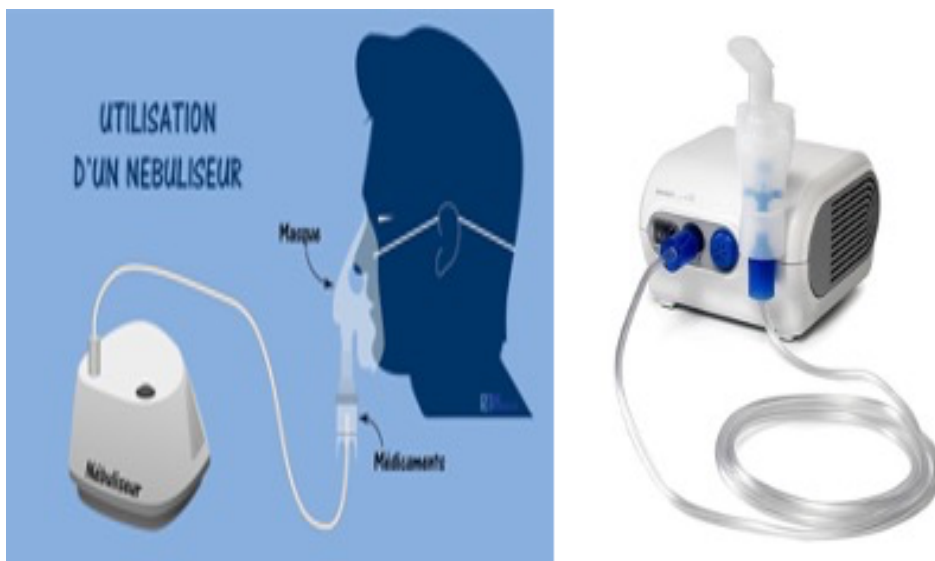


Figure 31: Nébuliseurs

#### 3.12.2.3 Éducation thérapeutique (ETP)

Pour une meilleure prise en charge de l'asthme, l'enfant et sa famille doivent accepter le concept de maladie chronique et de traitement prolongé, et doivent exprimer leurs craintes et leurs difficultés [263]. L'OMS considère l'ETP comme un aspect essentiel de la gestion de la maladie

et des écoles de l'asthme ont été créées à cette fin [167]. Elles ont un programme qui comprend l'acquisition des connaissances suivantes :

- Comprendre les mécanismes de la maladie
- Connaître les symptômes de la perte de contrôle et de la crise et l'identification des facteurs déclenchants
- Connaître les plans d'action de prévention et les indications des traitements en cas d'exposition obligatoire
- Savoir mesurer et interpréter son DEP
- Connaître les mécanismes d'action des médicaments et leur mode d'utilisation.
- Maîtriser l'utilisation des dispositifs d'inhalation
- Contrôler l'environnement en repérant et en évitant les facteurs favorisants [302].

Ce programme est adressé :

- Pour les enfants de moins de 5 ans, aux parents et les enfants vont recevoir juste les instructions pratiques sur l'utilisation du dispositif d'inhalation.
- Pour les enfants âgés de 5-13 ans, aux enfants ainsi que leurs parents.
- Pour les adolescents, ils doivent être directement impliqués [303].

#### **3.12.2.4 Contrôle de l'environnement**

L'HRB est liée à l'exposition des enfants sensibilisés aux différents allergènes entraînant une perte du contrôle de la maladie avec détérioration de la fonction respiratoire [304]. Cependant, les études restent controversées sur la nécessité de lutte contre l'exposition aux divers allergènes (les animaux domestiques, les blattes, les rongeurs, les moisissures, la poussière de maison et la fumée de tabac) sur le contrôle de l'asthme et ses comorbidités [126, 305-307]. D'autant plus que l'évitement complet des allergènes est à la limite de l'impossible en raison de la complexité, du coût important et de l'absence de méthode validée [126, 308].

Classiquement de nombreuses mesures sont proposées pour minimiser l'exposition aux pneumallergènes [228] :

- En cas de sensibilisation aux acariens :
  - Une hygrométrie la plus basse possible (< 65 %),
  - Une température contrôlée (< 20° c),
  - Une aération quotidienne d'au moins 30 min du domicile ;
  - Une minimisation des niches à acariens (tapis, moquette, tenture, tissus en laine, plumes, etc.),



- Un enveloppement imperméable de la literie
- Un lavage de la literie à la température la plus haute (draps toutes les semaines, le reste tous les mois).
- Une utilisation des housses anti acariens et des acaricides,
- Le ménage avec un aspirateur, si possible muni d'un filtre ou de sac retenant les fines particules, et/ou des serpillières mouillées,
- En cas d'allergie aux différents animaux :
  - Éviction des animaux domestiques
  - Nettoyage répété des logements et des parties communes des immeubles.
- En cas d'allergie aux moisissures et pollens :
  - Éviction des moisissures (pots de plantes à réservoir, humidificateur, remontée d'humidité, etc.), cependant les pollens et les moisissures extérieures ne peuvent être totalement évités.
  - Intensification du traitement et éviction de l'exposition en plein air lors des pics de concentration.
- Lutte contre le tabagisme passif et sevrage tabagique chez les adolescents [\[274\]](#).

#### **3.12.2.5 Immunothérapie spécifique ou désensibilisation**

C'est le seul moyen de modifier l'évolution naturelle de l'atopie et traiter les maladies allergiques respiratoires [\[309, 310\]](#). Elle est réalisée par voie sous cutanée ou sublinguale et est indiquée lorsque :

- L'enfant présente une rhinite allergique pour prévenir l'asthme
- L'allergène est identifié comme facteur déclenchant des exacerbations
- L'enfant et les parents sont motivés
- Les symptômes sont instables malgré un traitement bien conduit. Cependant, la désensibilisation ne peut être envisagée qu'après un contrôle au moins partiel.
- L'éviction des allergènes est impossible ou difficile.

#### **3.12.2.6 Vaccination**

La vaccination antigrippale annuelle peut réduire le risque d'infection grippale mais sans démontrer la réduction des exacerbations. Il en est de même pour la vaccination antipneumococcique. Il est conseillé de faire le vaccin anti grippal chaque année, ou au moins lors des épidémies et suivre le calendrier vaccinal local.

### **3.12.2.7 Activité physique**

Il est conseillé d'encourager les enfants à pratiquer une activité physique régulière, notamment la natation. Il faut leur expliquer que l'utilisation régulière des CSI permet la prévention du BIE et la prévention de ses poussées se fait par l'utilisation du traitement secours avec l'échauffement avant l'exercice.

### **3.12.2.8 Autres conseils**

- Éviction de certains médicaments qui peuvent aggraver l'asthme (cas par cas): Aspirine, AINS, bêtabloquants.
- Encourager la consommation des fruits et des légumes
- Encourager la perte de poids surtout chez les obèses
- Encourager les exercices respiratoires.

## **3.12.3 Modalités pratiques**

### **3.12.3.1 Traitement des symptômes inter critiques**

Il est basé sur les BDCA, à la dose de 100 µg pour 2 à 4 kg de poids sans dépasser 10 bouffées par prise.

Ces symptômes sont ponctuels et la posologie habituelle est de 1 à 2 doses, sinon il s'agit d'une crise ou d'une exacerbation [\[202, 230\]](#).

### **3.12.3.2 Traitement de la crise d'asthme ou de l'exacerbation**

La prise en charge initiale de la crise d'asthme commence à domicile selon le plan d'action par un BDCA inhalé. Le recours aux soins médicaux s'impose en cas de :

- Nécessité de plus de 6 bouffées de BDCA dans les 2 premières heures pour soulager les symptômes
- Pas de récupération après 24 heures.
- Exacerbation sévère
- Manque de surveillance à domicile
- Réapparition des signes d'une exacerbation sévère dans les 48 heures
- Antécédent d'exacerbation grave ayant mis le pronostic vital en jeu.

Les BDCA sont données aux doses suivantes :

- Salbutamol inhalé + chambre d'inhalation : 1 bouffée / 2 à 4 kg de poids (maximum 10)
- Salbutamol en nébulisation : 1,25mg < 10 kg, 2,5 mg entre 10 et 16 kg et 5 mg > 16 kg

- Salbutamol injectable par voie intraveineuse en dose de charge : 1,5 à 5 µg/kg sur 3 minutes
- Terbutaline en nébulisation : dosette de 5 mg/2 ml, 0,1 à 0,2 mg/kg sans dépasser 5 mg (soit 1 à 2 gouttes / kg, minimum 10 gouttes).
- Terbutaline injectable par voie sous cutanée : 10 µg/ kg à partir de 2 ans
- Ipratropium en nébulisation : 0,25 mg avant 6 ans et 0,5 mg après 6 ans.
- Formotérol en association avec un CSI chez les plus de 6 ans sans dépasser 72 µg/ jour [202, 230].

#### **3.12.3.2.1 Plan d'action d'asthme (PAA)**

Le PAA écrit repose sur la surveillance des symptômes et / ou de la fonction pulmonaire et permet de reconnaître la crise d'asthme et / ou l'exacerbation et de réagir de manière appropriée. Il doit préciser :

- Les noms et les posologies du traitement inhalé habituel
- Les instructions spécifiques pour les changements de traitements de fond et/ou d'urgence
- Comment reconnaître une aggravation de l'asthme
- Comment y réagir et que faire en absence d'amélioration des symptômes
- Quand et comment utiliser les CSO et accéder aux soins médicaux [3, 311]. (Annexe n°9)

#### **3.12.3.2.2 Chez les enfants de 6 à 11 ans et les adolescents**

Selon le GINA 2023, le traitement de la crise dépend de sa sévérité (Figure 32).

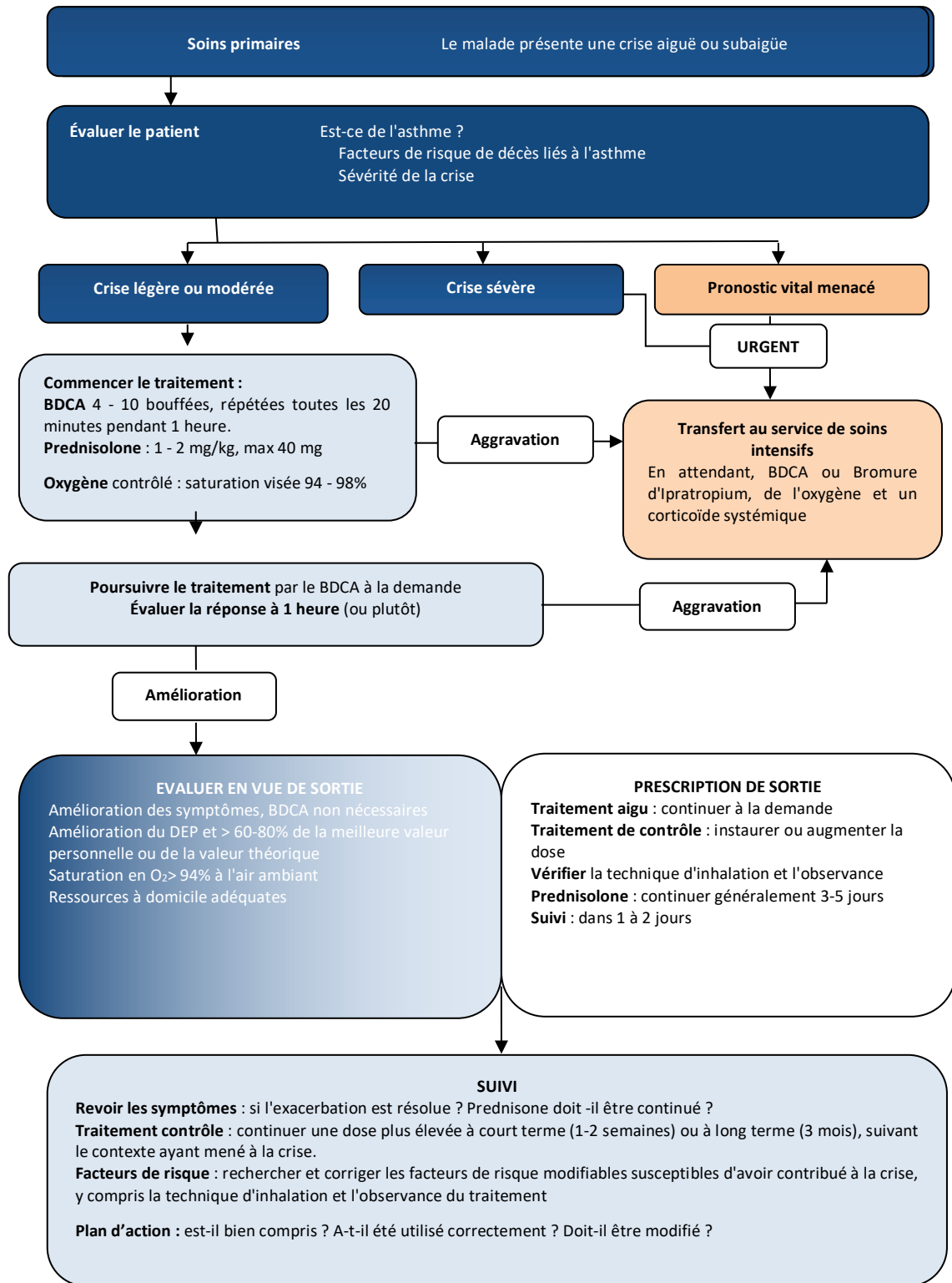


Figure 32: PEC de l'exacerbation chez les plus de 6 ans

3.12.3.2.3 Chez les enfants âgés de moins de 6 ans

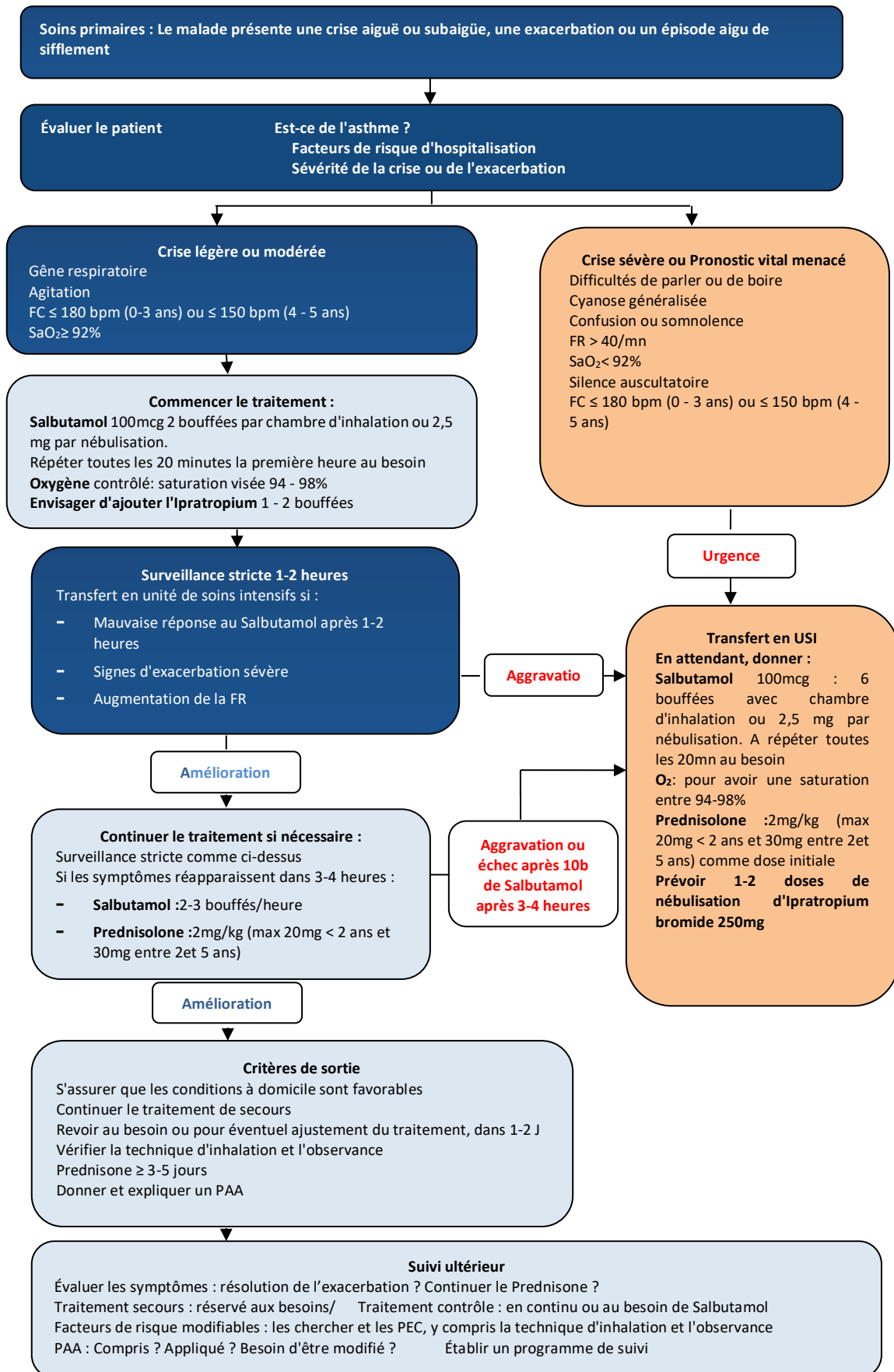


Figure 33: PEC de l'exacerbation chez les moins de 6 ans

### **3.12.3.3 Traitement de fond de l'asthme**

#### **3.12.3.3.1 Quand initier le traitement de fond ?**

Selon les recommandations GINA 2023, le traitement de fond doit être initié dès que le diagnostic est posé chez les enfants de 6 ans et plus (Figure 34 et 35) car :

- L'inflammation bronchique est présente même en cas de symptômes minimes ou absents et tous les patients peuvent avoir des exacerbations graves
- Les CSI ont une grande efficacité sur les symptômes et les exacerbations et réduisent les hospitalisations et les décès imputables à l'asthme, raison pour laquelle le GINA ne recommande plus l'utilisation d'un BDCA seul comme traitement initial
- Le bénéfice fonctionnel respiratoire est d'autant plus important que le traitement est précoce

Chez les enfants plus jeunes (Figure 36), la corticothérapie doit être envisagée si :

- Asthme insuffisamment contrôlé
- Exacerbations ou plus dans l'année
- Traitement d'épreuve en cas de doute diagnostique devant des sifflements fréquents[3]

3.12.3.3.2 Chez les enfants de plus de 12 ans

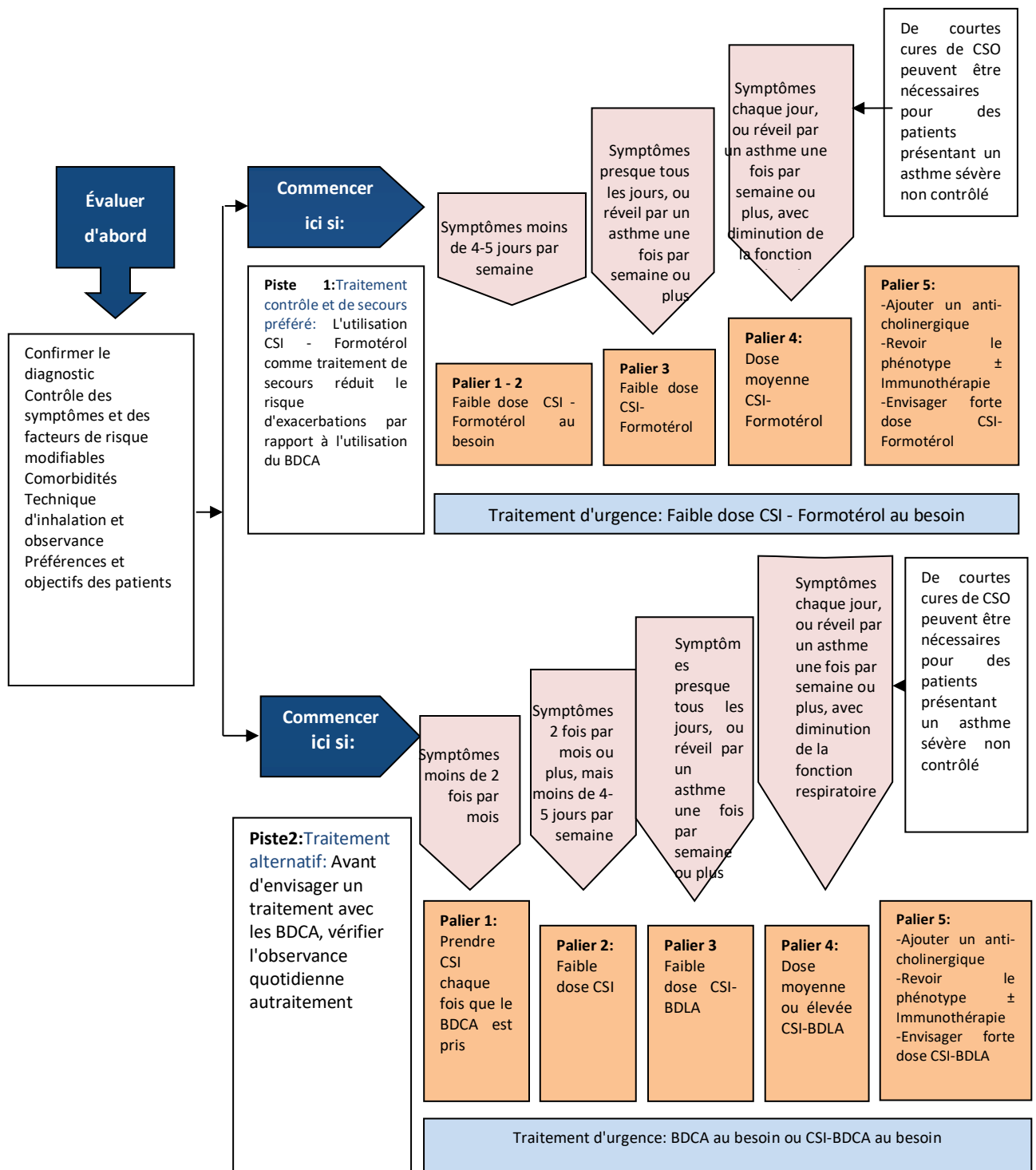


Figure 34: Traitement initial des enfants de plus de 12 ans

3.12.3.3.3 Chez les enfants âgés de 6 à 11 ans

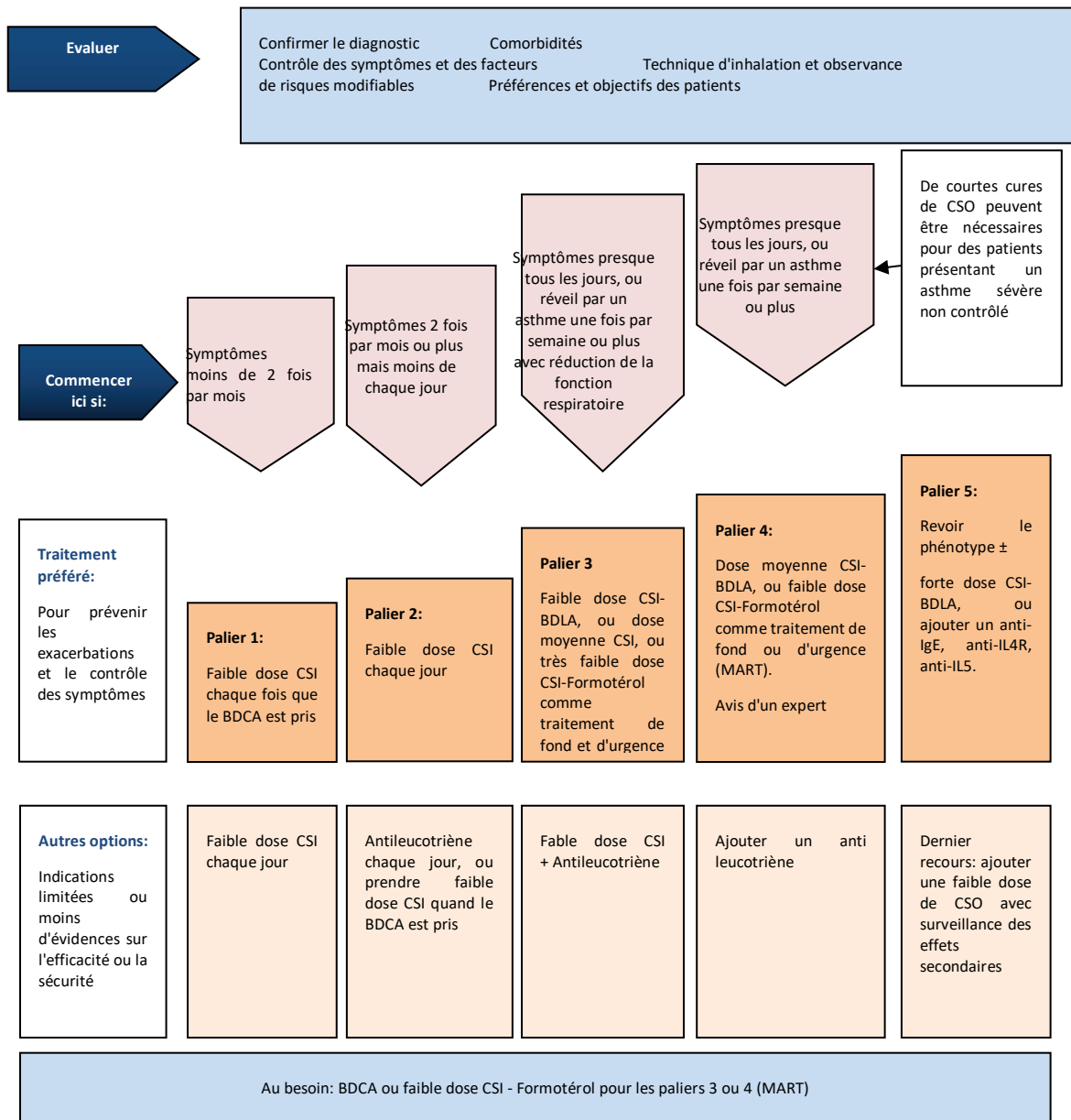


Figure 35: Traitement initial chez les enfants entre 6 et 11 ans



### 3.12.3.3.4 Chez les enfants âgés de moins de 6 ans

Traitement de choix	<b>Palier 1:</b> Preuves insuffisantes pour traitement quotidien	<b>Palier 2:</b> CSI à faible dose chaque jour	<b>Palier 3:</b> Doublé la faible dose de CSI	<b>Palier 4:</b> Continuer le traitement de contrôle et demander un avis spécialisé
<b>Autres options:</b> Indications limitées ou moins d'évidences sur l'efficacité ou la sécurité	Envisager de courtes cures intermittentes de CSI dès l'apparition d'une maladie virale	Anti leucotriène chaque jour, ou cures courtes intermittentes de CSI dès l'apparition d'une maladie respiratoire	Faible dose CSI + Anti leucotriène Envisager un avis spécialisé	Ajouter un anti leucotriène, ou augmenter la fréquence des CSI, ou ajouter CSI de façon intermittente
Traitement d'urgence	Au besoin, bronchodilatateur de courte durée d'action (BDCA)			
Réservé aux enfants avec:	Peu d'épisode de respiration sifflante d'origine virale avec peu ou pas de symptômes intercritiques	Symptômes non compatibles avec l'asthme mais recours fréquents aux BDCA ( $\geq 3$ /an): traitement d'épreuve 3 mois, sinon avis spécialisé Asthme non contrôlé ou $\geq 3$ exacerbations	Asthme non contrôlé par de faibles doses de CSI	Asthme non contrôlé par des doses doubles de CSI
			Avant de passer aux paliers supérieurs, vérifier -Le diagnostic d'asthme, -La technique d'inhalation -L'observance du traitement -L'exposition aux allergènes	

Figure 36: Traitement initial chez les enfants de moins de 6 ans

### 3.12.3.4 Ajustement du traitement

La prise en charge de l'asthme doit permettre aux enfants de mener une vie la plus normale possible sur le plan social, scolaire et sportif avec une fonction pulmonaire normale [3]. Elle implique un cycle continu d'évaluation, d'ajustement du traitement et d'examen (Figure 37).

Généralement, l'effet bénéfique du traitement médical ne peut être atteint qu'après 3 à 4 mois de traitement bien conduit. Les médicaments sont alors ajustés soit à la hausse soit à la baisse tout en tenant compte de [296] :

- La technique d'inhalation
- L'observance au traitement
- L'exposition aux allergènes
- L'existence de comorbidités
- Le diagnostic lui-même [3].



Figure 37: Cycle de gestion de l'asthme [3]

### 3.13 Pronostic

Le pronostic de l'asthme de l'enfant à long terme reste le souci majeur des parents. La notion de guérison à la puberté a été écartée par les rares études épidémiologiques menées sur des périodes de 20 à 30 ans. Elles ont identifié des facteurs pronostiques de persistance de l'asthme de l'enfant à l'adulte. Il s'agit de :

- L'atopie personnelle ou familiale
- La sévérité de l'asthme
- La persistance de l'obstruction bronchique en inter critique
- La persistance de l'hyperréactivité bronchique
- Le surpoids
- La précocité pubertaire
- Le tabagisme passif
- La pollution extérieure [230].

## **4 CORTICOTHERAPIE INHALEE ET CROISSANCE STATURALE**

### **4.1 Introduction**

La croissance de l'enfant peut être altérée d'une manière transitoire ou persistante par une maladie chronique. Ainsi, les mesures répétées de la taille et du poids reportées sur les courbes de croissance de référence sont indispensables à chaque consultation. Un écart de cette croissance peut être le premier signe révélateur d'une pathologie chronique[350] et un bon élément de suivi d'une pathologie connue [312].

### **4.2 Physiopathologie de l'altération de la croissance**

#### **4.2.1 Dans le cadre d'une maladie chronique**

Les maladies chroniques sont caractérisées par l'association fréquente d'une inflammation tissulaire chronique, d'une sous-nutrition et d'un traitement prolongé dont les corticoïdes [312].

L'inflammation va déclencher un accroissement des dépenses en énergie, une mobilisation des graisses, une protéolyse, une négativation du bilan azoté, une glycogénèse, une anorexie et une perte de poids.

L'altération de la croissance peut être expliquée par :

- Une résistance à la GH (un taux de GH normal ou élevé spontanément et après stimulation, et des taux bas d'IGF-1 et de IGFBP-3) secondaire au détournement des substrats énergétiques vers les organes vitaux aux dépens de la croissance et la reproduction.
- Une hypercortisolémie qui facilite le passage du métabolisme des glucides à celui des lipides. Elle est secondaire à la stimulation l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien par l'insulinémie basse, la faible concentration d'IGF-I et le faible taux de leptine circulante souvent associés chez l'enfant malnutri (Figure 38).
- Une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique avec diminution de la sécrétion pulsatile de gonadotropines expliquant le retard pubertaire [312-314]

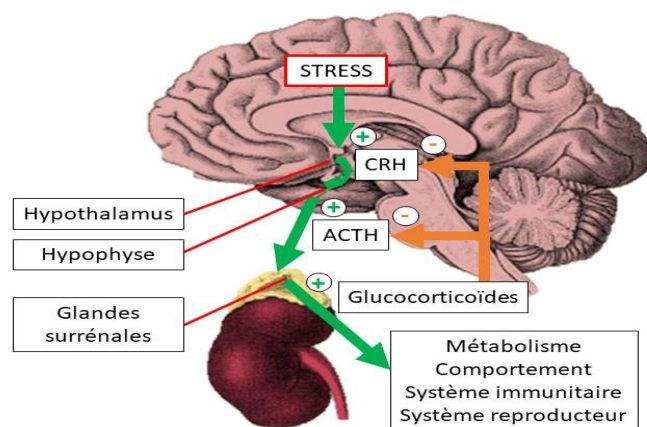


Figure 38: Axe corticotrope et stress [315]

Activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien lors d'une exposition à un stimulus stressant : sécrétion des hormones corticolibérine (CRH) et corticotrope (ACTH) et des glucocorticoïdes (en vert). Rétrocontrôles négatifs des glucocorticoïdes (en orange).

## 4.2.2 La corticothérapie inhalée

Les glucocorticoïdes interfèrent avec la rétention d'azote et de minéraux, ils augmentent l'énergie dérivée du catabolisme des protéines et diminuent l'oxydation des lipides. Ils inhibent la formation osseuse, d'une part, par l'inhibition de la fonction ostéoblastique, et d'autre part, par la diminution de la sécrétion des stéroïdes sexuels et l'absorption intestinale du calcium en augmentant son excrétion urinaire et en favorisant la résorption osseuse [316].

Leur action frénatrice sur l'axe somatotrope se fait :

- Au niveau central : par la synthèse hypophysaire de la GH avec diminution de sa sécrétion pulsatile.
- En périphérie : par la réduction de l'expression des récepteurs de la GH dans les cartilages de croissance et le foie et l'inhibition de la production et la bio activité du facteur 1 de croissance et l'activité ostéoblastique [27, 28, 317].

Les corticoïdes inhalés peuvent avoir les mêmes effets systémiques grâce aux fractions absorbées aux niveaux digestif et pulmonaire (figure 39), la partie déglutie est en grande partie transformée en métabolites inactifs lors du premier passage hépatique mais une petite fraction reste sous forme active et passe dans la circulation systémique.

Cette fraction déglutie peut être réduite par le rinçage de la bouche après la prise du corticoïde inhalé et l'utilisation de chambre d'inhalation qui fait passer le dépôt oro-pharyngé de 80% à 20% [318].

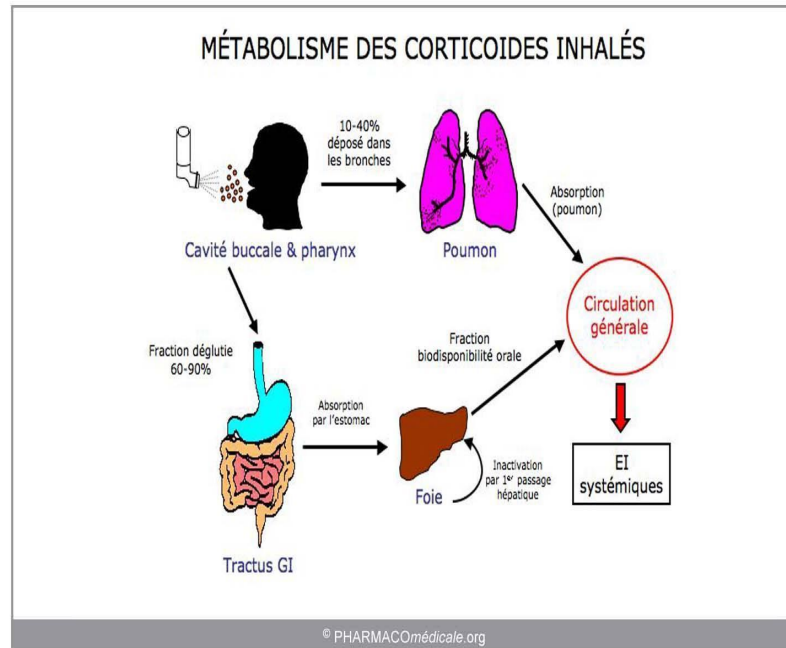


Figure 39: Métabolisme des corticoïdes inhalés [319]

## 4.3 Méthodes d'évaluation de la croissance

### 4.3.1 A court terme

La méthode utilisée est la **Knémométrie** (Annexe n°10); elle consiste en la mesure de la longueur de la jambe, entre le genou et le talon, en position assise, pieds posés à plat, toutes les semaines chez l'enfant de plus de 5 ans [320, 321]. Son interprétation est difficile à cause de variations naturelles de la croissance staturale notamment en période pubertaire. Elle est très sensible et reproductible à court terme (moins de 6 mois), cependant, elle est mal corrélée à la croissance à moyen et long terme [27, 322]. Dans le cadre des essais thérapeutiques, des nouveaux glucocorticoïdes inhalés et dispositifs d'inhalation chez les enfants asthmatiques, elle doit être réalisée avant l'initiation des évaluations de la croissance staturale à moyen terme [323].

### 4.3.2 A moyen et long terme

Le moyen terme est défini par la consommation de CSI pendant quelques mois (au-delà de 6 mois) à quelques années. Les études reposent sur la mesure de la taille par un stadiomètre et la mesure de la vitesse de croissance.

#### 4.3.2.1 Mesure de la taille

Elle doit être prise selon une technique rigoureuse. Elle permet le suivi de la croissance linéaire de l'enfant asthmatique. (Voir chapitre croissance).

### **4.3.2.2 Mesure de la vitesse de croissance**

Elle correspond à l'accroissement annuel de la taille en centimètres sur une période suffisamment longue, supérieure ou égale à 1 an. Son interprétation peut être délicate car elle doit tenir compte de ses variations notamment saisonnières.

## **4.4 Effet de la corticothérapie inhalée sur la croissance structurale**

### **4.4.1 A court terme**

Des études randomisées versus placebo n'ont pas montré de variations de la croissance évaluée par la knémométrie pour des doses modérées.

Une étude plus récente chez 28 enfants entre 6 et 12 ans traités pendant 2 semaines pour asthme léger, a montré une réduction de la vitesse de croissance, plus marquée pour le fluticasone (versus ciclesonide, placebo).

Il faut souligner que les données de la knémométrie sur la croissance à court terme ne peuvent être extrapolées à moyen ou long terme [323, 324].

### **4.4.2 A moyen terme**

Dans une méta-analyse réalisée par le centre Cochrane, les données de 25 études incluant près de 8500 enfants traités pour un asthme léger à modéré ont confirmé un ralentissement de la croissance de 0,5 cm en moyenne dans 14 études où les enfants avaient été suivis pendant un an. Toutes les molécules de CSI étaient utilisées et avaient des effets comparables. Cet effet sur la croissance, net au terme de la première année de traitement, s'atténuait dans les années qui suivaient et les conséquences apparaissent mineures par rapport aux bénéfices attendus [325].

### **4.4.3 A long terme**

L'utilisation prolongée de CSI dans l'enfance semble induire une réduction de la taille finale (proche de 1 cm). Cependant, d'autres facteurs comme le sexe, l'âge et le début du traitement peuvent aussi être incriminés [326].

Le processus de remodelage des voies respiratoires est entraîné par la fibrose sous-épithéliale et l'épaississement de la membrane qui entraînent des changements structurels permanents.

L'immunopathophysiologie de l'asthme implique l'activation des systèmes immunitaires inné et adaptatif pour stimuler l'inflammation chronique des voies respiratoires.

# **ÉTUDE PRATIQUE**

## 5 METHODE

### 5.1 Description de la zone d'étude

#### 5.1.1 Présentation de la ville de Constantine

Constantine surnommée ville des ponts suspendus ; ville du vieux rocher ; ville des oulémas ; ville des aigles ; ville du malouf est la capitale de l'Est du pays. C'est la plus grande métropole intérieure du pays, ville charnière entre le Tell et les Hautes Plaines. (Figure 40)

Elle s'étale sur un rayon d'une quinzaine de kilomètres, d'une superficie de 231,63 km<sup>2</sup>, sur un plateau rocheux à 649 mètres d'altitude, sous forme d'une agglomération comprenant une ville mère et une série de satellites avec 1.272.488 habitants en 2018, soit une densité de 582 habitants/km<sup>2</sup>, dont seulement 56 % dans la commune même de Constantine. Elle assure des fonctions supérieures notamment culturelles et industrielles.

Il s'agit d'une part d'une vieille ville de plus de 2500 ans, où se trouvent des constructions basses et introverties avec des rues étroites et sinueuses, et d'autre part une ville coloniale du 19<sup>ème</sup> siècle avec des immeubles relativement hauts et des rues larges et rectilignes.

Aujourd'hui, c'est une grande ville qui s'est largement développée dans tous les domaines avec une explosion démographique, de plus en plus de voies de circulations, des tronçons d'autoroute et de fortes concentrations des activités industrielles.

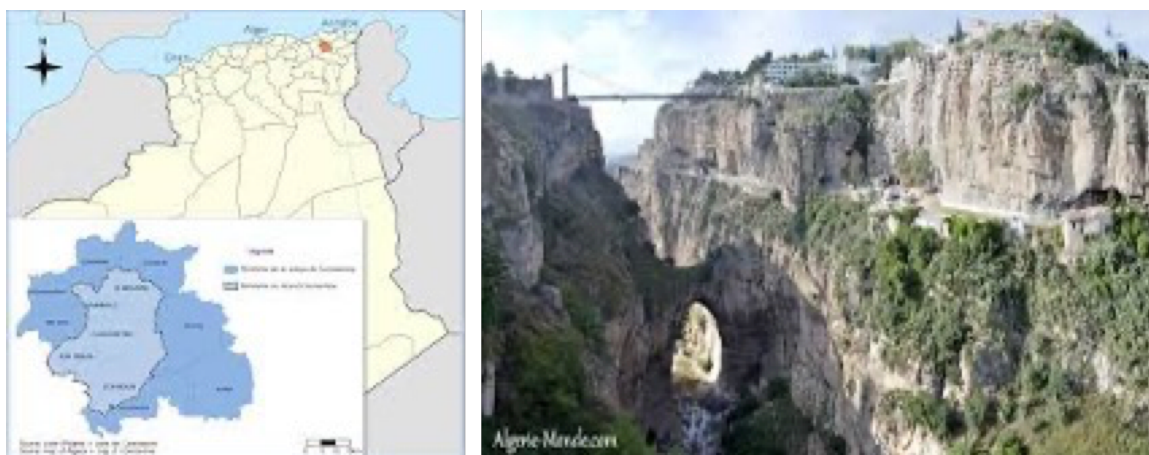


Figure 40: Situation géographique de Constantine



### **5.1.2 Caractères climatiques**

Le climat de la wilaya de Constantine est méditerranéen. Il est caractérisé par des hivers froids jusqu'à  $-6^{\circ}\text{C}$  et des étés chauds avec des pics de  $47^{\circ}\text{C}$ .

La moyenne pluviométrique varie de 350 à 700 mm par an selon les années, avec une moyenne annuelle de 40 à 60 jours pluvieux. Les pluies prédominent au printemps et en automne, souvent, sous forme de grandes averses ou d'ondées instantanées.

Constantine connaît une menace constante d'aridité suspectée sur la succession d'une année humide et de deux années sèches.

### **5.1.3 Hydrographie**

Constantine est connue par la fréquence des Oueds, dont les plus importants sont le Rhumel, Oued Boumerzoug et Oued Smendou où convergent plusieurs affluents temporaires. Ils sont caractérisés par des eaux très chargées responsables souvent de dégâts en période de crue. Cependant, ils deviennent un amas de conglomérats où coule un filet d'eau au taux de pollution très élevé en été.

### **5.1.4 Pollution atmosphérique**

La pollution de l'air est due à la présence de polluants dans les plus basses couches de l'atmosphère. Ces polluants sont des gaz ou des particules.

La ville connaît l'installation d'importantes unités industrielles aux dépens de milliers d'hectares de terres agricoles. De plus, 383 tonnes de déchets sont collectées et rejetées dans des décharges dont le site est changé à plusieurs reprises afin d'assurer une meilleure protection sanitaire des personnes exposées aux risques des émanations des fumées, et des odeurs que produisent ses décharges.

De ce fait, la pollution de l'air dans la ville est liée aux rejets de gaz, de particules, de fumées et de poussières qui se répandent davantage dans les conditions climatiques défavorables.

## **5.2 Type d'étude**

Il s'agit d'une étude d'une série de cas d'enfants asthmatiques traités par CSI et suivis pendant une période minimale de 1 an.

## 5.3 Période et lieu de l'étude

L'étude fut réalisée dans le service de pédiatrie "A" du CHU Constantine, sur les enfants suivis pour asthme bronchique, entre Juin 2017 et Mars 2022, période de 6 ans jugée nécessaire pour atteindre un nombre suffisant de malades et une durée de suivi permettant l'évaluation de la croissance.

## 5.4 Population de l'étude

### 5.4.1 Critères d'éligibilité

#### 5.4.1.1 Critères d'inclusion

- Enfants âgés entre 6 et 12 ans, quel que soit le sexe
- Répondant aux critères de définition de l'asthme : des antécédents de symptômes respiratoires à type de sifflement, d'essoufflement, d'oppression thoracique et de toux, variables dans le temps en intensité et associés à une limitation variable des débits expiratoires réversible sous bronchodilatateurs
- Sous traitement de fond par des corticostéroïdes inhalés
- Suivis régulièrement pendant une durée minimale de 1 an.

#### 5.4.1.2 Critères de non inclusion

- Enfants moins de 6 ans et plus de 12 ans
- Enfants présentant un asthme contrôlé sans traitement de fond ou traités par une monothérapie par des anti-leucotriènes (MONTELUKAST) ou une pathologie chronique pouvant retentir sur leur développement statural.

#### 5.4.1.3 Critères d'exclusions

Les enfants qui n'ont pas poursuivi leur suivi pendant 12 mois.

### 5.4.2 Échantillon

S'agissant d'une étude portant sur une différence de tailles moyennes, la taille de l'échantillon est calculée selon la formule suivante [327] :

$$N = \frac{\sigma^2 (z_{1-\beta} + z_{1-\alpha/2})^2}{(\mu_0 - \mu_1)^2}$$

On a pris les valeurs d'une étude faite en Grèce, ayant les mêmes caractéristiques de notre étude où la taille moyenne initiale des enfants était de 0,44 DS ± 1,08 DS et elle est passée à 0,36 DS après un an de traitement (diminution à 82 % de la taille initiale)

- N = Taille de l'échantillon de la population étudiée
- $\mu_0$  = Moyenne de la taille d'une population (0,44 DS)
- $\mu_1$  = Moyenne de la taille de la population étudiée un an après (0,36 DS)
- $\sigma$  = Variance de la population étudiée (1,08)
- $\alpha$  = Probabilité d'erreur de type I (généralement 0,05)
- $\beta$  = Probabilité d'erreur de type II (généralement 0,2)
- Z = Valeur Z critique pour un  $\alpha$  ou  $\beta$  donné

$$N = 1,08^2(0,84 + 1,96)^2 / (0,44 - 0,079)^2 = 70$$

Ce qui donne une taille de 70 sujets. Bien que notre étude ait porté sur 300 enfants pour que les résultats soient plus exhaustifs.

## 5.5 Données collectées

La collecte des données s'est faite sur la base d'un questionnaire (Annexe n°11) comportant plusieurs parties :

- Partie signalétique (identification)
  - Sexe
  - Age (date de naissance)
  - Adresse (origine)
- Antécédents du malade
  - Antécédents personnels :
    - Circonstances de grossesse et d'accouchement
    - Type d'allaitement durant les 6 premiers mois de la vie
    - Antécédents pathologiques à type de :
      - ✓ RGO
      - ✓ Bronchiolite
      - ✓ Pathologie pulmonaire ou cardiaque sous-jacente.
    - Notion d'atopie personnelle :
      - ✓ Allergie alimentaire
      - ✓ Dermatite atopique
      - ✓ Rhinite allergique
      - ✓ Conjonctivite allergique

- Antécédents familiaux :
  - Notion d'atopie familiale autre que l'asthme (rhinite, conjonctivite ou dermatite) chez les parents et dans la fratrie
  - Notion d'asthme familial chez les parents et la fratrie
- Contexte épidémiologique :
  - Nombre de pièces, nombre d'enfants et nombre de personnes vivants sous le même toit.
  - Tabagisme
  - Notion d'humidité
  - Plantes
  - Animaux domestiques
- Histoire de la maladie :
  - Début des symptômes
  - Première consultation
  - Calculer le délai de diagnostic
- Examen clinique initial :
  - Mesure de la taille : en position debout, les pieds joints sans chaussures, les genoux étendus, les talons, les fesses et l'occiput contre la toise, relevant légèrement le menton pour avoir la mandibule ainsi que la ligne orbites/conduit auditif bien horizontale.
  - Prise du poids.
  - Calcul de l'IMC selon la formule :  $IMC = \text{Poids (Kg)} / \text{Taille}^2 \text{ (m)}$  pour évaluer l'état nutritionnel selon les courbes de corpulence d'IOTF (*International Obesity Task Force*) (Annexe n°12)
  - La recherche de déformations thoraciques
  - L'existence de comorbidités (rhinite, conjonctivite, dermatite, obésité)
  - Examen somatique complet
- Explorations initiales :
  - Radiographie du thorax de face
  - EFR (spirométrie ou Rint pour les enfants non coopérants) avec test de réversibilité aux bronchodilatateurs si possible, réalisées majoritairement au service de physiologie du CHU Constantine.
  - Tests cutanés aux pneumallergènes par la méthode des prick test, réalisés à titre externe par des médecins allergologues et des pédiatres après avoir vérifié la technique utilisée vu l'impossibilité de les faire à notre niveau.

- Dosage de l'éosinophilie sanguine
- Dosage des IgE totales dans le sang
- Traitement initialement prescrit (molécule, dose et durée)
  - Tous les malades ont été mis sous CSI par aérosol doseur couplé à une chambre d'inhalation
  - Le choix du CSI (Béclométasone, Fluticasone ou Budésonide) dépendait de la sévérité de la symptomatologie clinique, la présentation des produits et leur disponibilité, la préférence du patient et le niveau socio-économique des parents.
  - La posologie initiale dépendait de la fréquence des symptômes et du produit prescrit : La dose moyenne était proposée aux enfants qui présentent un asthme insuffisamment contrôlé avec des signes respiratoires assez fréquents, sinon on optait pour débiter le traitement par la faible dose selon le produit choisi.
  - Les malades sont revus régulièrement en consultation, après un mois au début, puis tous les 3 mois jusqu'à obtention du contrôle, puis tous les 6 mois.
    - En l'absence de contrôle (après avoir éliminé un mauvais contrôle de l'environnement, la non observance du traitement et la vérification de la technique d'inhalation), le traitement peut être ajusté par l'augmentation de la dose du CSI si elle est faible ou l'association à un BDLA ou un Anti leucotriène, selon la disponibilité des produits, les préférences des malades et le niveau socio-économique des parents.
    - Une fois le contrôle obtenu, on procède à une diminution des doses au rythme de 50 % tous les 6 mois en dehors des périodes de risques (saison allergisante, saisons froides), souvent en été jusqu'à la dose minimale efficace puis on tente l'arrêt définitif du traitement.
- Suivi :
  - Évaluation de la taille lors des consultations par rapport aux courbes de référence de Sempé et Pédrón.
  - Calcul de la vitesse de croissance : nombre de centimètres acquis chaque année et son évaluation par rapport aux courbes d'accroissement staturale
  - Examen clinique, fréquence des symptômes de brèves durée diurnes et nocturnes en précisant le recours aux bronchodilatateurs de courte durée d'action, fréquence des exacerbations, observance du traitement (évaluation du niveau de contrôle).

- EFR tous les 3 mois jusqu'à normalisation puis espacées.

## 5.6 Moyens

### 5.6.1 Personnels

- **Médical** : une maître assistante (moi-même) et un résident affecté en consultation spécialisée de pneumologie pédiatrique.
- **Paramédical** : une infirmière.

### 5.6.2 Matériel

- Une toise murale homologuée type SECA.
- Un pèse- personne type TESENA
- Les courbes de croissance de référence de Sempé, de l'OMS, des CDC, de l'IOTF et de l'accroissement statural
- EFR (spirométrie et Rint) réalisée selon les recommandations des sociétés américaines et européennes de pneumologie : ATS/ ERS :
  - Spirométrie : après une bonne fermeture de la bouche autour de l'embout sans l'obstruer, l'enfant doit faire des cycles calmes d'inspiration-expiration normale. Sur ordre de l'examineur, il fait une inspiration complète, puis une expiration forcée par la bouche avec la plus grande motivation sans pause, ni toux, ni inspiration jusqu'à ce que l'examineur ordonne la fin de l'expiration. L'examen devrait être répété 3 fois, en vérifiant l'acceptabilité et la reproductibilité.
  - La technique de l'interruption de débit (Rint) consiste à occlure le débit inspiratoire ou expiratoire durant une brève période (80 et 100 ms). La pression alvéolaire correspond à la pression mesurée à la bouche. Elle est très simple et indiquée chez le jeune enfant qui refuse d'être enfermé dans un pléthysmographe.
  - Le test de réversibilité est effectué 15 minutes après 4 inhalations de 100 µg de Salbutamol par une chambre d'inhalation.
  - L'interprétation des EFR est basée sur la comparaison des différents paramètres aux références calculées selon les équations de référence (ER) publiées par le groupe de travail de l'initiative mondiale sur la fonction pulmonaire (GLI).
  - Les normes spirométriques utilisées dans le service de physiologie du CHU de Constantine sont les normes algériennes publiées en 2012.
- Les prick test qui consistent à piquer rapidement le derme avec une aiguille à travers les gouttes de solution allergénique préalablement déposée sur la peau de la face

antérieure de l'avant-bras et séparées de 2 à 3 cm les unes des autres. Il est indispensable de tester des solutions témoins : une solution témoin positive (T+) et une solution négative (T-). Ils sont lus 5 à 10 minutes après leur réalisation pour les témoins et 15 à 20 minutes pour les autres allergènes. La lecture est faite sur l'appréciation des papules.

- Un ordinateur pour l'enregistrement et le traitement des données
- Le logiciel *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) pour l'analyse statistique des données
- Le logiciel *End Note* pour la gestion de la bibliographie.

### 5.6.3 Collaborations scientifiques

- L'équipe du Pr Bougrida, service de physiologie, CHU Constantine
- Médecins spécialistes en allergologie exerçant à titre externe
- Pr Lakehal, service d'épidémiologie de l'EH Didouche Mourad et Dr Kouachi, service d'épidémiologie du CHU Constantine.
- Services de radiologie publiques et privés (radiographie du thorax)
- Laboratoires d'analyses médicales.

## 5.7 Déroulement de l'étude

- Établissement d'une bibliographie actuelle pour mettre à jour les connaissances et établir le protocole de l'étude.
- Recrutement pour suivi des malades asthmatiques, âgée entre 6 et 12 ans et qui nécessitent un traitement à base de CSI.
- Inclusion pour poursuite du suivi d'anciens enfants asthmatiques, répondant aux critères d'inclusion, suivis dans la même consultation par moi-même mais le traitement par les CSI a été débuté dès que le diagnostic a été posé avant l'âge de 6 ans.
- Suivi de la croissance staturale pour une durée minimale de 1 an
- Saisie des données sur le logiciel SPSS
- Analyse des données en collaboration avec le service d'épidémiologie de l'EH Didouche Mourad et du CHU Constantine.
- Recrutement de 300 enfants âgés entre 6 et 12 ans, suivis en consultation spécialisée pour asthme bronchique, mis initialement sous CSI avec ajustement thérapeutique pour l'obtention du contrôle. Ceci est réalisé en augmentant les doses des CSI ou en maintenant les mêmes doses avec l'adjonction d'un BDLA ou d'un Anti leucotriène.
- Il y avait 133 nouveaux malades et 167 anciens malades

- Examen somatique complet pour tous les enfants, centré sur l'appareil respiratoire, avec recherche systématique des comorbidités et une évaluation du développement staturo-pondéral.
- Analyse des caractéristiques sociodémographiques et cliniques de ces enfants au recrutement.
- Vu que le nombre de nouveaux malades est représentatif, presque 2 fois la taille de l'échantillon calculée et pour être plus clair, nous avons tenu à présenter à part cette population pour pouvoir répondre clairement et objectivement et sans ambiguïté des résultats à l'objectif principal.
- Analyse de la taille et de la vitesse de croissance à moyen terme (les 5 premières années de traitement). On a analysé :
  - L'évolution de la taille moyenne de la population étudiée en DS
  - L'évolution de la taille moyenne des filles : en cm et en DS avec représentation de leur courbe de croissance en comparaison avec les courbes de Sempé.
  - L'évolution de la taille moyenne des garçons : en cm et en DS avec représentation de leur courbe de croissance en comparaison avec les courbes de Sempé.
  - L'évolution de la vitesse de croissance moyenne de la population étudiée en DS
  - L'évolution de la vitesse de croissance moyenne des filles : en cm et en DS avec représentation de leur courbe évolutive en comparaison avec les courbes d'accroissement statural.
  - L'évolution de la vitesse de croissance moyenne des garçons : en cm et en DS avec représentation de leur courbe évolutive en comparaison avec les courbes d'accroissement statural.
- Évaluation de la croissance à long terme, de l'ensemble de la population, identification des facteurs de risque influençant potentiellement le ralentissement de la croissance, ainsi que ceux déterminant le profil évolutif clinique et fonctionnel de la maladie.
- La figure 41 représente le diagramme de flux de l'étude.



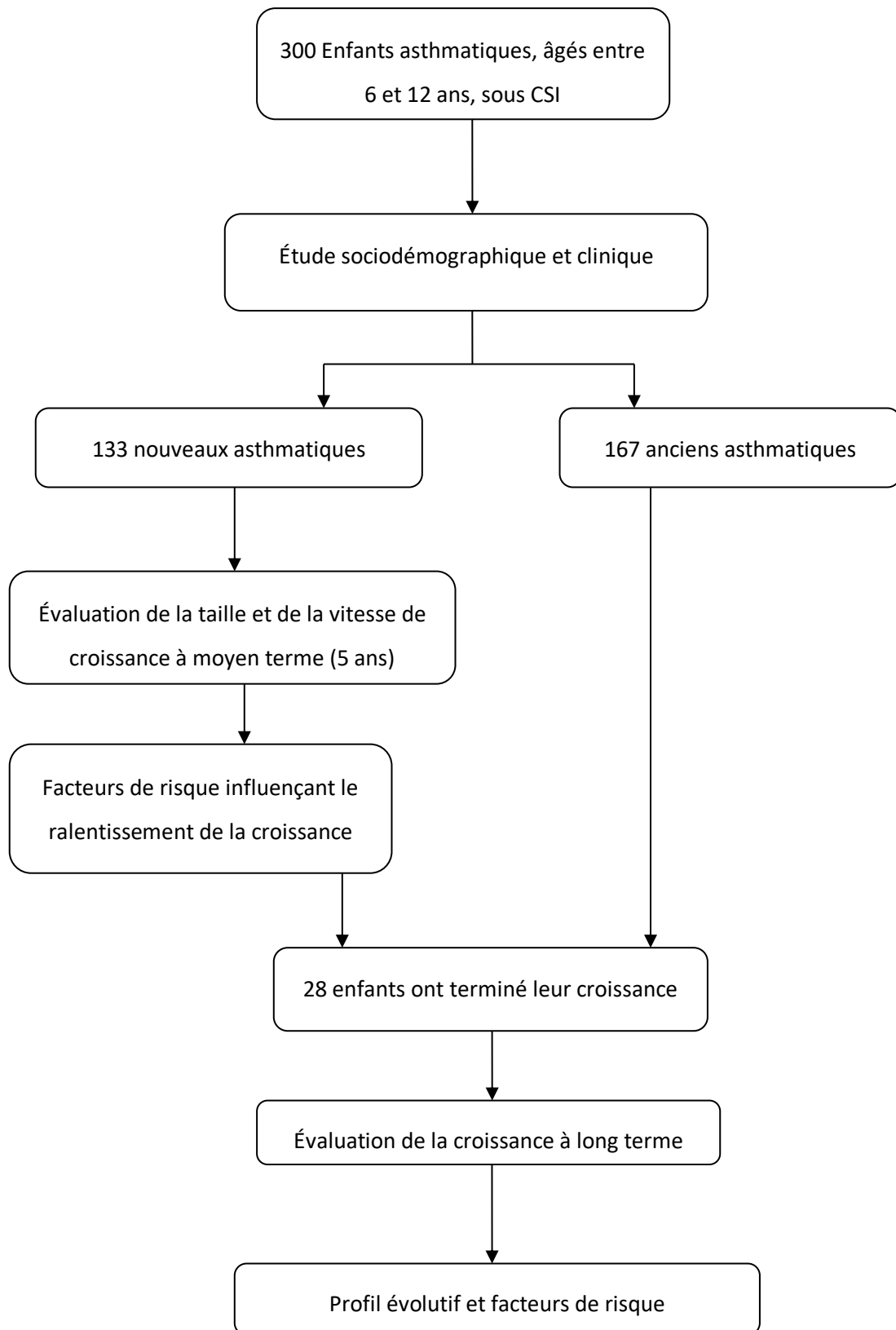


Figure 41: Diagramme de flux de l'étude

## 5.8 Consentement et considérations éthiques

Notre étude est en accord avec la déclaration d'Helsinki élaborée par l'Association Médicale Mondiale (AMM) [328] :

- L'intérêt du malade passe avant toute autre considération
- Il n'y avait pas de risques ou d'inconvénients prévisibles pour les malades
- L'étude s'est basée sur un suivi purement observationnel, dans le cadre d'une prise en charge de routine, sans aucune influence sur la conduite thérapeutique, avec un consentement verbal
- Absence de conflits d'intérêt.

## 5.9 Évaluation des critères de jugement

### 5.9.1 Définition des concepts

- Les nourrissons sont âgés entre 28 jours et 2 ans
- Les enfants d'âge préscolaire sont âgés entre 2 et 6 ans
- Les enfants d'âge scolaire sont âgés de plus de 6 ans
- Chaque tranche d'âge correspond au nombre d'années jusqu'à + 11 mois. (Exemple: 6 ans = 6 ans et 0 mois jusqu'à 6 ans et 11 mois)
- La taille est exprimée en cm.
- La taille initiale correspond à la taille mesurée juste avant le début du traitement par les CSI. Elle est évaluée selon les courbes de référence de Sempé, OMS, CDC et de Constantine établies par le Professeur Benchiheb.
- Les tailles évolutives correspondent aux tailles mesurées après chaque année de traitement. Elles sont évaluées selon les courbes de référence de Sempé et Pédrón vu qu'elles sont représentatives et les plus utilisées en pratique courante par les pédiatres.
- 1 DS = 5 cm
- La vitesse de croissance (VC) correspond au nombre de centimètres acquis chaque année.
- L'évaluation de la VC s'est faite par rapport aux courbes d'accroissement statural
- Une croissance située entre +2 DS et -2 DS ou entre 3<sup>ème</sup> et 97<sup>ème</sup> percentiles est considérée normale pour l'âge et le sexe.
- Un retard de croissance est défini par une taille < -2 DS
- Un ralentissement de la croissance est défini par un changement du couloir de croissance de l'enfant en dessous de sa taille initiale.
- La fin de la croissance est définie par une vitesse de croissance inférieure à 2 cm/an

- Un déficit ventilatoire obstructif (DVO) est défini par:
  - o Un rapport de Tiffeneau inférieur à 80% ou
  - o Un VEMS inférieur à 80 % ou
  - o Un DEM 25/75 inférieur à 60 %.
  - o Augmentation des Rint de 150 % de la valeur théorique
- Le DVO proximal est défini par VEMS ou VEMS/CVF < 80%
- Le DVO distal est défini par un VEM 25-75 < 60 %
- La réversibilité de l'obstruction bronchique sous bronchodilatateurs est définie par:
  - o Une amélioration du VEMS (et / ou de la CVF) de plus de 200 ml et de plus de 12 % par rapport à la valeur de base. Elle est qualifiée totale en cas d'un rapport de Tiffeneau  $\geq$  80 % ou normalisation de ce rapport.
  - o Une diminution des résistances d'au moins 35 %.
- La réversibilité du DVO sous bronchodilatateurs est définie par :
  - o Une amélioration du VEMS d'au moins 12 % par rapport à la valeur de base.
  - o Une diminution d'au moins 35 % des Rint.
- Un test cutané est positif lorsque l'induration est  $\geq$  3 mm tout en étant supérieure à 50 % du témoin positif.
- Le taux d'IgE sérique augmente avec l'âge et la limite supérieure des valeurs normales peut être estimée à 20 UI/ml par année d'âge, jusqu'à de 12 ans.
- Le taux élevé de l'éosinophilie sanguine est supérieur à 400/mm<sup>3</sup>
- Le tableau 20 définit les doses de CSI selon le GINA 2023

Tableau 20: Doses de prescription des CSI [3]

CSI	Doses journalières ( $\mu\text{g}/\text{jour}$ )		
	Faible	Moyenne	Forte
<b>Dipropionate de Bécloметасone (Particules extrafines)</b>	<b>100 - 200 (50 - 100)</b>	<b>&gt; 200 - 400 (&gt;100- 200)</b>	<b>&gt; 400 - 800 (&gt;200 - 400)</b>
<b>Budésonide</b>	<b>100 - 200</b>	<b>&gt; 200 - 400</b>	<b>&gt; 400 - 800</b>
<b>Propionate de fluticasone</b>	<b>50 - 100</b>	<b>&gt; 100 - 250</b>	<b>&gt; 250 - 500</b>

- Le traitement contrôle est le traitement qui a permis une maîtrise des symptômes.
- L'asthme contrôlé chez l'enfant de 6 ans est défini par :
  - o Pas plus de 2 fois par semaine de symptômes d'asthme diurne
  - o Pas de réveils nocturnes liés à l'asthme
  - o Pas plus de 2 fois par semaine de recours aux BDCA
  - o Pas de limitation de l'activité physique à cause de l'asthme

- Un enfant est considéré en rémission après deux ans sans traitement ni symptomatologie respiratoire nécessitant le recours aux consultations médicales en urgence ou hospitalisation.

### **5.9.2 Analyses statistiques**

Les résultats sont traités et analysés sur le logiciel SPSS version 22.0 comme suit :

- Statistiques descriptives :
  - Les variables quantitatives sont exprimées en « moyennes  $\pm$  écart type »
  - Les variables catégorielles sont exprimées en « médianes »
  - Les proportions sont exprimées en pourcentage.
  - Les résultats sont présentés sous forme de tableaux ou diagrammes.
- Tests statistiques :
  - Test de l'écart réduit pour la comparaison de proportions et de moyennes ;
  - Test du Khi-carré de Pearson pour la comparaison de proportions ;
  - Test exact de Fisher ;
  - Odds ratio brut avec intervalle de confiance à 95% pour la mesure des associations épidémiologiques.

## 6 RESULTATS

### 6.1 Caractéristiques sociodémographiques et cliniques

Trois cents enfants asthmatiques sont inclus dans cette étude.

#### 6.1.1 Sexe

La population étudiée comportait 194 garçons et 106 filles, soit respectivement 64,7% et 35,3 %, avec un sex-ratio de 1,83.

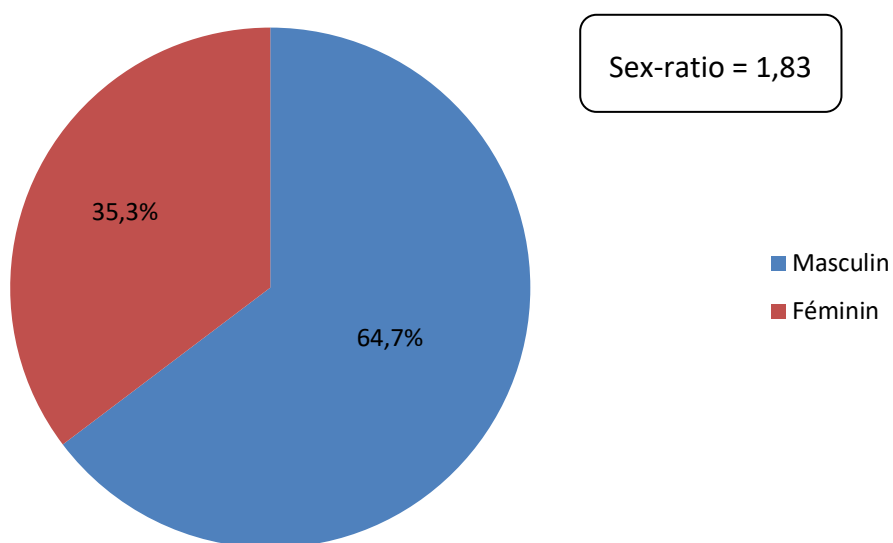


Figure 42: Répartition selon le sexe

La prédominance masculine est évidente dans toutes les tranches d'âge sauf celle de 12 ans où apparaît une légère prédominance féminine.

#### 6.1.2 Age au recrutement

L'âge moyen de la population est de 6,99 ans  $\pm$  1,73 ans, dont 67,7 % sont âgés de 6 ans.

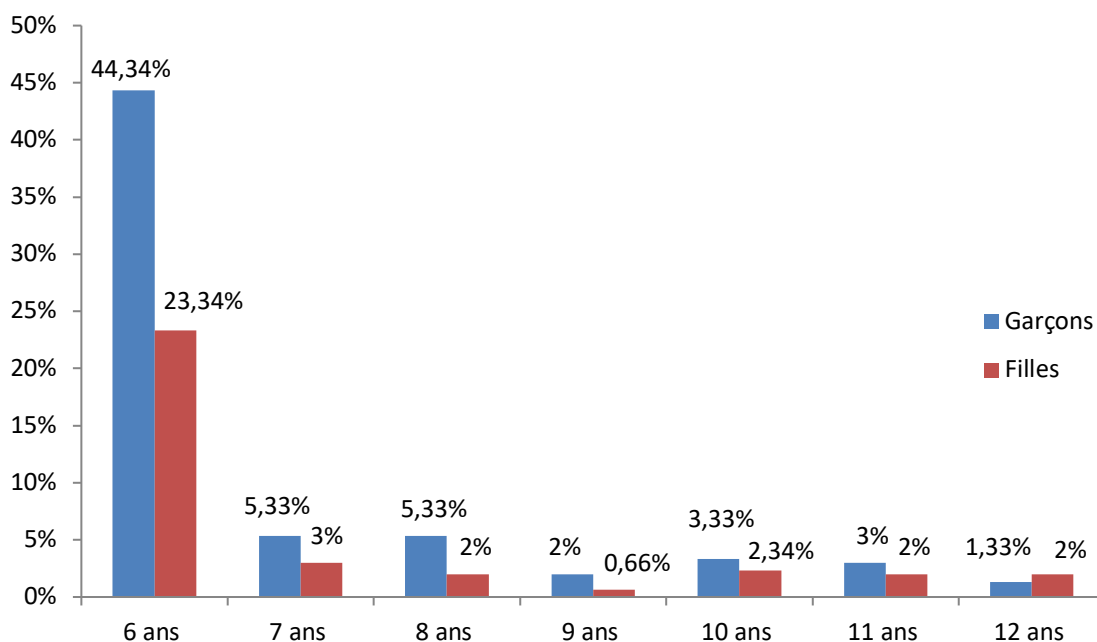


Figure 43: Répartition selon l'âge et le sexe

### 6.1.3 Profil clinique

#### 6.1.3.1 Âge de début de la maladie

L'âge moyen de début de la symptomatologie respiratoire dans la population étudiée est de 40,3 mois  $\pm$  32,37 mois soit 3 ans et 4 mois  $\pm$  2 ans et 8 mois avec des extrêmes de 1 mois et 143 mois.

A noter que 83,7 % ont débuté leurs symptômes avant l'âge de 6 ans.

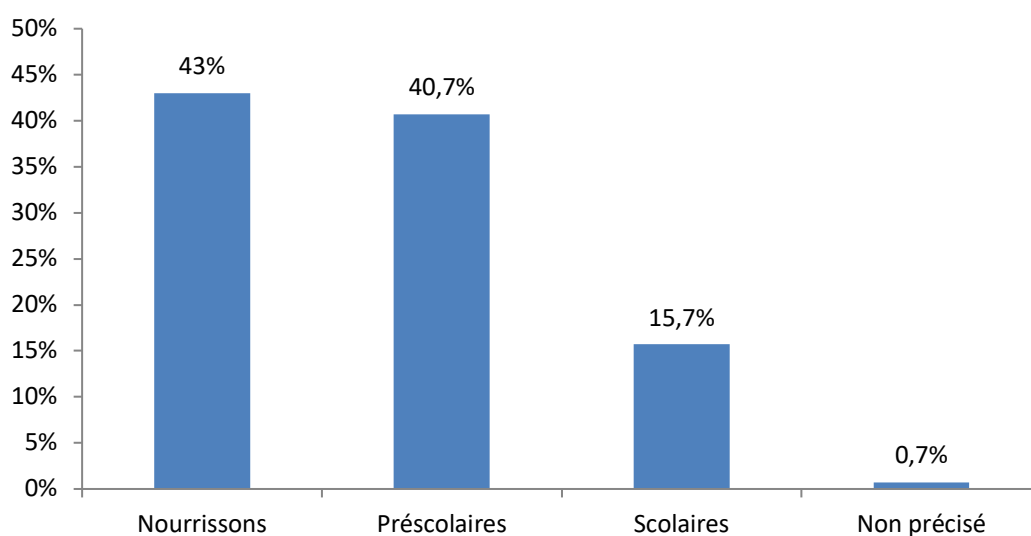


Figure 44: Répartition selon l'âge de début de la maladie

### 6.1.3.2 Circonstances du diagnostic

Le diagnostic d'asthme a été évoqué devant différentes manifestations cliniques : la dyspnée sifflante chez 259 enfants, les infections des voies respiratoires hautes et basses chez 134 enfants et la toux chronique chez 98 enfants.

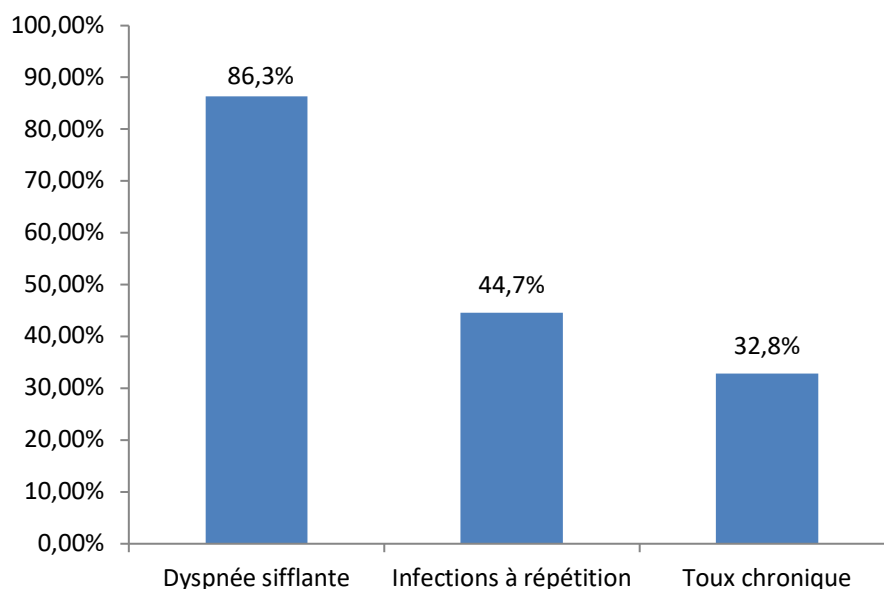


Figure 45: Répartition selon les circonstances de diagnostic

La notion d'au moins un épisode de bronchiolite a été rapportée par 49,7 % des enfants de la population étudiée.

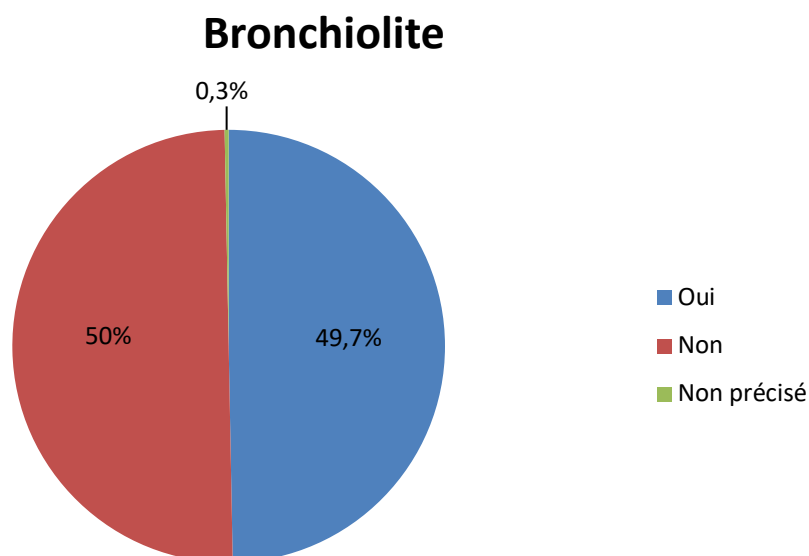


Figure 46: Répartition selon l'existence ou non d'un antécédent de bronchiolite

Cependant, la notion d'infections à répétition des VA, surtout supérieures, a été retrouvée chez 44,7 % des enfants de notre population.

### 6.1.3.3 Prodromes

Les prodromes sont passés inaperçus dans 30,3 % des cas.

La toux sèche et quinteuse, à prédominance nocturne est fréquente, elle est rapportée par 112 enfants.

La rhinorrhée vient en 2<sup>ème</sup> position, elle est notée chez 69 enfants.

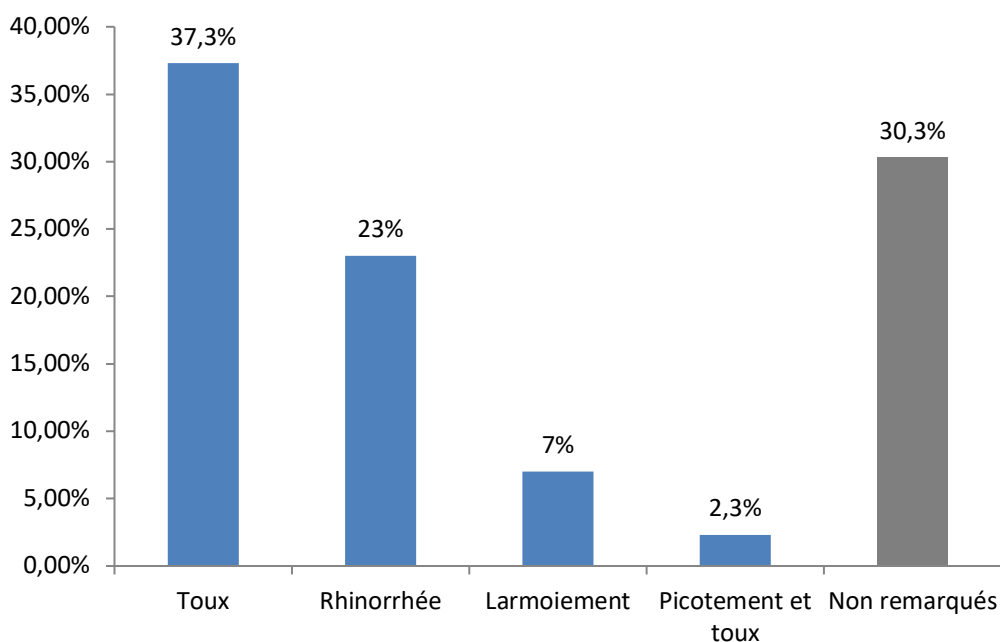


Figure 47: Répartition selon les prodromes

### 6.1.3.4 Facteurs déclenchant des crises

Le froid était rapporté comme facteur déclenchant des crises dans 67,7 % des cas; chez 34,7 % des cas, il était le seul facteur déclencheur. L'effort est impliqué dans 38,3 % des cas, il est le seul responsable chez 7,3 % des patients.



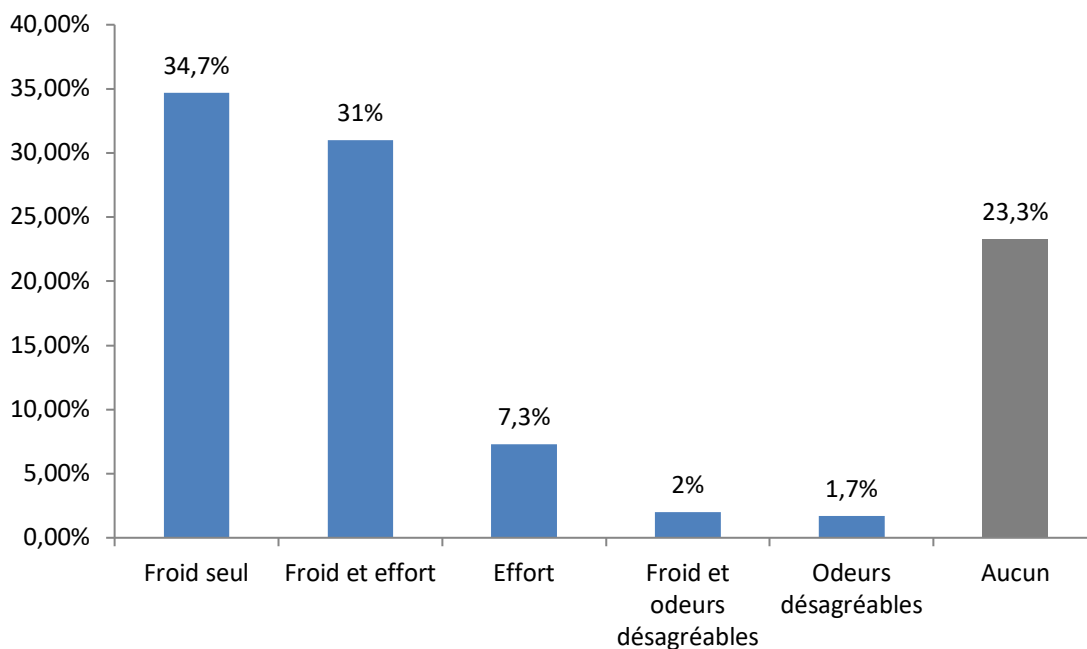


Figure 48: Répartition selon les facteurs déclenchant des crises

### 6.1.3.5 Examen physique au recrutement

#### 6.1.3.5.1 Examen somatique

A la première consultation, 17,3 % avaient des sibilants, 26 % avaient une hypertrophie amygdalienne et 9,3 % avaient une légère déformation thoracique.

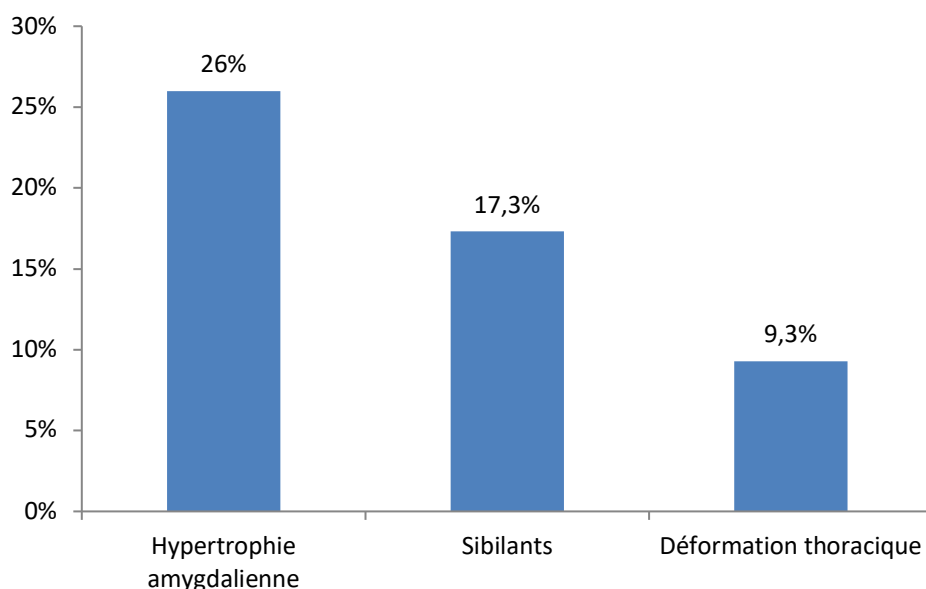


Figure 49: Répartition selon l'examen clinique au recrutement

### 6.1.3.5.2 État nutritionnel

L'évaluation de l'IMC selon les courbes de corpulence de l'IOTF montre une corpulence normale dans 82,6 % des cas, une insuffisance pondérale dans 2,7 % des cas, cependant le surpoids est retrouvé chez 14,7 % dont 5 % sont des obèses.

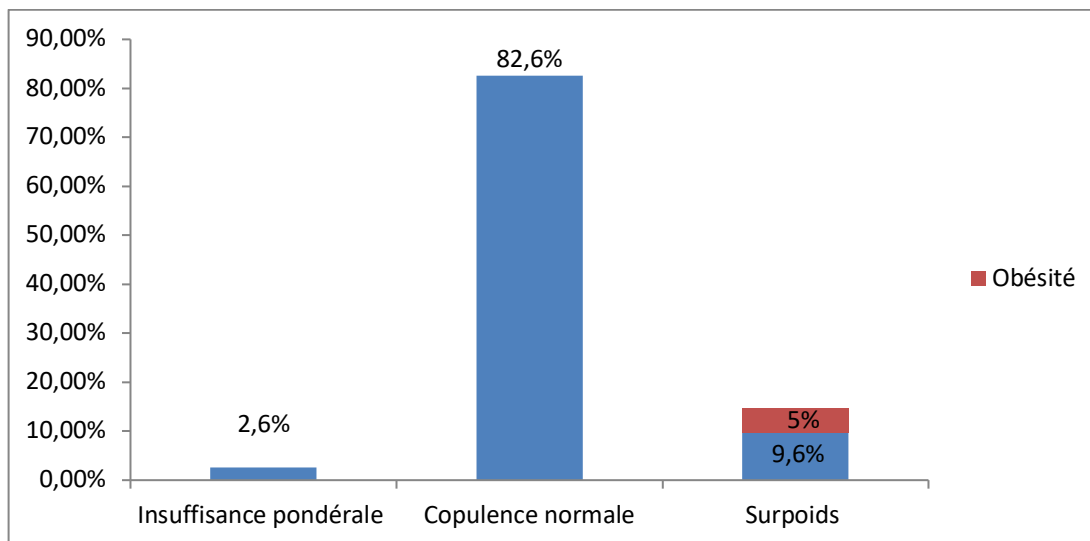


Figure 50: Répartition selon l'état nutritionnel au recrutement

### 6.1.3.5.3 Évaluation de la taille initiale

La taille initiale a été évaluée selon les courbes de référence de Sempé, de l'OMS et du CDC.

- Selon Sempé, la taille moyenne =  $0,628 \pm 0,95$  DS avec des extrêmes de -1,8 et 3,1 DS

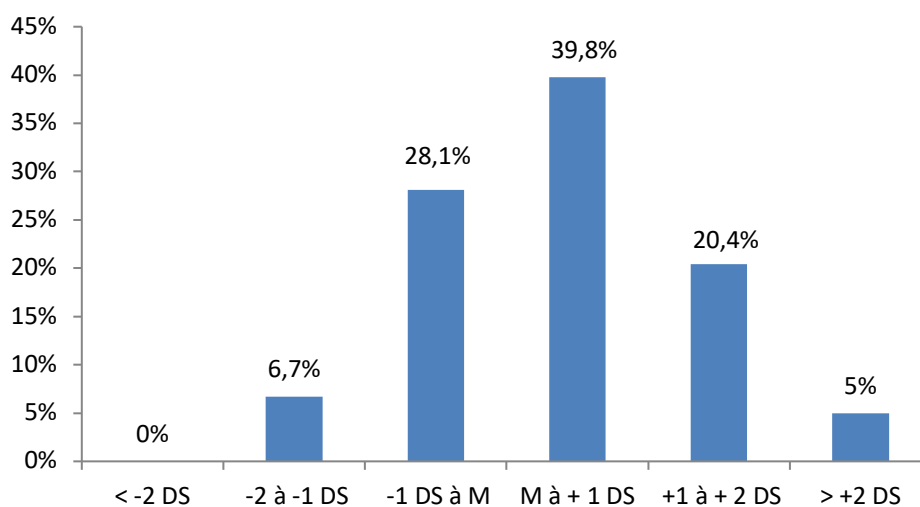


Figure 51: Répartition de la taille initiale selon Sempé

- Selon l'OMS, la taille moyenne =  $51,264 \pm 25,661$  Percentiles avec des extrêmes de 3 et 100 Percentiles

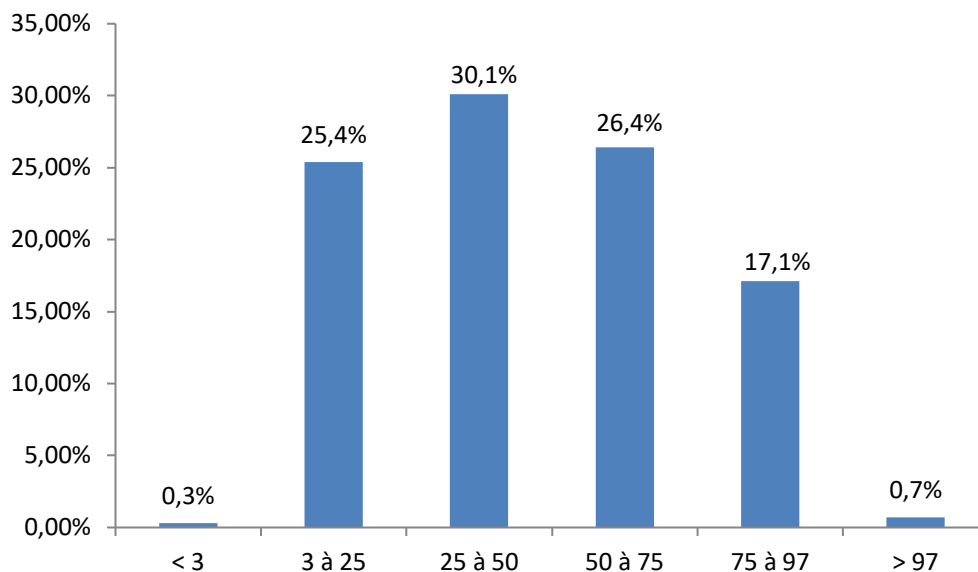


Figure 52: Répartition de la taille initiale selon l'OMS

- Selon CDC, la taille moyenne =  $52,017 \pm 25,408$  Percentiles avec des extrêmes de 5 et 98 Percentiles

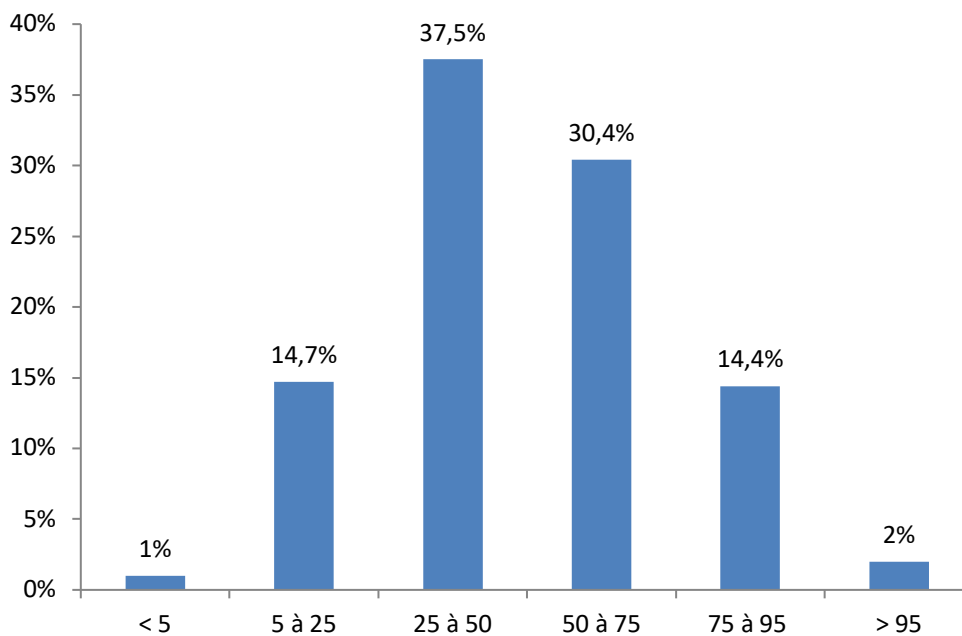


Figure 53: Répartition de la taille initiale selon CDC

Tableau 21: Répartition de la taille initiale selon les différentes courbes de référence

Tailles	Sempé (%)	OMS (%)	CDC (%)
Retard statural	0	0,3	1
Taille normale	95	99	97
Excès statural	5	0,7	2

Les tableaux 22 et 23 comparent la taille moyenne des enfants de la population étudiée aux tailles moyennes des différentes courbes de référence.

Tableau 22: Taille moyenne pour l'âge des filles

Age	OMS (m)	CDC (cm)	Sempé (m)	Constantine (m)	Notre étude (m)
6 ans	1,16	116	1,13	1,15	1,16
7 ans	1,22	122	1,19	1,22	1,24
8 ans	1,28	128	1,25	1,27	1,29
9 ans	1,34	134	1,30	1,32	1,38
10 ans	1,40	139	1,36	1,38	1,41
11 ans	1,46	146	1,42	1,43	1,44
12 ans	1,52	153	1,50	1,47	1,51

Tableau 23: Taille moyenne pour l'âge des garçons

Age	OMS (m)	CDC (cm)	Sempé (m)	Constantine (m)	Notre étude (m)
6 ans	1,18	118,7	1,16	1,18	1,18
7 ans	1,24	125,04	1,22	1,23	1,28
8 ans	1,29	130,10	1,27	1,30	1,30
9 ans	1,36	135,81	1,32	1,33	1,32
10 ans	1,40	140,95	1,37	1,39	1,43
11 ans	1,45	146,27	1,42	1,43	1,46
12 ans	1,52	153,11	1,48	1,47	1,50

## 6.1.4 Profil para clinique

### 6.1.4.1 Radiographie du thorax

Une radiographie du thorax de face a été faite pour tous les enfants. Elle a objectivé un syndrome bronchique bilatéral (images en rail, en cible ou des opacités tubulées en Y) avec distension pulmonaire chez les 101 enfants (33,6 %).

### 6.1.4.2 Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)

La fonction respiratoire initiale a été évaluée chez 250 enfants (83,3 % des cas): 193 patients ont bénéficié d'une spirométrie et 57 d'une mesure des Rint. Non évaluée chez les autres pour mauvaise coopération.

Un déficit ventilatoire obstructif (DVO) était présent chez 178 enfants (71,2 % des EFR réalisées). La spirométrie a objectivé un DVO proximal chez 49 enfants et distal dans 106 cas. La mesure des Rint a objectivé une augmentation des résistances chez 23 enfants (40,4% de l'ensemble des RINT effectuées).

Ce DVO était réversible sous BDCA chez 150 enfants (84,27 % des malades).

### 6.1.4.3 Sensibilisation allergénique

Les prick tests ont été réalisés chez 259 enfants (86,4 %).

Ils étaient positifs dans 80,1 % des cas avec prédominance de la sensibilisation multi allergénique (61,2% des cas) et celle aux acariens dans 1/3 des cas (31,1 %).

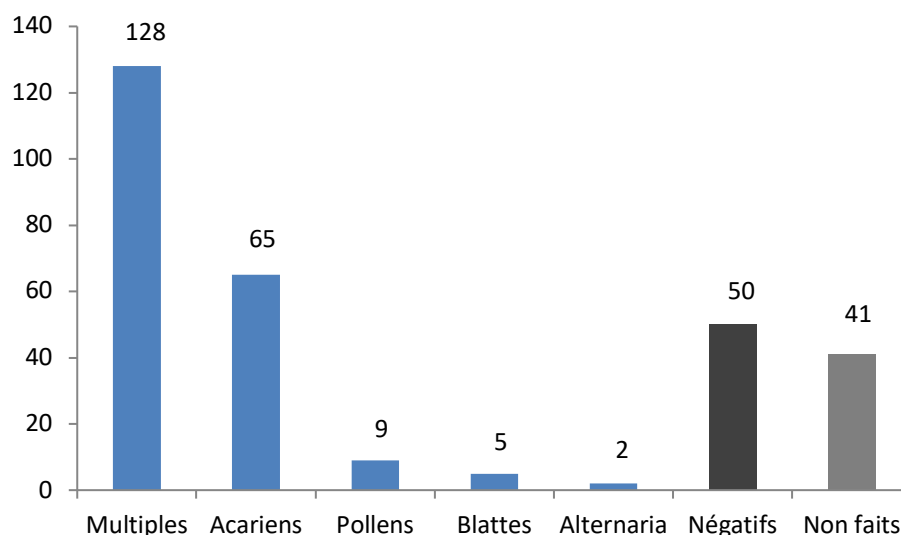


Figure 54: Répartition des enfants asthmatiques selon la sensibilisation allergénique

#### 6.1.4.4 Taux des IgE sériques

Le dosage des IgE totales sériques a été fait chez 219 enfants (73 % des cas). Le taux était élevé chez 114 enfants (52,05 % des cas).

#### 6.1.4.5 Taux d'éosinophilie sanguine

Le dosage de l'éosinophilie sanguine a été fait chez 226 enfants (75,3 % de la population étudiée). Il était bas chez 57,5 % des cas et élevé dans 42,5 % des cas.

### 6.1.5 Profil thérapeutique

#### 6.1.5.1 Traitement initial

Tous les malades de notre étude ont débuté leur traitement de fond par des CSI selon la sévérité de la symptomatologie clinique, le niveau de contrôle, la préférence du patient, la disponibilité des produits et le niveau socio-économique des parents.

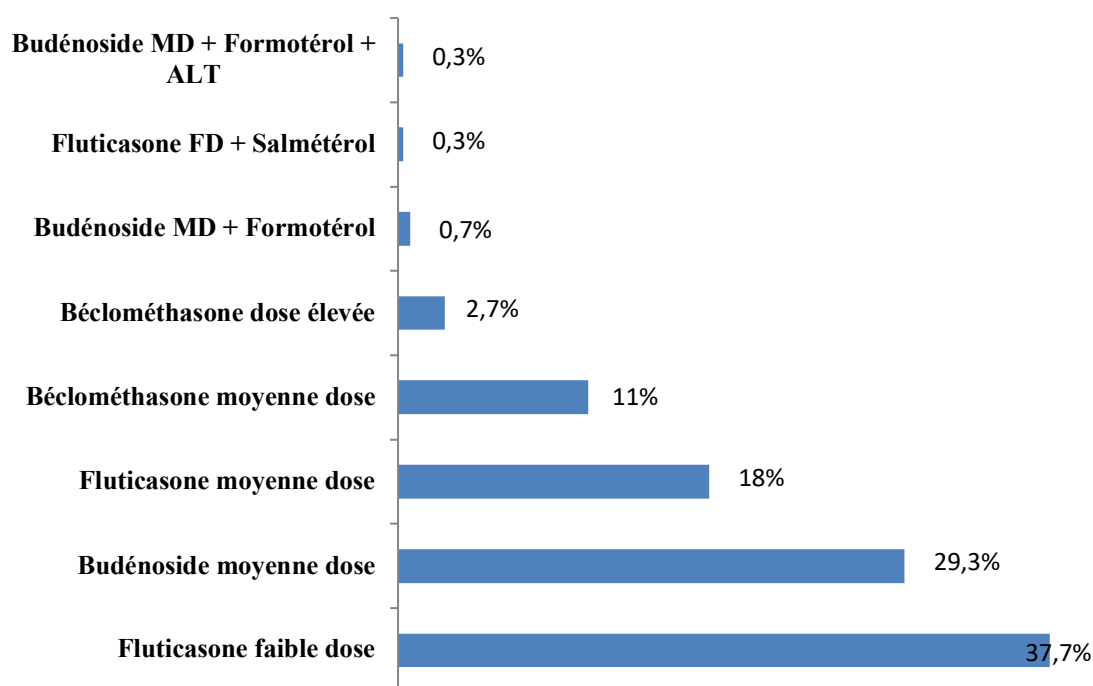


Figure 55: Répartition des enfants selon le traitement initial et la dose

Parallèlement aux CSI prescrits quotidiennement, les malades sont mis sous BDCA (Salbutamol) aux besoins, traitement des rhinites et conjonctivites si elles existent (corticoïdes locaux et/ou antihistaminiques) avec éducation thérapeutique et contrôle de l'environnement dans la mesure du possible.

### 6.1.5.2 Traitement contrôle

L'obtention du contrôle a parfois nécessité soit l'augmentation de la dose des CSI ou l'ajout d'un BDLA ou un ALT sinon les deux.

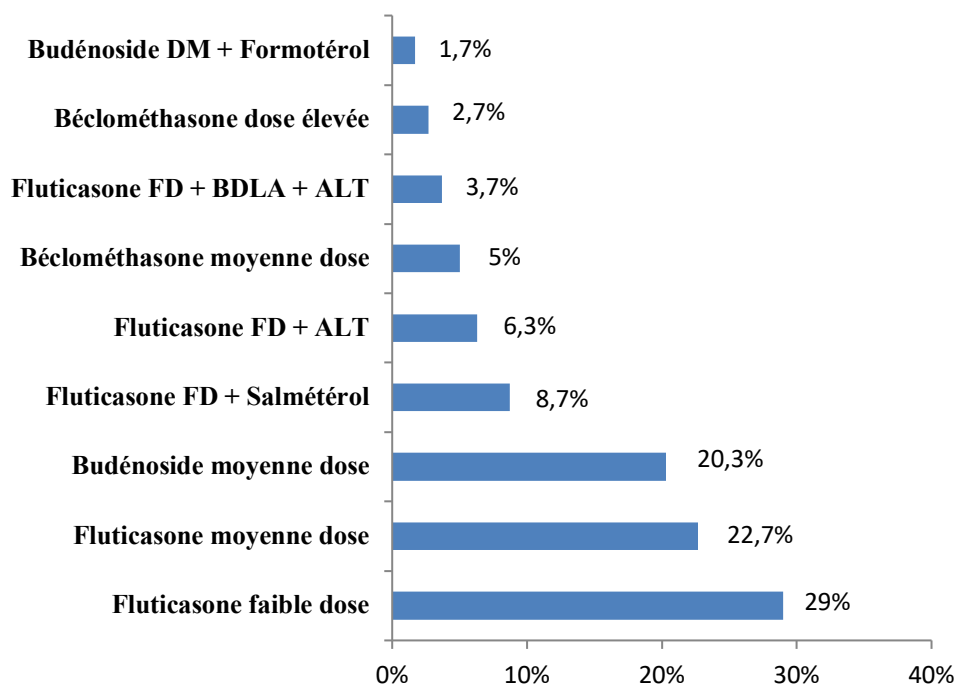


Figure 56: Répartition des enfants selon le traitement contrôle

### 6.1.5.3 Durée du traitement

La durée moyenne du traitement est de  $53,62 \pm 27,81$  mois, soit 4 ans et 6 mois  $\pm$  2 ans et 4 mois, avec des extrêmes de 1 an et 13 ans et 9 mois.

## 6.2 Évaluation de la croissance staturale à moyen terme

### 6.2.1 Évolution de la taille des enfants sous CSI

Pendant les 5 premières années de traitement par CSI, on a constaté que la taille moyenne de l'ensemble des enfants baisse après un an de traitement, elle est passée de 0,62 DS à 0,53 DS, augmente après 3 ans de traitement puis rebaisse encore une fois.

La baisse après un an de traitement est estimée à 0,09 DS, ce qui correspond à 0,45 cm.

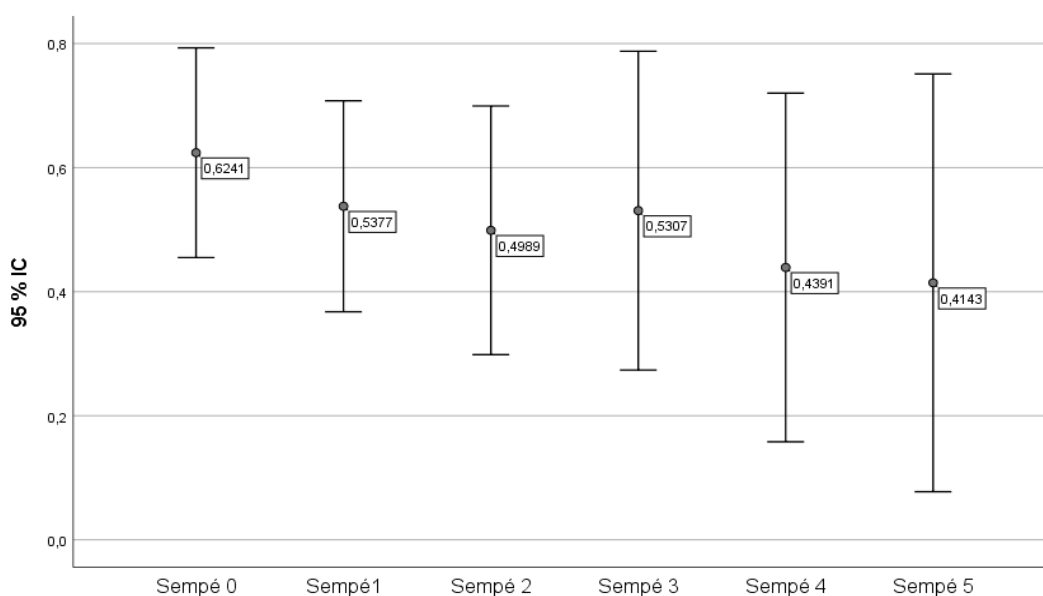


Figure 57: Évolution de la taille moyenne des enfants sous CSI

#### 6.2.1.1 Évolution de la taille des filles sous CSI

La même évolution a été remarquée en analysant les courbes de croissance annuelles des filles ou leur moyenne de taille. On a constaté qu'au bout d'un an de traitement par CSI, la taille commence à se ralentir, elle est passée de 0,65 DS à 0,51 DS, reprend son couloir, voire plus après 3 ans puis se ralenti encore une fois après 5 ans.



Tableau 24: Évolution de la taille moyenne des filles durant les 5 premières années de traitement

Age au recrutement	Taille R (cm)	Taille 1 (cm)	Taille 2 (cm)	Taille 3 (cm)	Taille 4 (cm)	Taille 5 (cm)
6 ans	116,83	123,02	126,56	133,66	141,83	143,08
7 ans	124,70	130,37	136,58	146,33	153,12	158,66
8 ans	129,55	134,66	139,5	145	151	-
9 ans	138	144,5	136	141	147	148
10 ans	141	146,87	154,25	158,5	158	157
11 ans	144,66	150,41	155,66	158,66	160	162,5
12 ans	151,33	155,33	159	161,66	162,5	163
Moyenne	135,15	140,73	143,93	149,25	153,35	155,37

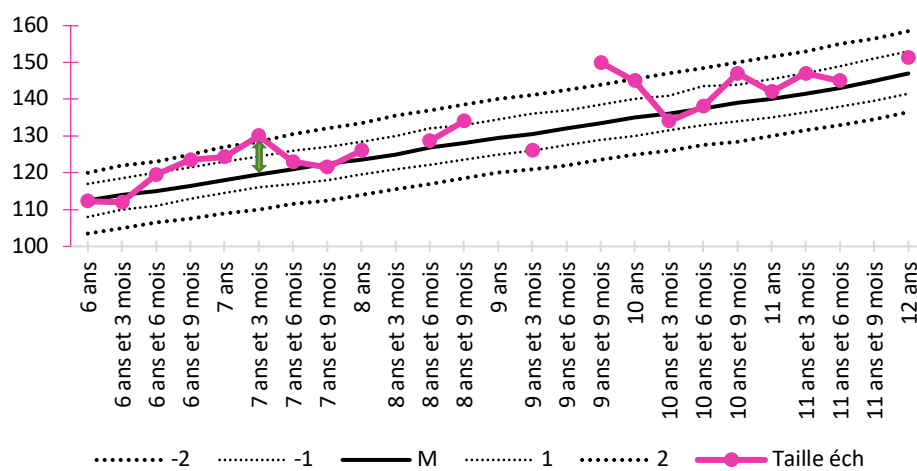


Figure 58: Courbe de croissance des filles au recrutement selon les courbes de référence de Sempé

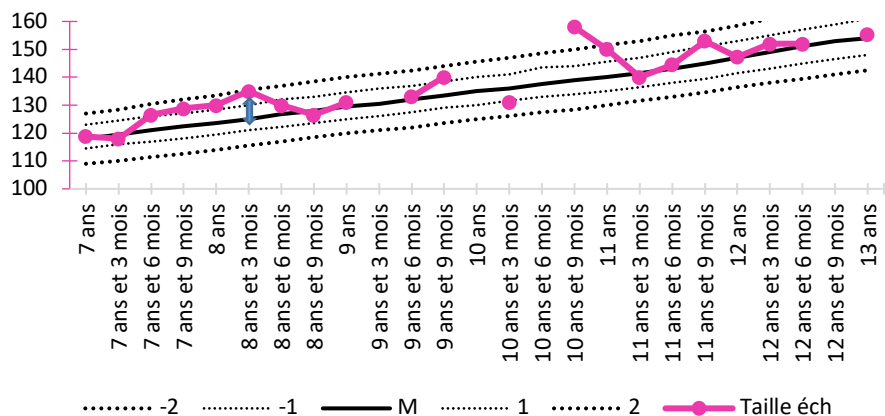


Figure 59: Courbe de croissance des filles après un an de traitement par CSI selon les courbes de référence de Sempé

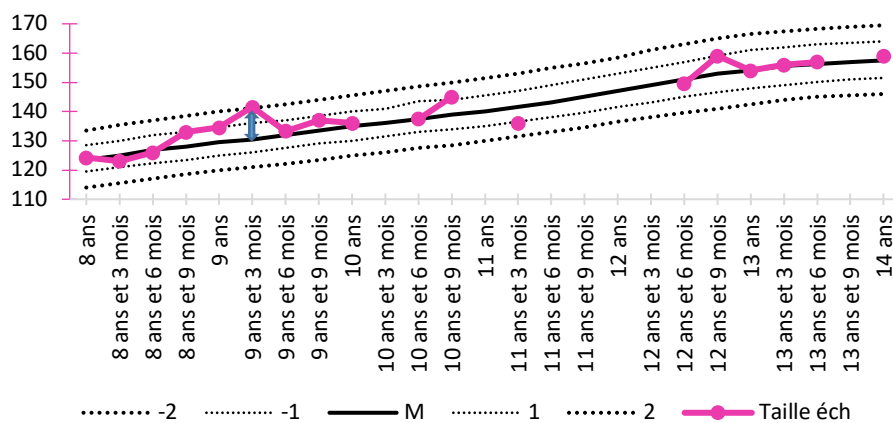


Figure 60: Courbe de croissance des filles après 2 ans de traitement par CSI selon les courbes de références de Sempé

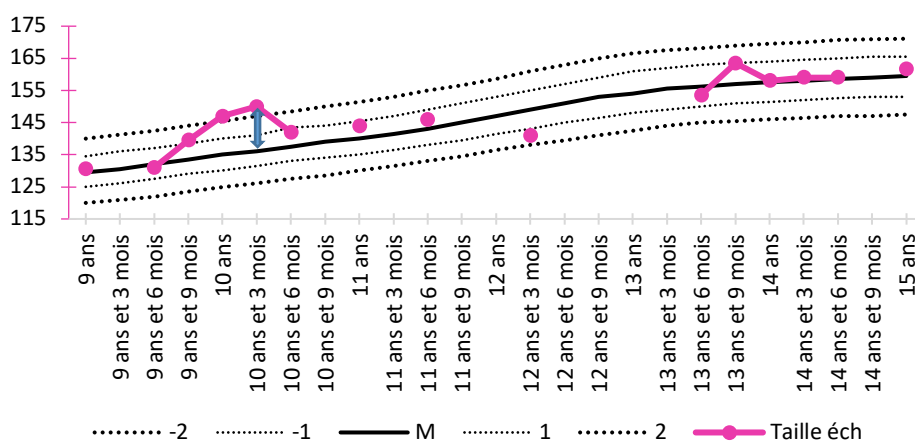


Figure 61: Courbes de croissance des filles après 3 ans de traitement par CSI selon les courbes de références de Sempé

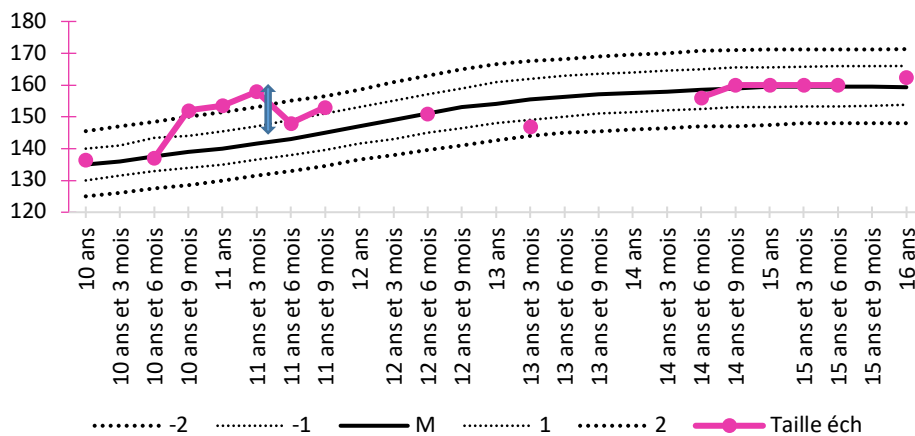


Figure 62: Courbes de croissance des filles après 4 ans de traitement par CSI selon les courbes de référence de Sempé

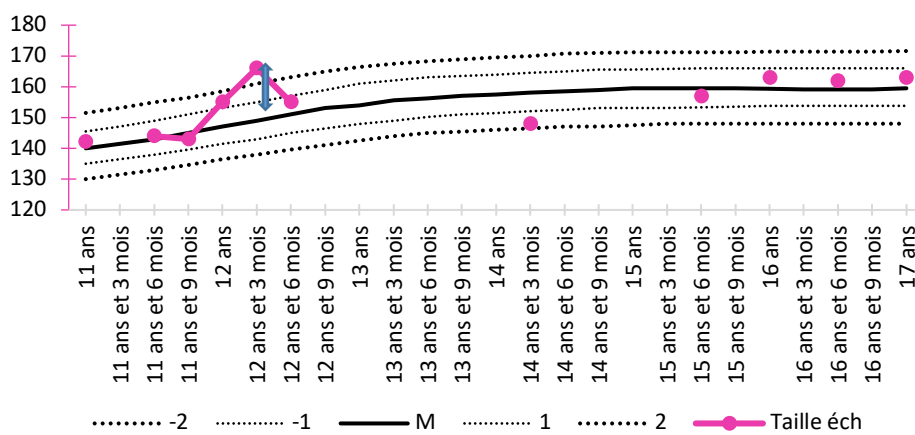


Figure 63: Courbe de croissance des filles après 5 ans de traitement par CSI selon les courbes de référence de Sempé

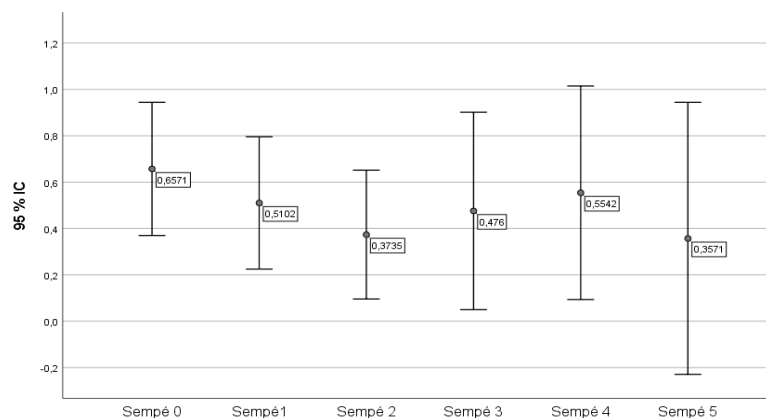


Figure 64: Évolution de la taille moyenne des filles sous CSI

### 6.2.1.2 Évolution de la taille des garçons sous CSI

La même évolution a été remarquée chez les garçons, sauf que le ralentissement est moins important, leur moyenne de taille est passée de 0,60 DS à 0,55 DS.

Tableau 25: Évolution de la taille moyenne des garçons durant les 5 premières années de traitement

Age au recrutement	Taille R (cm)	Taille 1 (cm)	Taille 2 (cm)	Taille 3 (cm)	Taille 4 (cm)	Taille 5 (cm)
6 ans	117,45	123,57	129,29	134,25	139,31	144,27
7 ans	128,05	132,93	137,11	142,71	145,91	151,41
8 ans	130,37	135,68	140,31	145,68	151,37	158,87
9 ans	132,25	136,91	140,62	144,75	148,75	154,5
10 ans	143,12	147,37	154,75	160,75	165	170
11 ans	146,12	150,72	156,62	162,70	165,37	179,66
12 ans	150	154,75	164,33	171	178	-
Moyenne	135,33	140,27	146,14	151,69	156,24	159,78

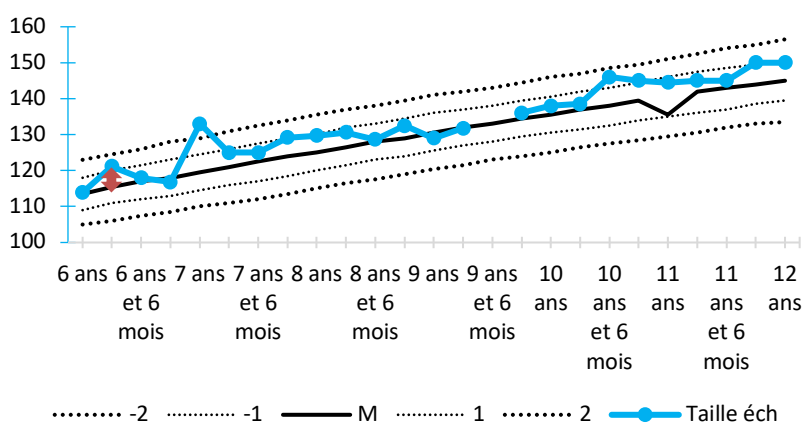


Figure 65: Courbe de croissance des garçons au recrutement selon les courbes de référence de Sempé

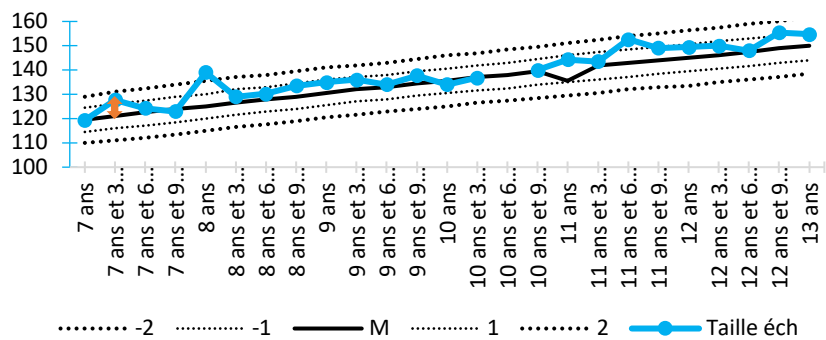


Figure 66: Courbe de croissance des garçons après un an de traitement par CSI selon les courbes de référence de Sempé

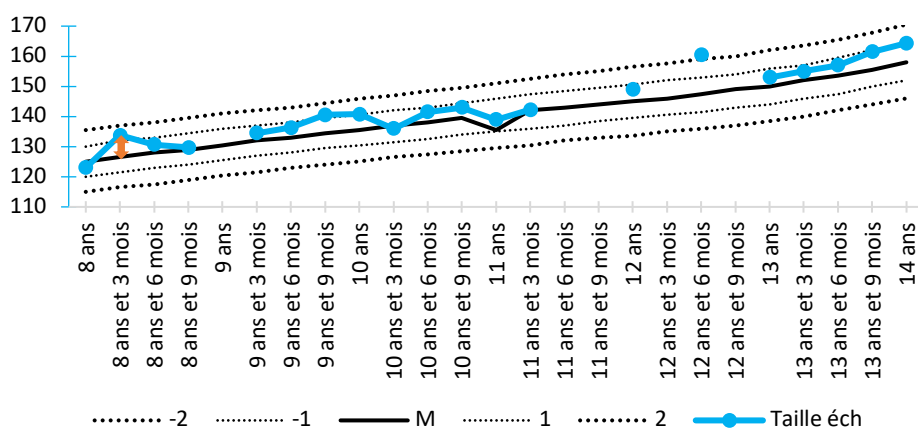


Figure 67: Courbe de croissance des garçons après 2 ans de traitement par CSI selon les courbes de référence de Sempé

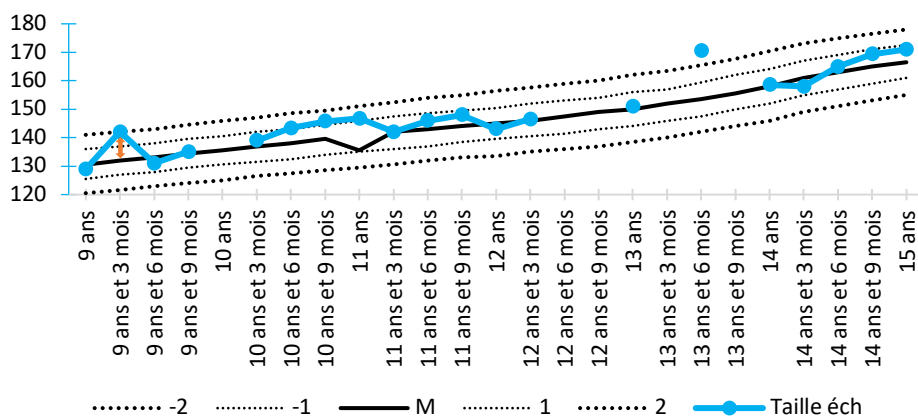


Figure 68: Courbe de croissance des garçons après 3 ans de traitement par CSI selon les courbes de référence de Sempé

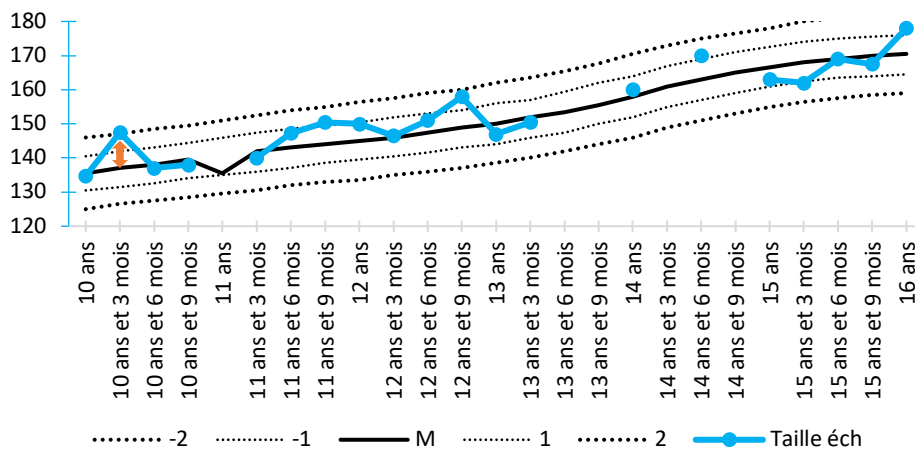


Figure 69: Courbe de croissance des garçons après 4 ans de traitement par CSI selon les courbes de référence de Sempé

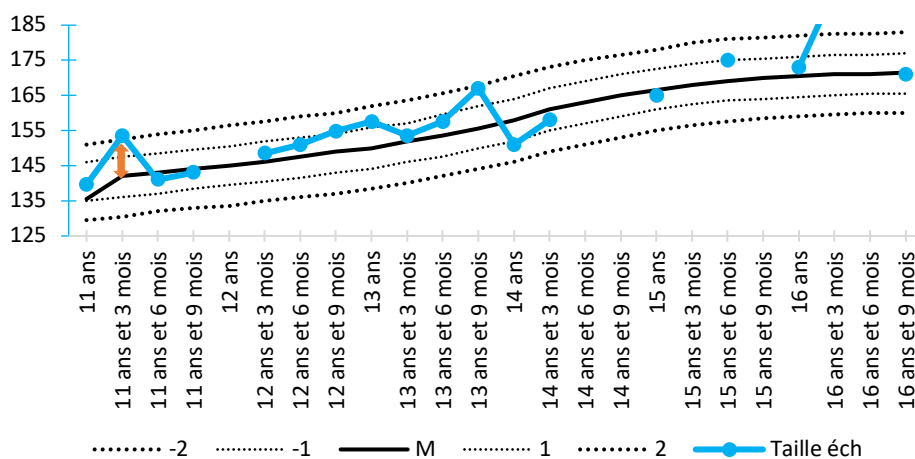


Figure 70: Courbe de croissance des garçons après 5 ans de traitement par CSI selon les courbes de référence de Sempé

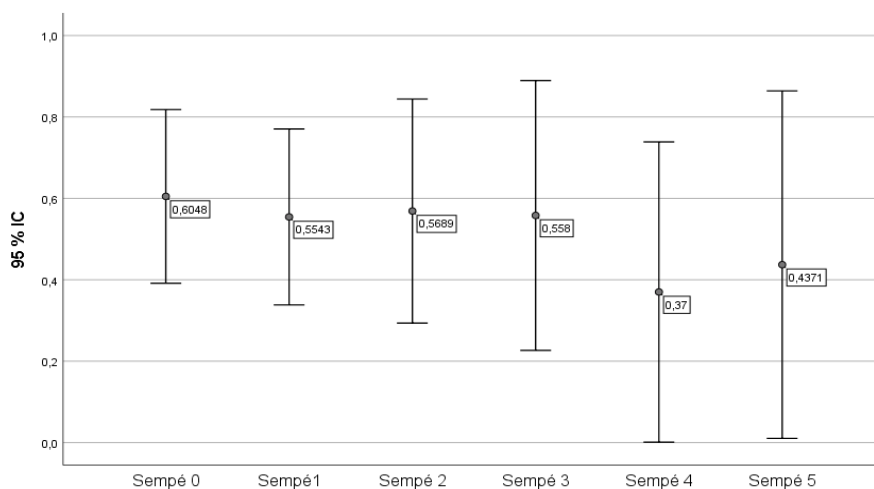


Figure 71: Évolution de la taille moyenne des garçons sous CSI

## 6.2.2 Évolution de la VC des enfants sous CSI

La vitesse de croissance après un an de traitement est la plus basse.

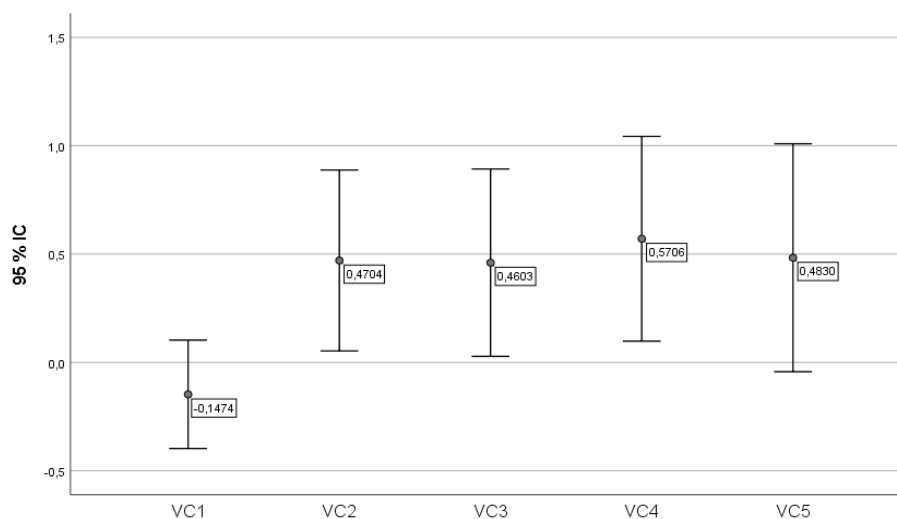


Figure 72: Évolution de la vitesse de croissance moyenne des enfants nouvellement traités par CSI

### 6.2.2.1 Évolution de la VC des filles sous CSI

La vitesse de croissance des filles nouvellement traitées par CSI augmente progressivement après la première année de traitement.

Tableau 26: Évolution de la VC moyenne des Filles durant les 5 premières années de traitement

Age au recrutement	VC 1 (cm)	VC 2 (cm)	VC 3 (cm)	VC 4 (cm)	VC 5 (cm)
7 ans	6,12	5,4	5,95	6	5,62
8 ans	5,7	7,02	6,83	7	7,5
9 ans	4,87	7,33	7,50	5	-
10 ans	6,5	5	5	6	1
11 ans	5,65	5,75	4,25	2,66	4
12 ans	6,1	6,12	2,83	1,33	2
13 ans	4	3,33	2,66	2	0
Moyenne	5,56	5,70	5	4,28	4,02

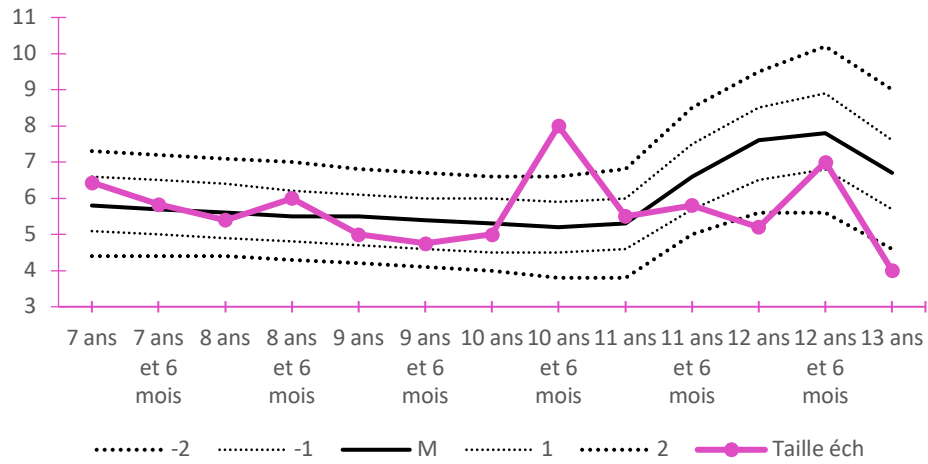


Figure 73: Courbe de la VC des filles après 1 an de traitement par CSI

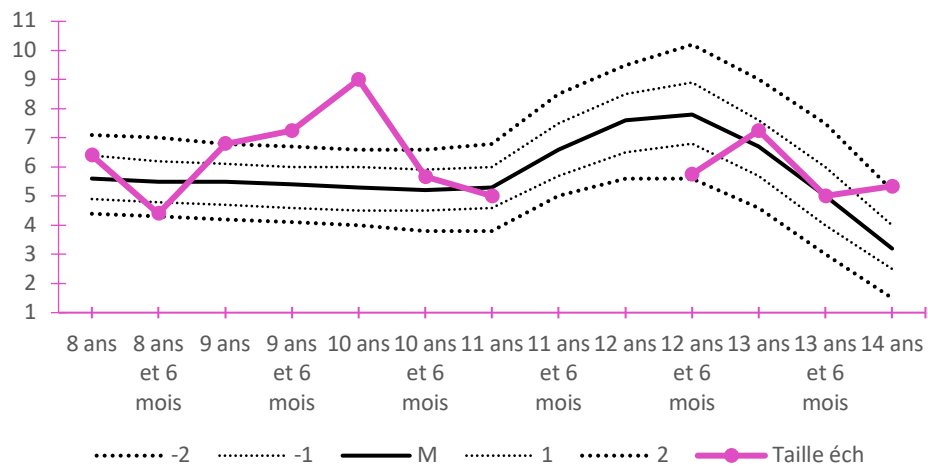


Figure 74: Courbe de la VC des filles après 2 ans de traitement par CSI

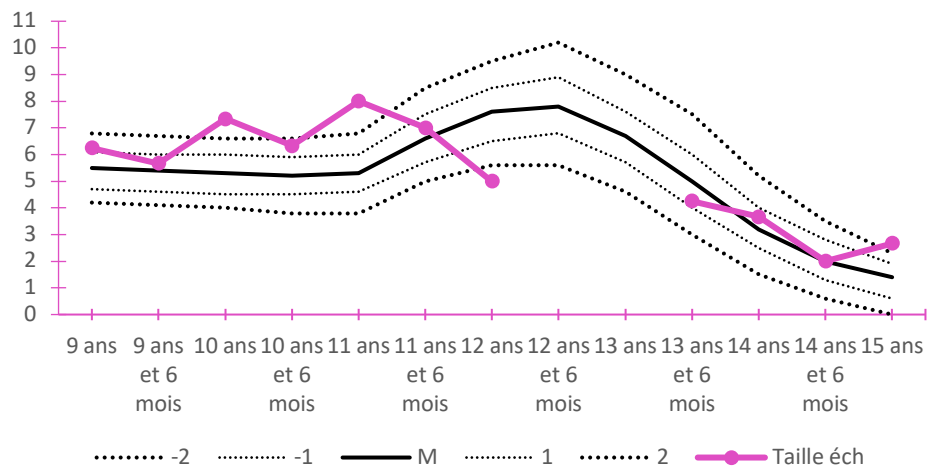


Figure 75: Courbe de la VC des filles après 3 ans de traitement par CSI



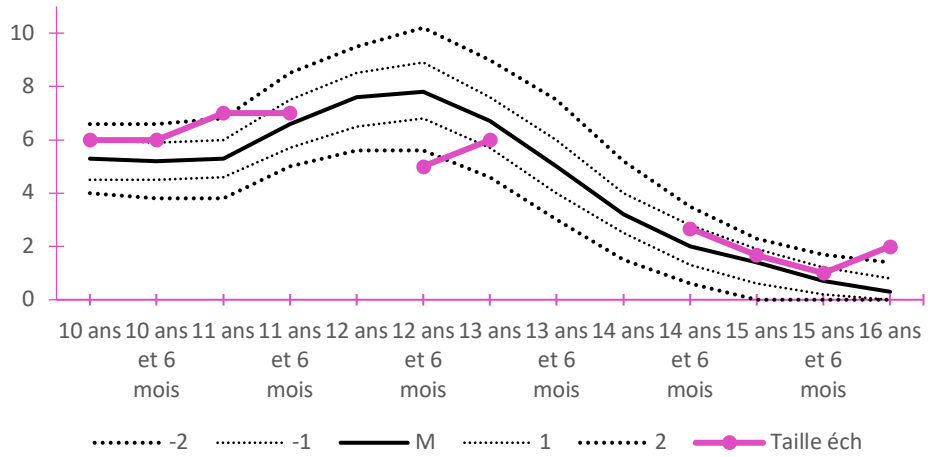


Figure 76: Courbe de la VC des filles après 4 ans de traitement par CSI

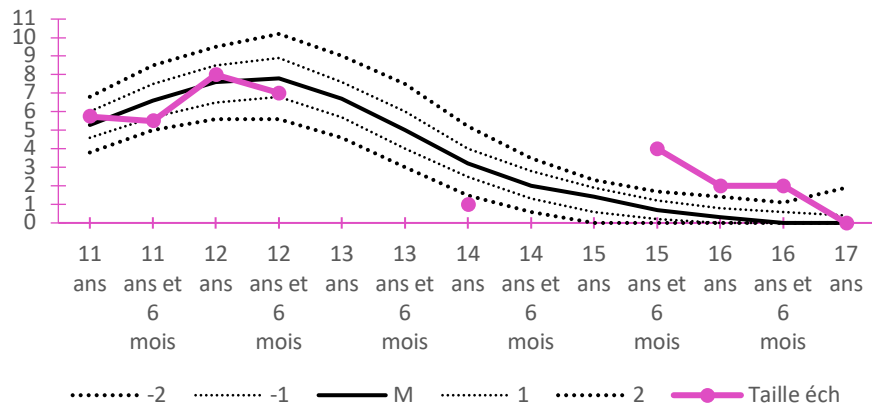


Figure 77: Courbe de la VC des filles après 5 ans de traitement par CSI

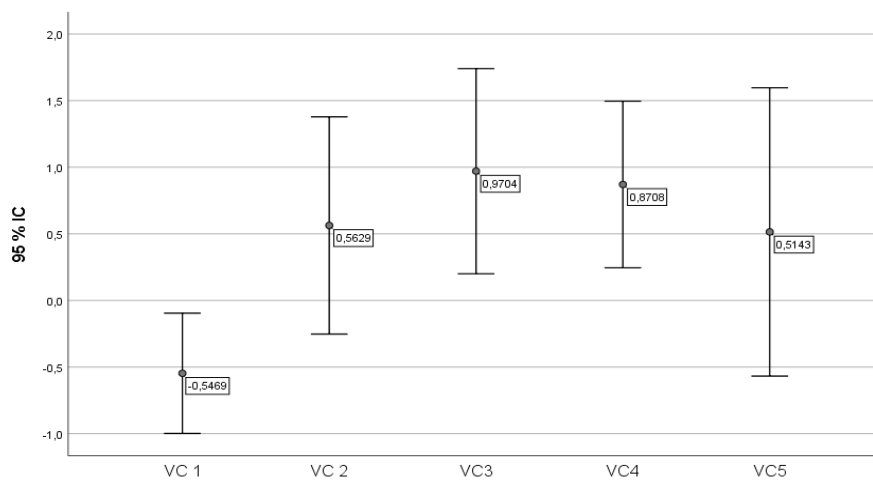


Figure 78: Évolution de la VC moyenne des filles nouvellement traitées par CSI

### 6.2.2.2 Évolution de la VC des garçons sous CSI

La vitesse de croissance moyenne ou annuelle des garçons est aussi plus basse après un an de traitement par CSI.

Tableau 27:Évolution de la VC moyenne des garçons durant les 5 premières années de traitement

Age au recrutement	VC 1 (cm)	VC 2 (cm)	VC 3 (cm)	VC 4 (cm)	VC 5 (cm)
7 ans	6,07	6,22	5,78	5,41	4,95
8 ans	4,83	5,65	4,91	5,12	5,18
9 ans	5,36	5,2	5,18	7	7,10
10 ans	4,5	5,4	4,66	4	4,5
11 ans	5,37	5,56	7,5	7	6,25
12 ans	5	5,3	5,33	3,66	5,75
13 ans	4,75	8,33	8	7	-
Moyenne	5,12	5,95	5,90	5,59	5,62

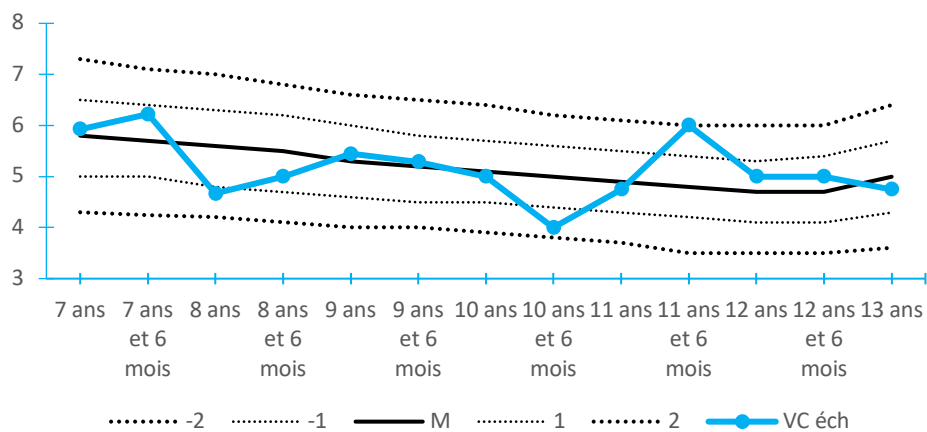


Figure 79: Courbe de la VC des garçons après 1 an de traitement par CSI

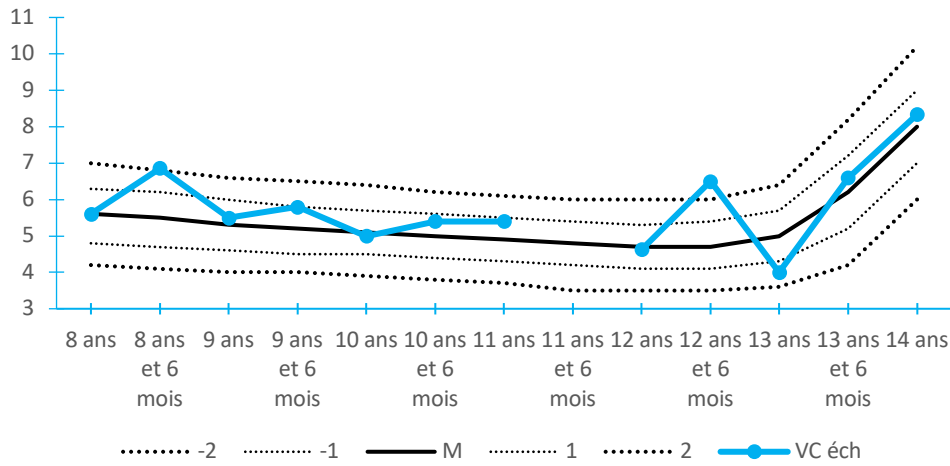


Figure 80: Courbe de la VC des garçons après 2 ans de traitement par CSI

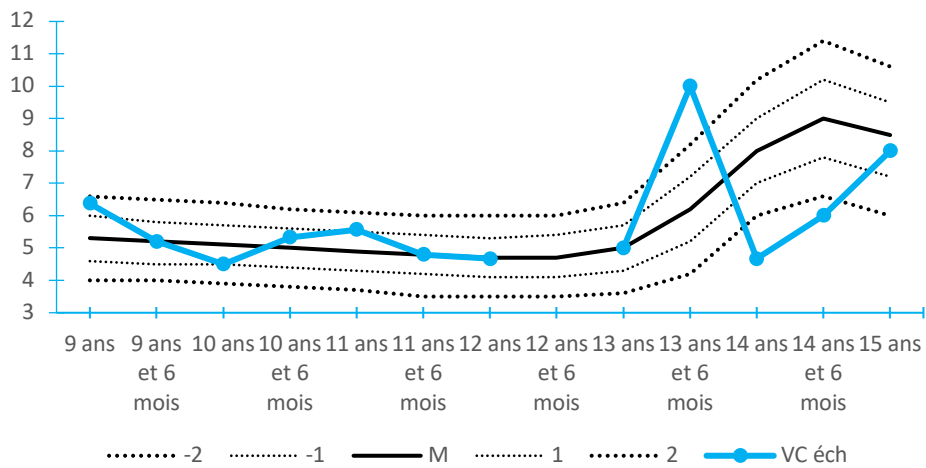


Figure 81: Courbe de la VC des garçons après 3 ans de traitement par CSI

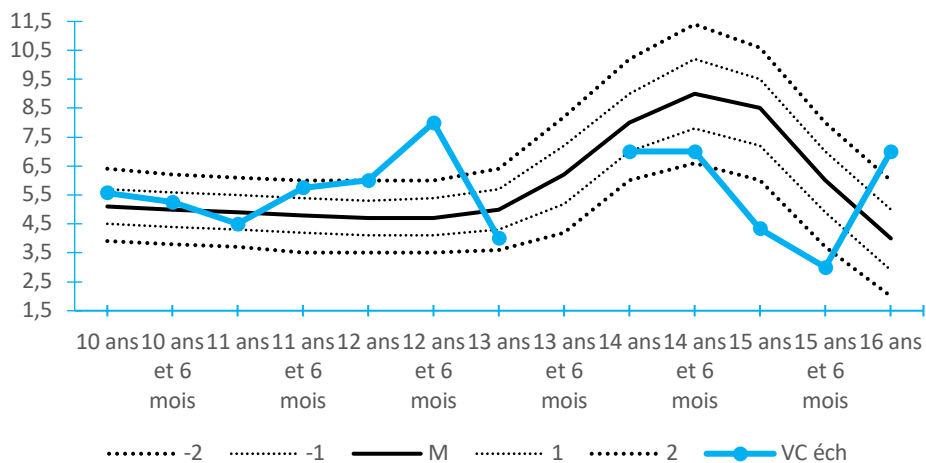


Figure 82: Courbe de la VC des garçons après 4 ans de traitement par CSI

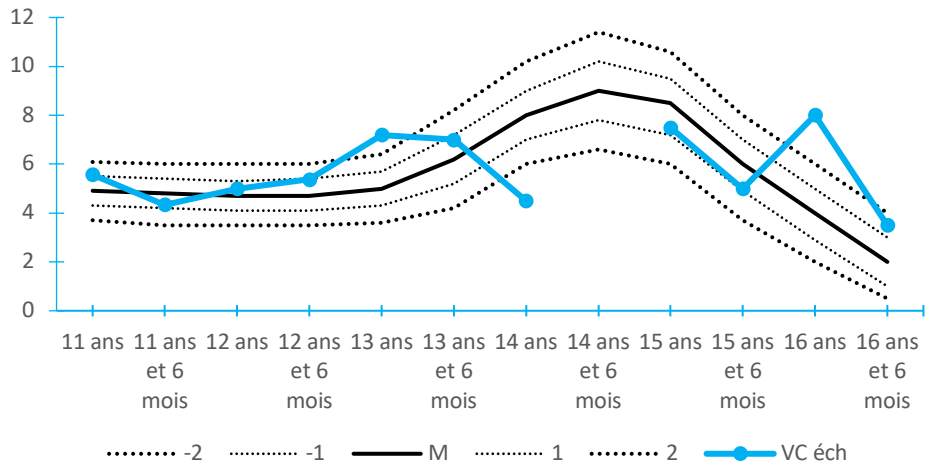


Figure 83: Courbe de la VC des garçons après 5 ans de traitement par CSI

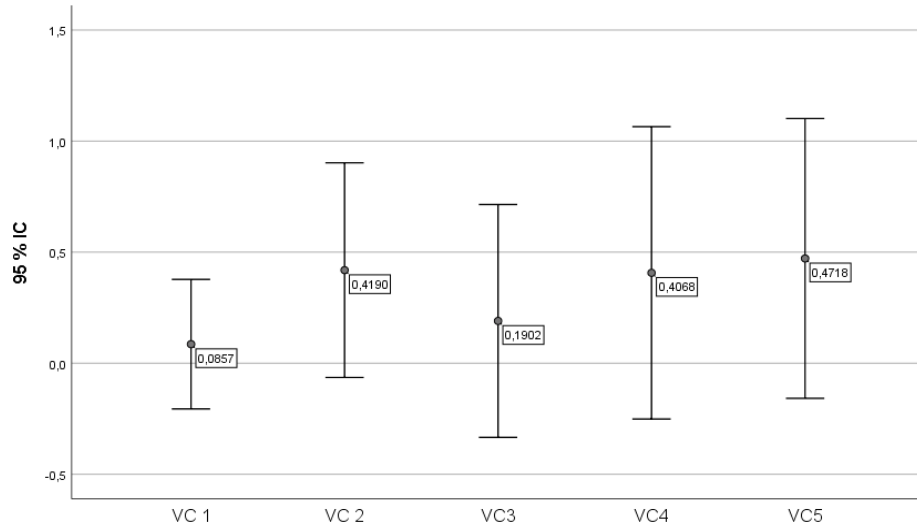


Figure 84: Évolution de la VC moyenne des garçons nouvellement traités par CSI

### 6.3 Évaluation de la croissance staturale à long terme

Sur l'ensemble des enfants suivis, 28 ont atteint la taille finale : 19 filles (67,9 %) et 9 (32,1 %) garçons.

La taille finale moyenne des enfants était de 165,42 cm  $\pm$  8,58 cm, ce qui correspond selon Sempé à 0,34 DS  $\pm$  0,87 DS avec des extrêmes de -1,8 DS et 2,6 DS.

Ces enfants étaient répartis comme suit :

- Aucun enfant n'avait un retard statural
- 10,7 % (3) des enfants entre -2 et -1 DS
- 25 % (7) des enfants entre -1 DS et M
- 42,8 % (12) des enfants entre M et +1 DS
- 17,9 % (5) des enfants entre +1 et +2 DS
- 3,6 % (1) des enfants > +2 DS

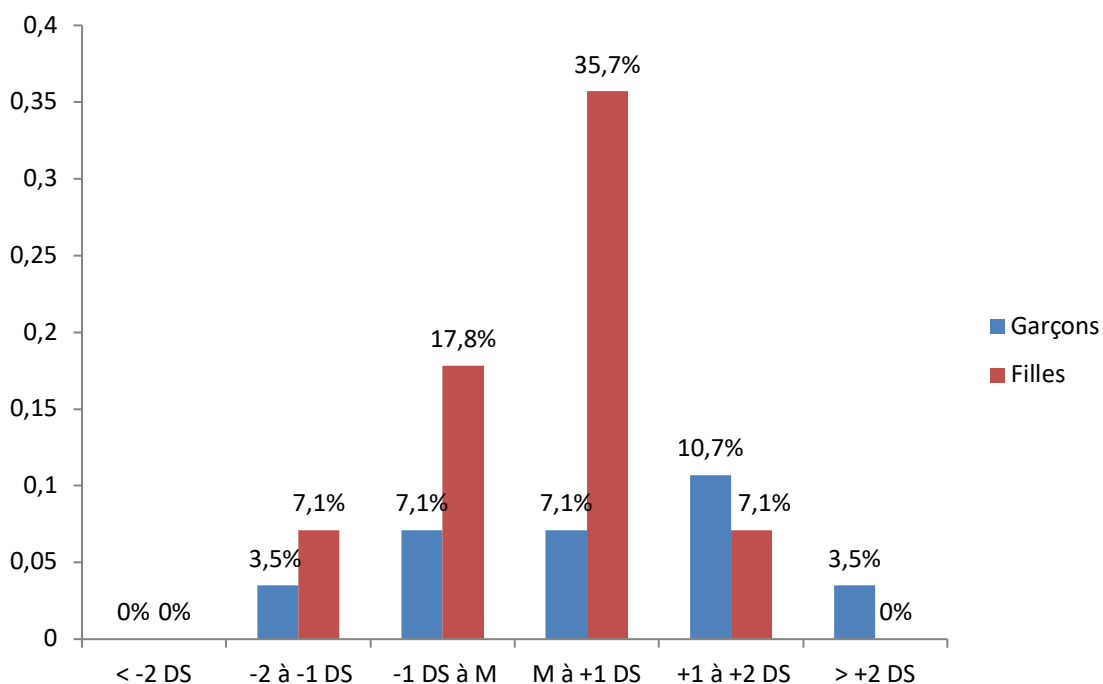


Figure 85: Répartition des enfants selon la taille finale

En fin de croissance, la taille moyenne des enfants est passée de 0,62 DS à 0,34 DS. Le ralentissement de la croissance staturale est alors estimé à 0,28 DS ce qui correspond à 1,4 cm.

## 6.4 Facteurs influençant le ralentissement de la taille

On a essayé d'étudier quelques facteurs qui auraient pu influencer le ralentissement de la croissance après un an de traitement par CSI, puis après la deuxième année

### 6.4.1 Au bout d'un an de traitement

#### 6.4.1.1 Âge de début des CSI

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre l'âge de début des CSI et le ralentissement de la croissance au bout d'un an de traitement.

Tableau 28: Place de l'âge de début des CSI dans le ralentissement de la taille après 1 an de traitement

	Enfants avec ralentissement	Enfants sans ralentissement	P
Médiane d'âge de début des CSI	104	95	0,194

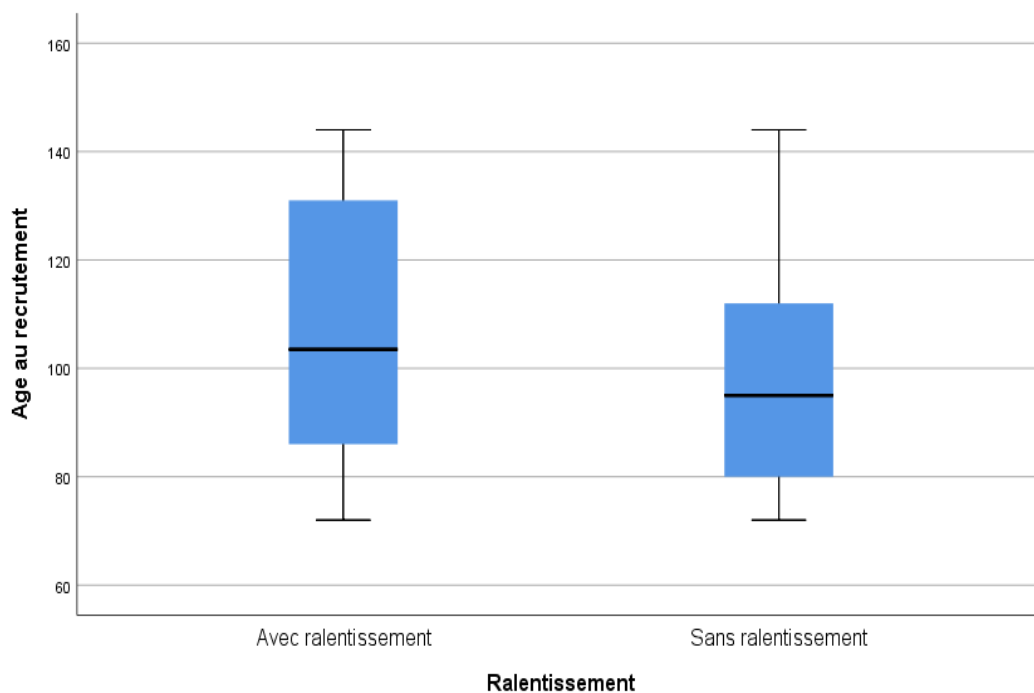


Figure 86: Diagramme en boîte du ralentissement de la taille selon l'âge de début des CSI après 1 an de traitement

#### 6.4.1.2 Sexe

Il existe une différence statistiquement significative entre le sexe et le ralentissement de la croissance staturale. Les filles sont plus exposées au risque de ralentissement

Tableau 29: Place du sexe dans le ralentissement de la taille après 1 an de traitement

	Enfants avec ralentissement		Enfants sans ralentissement		Total		P	OR IC à 95%
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%		
Filles	31	47	18	26,9	49	36,9	<b>0,016</b>	<b>2,411</b> <b>[1,168 -4,978]</b>
Garçons	35	53	49	73,1	84	63,1		
Total	66	100	67	100	133	100		

#### 6.4.1.3 Molécule du CSI

La molécule du CSI utilisée n'influence pas le ralentissement de la croissance staturale confirmé par l'absence de différence statistiquement significative entre les différentes molécules des CSI et le ralentissement de la taille.

Tableau 30: Place de la molécule du CSI dans le ralentissement de la taille après 1 an de traitement

	Enfants avec ralentissement		Enfants sans ralentissement		Total		P
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
Budésonide	22	33,4	19	28,3	41	30,8	<b>0,477</b>
Fluticasone	41	62,1	41	61,2	82	61,7	
Béclométasone	3	4,5	7	10,5	10	7,5	
Total	66	100	67	100	133	100	

#### 6.4.1.4 Dose du CSI

L'absence de différence statistiquement significative fait que la dose du CSI utilisé, qu'elle soit faible, moyenne ou élevée n'influence pas le ralentissement de la croissance staturale.

Tableau 31: Place de la dose du CSI dans le ralentissement de la taille après 1 an de traitement

	Enfants avec ralentissement		Enfants sans ralentissement		Total		P
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
<b>Dose faible</b>	<b>29</b>	<b>44</b>	<b>26</b>	<b>38,8</b>	<b>55</b>	<b>41,4</b>	<b>0,742</b>
<b>Dose moyenne</b>	<b>36</b>	<b>54,5</b>	<b>39</b>	<b>58,2</b>	<b>75</b>	<b>56,4</b>	
<b>Dose élevée</b>	<b>1</b>	<b>1,5</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>2,2</b>	
<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>100</b>	<b>67</b>	<b>100</b>	<b>133</b>	<b>100</b>	

#### 6.4.1.5 Analyse multi variée

Dans l'analyse multi variée des différents facteurs pouvant influencer le ralentissement de la croissance staturale après 1 an de traitement par CSI :

- L'âge de début des CSI est un facteur de risque contrairement à l'étude uni variée. Les enfants plus âgés sont plus exposés à ce risque
- Les filles sont plus de 2 fois plus exposées au ralentissement que les garçons
- En comparant le Budésonide et le Fluticasone au Bécloметasone, la molécule du CSI n'influence pas le ralentissement de la croissance staturale
- Également, la dose du CSI qu'elle soit faible ou moyenne par rapport à la dose élevée n'a pas de relation avec ce ralentissement de la taille.



Tableau 32: Analyse multi variée des facteurs pouvant influencer le ralentissement de la croissance staturale après 1 an de traitement

		P	OR (IC à 95%)		
			OR	Inférieur	Supérieur
Age de début des CSI (mois)		<b>0,025</b>	<b>1,018</b>	<b>1,002</b>	<b>1,033</b>
Sexe féminin		<b>0,025</b>	<b>2,334</b>	<b>1,113</b>	<b>4,891</b>
Molécule	Budésonide	<b>0,409</b>	-	-	-
	Fluticasone	<b>0,641</b>	-	-	-
Dose	Faible	<b>0,802</b>	-	-	-
	Moyenne	<b>0,951</b>	-	-	-

## 6.4.2 Après 2 ans de traitement

### 6.4.2.1 Âge de début des CSI

L'âge de début des CSI ne constitue pas un facteur de risque de ralentissement de la croissance staturale même après 2 ans de traitement par CSI

Tableau 33: Place de l'âge de de début des CSI dans le ralentissement de la taille après 2 ans de traitement

	Enfants avec ralentissement	Enfants sans ralentissement	P
Médiane d'âge de début des CSI	104	93	0,086

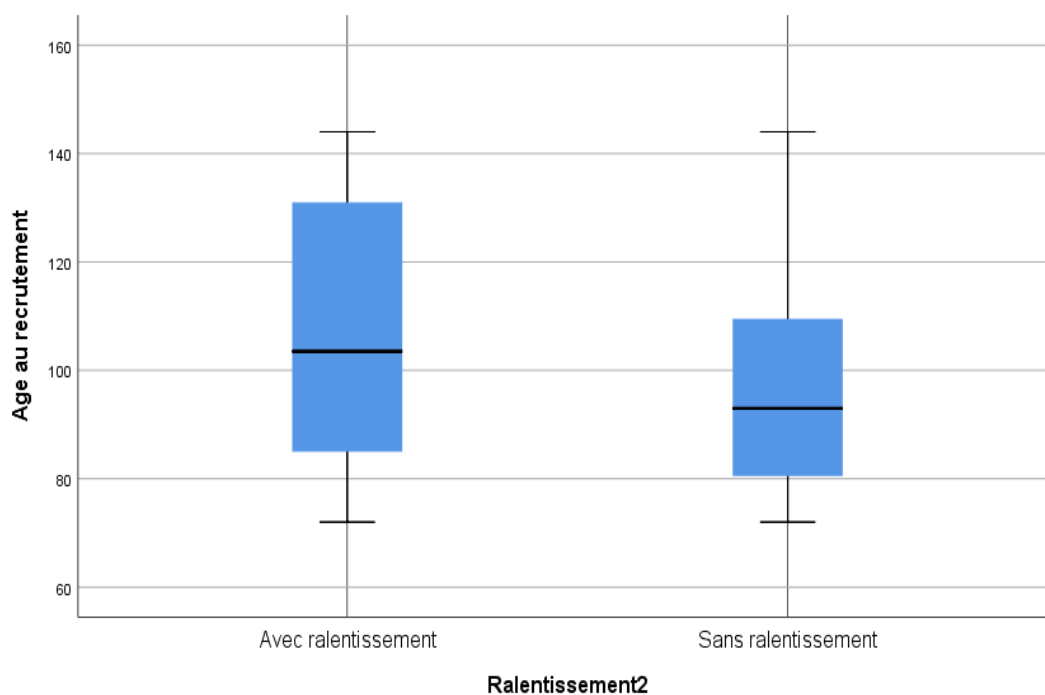


Figure 87: Diagramme en boîte du ralentissement de la taille selon l'âge de début des CSI après 2 ans de traitement

#### 6.4.2.2 Sexe

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre le sexe et le ralentissement de la croissance après 2 ans de traitement.

Tableau 34: Place du sexe dans le ralentissement de la taille après 2 ans de traitement

	Enfants avec ralentissement		Enfants sans ralentissement		Total		P
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
Filles	33	40,2	16	31,4	49	36,9	0,302
Garçons	49	59,8	35	68,6	84	63,1	
Total	82	100	51	100	133	100	

#### 6.4.2.3 Molécule du CSI

Comme au bout d'un an de traitement, il n'y a pas de relation entre le ralentissement de la croissance staturale et la molécule du CSI après 2 ans de traitement.

Tableau 35: Place de la molécule du CSI dans le ralentissement de la taille après 2 ans de traitement

	Enfants avec ralentissement		Enfants sans ralentissement		Total		P
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
<b>Budésonide</b>	<b>25</b>	<b>30,5</b>	<b>16</b>	<b>31,4</b>	<b>41</b>	<b>30,8</b>	<b>0,091</b>
<b>Fluticasone</b>	<b>54</b>	<b>65,9</b>	<b>28</b>	<b>54,9</b>	<b>82</b>	<b>61,7</b>	
<b>Béclométasone</b>	<b>3</b>	<b>3,6</b>	<b>7</b>	<b>13,7</b>	<b>10</b>	<b>7,5</b>	
<b>Total</b>	<b>82</b>	<b>100</b>	<b>51</b>	<b>100</b>	<b>133</b>	<b>100</b>	

#### 6.4.2.4 Dose du CSI

Même après 2 ans de traitement, la dose du CSI n'influence pas le ralentissement de la croissance staturale.

Tableau 36: Place de la dose du CSI dans le ralentissement de la taille après 2 ans de traitement

	Enfants avec ralentissement		Enfants sans ralentissement		Total		P
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
<b>Dose faible</b>	<b>38</b>	<b>46,4</b>	<b>17</b>	<b>33,3</b>	<b>55</b>	<b>41,4</b>	<b>0,218</b>
<b>Dose moyenne</b>	<b>43</b>	<b>52,4</b>	<b>32</b>	<b>62,8</b>	<b>75</b>	<b>56,4</b>	
<b>Dose élevée</b>	<b>1</b>	<b>1,2</b>	<b>2</b>	<b>3,9</b>	<b>3</b>	<b>2,2</b>	
<b>Total</b>	<b>82</b>	<b>100</b>	<b>51</b>	<b>100</b>	<b>133</b>	<b>100</b>	

#### 6.4.2.5 Analyse multi variée

Après 2 ans de traitement par CSI, il paraît que l'âge de début des CSI est toujours un facteur de risque. Cependant le sexe, la molécule et la dose du CSI n'ont pas de relation avec le ralentissement de la taille.

Tableau 37: Analyse multi variée des facteurs pouvant influencer le ralentissement de la croissance staturale après 2 ans de traitement

		P	OR (IC à 95%)		
			OR	Inférieur	Supérieur
<b>Age de début des CSI</b>		<b>0,022</b>	<b>1,018</b>	<b>1,003</b>	<b>1,035</b>
<b>Sexe féminin</b>		<b>0,475</b>	-	-	-
<b>Molécule</b>	<b>Budésonide</b>	<b>0,224</b>	-	-	-
	<b>Fluticasone</b>	<b>0,244</b>	-	-	-
<b>Dose</b>	<b>Faible</b>	<b>0,873</b>	-	-	-
	<b>Moyenne</b>	<b>0,809</b>	-	-	-

## 6.5 Profil évolutif

### 6.5.1 Délais d'obtention du contrôle

Le contrôle de l'asthme a été obtenu au cours de la première année de traitement chez 74,7 % de nos malades dont 65 % en moins de 6 mois, 17 % au cours de la deuxième année, 6,3 % au cours de la troisième année et seulement 2 % au cours de la quatrième année avec une moyenne de 8 mois  $\pm$  7,59 mois et des extrêmes de 3 mois et 4 ans.

Tableau 38: Répartition selon le délai de l'obtention du contrôle

Délais	Nombre	%
Entre 3 et 6 mois	195	65
Entre 6 et 12 mois	29	9,7
Entre 12 et 24 mois	51	17
Entre 24 et 36 mois	19	6,3
Entre 36 et 48 mois	6	2
<b>Total</b>	<b>300</b>	<b>100</b>

### 6.5.2 Durée du suivi

Nos malades étaient suivis dans notre consultation spécialisée pour une durée moyenne de 48,14 mois  $\pm$  36,04 mois avec des extrêmes de 12 mois et 150 mois. A la dernière consultation, ils avaient un âge moyen de 135,83 mois  $\pm$  41,26 mois.

*Tableau 39: Répartition des malades selon la durée de leur suivi*

	Effectif	%
1 an	67	22,3
2 ans	55	18,3
3 ans	29	9,7
4 ans	23	7,7
5 ans	23	7,7
6 ans	26	8,7
7 ans	20	6,7
8 ans	17	5,7
9 ans	14	4,7
10 ans	18	6
11 ans	5	1,7
12 ans	2	0,7
13 ans	1	0,3
Total	300	100

### 6.5.3 Traitement actuel et niveau de contrôle

Une fois le contrôle est obtenu, on procédait à la dégression du traitement. On réduisait les doses des CSI de 25 à 50 % de la dose du contrôle tous les 3 à 6 mois, selon le médicament du malade et bien sûr en dehors des périodes allergisantes ou à risque.

A la dernière consultation, 90% des enfants avaient un asthme contrôlé dont 55 % en rémission

Tableau 40: Répartition selon le traitement à la dernière consultation

Traitement actuel	Effectif	%
Fluticasone faible dose	73	24,3
Budésonide moyenne dose	32	10,7
Fluticasone FD + Salmétérol	18	6
Budésonide DM + Formotérol	2	0,7
Fluticasone FD + ALT	10	3,3
Aucun	165	55
Total	300	100

#### 6.5.4 Évolution du VEMS

La fonction respiratoire a été évaluée régulièrement lors des contrôles parallèlement à l'évaluation clinique. Au début 2 fois par an, puis annuelle voire tous les 2 ans une fois le malade est en rémission. Une fois le traitement de fond commencé et le contrôle obtenu, la moyenne des différents VEMS est toujours > 90 %.

Tableau 41: Valeurs moyennes des VEMS de contrôle

VEMS	VEMS1	VEMS2	VEMS3	VEMS4	VEMS5	VEMS6	VEMS7	VEMS8	VEMS9	VEMS10	VEMS11
Moyenne	90,35	94,27	96,58	94,22	97,44	96,07	95,10	95,36	98,23	100,52	99,38

#### 6.5.5 Étude des facteurs de risque de la maladie asthmatique

On a essayé de chercher des facteurs de risques jouant un rôle dans la survenue de la maladie asthmatique et dans son évolution.

##### 6.5.5.1 Sexe

Une prédominance masculine est objectivée chez nos patients (64,7 %). Cependant, le sexe ne semble pas intervenir dans la rémission.

Tableau 42: Répartition selon le sexe et sa place dans la rémission

	Non en rémission		En rémission		Total		P
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
<b>Masculin</b>	<b>89</b>	<b>66</b>	<b>105</b>	<b>63,6</b>	<b>194</b>	<b>64,7</b>	<b>0,680</b>
<b>Féminin</b>	<b>46</b>	<b>34</b>	<b>60</b>	<b>36,4</b>	<b>106</b>	<b>35,3</b>	
<b>Total</b>	<b>135</b>	<b>100</b>	<b>165</b>	<b>100</b>	<b>300</b>	<b>100</b>	

### 6.5.5.2 Antécédents personnels

#### 6.5.5.2.1 Terme de naissance

La notion de prématurité a été retrouvée chez 12 enfants, soit 4 % de la population étudiée.

Cependant, il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les différents termes de naissance et l'évolution de la maladie.

Tableau 43: Répartition selon le terme de naissance et sa place dans la rémission

	Non en rémission		En rémission		Total		P
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
<b>A terme</b>	<b>128</b>	<b>96,2</b>	<b>153</b>	<b>93,9</b>	<b>281</b>	<b>93,7</b>	<b>0,691</b>
<b>Prématurés</b>	<b>3</b>	<b>2,3</b>	<b>9</b>	<b>5,5</b>	<b>12</b>	<b>4</b>	
<b>Post-matures</b>	<b>2</b>	<b>1,5</b>	<b>1</b>	<b>0,6</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	
<b>Non précisés</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>4</b>	<b>1,3</b>	
<b>Total</b>	<b>133</b>	<b>100</b>	<b>163</b>	<b>100</b>	<b>300</b>	<b>100</b>	

### 6.5.5.2.2 Type d'allaitement

Durant les 6 premiers mois de la vie, l'allaitement était exclusivement maternel chez 130 enfants, mixte chez 86 enfants et artificiel chez seulement 44 enfants.

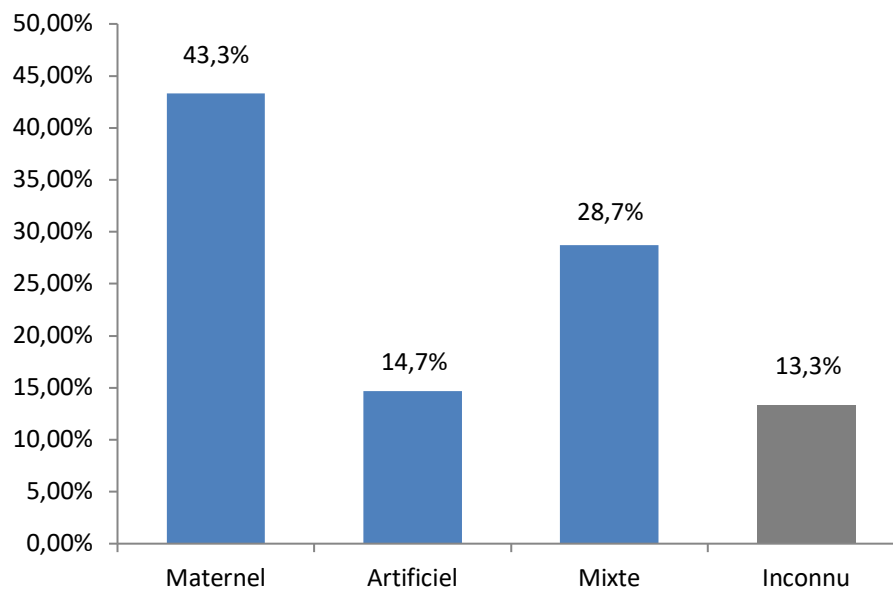


Figure 88: Répartition selon le type d'allaitement les 6 premiers mois de la vie

Cependant, il n'a pas été noté de relation entre le terme de naissance et la rémission.

Tableau 44: Répartition selon le type d'allaitement les 6 premiers mois de la vie et sa place dans la rémission

	Non en rémission		En rémission		Total		P
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
<b>Maternel</b>	<b>59</b>	<b>50,9</b>	<b>70</b>	<b>48,6</b>	<b>129</b>	<b>43</b>	<b>0,246</b>
<b>Artificiel</b>	<b>24</b>	<b>20,7</b>	<b>21</b>	<b>14,6</b>	<b>45</b>	<b>15</b>	
<b>Mixte</b>	<b>33</b>	<b>28,4</b>	<b>53</b>	<b>36,8</b>	<b>86</b>	<b>28,7</b>	
<b>Non précisés</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>40</b>	<b>13,3</b>	
<b>Total</b>	<b>116</b>	<b>100</b>	<b>144</b>	<b>100</b>	<b>300</b>	<b>100</b>	



### 6.5.5.2.3 Bronchiolite

La notion de bronchiolite a été retrouvée chez la moitié de nos enfants sauf qu'elle n'a pas d'influence sur la rémission.

Tableau 45: Répartition selon l'existence ou non d'antécédent de bronchiolite et sa place dans la rémission

	Non en rémission		En rémission		Total		P
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
<b>OUI</b>	<b>65</b>	<b>48,5</b>	<b>84</b>	<b>50,9</b>	<b>149</b>	<b>49,7</b>	<b>0,679</b>
<b>NON</b>	<b>69</b>	<b>51,5</b>	<b>81</b>	<b>49,1</b>	<b>150</b>	<b>50</b>	
<b>Non précisé</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>0,3</b>	
<b>Total</b>	<b>134</b>	<b>100</b>	<b>165</b>	<b>100</b>	<b>300</b>	<b>100</b>	

### 6.5.5.2.4 Infections à répétition des VAS

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les enfants qui ont fait beaucoup d'infections des VAS avec utilisation des antibiotiques et les autres quant à la rémission.

Tableau 46: Répartition selon l'existence ou non d'antécédent d'infections à répétition des VAS et sa place dans la rémission

	Non en rémission		En Rémission		Total		P
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
<b>OUI</b>	<b>62</b>	<b>46</b>	<b>72</b>	<b>43,6</b>	<b>134</b>	<b>44,7</b>	<b>0,691</b>
<b>NON</b>	<b>73</b>	<b>54</b>	<b>93</b>	<b>56,4</b>	<b>166</b>	<b>55,3</b>	
<b>Total</b>	<b>135</b>	<b>100</b>	<b>165</b>	<b>100</b>	<b>300</b>	<b>100</b>	

### 6.5.5.2.5 Antécédents d'atopie personnelle

Parmi les 300 enfants asthmatiques, 46% n'apportaient pas la notion d'atopie, avec une nette prédominance masculine du terrain atopique

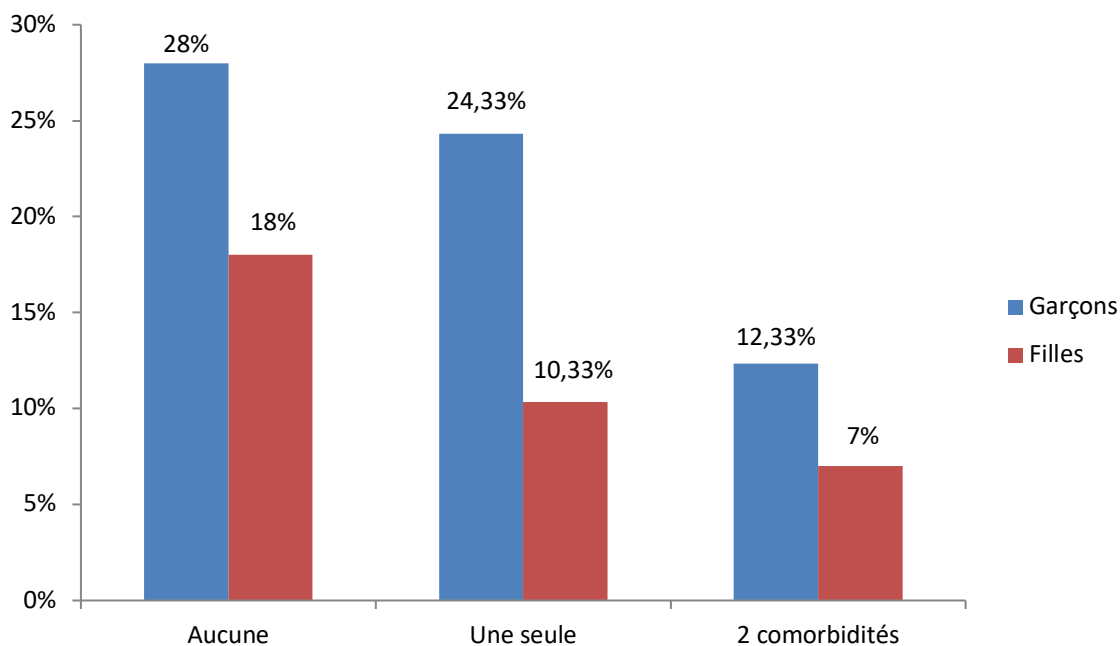


Figure 89: Répartition selon le nombre de comorbidités par enfant

Cependant, les différentes comorbidités étaient réparties comme suit :

- La rhinite était retrouvée chez 145 enfants (48,3 %)
- La conjonctivite chez 56 enfants (18,7 %)
- La dermatite chez 9 enfants (3 %)
- L'allergie alimentaire chez 30 enfants (10 %) dont 10 avait une APLV (3,3%).

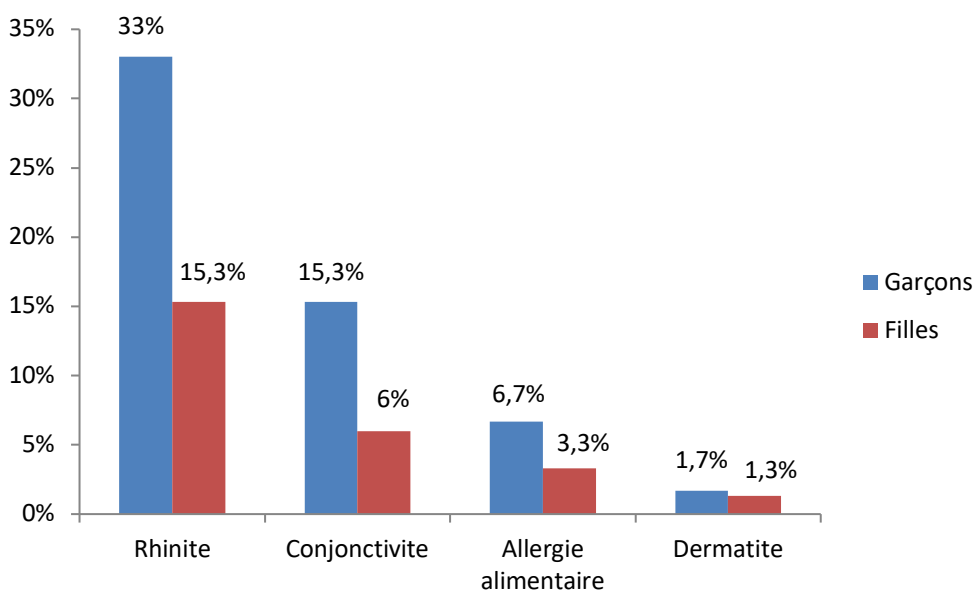


Figure 90: Répartition selon le type de comorbidités

L'analyse de ses différentes comorbidités n'a pas trouvé de différence significative entre les enfants en rémission et ceux toujours sous traitement.

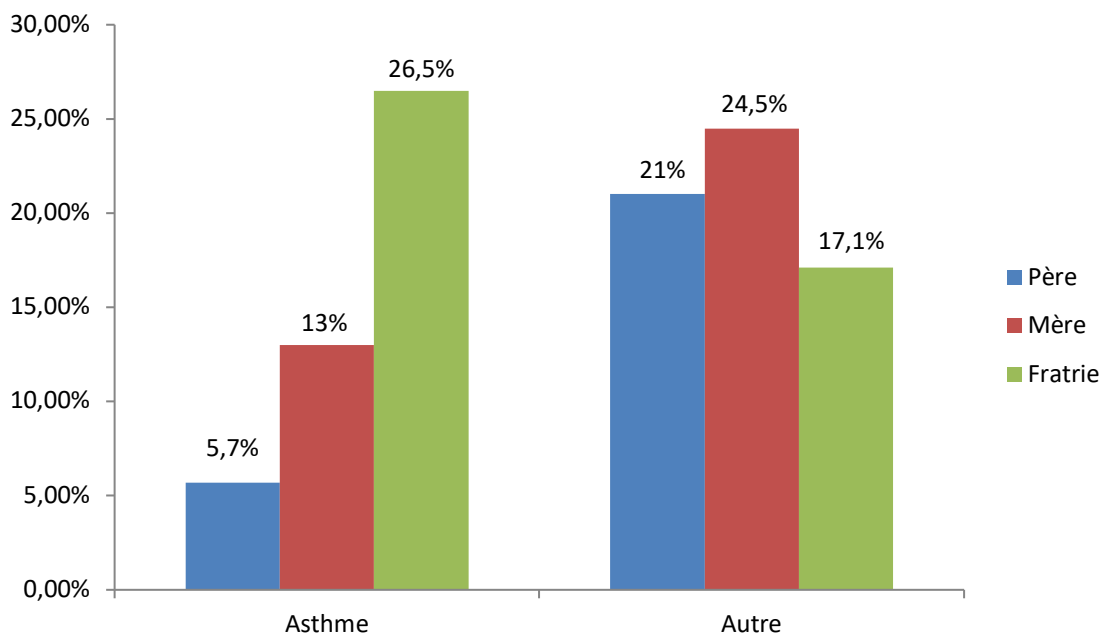
Tableau 47: Place des différentes comorbidités dans la rémission

		Non en rémission		En Rémission		Total		P
		Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
Rhinite	OUI	70	51,9	75	45,4	145	48,3	0,270
	NON	65	48,1	90	54,6	155	51,7	
Conjonctivite	OUI	28	20,7	28	17	56	18,7	0,404
	NON	107	79,3	137	83	244	81,3	
Dermatite	OUI	6	4,4	3	1,8	9	3	0,308
	NON	129	95,6	162	98,2	291	97	
Allergie alimentaire	OUI	15	11,1	15	9	30	10	0,693
	NON	120	88,9	150	91	270	90	

### 6.5.5.3 Antécédents d'atopie familiale

La fréquence de l'atopie familiale, qu'elle soit asthme ou autres manifestations (rhinite, conjonctivite ou dermatite), est illustrée dans la figure 91.

A noter la nette prédominance de l'atopie dans la fratrie surtout l'asthme.



*Figure 91: Répartition selon l'atopie familiale*

Les pères sont allergiques dans 26,7 % des cas, dont 5,7 % sont asthmatiques

Les mères sont allergiques dans 37,5 % des cas, dont 13 % sont asthmatiques

Les frères sont allergiques dans 43,6 % des cas, dont 26,5 % sont asthmatiques.

Cependant, seul le fait d'avoir des frères asthmatiques constitue un facteur protecteur, avec un OR 0,554 [0,324 - 0,945]. Les autres antécédents n'influencent pas l'évolution de la maladie.

Même à court terme, il n'existe de relation qu'avec l'existence de frères asthmatiques.

Tableau 48: Place de l'atopie familiale dans la rémission

		Non en rémission		En rémission		Total		P
		Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
Pères allergiques (Autre que l'asthme)	OUI	34	25,6	29	17,6	63	21	0,093
	NON	99	74,4	136	82,4	235	78,3	
Pères asthmatiques	OUI	11	8,3	6	3,6	17	5,7	0,086
	NON	122	91,7	159	96,4	281	93,7	
Mères allergiques (Autre que l'asthme)	OUI	33	24,8	40	24,2	73	24,5	0,910
	NON	100	75,2	125	75,8	225	75,5	
Mères asthmatiques	OUI	22	16,5	17	10,3	39	13	0,112
	NON	111	83,5	148	89,7	259	87	
Frères allergiques (Autre que l'asthme)	OUI	22	16,5	29	17,6	51	17,1	0,814
	NON	111	83,5	136	82,4	247	82,9	
Frères asthmatiques	OUI	27	20,3	52	31,5	79	26,5	0,029
	NON	106	79,7	113	68,5	219	73,5	

#### 6.5.5.4 Age de début de la maladie

Il y a une différence statistiquement significative de l'âge de début de la symptomatologie respiratoire entre les enfants qui sont en rémission et ceux qui sont toujours sous traitement.

Tableau 49: Place de l'âge de début dans la rémission

	Non en rémission	En rémission	p
Médiane d'âge de début (mois)	36	24	0,015

### 6.5.5.5 Corpulence

La corpulence de l'enfant n'a pas d'effet sur l'évolution de la maladie.

Tableau 50: Place de la corpulence de l'enfant dans la rémission

	Non en rémission		En Rémission		Total		P
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
Insuffisance pondérale	1	0,7	2	1,2	3	1	0,200
Corpulence normale	96	71,1	133	80,6	229	76,4	
Surpoids	28	20,8	21	12,7	49	16,3	
Obésité	10	7,4	9	5,5	19	6,3	
<b>Total</b>	<b>135</b>	<b>100</b>	<b>165</b>	<b>100</b>	<b>300</b>	<b>100</b>	

### 6.5.5.6 Environnement domestique

#### 6.5.5.6.1 Nombre d'enfants par famille

Les familles de notre échantillon avaient en moyenne 3 enfants, avec des extrêmes de 1 et 14 enfants. Cependant la majorité (88 %), avait 2 enfants.

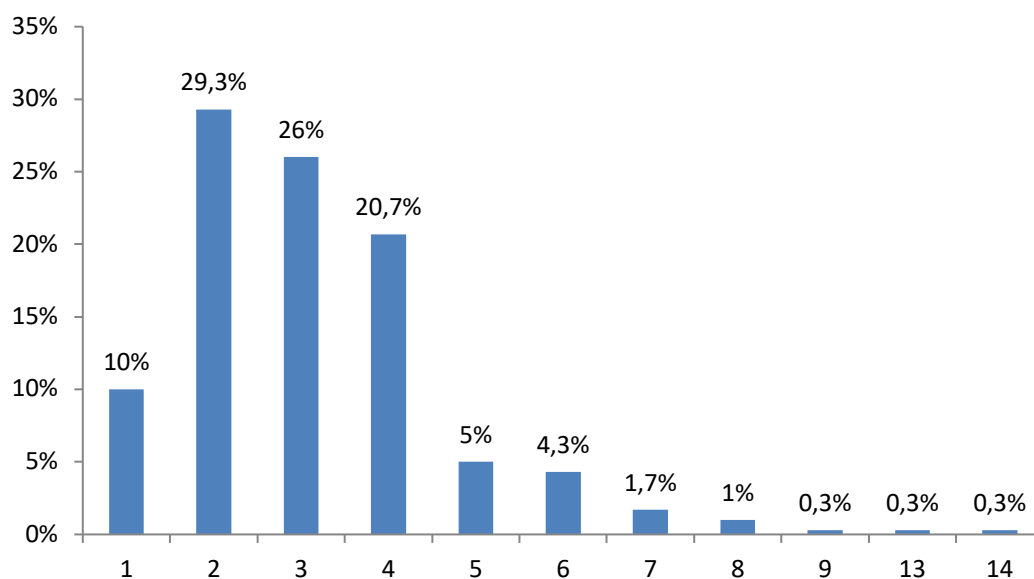


Figure 92: Répartition selon le nombre d'enfants par famille

### 6.5.5.6.2 Nombre de pièces

Les enfants vivent dans des appartements de 4 pièces ou moins dans 92 % des cas.

*Tableau 51: Répartition selon le nombre de pièces*

	Effectif	%
1	51	17
2	80	26,7
3	109	36,3
4	36	12
5	13	4,3
6	6	2
7	2	0,7
9	1	0,3
Inconnu	2	0,7
Total	300	100

Il existe une différence statistiquement significative témoignant de la relation entre le caractère spacieux des maisons où vivent nos enfants et la possibilité de rémission.

*Tableau 52: Place de la promiscuité dans la rémission*

	Non en rémission	En rémission	p
Médiane de nombre de pièces	3	3	<b>0,011</b>

### 6.5.5.6.3 Nombre d'habitants par maison

Plus de 50 % des enfants vivent avec leurs parents seuls.

Tableau 53: Répartition selon le nombre de personnes vivant sous le même toit

	Effectif	%
3	17	5,7
4	71	23,7
5	67	22,3
6	63	21
7	27	9
8	13	4,3
9	17	5,7
10	4	1,3
11	5	1,7
12	4	1,3
13	4	1,3
14	1	0,3
15	1	0,3
16	2	0,7
18	1	0,3
21	1	0,3
Non précisé	2	0,7
<b>Total</b>	<b>300</b>	<b>100</b>

Contrairement au caractère spacieux des maisons, il n'y a pas de relation entre la rémission et le nombre de personnes vivants sous le même toit.

Tableau 54: Place des familles nombreuses dans la rémission et le délai d'obtention du contrôle

	Non en rémission	En rémission	p
<b>Médiane de nombre de personnes vivants sous le même toit</b>	5	6	0,438

#### 6.5.5.6.4 Animaux domestiques

Les animaux domestiques sont présents chez 26,3 % des enfants, dominés par les chats et les oiseaux



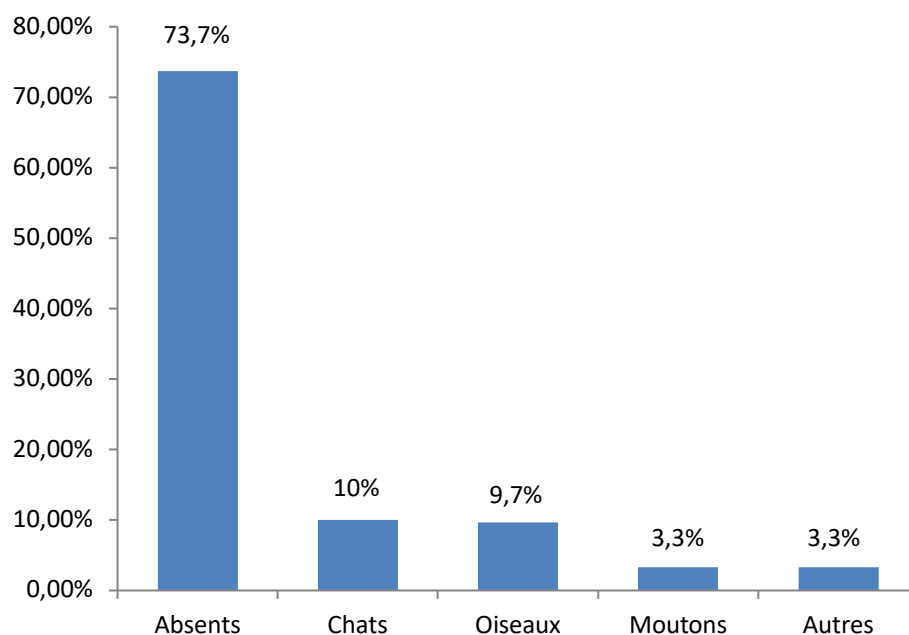


Figure 93: Répartition selon la présence d'animaux domestiques dans les maisons

Il y a une relation entre la présence d'animaux dans l'entourage de l'enfant et l'évolution de la maladie.

Tableau 55: Place de la présence d'animaux dans la rémission

	Non en rémission		En Rémission		Total		P
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
<b>Pas d'animaux</b>	<b>100</b>	<b>74</b>	<b>121</b>	<b>73,3</b>	<b>221</b>	<b>73,7</b>	<b>0,039</b>
<b>Oiseaux</b>	<b>11</b>	<b>8,1</b>	<b>18</b>	<b>10,9</b>	<b>29</b>	<b>9,7</b>	
<b>Moutons</b>	<b>3</b>	<b>2,3</b>	<b>7</b>	<b>4,3</b>	<b>10</b>	<b>3,3</b>	
<b>Chats</b>	<b>12</b>	<b>8,9</b>	<b>18</b>	<b>10,9</b>	<b>30</b>	<b>10</b>	
<b>Autres</b>	<b>9</b>	<b>6,7</b>	<b>1</b>	<b>0,6</b>	<b>10</b>	<b>3,3</b>	
<b>Total</b>	<b>135</b>	<b>100</b>	<b>165</b>	<b>100</b>	<b>300</b>	<b>100</b>	

#### 6.5.5.6.5 Présence de plantes

Les enfants vivent en contact intime avec des plantes (à l'intérieur des maisons ou les jardins de leurs maisons) dans 40,7 % des cas.

Cependant, la présence de plante n'influence pas la rémission de la maladie.

Tableau 56: Place de la présence de plantes dans la rémission

	Non en rémission		En Rémission		Total		P
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
Présence de plantes	59	43,7	63	38,2	122	40,7	0,306
Absence de plantes	76	56,3	102	61,8	177	59	
Inconnu	-	-	-	-	1	0,3	
Total	135	100	165	100	300	100	

#### 6.5.5.6.6 Aération

La notion de mauvaise aération est retrouvée chez 80 enfants. Mais il n'y a pas de différence statistiquement significative témoignant de la relation entre la rémission et la qualité de l'aération de l'endroit où vit l'enfant.

Tableau 57: Répartition selon la notion de la qualité de l'aération du domicile et sa place dans la rémission

	Non en rémission		En Rémission		Total		P
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
Bonne aération	104	77	116	70,3	220	73,3	0,189
Mauvaise aération	31	23	49	29,7	80	26,7	
Total	135	100	165	100	300	100	

#### 6.5.5.6.7 Humidité

La notion de l'humidité a été signalée chez 51,3 % des familles. Cependant, statistiquement, il n'y a pas de relation entre la rémission et l'humidité.

Tableau 58: Répartition selon la notion d'humidité à domicile et sa place dans la rémission

	Non en rémission		En Rémission		Total		P
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
Présence d'humidité	62	46	92	55,8	154	51,3	0,090
Absence d'humidité	73	54	73	44,2	146	48,7	
Total	135	100	165	100	300	100	

### 6.5.5.6.8 Tabagisme

Le tabagisme passif est retrouvé chez 51,7 % de nos enfants asthmatiques. Il existe une différence statistiquement significative entre la rémission et le tabagisme passif mais l'OR est de 0,597 avec un intervalle de confiance de [0,377 - 0,946], faisant du tabagisme un facteur protecteur plutôt qu'un facteur de risque.

Tableau 59: Répartition selon la notion du tabagisme passif et sa place dans la rémission et le délai d'obtention du contrôle

	Non en rémission		En Rémission		Total		P
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
<b>Tabagisme</b>	<b>60</b>	<b>44,4</b>	<b>95</b>	<b>57,6</b>	<b>155</b>	<b>51,7</b>	<b>0,028</b>
<b>Pas de tabagisme</b>	<b>75</b>	<b>55,6</b>	<b>70</b>	<b>42,4</b>	<b>145</b>	<b>48,3</b>	
<b>Total</b>	<b>133</b>	<b>100</b>	<b>165</b>	<b>100</b>	<b>300</b>	<b>100</b>	

### 6.5.5.7 Sensibilisation

Une sensibilisation a été objectivée chez 80,1 % de nos enfants testés. Sauf qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le statut de la sensibilisation et l'évolution de la maladie à long terme.

Tableau 60: Place de la sensibilisation dans la rémission et le délai d'obtention du contrôle

	Non en rémission		En Rémission		Total		P
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
<b>Négatifs</b>	<b>24</b>	<b>17,8</b>	<b>26</b>	<b>15,8</b>	<b>50</b>	<b>16,7</b>	<b>0,631</b>
<b>Positifs</b>	<b>95</b>	<b>70,4</b>	<b>114</b>	<b>69,1</b>	<b>209</b>	<b>69,7</b>	
<b>Non faits</b>	<b>16</b>	<b>11,8</b>	<b>25</b>	<b>15,1</b>	<b>41</b>	<b>13,7</b>	
<b>Total</b>	<b>135</b>	<b>100</b>	<b>165</b>	<b>100</b>	<b>300</b>	<b>100</b>	

### 6.5.5.8 Taux des IgE sériques

Sur l'ensemble des taux d'IgE sériques réalisés, 52,05 % étaient élevés avec une différence statistiquement significative entre la rémission et le taux d'IgE totales.

Tableau 61: Place du taux des IgE totales dans la rémission

	Non en rémission		En Rémission		Total		P
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
<b>Normal</b>	<b>43</b>	<b>31,9</b>	<b>62</b>	<b>37,6</b>	<b>105</b>	<b>35</b>	<b>0,037</b>
<b>Élevé</b>	<b>61</b>	<b>45,2</b>	<b>53</b>	<b>32,1</b>	<b>114</b>	<b>38</b>	
<b>Non faits</b>	<b>31</b>	<b>22,9</b>	<b>50</b>	<b>30,3</b>	<b>81</b>	<b>27</b>	
<b>Total</b>	<b>135</b>	<b>100</b>	<b>165</b>	<b>100</b>	<b>300</b>	<b>100</b>	

### 6.5.5.9 Taux d'éosinophilie

L'éosinophilie sanguine était élevée dans 42,5 % des taux mesurés. Elle peut influencer la rémission.

Tableau 62: Place du taux d'éosinophilie dans la rémission et le délai d'obtention du contrôle

	Non en rémission		En Rémission		Total		P
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
<b>Normal</b>	<b>68</b>	<b>50,4</b>	<b>62</b>	<b>37,6</b>	<b>130</b>	<b>43,3</b>	<b>0,042</b>
<b>Elevé</b>	<b>41</b>	<b>30,4</b>	<b>55</b>	<b>33,3</b>	<b>96</b>	<b>32</b>	
<b>Non faits</b>	<b>26</b>	<b>19,2</b>	<b>48</b>	<b>29,1</b>	<b>74</b>	<b>24,7</b>	
<b>Total</b>	<b>135</b>	<b>100</b>	<b>165</b>	<b>100</b>	<b>300</b>	<b>100</b>	

L'analyse multi variée des principaux facteurs aux quels nos enfants sont exposés et influençant l'évolution de la maladie a identifié l'âge de début de la symptomatologie respiratoire comme facteur de risque, l'existence d'un asthme dans la fratrie et le tabagisme comme facteurs protecteurs, cependant les autres facteurs analysés n'ont pas d'influence.

Tableau 63: Analyse multi variée des facteurs pouvant influencer la rémission

		P	OR (IC à 95%)		
			OR	Inférieur	Supérieur
<b>Age de début (mois)</b>		<b>0,004</b>	<b>1,011</b>	<b>1,004</b>	<b>1,019</b>
<b>Asthme dans la fratrie</b>		<b>0,012</b>	<b>0,485</b>	<b>0,275</b>	<b>0,854</b>
<b>Tabagisme</b>		<b>0,010</b>	<b>0,530</b>	<b>0,327</b>	<b>0,858</b>
<b>Animaux</b>	<b>Oiseaux</b>	<b>0,453</b>	<b>0,726</b>	<b>0,315</b>	<b>1,674</b>
	<b>Moutons</b>	<b>0,269</b>	<b>0,445</b>	<b>0,106</b>	<b>1,873</b>
	<b>Chats</b>	<b>0,634</b>	<b>0,822</b>	<b>0,366</b>	<b>1,843</b>
	<b>Autres</b>	<b>0,067</b>	<b>7,229</b>	<b>0,869</b>	<b>60,130</b>
<b>Humidité</b>		<b>0,132</b>	<b>0,687</b>	<b>0,421</b>	<b>1,120</b>
<b>Plantes</b>		<b>0,803</b>	<b>1,070</b>	<b>0,630</b>	<b>1,815</b>
<b>Nombre de pièces</b>		<b>0,850</b>	<b>1,021</b>	<b>0,826</b>	<b>1,261</b>

## **7 DISCUSSION**

### **7.1 Méthodologie**

Il s'agit d'une étude ouverte d'une série de 300 enfants asthmatiques, âgés entre 6 et 12 ans au recrutement, résidants dans la wilaya de Constantine, traités par CSI et suivis pendant une période minimale de 1 an.

Le traitement et sa durée étaient dictés par les besoins des enfants qui sont régulièrement contrôlés tous les 3 à 6 mois et un ajustement du traitement et éventuellement des doses des CSI a été envisagé selon le niveau de contrôle de la maladie.

Les paramètres de l'étude ont été enregistrés au début, puis chaque année.

Il s'agit de la première étude en Algérie permettant d'évaluer l'effet de la corticothérapie inhalée sur la croissance staturale de l'enfant asthmatique à moyen terme, voire à long terme.

Le questionnaire utilisé est en fait une observation médicale comportant l'identification des caractéristiques sociodémographiques et cliniques des enfants, le suivi de leurs courbes de croissance staturale et de la vitesse de croissance parallèlement au suivi clinique et fonctionnel avec évaluation du niveau de contrôle et identification des facteurs de risques pouvant influencer l'évolution de la maladie.

Les résultats sont traités et analysés sur le logiciel Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 22.

### **7.2 Synthèse des résultats**

La population est constituée de 300 enfants asthmatiques dont 194 garçons et 106 filles avec un sexe ratio à 1,83. Nos enfants sont âgés de 6 à 12 ans avec un âge moyen de 7 ans  $\pm$  1 an et 8 mois. Cependant 83,7% de ces enfants ont commencé leur maladie avant l'âge de 6 ans.

Le diagnostic d'asthme a été évoqué devant la répétition des épisodes de dyspnée sifflante (retrouvée dans 86,3 % des cas) et confirmé par la normalité de la radiographie du thorax et l'existence d'un DVO observé chez 71,2 % des enfants qui était réversible chez 84,27 % d'entre eux, en plus du test thérapeutique (réponse au traitement d'épreuve).

Un asthme léger à modéré est retrouvé dans 96 % des cas et le traitement est initié par des CSI à moyenne ou faible dose selon le niveau de contrôle de la maladie, la préférence du patient, la disponibilité des produits et le niveau socio-économique des parents. La Fluticasone était prescrite dans 55,7 % des cas dont 37,7 % à faible dose et 18 % à dose moyenne ; le Budésonide

était donné pour 29,3 % des patients à dose moyenne et le Bécloметасone à dose moyenne dans 11 % des cas.

Le dispositif utilisé dans tous les cas était un inhalateur-doseur pressurisé.

Parallèlement aux CSI prescrits quotidiennement, les malades recevaient des BDCA (Salbutamol) en cas de besoins, des traitements des rhinites et conjonctivites éventuelles (corticoïdes locaux et/ou antihistaminiques) avec une éducation thérapeutique et contrôle de l'environnement dans la mesure du possible.

Pour la maîtrise des symptômes, le traitement contrôle était obtenu par l'augmentation de la dose des CSI si elle est faible pour maintenir le même traitement ou d'ajouter un BDLA ou un ALT sinon les deux toujours en fonction des préférences du malade, la disponibilité des médicaments et le niveau socio-économique.

Le tableau 64 illustre bien l'escalade ou la désescalade thérapeutique en fonction du niveau de contrôle des patients.

*Tableau 64: Tableau comparatif entre le traitement initial et le traitement ayant permis l'obtention du contrôle*

Médicaments	Traitement initial	Traitement contrôle
Fluticasone faible dose	37,70 %	29 %
Budésonide moyenne dose	29,3 %	20,3 %
Fluticasone moyenne dose	18 %	22,7 %
Bécloметасone moyenne dose	11 %	5 %
Bécloметасone dose élevée	2,7 %	2,7 %
Budésonide MD + Formotérol	0,7 %	1,7 %
Fluticasone FD + Salmétérol	0,3 %	-
Budésonide MD + Formotérol + ALT	0,3 %	-
Fluticasone FD + Salmétérol + ALT	-	3,7 %
Fluticasone FD + ALT	-	6,3 %
Fluticasone FD + Salmétérol	-	8,7 %

Une fois que le contrôle est obtenu, le traitement est maintenu au moins 6 mois, suivi d'une dégression le plus souvent en été, à distance des périodes allergisantes à raison de 25 à 50 % de la dose tous les 6 mois, jusqu'à la dose minimale efficace, puis on tente l'arrêt définitif, mais sans interruption estivale. Cette dernière attitude est déconseillée suite à une méta-analyse qui a étudié le risque d'exacerbation à l'arrêt de faible dose de corticoïdes inhalés qui a conclu que "parmi 4 patients qui arrêtent les corticoïdes inhalés à faible dose devant un asthme contrôlé, un patient va présenter une exacerbation dans les 6 mois suivant l'arrêt" [329].

En fin de recrutement, la durée moyenne du traitement était de 4 ans et 6 mois  $\pm$  2 ans et 4 mois avec des extrêmes de 1 an et 13 ans et 9 mois.

Le tableau 65 résume les caractéristiques sociodémographiques et cliniques de notre population.

*Tableau 65: Caractéristiques sociodémographiques et clinique de notre population*

Caractéristiques		Notre population
Nombre d'enfants		300
Sexe masculin		64,7%
Age au recrutement		6,99 $\pm$ 1,73 an
Age de début		3,35 $\pm$ 2,69 ans
Autres manifestations allergiques	Aucune	46%
	Rhinite	48,3 %
	Dermatite	93 %
	Conjonctivite	18,7 %
	Allergie alimentaire	10 %
	Sensibilisation	69,7 %
DVO		71,2 %
Dose moyenne du CSI		49,7%
Durée de traitement		4,5 $\pm$ 2,3 ans

Au recrutement, 82,6 % des enfants avaient une corpulence normale et aucun enfant n'avait un retard statural en comparaison aux différentes courbes de référence (Sempé, OMS et CDC).

Le suivi des malades a duré en moyenne de 4 ans  $\pm$  3 ans.

Nous avons analysé l'évolution de la croissance staturale et la VC des enfants mis sous CSI selon 2 méthodes :

- La première consistait à analyser la moyenne de la taille et de la VC, tout âge confondu de la population étudiée avec leurs écarts types.
- La deuxième méthode a été la comparaison de la taille moyenne de chaque tranche d'âge ainsi que la VC avec les courbes de référence de Sempé.

Pour les enfants qui venaient de commencer le traitement par les CSI, la taille moyenne est passée de 135,24 cm à 140,5 cm, ce qui correspond à un passage de 0,62 DS à 0,53 DS après un an de traitement, soit une diminution de 0,09 DS correspondant à 0,45 cm et diminue encore plus lentement jusqu'à la troisième année du traitement où on observe un pic de reprise de la taille. Ce ralentissement est plus prononcé chez les filles que chez les garçons.



La même évolution est confirmée par l'analyse de l'évolution de la vitesse de croissance.

A long terme, pour les enfants qui ont atteint la taille finale, aucun enfant n'était en retard statural. La taille finale moyenne était de 165,42 cm  $\pm$  8,58 cm ce qui correspond à 0,34 DS  $\pm$  0,87 DS. Soit un changement dans les couloirs de croissance évalués en DS par une diminution de 0,28 DS par rapport à la taille de recrutement estimé à 1,4 cm ce qui est minime. Sachant que le couloir d'1 DS correspond à 5 cm.

Les facteurs de risque influençant le ralentissement de la croissance staturale lors des 2 premières années de traitement sont : l'âge de début des CSI et le sexe. Les enfants plus âgés et les filles sont plus exposés, mais il n'y a pas de relation entre ce ralentissement et la molécule du CSI ni sa dose. (Tableau 66)

Tableau 66: Évolution de la taille et de la VC des enfants traités par CSI

	Nombre de malades	Taille moyenne (cm)	Taille moyenne (DS)	VC moyenne (cm)	VC moyenne (DS)
Recrutement	133	135,24	0,62	-	
1 an	133	140,5	0,53	5,34	-0,14
2 ans	95	145,03	0,49	5,82	0,47
3 ans	75	150,47	0,53	5,45	0,46
4 ans	64	154,79	0,43	4,93	0,57
5 ans	49	157,57	0,41	4,82	0,48
Fin de croissance	28	165,42	0,34	-	-

## 7.3 Comparaison avec la littérature et les autres études

### 7.3.1 CSI

Le GINA a toujours recommandé que le traitement soit adapté au patient. Il doit tenir compte du niveau de contrôle de ses symptômes, de ses facteurs de risque d'exacerbation, de ses préférences, de l'efficacité des médicaments disponibles, de leur innocuité, de leur coût et éventuellement de son phénotype.

La thérapeutique est basée sur les mécanismes physiopathologiques, à savoir l'inflammation chronique (médicaments d'entretien et de prévention) et l'obstruction bronchique (médicament de secours).

Les avancées thérapeutiques n'ont pas cessé de progresser, depuis le simple traitement symptomatique de l'obstruction bronchique par les BDCA jusqu'à l'utilisation de la biothérapie en passant par l'utilisation des CSI, des BDLA et des traitements combinés [330] (Figure 94).

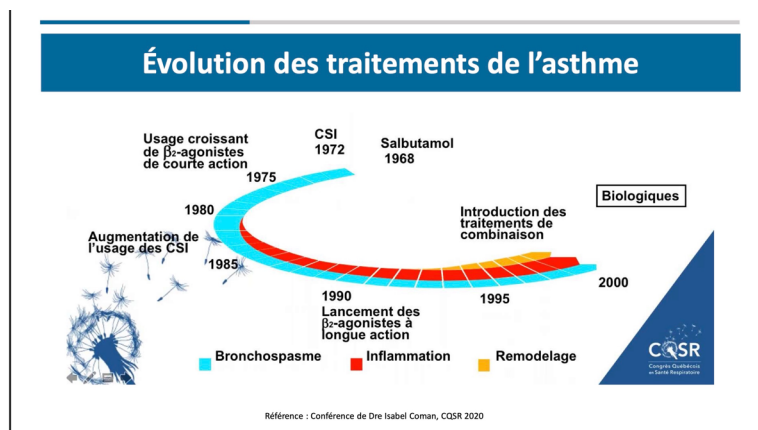


Figure 94: Pharmacothérapie de l'asthme à travers le temps [330]

Le traitement vise :

- La réduction des exacerbations, des hospitalisations et de la mortalité
- L'obtention et le maintien d'un bon niveau de contrôle
- La normalisation des fonctions respiratoires.
- L'amélioration de la qualité de vie sur le plan social, scolaire et sportif
- La réduction des effets secondaires liés au traitement en utilisant le traitement minimal efficace.

Selon les recommandations GINA 2023 [3], le traitement de fond doit être initié dès que le diagnostic est posé chez les enfants de plus de 6 ans car :

- L'inflammation bronchique est présente même en cas de symptômes minimes ou absents et tous les patients peuvent avoir des exacerbations graves
- Les CSI ont une grande efficacité sur les symptômes et les exacerbations et réduisent les hospitalisations et les décès imputables à l'asthme, raison pour laquelle le GINA ne recommande plus l'utilisation d'un BDCA seul comme traitement initial
- Le bénéfice fonctionnel respiratoire est d'autant plus important que le traitement est précoce.

Les sociétés savantes et les consensus s'accordent pour placer les corticostéroïdes inhalés (CSI) comme traitement anti-inflammatoire de première ligne de la maladie asthmatique [9, 10], y compris le GINA.

En Algérie, les CSI disponibles sont :

- Sous forme d'aérosol doseur :

- Bécloметасоне, Будэсониде, Флутикасоне
- Foracort (Будэсониде / Формотэрол)
- Sous forme de solution pour nébulisation :
  - Будэсониде : Pulmicort 0,5 mg / 1 mg
- Sous forme d'inhalateurs de poudre sèche :
  - Будэсониде : Turbuhaler
  - Салмэтэрол-Флутикасоне : Discus (Сэрétиде)
  - Салмэтэрол-Флутикасоне : Brequal
  - Формотэрол-Будэсониде : Turbuhaler (Symbicort)

Ils sont prescrits selon les doses préconisées par le GINA 2023 (Tableau 67).

Tableau 67: Doses de prescription des CSI [3]

CSI	Doses journalières (µg/jour)		
	Faible	Moyenne	Forte
<b>Dipropionate de Бэклометасоне (Particules extrafines)</b>	<b>100 - 200 (50 - 100)</b>	<b>&gt; 200 - 400 (&gt;100- 200)</b>	<b>&gt; 400 - 800 (&gt;200 - 400)</b>
<b>Будэсониде</b>	<b>100 - 200</b>	<b>&gt; 200 - 400</b>	<b>&gt; 400 - 800</b>
<b>Propionate de fluticasone</b>	<b>50 - 100</b>	<b>&gt; 100 - 250</b>	<b>&gt; 250 - 500</b>

Plusieurs travaux ont essayé de comparer les différents CSI sur le plan de l'efficacité et des effets systémiques.

Concernant les modalités d'administration des médicaments, les études disponibles suggèrent que :

- Lorsque le CSI est administré par un inhalateur-doseur pressurisé, le Propionate de fluticasone est plus efficace que le Dipropionate de Бэклометасоне, l'acéтониде de triamcinolone ou le Будэсониде.
- Le Будэсониде administré par Turbuhaler a une efficacité équivalente à celle du Propionate de fluticasone délivré par inhalateur-doseur pressurisé ou Diskus mais plus efficace que celle du Dipropionate de Бэклометасоне.
- Lorsque le CSI est administré par inhalateur-doseur pressurisé, le Будэсониде ou l'acéтониде de triamcinolone ont moins d'activité systémique que le Propionate de fluticasone et le Dipropionate de Бэклометасоне qui semblent être équivalents.

- De plus, le Budésonide délivré par Turbuhaler a moins d'activité systémique que le Propionate de fluticasone délivré par Diskus [331].

Concernant le CSI, lui-même, plusieurs études ont essayé de comparer le Propionate de Fluticasone et le Dipropionate de Béclometasone, les conclusions étaient les suivantes :

- Aucune différence significative sur l'inflammation, la fonction pulmonaire et les effets indésirables n'a été objectivée entre le Flixotide 100 µg deux fois par jour et le Dipropionate de Béclometasone 100 µg deux fois par jour administrés de la même manière dans une étude randomisée et croisée sur 6 mois, chez 33 enfants âgés entre 6 et 12 ans ayant un asthme persistant modéré [332].
- Dans une autre étude randomisée, en double-aveugle, sur 6 semaines chez 398 enfants asthmatiques, âgés entre 4 et 19 ans, la comparaison entre le Flixotide à raison de 200 µg/jour et le Dipropionate de Béclometasone à raison de 400 µg/jour, il n'a pas été constaté de différence significative pour la plupart des paramètres d'efficacité, en dehors d'une incidence plus élevée de maux de gorge avec le Propionate de Fluticasone [333].
- Une autre étude, également randomisée, en double aveugle sur 20 mois, chez 23 enfants pré pubères, aucune différence n'a été constatée dans les mesures de densité osseuse entre les groupes recevant le Propionate de Fluticasone et le Dipropionate de Béclometasone [334].
- Une étude multicentrique, toujours randomisée et en double-aveugle, sur un an, chez 343 enfants, âgés entre 4 et 11 ans, traités par du Fluticasone Diskus 200 µg/jour et Dipropionate de Béclometasone inhalateur de poudre sèche 200 µg/jour, cependant les 2 groupes étaient anciennement traités par différents CSI. La vitesse de croissance des enfants sous Flixotide était supérieure à celle des enfants traités par du Béclometasone [335].

Il est à noter que l'effet plateau théorique est variable selon les corticostéroïdes inhalés et d'une personne à une autre[331]. (Figure 95) (L'effet plateau théorique étant déterminé par la dose du médicament utilisé pour laquelle le bénéfice clinique ajouté est inférieur aux effets indésirables obtenus). Alors, il serait plus intéressant d'ajouter un autre produit que d'augmenter la dose des CSI.

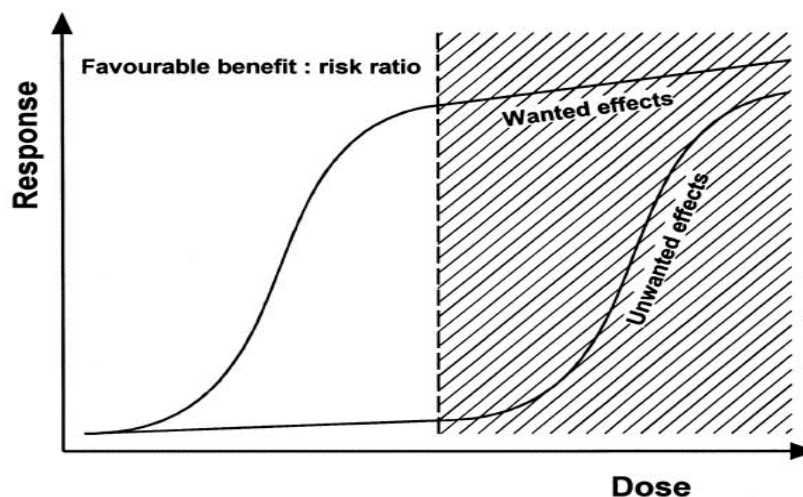


Figure 95: Effet plateau théorique des CSI [331]

Généralement, l'effet bénéfique du traitement médical ne peut être atteint qu'après 3 à 4 mois de traitement bien conduit.

Pour cela, la durée d'un palier est de 3 à 6 mois, puis envisager l'escalade ou la désescalade thérapeutique en fonction de l'évolution.

Évidemment, l'ajustement des médicaments à la hausse ou à la baisse doit toujours tenir compte de la technique d'inhalation, l'observance au traitement, l'exposition aux allergènes, l'existence de comorbidités et la confirmation du diagnostic lui-même [3].

### 7.3.2 Évaluation de la croissance staturale à moyen et long terme et les facteurs de risque pouvant l'influencer

Dans la littérature et depuis la prescription des CSI comme traitement de choix de la maladie asthmatique, la possibilité de leur passage systémique fait poser la question de leur utilisation optimale chez l'enfant. Les effets systémiques sont probablement multifactoriels, à savoir les particularités pharmacodynamiques des molécules, leurs doses et leur mode de délivrance et le patient lui-même. Cependant, peu d'études ont pris en considération l'ensemble de ces facteurs [336]. Il paraît que l'effet indésirable le plus débattu est celui du retentissement sur la croissance staturale des enfants. Il a suscité plusieurs études dont certaines ont montré un ralentissement de la croissance de courte durée avec retour de la vitesse de croissance au point de départ avant leur introduction alors que d'autres rapportent avoir atteint la taille adulte attendue [337-339]. Tous les CSI commercialisés sont incriminés, même si certaines différences ont été observées entre les différentes molécules. Bien qu'en pratique pédiatrique quotidienne, les pédiatres utilisent souvent des doses de CSI flexibles selon les besoins du patient rendant ainsi les résultats des études utilisant des doses fixes peu représentatifs [340].

Les différences méthodologiques dans l'évaluation de la croissance staturale des enfants asthmatiques traités par CSI expliquent en grande partie la disparité des résultats des différentes études.

Nos résultats s'accordent avec la majorité des études :

- Dans une méta-analyse faite à partir des bases de données Medline (1966-1998), Embase (1980-1998) et Cinahl (1982-1998), les auteurs ont suggéré que des doses modérées de CSI réduisaient la vitesse de croissance de 1,51 cm/an pour le Bécloметасone et de 0,43 cm/an pour le Fluticasone [341].
- Une autre méta-analyse plus récente a été effectuée dans six bases de données bibliographiques entre janvier 1991 et janvier 2017. Elle a inclus 46 études qui ont essayé d'identifier les effets indésirables des médicaments antiasthmatiques chez les enfants âgés de 1 mois à 18 ans : 24 essais contrôlés randomisés (ECR), 15 cohortes, 4 analyses groupées ECR, 1 cas-témoins, 1 essai ouvert et 1 étude quasi-expérimentale. Les effets des CSI ont été analysés dans 24 études avec 174 effets indésirables (43 % de l'ensemble des effets indésirables des médicaments contre l'asthme) affectant 13 systèmes organiques, y compris la croissance staturale. De petites déficiences de la vitesse de croissance dose-dépendantes ainsi qu'une controverse sur la taille adulte finale ont été décrits dans plusieurs revues, principalement :
  - Dans une étude, 2 % des participants ont présenté une faible vitesse de croissance (< 2cm/an) sous 200 µg de Propionate de Fluticasone par jour pendant un an.
  - Dans une autre étude, une réduction de plus de 50 % de la vitesse de croissance a été observée chez 75 % des participants sous 400 µg/jour de Propionate de Fluticasone pendant un an, et chez 94 % des participants sous 400 µg/jour de Propionate de Béclométhасone pendant un an.

Cependant, les chercheurs ont identifié d'importantes préoccupations méthodologiques et aucune étude n'a utilisé des évaluations standardisées, soulignant ainsi la nécessité d'une standardisation avec les recherches futures [342].

- Une méta-analyse Cochrane de 25 essais portant sur 8 471 enfants traités pour un asthme léger à modéré utilisant régulièrement des CSI à doses faibles et moyennes pendant une période de 3 mois à six ans a révélé une diminution moyenne de la vitesse de croissance de 0,48 cm/an et une diminution de la taille de 0,61 cm par rapport à la taille de base après un an de traitement. Toutes les molécules de CSI étaient utilisées et avaient des effets

comparables. Cet effet sur la croissance, net au terme de la première année de traitement, s'atténuait dans les années qui suivaient et les conséquences apparaissent mineures par rapport aux bénéfices attendus [343].

- L'étude CAMP "*Childhood Asthma Management Program*" est l'essai clinique le plus vaste et le plus long sur l'asthme infantile. Il a été approuvé par le comité d'examen institutionnel de tous les sites d'étude et surveillé par un comité de surveillance des données et de la sécurité nommée par le National Heart, Lung, and Blood Institute. Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle. Elle a randomisé 1041 enfants présentant un asthme léger à modéré sans sensibilisation, âgés entre 5 et 12 ans, de 1993 à 1995. 311 enfants ont reçu un traitement continu à base de Budésonide (200 µg deux fois par jour), 312 enfants ont reçu Nédocromil 8 mg deux fois par jour, 208 enfants ont reçu un placebo correspondant au Budésonide et 210 enfants ont reçu un placebo correspondant au Nédocromil, durant 4 à 6 ans, durée nécessaire pour obtenir la disparition de tout symptôme sous traitement anti-inflammatoire. Puis, L'essai CAMP a été suivi d'une période de sevrage de 4 mois après l'arrêt du traitement, achevée en 1999, et d'une phase d'observation de 4 ans achevée en 2003 au cours de laquelle le traitement de l'asthme a été délégué au médecin personnel du participant.

Durant la période d'étude, un plan d'action écrit a été élaboré pour gérer le traitement, à savoir le recours aux cures courtes de prédnisone orale, l'ajout d'autres médicaments si le contrôle de l'asthme n'est pas satisfaisant ou si la maladie reste non contrôlée avec possibilité de dégression thérapeutique.

Les informations ont été enregistrées à partir de questionnaires contenant tous les paramètres de l'étude, refaits régulièrement (3 fois par an pendant l'essai et 4 fois par an pendant la phase d'observation) particulièrement :

- Mesure de la taille et du poids à chaque visite
- Mesure de la fonction pulmonaire 3 fois par an pendant l'essai clinique et deux fois par an pendant la phase d'observation,
- Un test de provocation à la métacholine annuel dans les deux phases,
- Des tests cutanés utilisant une batterie standard de pneumallergènes tous les 4 ans,
- Des mesures des IgE sériques et du nombre d'éosinophiles circulants tous les 4 ans.

Seulement 909 des enfants inscrits (86 %) disposaient de données suffisantes pour l'analyse avec une durée moyenne de l'étude 9,3 ans.

A la fin de la période de traitement, la taille dans le groupe Budésonide était inférieure de 1,1 cm de la taille moyenne dans le groupe placebo, mais elle était similaire dans les groupes Nédocromil et placebo. En termes de vitesse de croissance, sa diminution durant les 2 premières années de traitement par Budésonide est significative chez les asthmatiques garçons et filles âgés de 5 à 10 ans et non significative dans la tranche d'âge 10-15 ans. Cependant, cette différence de taille entre les groupes Budésonide et placebo ne s'est pas manifestée plus tard; tous les groupes avaient une vitesse de croissance similaire à la fin de la période de traitement. (Figure 96)

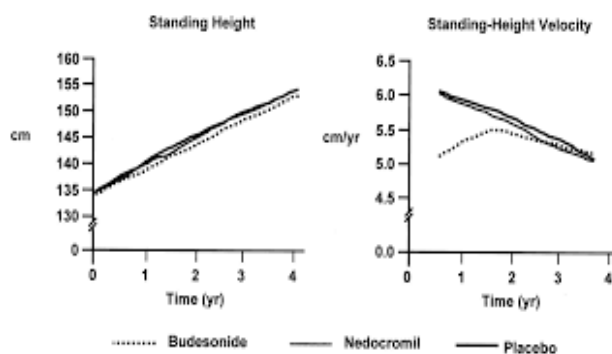


Figure 96: Évaluation de la croissance et la vitesse de croissance dans l'étude CAMP [326]

Quant à la croissance, sa diminution persiste à l'âge adulte de façon similaire à celle constatée dans les 2 premières années si ces enfants asthmatiques continuaient d'être traités par des CSI, même à faible dose sans s'aggraver mais cette diminution de croissance à l'âge adulte est faible, de l'ordre de 1.2 cm (1 DS= 5 cm).

Ils ont conclu que les CSI sont sûrs et efficaces pour une utilisation à long terme chez les enfants asthmatiques [19].

- L'étude START (*inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in early asthma*) est une étude randomisée, en double aveugle, menée auprès de 7 165 patients, recrutés sur 499 sites dans 32 pays, âgés entre 5 et 66 ans souffrant d'asthme persistant depuis moins de 2 ans pour déterminer l'effet de la prescription précoce des CSI à faible dose. La plupart des enfants ont été recrutés dans des centres aux États-Unis, et tous ont été confirmés comme présentant une obstruction réversible des voies respiratoires.

Les enfants de moins de 11 ans ont reçu du Budésonide à la dose de 200 µg et les autres 400 µg ou un placebo via un Turbuhaler pendant 3 ans, en plus des médicaments habituels contre l'asthme. Les événements indésirables ont été enregistrés par des enquêteurs en aveugle, à partir de rapports spontanés et des réponses aux questions standards [344].



Il y avait 1981 enfants dont 1004 ont été mis sous Budésonide et 977 enfants sous placebo. Chez les enfants de moins de 11 ans, la croissance sur 3 ans a été réduite de 1,34 cm dans le groupe Budésonide. La réduction a été plus importante au cours de la première année de traitement (0,58 cm) qu'après (0,43 cm au cours de la deuxième année et 0,33 cm au cours de la troisième année) [345].

- Dans une étude Finlandaise, les auteurs ont étudié de manière rétrospective la croissance linéaire et la vitesse de croissance de 201 enfants asthmatiques âgés de moins de 12 ans en Octobre 1992, ayant été traité par des CSI (soit le Dipropionate de Bécloметasone, soit le Budésonide sous forme sèche poudre ou spray) au moins 1 an avant leur enregistrement dans l'étude avec recours occasionnels aux glucocorticoïdes oraux pendant des périodes de courte durée. Ces enfants ont grandi de manière similaire à leurs pairs en bonne santé avant le traitement par CSI : la taille moyenne était de +0,02 DS pour les garçons et -0,16 DS pour les filles et la vitesse de croissance moyenne était de +0,01 DS pour les garçons et +0,13 DS pour les filles. Une diminution de la vitesse de croissance moyenne a été constatée durant les 5 ans d'évolution. La diminution la plus importante s'est produit au cours de la première année de traitement avec changement du couloir de +0,05 à -0,88 DS et passage de la taille moyenne de -0,04 DS à -0,23 DS. Après 5 ans de traitement, la taille moyenne était de -0,56 DS et la vitesse de croissance moyenne de -0,12 DS. (Figures 97 et 98).

Les changements de taille étaient similaires chez les deux sexes et la dose du CSI n'était pas significative.

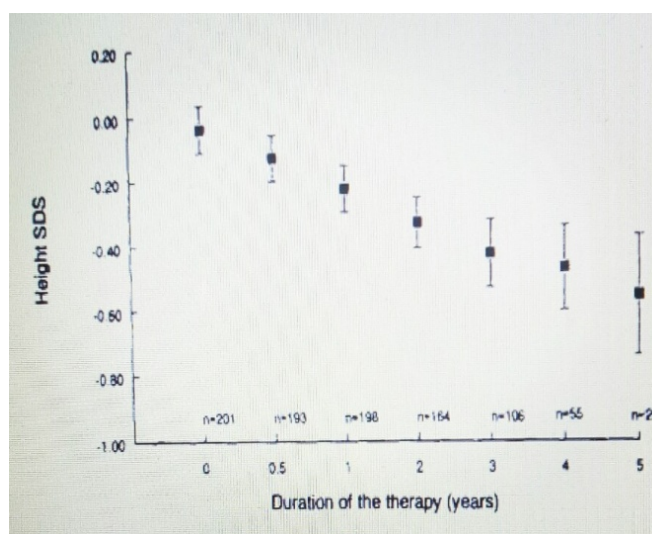


Figure 97: Évolution de la taille

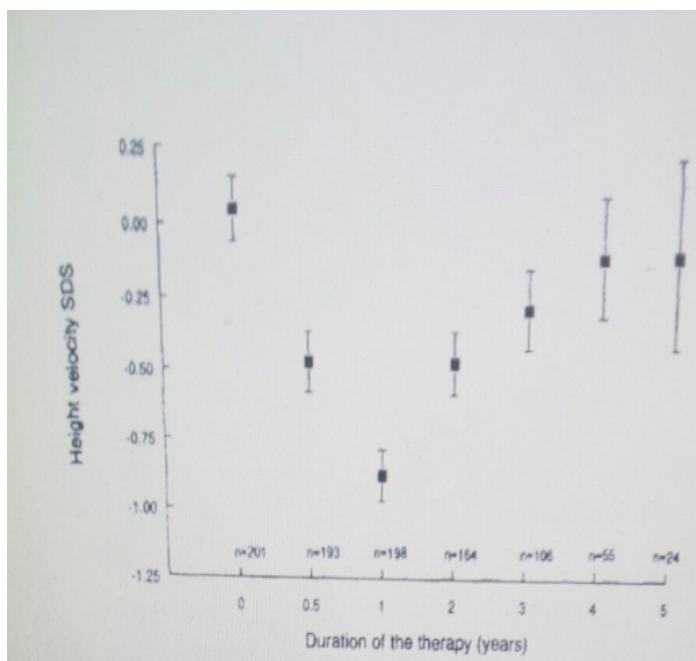


Figure 98: Évolution de la vitesse de croissance

Les auteurs ont conclu que l'asthme en soi ne nuit pas à la croissance, mais les CSI peuvent le faire. D'où l'intérêt d'une surveillance attentive de la croissance de tous les enfants asthmatiques recevant des CSI. Bien que la sensibilité individuelle pourrait expliquer les différences observées dans les schémas de croissance de ces enfants [346].

- En Grèce, les chercheurs ont fait une étude prospective, ouverte et non randomisée dans 2 centres, pour évaluer la croissance staturale des enfants âgés entre 5 et 9 ans, traités pour asthme persistant par des CSI à long terme sur une période de 4 ans, allant de Janvier 1997 à Décembre 2000. Ces enfants recevaient soit du Budésonide 200 µg ou du Flixotide 100 µg ou 250 µg avec possibilité d'utilisation de corticostéroïdes oraux de courte durée en cas d'exacerbations ou des corticostéroïdes locaux intra nasaux ou cutanés. La durée du traitement dépendait des besoins des enfants. Les caractéristiques de la population étudiée sont représentées dans le tableau 68.

Tableau 68: Caractéristiques générales de la population étudiée

Caractéristiques		Groupe Budésonide	Groupe Fluticasone	P
		N = 319	N = 322	
Sexe masculin		57,7%	58,4 %	0,84
Age au recrutement		7 ± 1,6	7,2 ± 1,8	0,11
Délais diagnostic		3,4 ± 2,6	3,1 ± 2,2	0,12
Autres manifestations allergiques	Aucune	45,8 %	45,3 %	0,44
	Rhinite	26 %	21,4 %	0,16
	Dermatite	9,7 %	16,4 %	0,22
	Urticaire	15,7 %	16,1 %	0,89
	Sensibilisation	52,7 %	56,5 %	0,89
VEMS		93,7 ± 11,4	93,3 ± 10,8	0,59
Dose moyenne du CSI		400 (400 - 1200)	200 (200 - 500)	

Il y a eu une diminution de la croissance à 6 mois et à 1 an du traitement par rapport à la taille au recrutement dans les 2 groupes de traitement ( $p < 0,01$ ), alors qu'une augmentation était observée après ( $P < 0,01$ ).

Pour la vitesse de croissance, il y a eu une augmentation à 1 an du traitement par rapport à 6 mois ( $P < 0,001$ ) et qui a persisté après dans les 2 bras de l'étude ( $P < 0,001$ ). Les modifications de la taille et de la vitesse de croissance après 2 ans de traitement n'étaient pas significatives ( $P > 0,05$ ) dans les 2 groupes. (Tableau 69)

Tableau 69: Évolution de la taille et de la vitesse de croissance sous CSI

Délais traitement	Groupe Budésonide (319)			Groupe Fluticasone (322)		
	Nombre de malades	Taille	Vitesse de croissance	Nombre de malades	Taille	Vitesse de croissance
Recrutement	319	0,44 ± 1,08		322	0,45 ± 1,07	
6 mois	319	0,36 ± 1,02	-1,01 ± 1,52	322	0,39 ± 1,05	-0,87 ± 1,46
1 an	210	0,36 ± 0,98	-0,12 ± 1,27	172	0,38 ± 1,23	-0,07 ± 1,77
2 ans	95	0,42 ± 1,04	0,61 ± 1,67	103	0,43 ± 1,21	0,49 ± 1,19
3 ans	37	0,48 ± 0,83	0,56 ± 1,12	51	0,46 ± 1,29	0,55 ± 0,99
4 ans	62	0,46 ± 0,86	0,50 ± 0,98	50	0,44 ± 1,01	0,51 ± 0,95

Aucune interaction entre le traitement et le sexe n'a été observée pour la taille et la vitesse de croissance.

Cependant certaines relations ont été observées avec la dose du CSI dans les 2 groupes :

- La dose du Budésonide était inversement proportionnelle à la vitesse de croissance uniquement après 6 mois de traitement ( $\rho = -0.16$ ,  $P = 0.004$ ).
- La dose du Fluticasone était inversement corrélée à la croissance ( $\rho = 0.16$ ,  $P = 0.04$ ) et la vitesse de croissance ( $\rho = 0.25$ ,  $P = 0.003$ ) après 1 an de traitement et à 2 ans du traitement (croissance :  $\rho = 0.22$ ,  $P = 0.02$ , vitesse de croissance :  $\rho = 0.26$ ,  $P = 0.008$ ).

Mais globalement, les doses des 2 CSI sont inversement corrélées à la croissance ( $P = 0,005$ ) et à la vitesse de croissance ( $P = 0,012$ ) [340].

- Une étude prospective, multicentrique, menée aux Pays-Bas, en Hongrie, en Italie, en Argentine, au Chili et en Afrique du Sud, toujours randomisée et en double-aveugle, sur un an, chez 343 enfants, âgés entre 4 et 11 ans. Ces enfants ont été randomisés pour recevoir soit du Fluticasone Diskus 200 µg deux fois par jour ou Dipropionate de Bécloметasone inhalateur de poudre sèche 200 µg deux fois par jour pendant 52 semaines, cependant les 2 groupes étaient anciennement traités par différents CSI.

Les patients étaient autorisés à poursuivre les traitements antiasthmatiques à savoir cromolyne sodique, Nédocromil sodique, méthylxanthines, fumarate de kétotifène, anti cholinergiques et  $\beta$ -agonistes oraux ou à action prolongée, à condition que la dose reste constante au cours de l'étude avec possibilité de recours aux corticostéroïdes oraux pour les exacerbations et les corticostéroïdes intra nasaux, décongestionnants, antihistaminiques et antibiotiques (Tableau 70).

Par manque de courbes de croissance spécifiques à chaque pays, les chercheurs ont comparé les vitesses de croissance de chaque patient avec les courbes de croissance nord-américaines pour calculer le nombre de patients présentant une vitesse de croissance inférieure aux 3<sup>ème</sup>, 10<sup>ème</sup>, 25<sup>ème</sup> et 50<sup>ème</sup> percentiles et les comparer en utilisant le test exact de Fisher.

Tableau 70: Caractéristiques générales des populations d'études

**Table 1. Demographic Characteristics of Intent-to-Treat Population\***

	Fluticasone Group (n = 170)	Beclomethasone Group (n = 173)
Male-female ratio, No.	113:57	135:38
Age, y		
Mean (SD)	7.6 (1.7)	7.6 (2.0)
Range	4-11	4-11
Race, No. (%)		
White	141 (82.9)	146 (84.4)
Oriental†	1 (0.6)	1 (0.6)
Asian	4 (2.4)	1 (0.6)
Other‡	24 (14.1)	25 (14.5)
Duration of asthma, y, No. (%)		
<1	4 (2.4)	4 (2.3)
1-4	83 (48.8)	89 (51.4)
5-8	78 (45.9)	67 (38.7)
>8	5 (2.9)	13 (7.5)
No. of hospitalizations, No. (%)§		
0	131 (77.5)	136 (78.6)
1	25 (14.8)	22 (12.7)
2	10 (5.9)	12 (6.9)
3	1 (0.6)	3 (1.7)
>3	2 (1.2)	0
Prior inhaled corticosteroid therapy No. (%)	162 (95.3)	166 (96.0)
Mean (SD) daily dose, µg/d	369.7 (113.8)	385.8 (130.6)
Concomitant intranasal corticosteroids		
All	34 (20.0)	27 (15.6)
Fluticasone propionate	16 (9.4)	12 (6.9)
Beclomethasone dipropionate	10 (5.9)	8 (4.6)
Other	9 (5.3)	7 (4.0)

\*Groups are described in the "Study Population" subsection of the "Population, Materials, and Methods" section. Percentages have been rounded and may not sum to 100.  
†Includes Japanese.  
‡Includes Hispanics.  
§Denotes the number of hospital admissions in the 12 months before the study.

La taille moyenne de base dans les deux groupes de traitement était comparable avec une augmentation progressive de la taille au fil du temps dans les deux groupes (Figure 99).

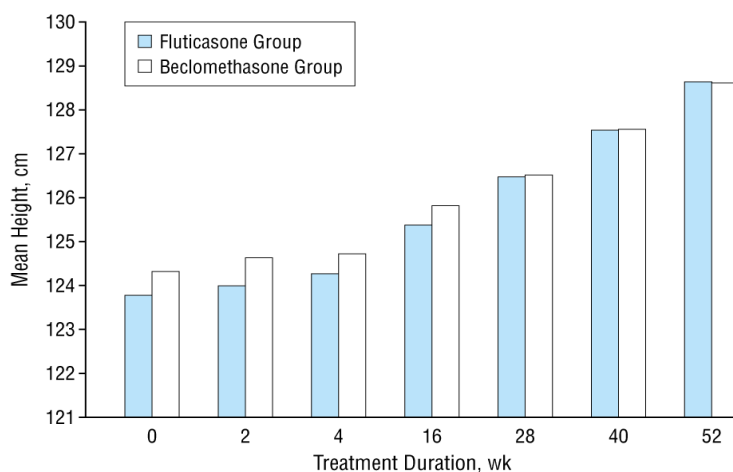


Figure 99: Effets des CSI sur la taille des enfants asthmatiques

La vitesse de croissance moyenne était significativement plus élevée dans le groupe fluticasone (5,01 cm/an) que dans le groupe Bécloметасone (4,10 cm/an) avec une différence de 0,91 cm. (Figure 100).

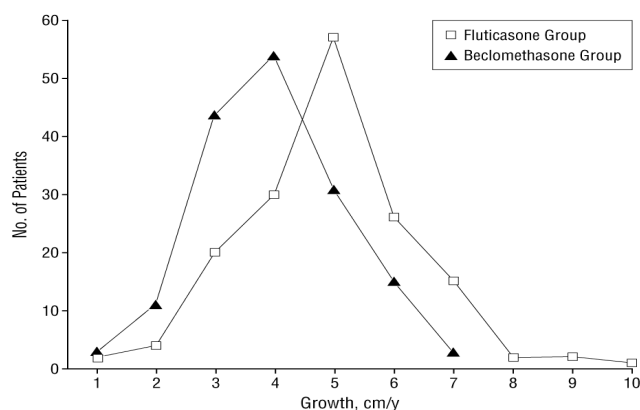


Figure 100: Distribution de la fréquence de la vitesse de croissance pendant les 52 semaines  
 La plupart des patients se situaient en dessous du 50<sup>ème</sup> percentile (Tableau 71) [335].

Tableau 71: Répartition selon la fréquence des vitesses de croissances < aux percentiles spécifiés

**Table 2. Patients With Growth Velocity Below the Specified Percentiles\***

Growth Velocity Percentile†	Fluticasone Propionate Group (n = 137)	Beclomethasone Dipropionate Group (n = 140)
Percentile		
<3rd	39 (28.5)	76 (54.3)
<10th	52 (38.0)	102 (72.9)
<25th	76 (55.5)	120 (85.7)
<50th	102 (74.5)	131 (93.6)

\*Percentiles are based on Tanner and Davies.<sup>14</sup> Data are given as number (percentage) of patients. Groups are described in the "Study Population" subsection of the "Population, Materials, and Methods" section. For all growth velocity percentiles, patients in the beclomethasone group were significantly more likely to be below the percentile ( $P < .001$ ).

†Measured during the 52-week study.

- L'essai TREXA est un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo auquel ils ont recruté 843 enfants, âgés de 6 à 18 ans, dans 5 centres cliniques aux Etats-Unis entre Janvier 2007 et Mai 2009. Toutes les personnes recrutées avaient des antécédents d'asthme persistant léger au cours des 2 années précédentes et étaient qualifiées pour l'interruption ou l'arrêt du traitement de contrôle parce que leur maladie était bien contrôlée. Les enfants ont été réparti au hasard sur 4 groupes de traitement :
  - o Béclométasone deux fois par jour avec Béclométasone plus albutérol en secours (groupe combiné) ;
  - o Béclométasone deux fois par jour avec placebo plus albutérol comme secours (groupe Béclométasone quotidienne) ;

- Placebo deux fois par jour avec Bécloметasone plus albutérol en secours (groupe Bécloметasone de secours) ;
- Placebo deux fois par jour avec un placebo plus albutérol comme secours (groupe placebo).

L'évaluation de la croissance staturale était l'un des objectifs secondaires de cet essai, elle était inférieure de 1,1 cm (0,3 DS) dans les bras combiné et quotidien ( $p < 0,0001$ ), mais pas dans le groupe de sauvetage ( $p = 0,26$ )[347]. (Figure 101)

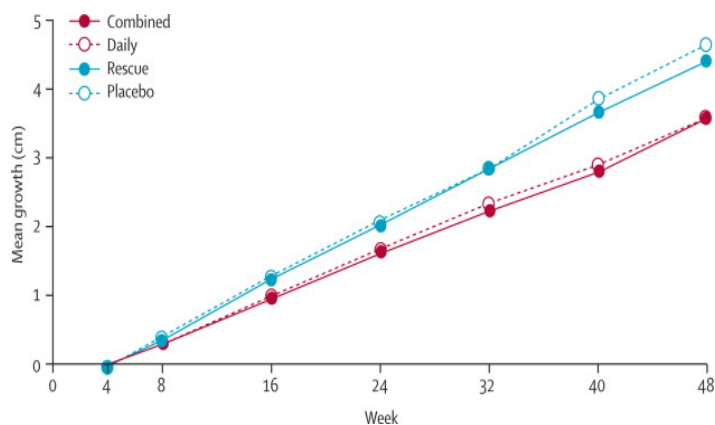


Figure 101: Évaluation de la croissance dans l'essai TREXA

- Dans le même sens, une étude prospective menée entre 1992 et 2001, au service de pédiatrie 2 de l'hôpital d'enfants de Casablanca au Maroc pour évaluer la croissance staturale de 100 enfants traités pour asthme modéré à sévère par de fortes doses de CSI (Budésonide ou Bécloметasone, 500 à 1500  $\mu\text{g}/\text{j}$ ) pendant au moins une année avec une durée moyenne de 3 ans et 3 mois et des extrêmes de 1 an et 9 ans. La taille a été évaluée en déviations standards (DS) selon les courbes de croissance de référence de Sempé :
  - La taille initiale était comprise entre  $-1$  et  $+1$  DS chez 84 % des enfants.
  - La vitesse de croissance après une année de traitement était diminuée dans 51 % de cas.
  - La vitesse de croissance moyenne était normale chez 78 % des patients.
  - La taille définitive était normale dans 99 % des cas. Un cas de retard statural ( $-4\text{DS}$ ) a été rapporté chez un enfant ayant une taille initiale à  $-2$  DS.

Les auteurs ont conclu que la taille finale n'est pas influencée par les CSI malgré un petit ralentissement transitoire de la vitesse de croissance qui apparaît au cours de la première année de traitement [348].

- Pour le même objectif, une autre étude rétrospective, menée au service de pneumologie pédiatrique B de l'Ariana (Tunisie) a évalué les courbes de croissance de 50 enfants asthmatiques traités par des CSI (Béclométasone ou Fluticasone) dont la dose moyenne était de 391,8 µg/j. Leur âge moyen au début du traitement était de  $5,94 \pm 1,63$  an avec des extrêmes de 3 et 9 ans. A la dernière consultation, l'âge moyen était de  $12,03 \pm 1,93$  ans avec des extrêmes de 10 et 16 ans. 40% des enfants ont présenté un ralentissement de la croissance avec un changement de couloir. Mais la taille finale était supérieure à -1 DS pour tous les malades avec relation significative avec la dose élevée des CSI et la durée du traitement plus longue [349].

Cependant, d'autres études sont rassurantes :

- Une méta-analyse portant sur 11 études chez des enfants recevant du Dipropionate de Béclométasone à des doses moyennes a montré l'absence d'association entre son utilisation et l'effet d'un retard statural avec respect de la croissance linéaire par rapport aux enfants normaux. Quant aux facteurs de risque, le ralentissement de la croissance staturale n'est pas lié ni à la dose utilisée ni à la durée du traitement, mais il semble exister une relation avec l'âge particulièrement au-delà de 11 ans, pouvant être expliqué par le retard pubertaire fréquemment constaté chez les enfants asthmatiques, facteur de risque retrouvé dans notre population [322, 350].
- Une autre étude randomisée sur 40 enfants asthmatiques traités soit par Budésonide inhalé 600 µg/j, soit par placebo pendant 2 ans en comparaison avec des enfants sains a objectivé une différence moyenne de croissance de - 0,7 cm/an entre les enfants asthmatiques recevant le placebo et les enfants sains, et de - 0,44 cm/an entre les enfants traités par Budésonide et les enfants sains. A la même occasion, les auteurs ont remarqué un ralentissement de croissance pré-pubertaire chez les enfants asthmatiques, surtout les garçons, et qu'une dose de 600 µg/j de Budésonide n'affecte pas leur croissance [322, 351].
- Plusieurs études montrent l'absence de ralentissement de la croissance avec le Propionate de fluticasone à doses faibles de 100 à 200 µg/j [322].
- A long terme, une étude rétrospective a comparé la taille adulte atteinte par 153 asthmatiques ayant débuté leur asthme à l'âge de  $6,1 \pm 4,8$  ans avec 153 sujets non asthmatiques du même âge et du même sexe. Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas de différence de taille significative entre les deux groupes [337].



Tableau 72: Tableau comparatif des principales études

Caractéristiques		Notre population	Tunis	Maroc	Finlande	Grèce Budésonide	Grèce Fluticasone	CAMP	START
Nombre d'enfants		300	50	100	201	319	322	909	1981
Sexe masculin		64,7%	-	-	-	57,7%	58,4%	-	-
Age au recrutement (an)		6,99 ± 1,73	5,94 ± 1,63	-	< 12	7 ± 1,6	7,2 ± 1,8	5 - 12	5 à 11 ans
Age de début		3,35 ± 2,69	-	-	-	-	-	-	-
Absence d'atopie personnelle		46%	-	-	-	45,8%	45,3%	-	-
Rhinite		48,3 %	-	-	-	26%	21,4%	-	-
Dermatite		3 %	-	-	-	9,7%	16,4%	-	-
Conjonctivite		18,7 %	-	-	-	-	-	-	-
Allergie alimentaire		10 %	-	-	-	15,7%	16,1%	-	-
Sensibilisation		69,7 %	-	-	-	52,7%	56,5%	-	-
DVO (VEMS)		71,2 %	-	-	-	93,7 ± 11,4	93,3 ± 10,8	-	-
Dose moyenne du CSI		49,7%	100%	Dose élevée	-	100 %	100%	Budésonide	Budésonide
Durée de traitement		4,5 ± 2,3 ans	-	3,25 ans	-	4 ans	4 ans	4 à 6 ans	3 ans
Taille initiale (DS)		0,62	-	[-1 et +1]: 84%	-0,04	0,44	0,45	-	-
Après 1 an (DS)	Taille	0,53	-	-	-0,23	0,36	0,38	↘	-0,58 cm
	VC	-0,14	-	N: 78%	-0,88	-0,12	-0,07	↘	-
Après 2 ans (DS)	Taille	0,49	-	-	-	0,42	0,43	↘	-0,43 cm
	VC	0,47	-	-	-	0,61	0,49	↘	-
Après 3 ans (DS)	Taille	0,53	-	-	-	0,48	0,46	↘	-0,33 cm
	VC	0,46	-	-	-	0,56	0,55	Normale	-
Après 4 ans (DS)	Taille	0,43	-	-	-	0,46	0,44	↘	-
	VC	0,57	-	-	-	0,50	0,51	Normale	-
Après 5 ans (DS)	Taille	0,41	-	-	-0,56	-	-	-	-
	VC	0,48	-	-	-0,12	-	-	-	-
Fin de croissance		0,34	-	-	-	-	-	-1,2 cm	-
Taille finale > -1 DS		89,3%	100%	N: 99%	-	-	-	-	-
Facteurs de risque	Age	Oui	-	-	-	-	-	Oui	-
	Sexe	Oui	-	-	Non	Non	Non	-	-
	Molécule	Non	Non	-	Non	Non	Non	Budésonide	-
	Dose	Non	Oui	-	Non	Oui	Oui	-	-

## 7.4 Profil évolutif

L'évolution de l'asthme persistant léger à modéré chez les enfants n'est pas bien identifiée.

Beaucoup d'études ont été faites depuis les années 1990 sur l'effet des CSI sur l'évolution de la maladie asthmatique de l'enfant. Elles ont démontré que les CSI ont un effet très favorable sur les symptômes de l'asthme et la fonction respiratoire tant qu'ils sont pris. Mais à l'arrêt de ce traitement, même s'il est pris pendant plusieurs années, aucune preuve jusqu'à présent sur l'impact à moyen et long terme sur le risque de persistance de l'asthme.

Une méta-analyse incluant 1 798 articles, seulement 7 ont rempli les critères d'inclusion. Les auteurs démontrent le risque important d'exacerbations et la diminution du VEMS et du DEP chez les patients qui ont arrêté la corticothérapie inhalée par rapport à ceux qui ont gardé de faibles doses [352].

### 7.4.1 Évolution clinique

Dans notre étude, réellement la corticothérapie était bénéfique pour nos enfants ; 90 % des malades sont bien contrôlés. Le contrôle a été obtenu en moins de 6 mois chez 65 % des cas, avec un délai moyen de 8 mois  $\pm$  7,59 mois et des extrêmes de 3 mois et 4 ans.

La durée moyenne de suivi était de 4 ans  $\pm$  3 ans avec des extrêmes de 1 an et 12 ans et demi.

A la dernière consultation, 55 % étaient en rémission.

Nos résultats sont en accord avec la littérature :

- Dans l'étude CAMP, et durant les 4 ans d'observation, 6% de ces enfants étaient en rémission, 39% avaient une symptomatologie périodique et 55% présentaient un asthme persistant. Ils ont conclu que la rémission de l'asthme à l'adolescence est peu fréquente et n'est pas affectée par 4 ans de traitement anti-inflammatoire de contrôle [353, 354].
- La cohorte de Dunedin, en Nouvelle-Zélande, a inclut 613 enfants nés entre Avril 1972 et Mars 1973 suivis régulièrement entre 9 et 26 ans. L'évaluation de la fonction pulmonaire, de l'hyperréactivité bronchique et des tests allergiques, à l'aide d'un questionnaire était faite à l'âge de 26 ans. Les résultats étaient comme suit :
  - 51,4 % avaient une respiration sifflante intermittente.
  - 14,5 % avaient une respiration sifflante qui persistait depuis l'enfance jusqu'à l'âge de 26 ans.
  - 27,4 % : étaient en rémission, mais 12,4 % d'entre eux ont rechuté à l'âge de 26 ans.

Des facteurs de risque ont été identifiés :

- Les facteurs de risque de persistance de l'asthme de l'enfant à l'âge adulte étaient l'allergie aux acariens, le tabagisme, l'hyperréactivité des voies respiratoires et sexe féminin.
  - Les facteurs de risque de rechute à l'âge adulte étaient l'allergie aux acariens, l'hyperréactivité des voies respiratoires et le jeune âge d'apparition [352, 355].
- D'autres auteurs relient le pronostic de l'asthme infantile à son phénotype. Ils incriminent comme facteurs de risque la précocité de la maladie, l'allergie multiple, l'altération permanente de la fonction pulmonaire qui est souvent liée à l'asthme neutrophilique, l'apparition tardive au cours de la période pubertaire notamment l'asthme hyper éosinophilique non allergique ou l'asthme neutrophilique chez les filles obèses [356]. (Figure 102).

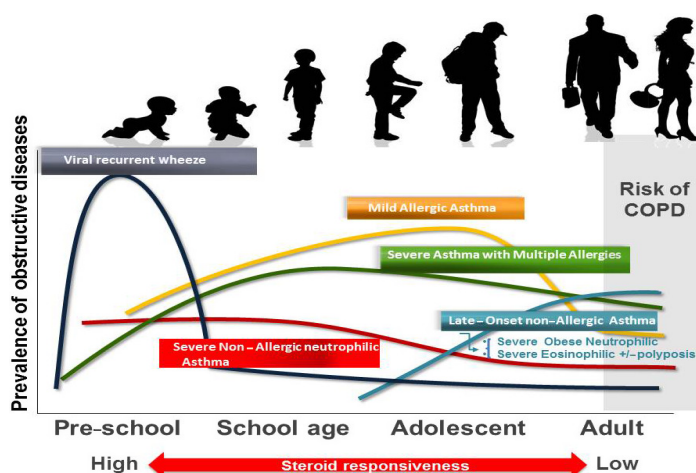


Figure 102: Évolution de l'asthme, de l'enfance à l'âge adulte [356]

- Dans une autre étude faite sur 294 nourrissons, ayant comparé l'évolution de l'asthme sous Budésonide 400 µg/jour versus placebo, les auteurs n'ont pas trouvé d'effet favorable des CSI à court terme (2 semaines), et pas de modification du risque de persistance à long terme [352]. (Figure 103)

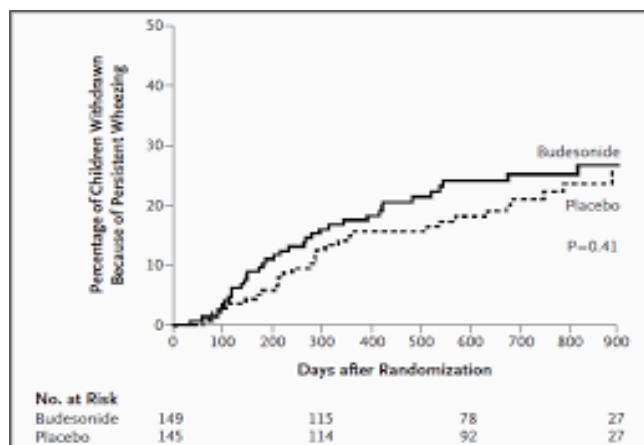


Figure 103: Comparaison de l'effet du Budésônide avec un placebo sur l'évolution de l'asthme de l'enfant [352]

- En revanche, une étude menée dans un cabinet de soins primaires aux Etats-Unis auprès de 477 enfants asthmatiques, âgés entre 5 et 18 ans, a conclu que la réduction voire l'arrêt du traitement est possible dans 72 % des cas [357].

## 7.4.2 Évolution de la fonction respiratoire

Comme pour l'histoire clinique, l'évolution à moyen et long terme de la fonction respiratoire ne semble pas être modifiée par la prise de CSI.

- Dans notre étude, le suivi régulier de la fonction respiratoire va parallèlement avec l'évolution clinique. Chez tous les enfants, le VEMS était supérieur à 90 % une fois que le contrôle de l'asthme est obtenu.
- Dans l'étude CAMP, la fonction respiratoire est nettement améliorée par les CSI. Cependant, cette amélioration ne persiste pas à l'arrêt du traitement continu [358].
- Dans l'étude START, les résultats étaient en faveur de la réduction du risque et de la fréquence à long terme des SARE (*severe asthma-related event*): augmentation significative du délai avant le premier SARE, réduction significative du risque de SARE sur 3 ans avec diminution de l'utilisation de corticostéroïdes oraux/systémiques et de BDCA et l'amélioration de la fonction pulmonaire pour le groupe ayant bénéficié de la prescription précoce du Budésônide [352, 359].

## 7.5 Facteurs de risques de la maladie asthmatique

### 7.5.1 Sexe

Généralement, dans l'enfance, la prévalence de l'asthme est plus importante chez le garçon. Après la puberté et à l'adolescence, le sex-ratio s'inverse vers la prédominance féminine [1–4].

Nos résultats concordent avec ce qui a été rapporté dans la littérature, on a noté une nette prédominance masculine dans toutes les tranches d'âges qui s'inverse à l'âge de 12 ans.

En revanche, il existe une disparité selon les études. (Tableau 73)

Tableau 73: SR dans différentes études

Région et auteur	Année	SR
Batna (Hadeff) [217]	2016	0,64
Sétif (Dehimi) [81]	2016	0,82
Constantine (Djalleb) [80]	2017-2018	Prédominance féminine
Sidi Bel Abbès (Messafeur) [360]	2016	1,4
Oran (Radoui) [361]	2016	1,17
Oran (Metahri) [362]	2011-2013	0,97
Blida [363]	2013-2015	1,36
Sfax (Ben Ameer) [364]	2016	1,7
Rabat (Boubkraoui) [365]	2011-2012	1,5
Gabon [366]	2014	0,7
Allemagne (Maziak) [367]	1999-2000	0,98
Brésil (Sileyde Cristiane) [368]	2008	0,88

Dans notre étude, le sexe ne semble pas être un facteur déterminant dans l'évolution de la maladie ; il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les filles et les garçons en rémission et ceux qui sont contrôlés mais sous traitement comparativement à l'étude de B. Hamdi, menée auprès de 46 enfants en Tunisie qui retrouve une différence [369].

## 7.5.2 Antécédents personnels

### 7.5.2.1 Terme de naissance

Dans notre étude, la notion de prématurité a été retrouvée chez 4 % des asthmatiques ; elle ne semble avoir aucune influence sur l'évolution de la maladie. Toutefois, certaines données de la littérature, signalent la prématurité comme un facteur prédictif de l'asthme [370].

### 7.5.2.2 Type d'allaitement

Les enfants de notre population ont bénéficié durant les 6 premiers mois de leur vie d'un allaitement maternel dans 43,3 % des cas et mixte dans 28,7 % des cas ; ce paramètre ne semble pas impacter le devenir de nos patients.

Dans la littérature, l'allaitement maternel durant les 6 premiers mois de la vie assure un effet protecteur sur l'asthme jusqu'à l'âge de 6 ans mais pas au-delà surtout lorsqu'il s'agit d'un asthme allergique [371-374].

Plusieurs études ont noté cet effet particulièrement chez les enfants ayant des antécédents d'atopie familiale [375-377].

L'étude ISAAC à travers l'analyse de 27 centres dans 20 pays a objectivé moins de sifflements et d'asthme non allergique à l'âge de 8-12 ans mais aucune association avec les autres manifestations allergiques [378]. Cependant, d'autres travaux n'ont pas trouvé cet effet [379, 380] mais encore, elles ont conclu à sa considération comme facteur de risque d'asthme allergique [380].

### 7.5.2.3 Antécédents de bronchiolite

L'antécédent d'une bronchiolite sévère prise en charge en milieu hospitalier est retrouvé chez 49,7% de nos enfants ; ce paramètre n'intervient pas dans l'évolution des malades et la différence est statistiquement non significative entre les enfants en rémission et ceux qui sont contrôlés sous traitement.

Selon différentes études y compris la cohorte de Tucson [381-383], les enfants qui ont eu un épisode d'infection virale avant l'âge de 2 ans ou une bronchiolite, notamment à RV [384] présentent un risque accru d'asthme avec un bon pronostic global même si l'infection était suffisamment grave [385].

### 7.5.2.4 Antécédents d'infections à répétition des VAS

Dans notre étude, la notion d'infections à répétition des VAS avec prescription d'antibiotiques a été retrouvée chez 44,7 % des enfants ; ce paramètre n'influence pas une survenue éventuelle d'une rémission.

Plusieurs études ont essayé d'éclaircir le lien de causalité entre l'asthme et l'utilisation des antibiotiques mais les résultats restent mitigés, avec un risque de confusion : « lequel des deux augmente le risque de l'autre » [386].

D'une part, les différentes études menées en Allemagne [387], en Belgique [388], au Canada [389, 390] et au Mexique [391] ont prouvé que l'utilisation des antibiotiques dès la petite enfance est associée à un risque accru de développement de l'asthme chez les enfants prédisposés. Cependant, aucune association n'a été objectivée chez les enfants en Australie [392] et à Boston aux USA [393].

D'autres travaux ont démontré que les prescriptions d'antibiotiques sont significativement plus importantes chez les enfants asthmatiques pour des infections aussi bien bactériennes que plus susceptibles d'être virale [390].

### 7.5.2.5 Antécédent d'atopie personnelle

La marche allergique englobe l'asthme, la rhinite allergique, la dermatite atopique et l'allergie alimentaire [394].

Nos enfants asthmatiques présentent une rhinite allergique dans 48,3% des cas, une conjonctivite dans 18,7 %, une allergie alimentaire dans 10 % des cas et une dermatite dans 3 % des cas. On a noté l'absence de relation entre la rémission de la maladie asthmatique et la coexistence d'une autre manifestation allergique.

Nos résultats se rapprochent de ceux des autres études avec prédominance de la rhinite allergique, surtout chez les garçons. (Tableau 74)

Plusieurs publications ont confirmé que la RA et l'asthme sont étroitement liés et l'un doit faire rechercher l'autre [394]. En effet, la rhinite allergique est un facteur de risque d'asthme et plusieurs travaux le confirment [395-399]

La dermatite atopique est aussi considérée comme l'un des facteurs de risque les plus importants pour l'asthme [400-403].

Quant à l'allergie alimentaire, les résultats d'études sont controversés entre l'effet bénéfique de la prévention de l'allergie alimentaire sur l'asthme [404, 405] et son absence [406].

Tableau 74: Prévalence des manifestations allergiques

Région	Année	Rhinite	Conjonctivite	Dermatite	Allergie alimentaire
<b>Notre étude</b>	<b>2023</b>	<b>48,3 %</b>	<b>18,7 %</b>	<b>3 %</b>	<b>10 %</b>
Batna [217]	2016	53 %	52 %	19 %	18 %
Sétif [81]	2016	46,9 %	23 %	6,2 %	8 %
Blida [363]	2013-2015	14,2 %	-	11 %	8,1 %
Tunis [407]	2021	27,5 %	7,5 %	2,5 %	2,5 %
Paris [408]	2005-2007	77 %	-	49 %	31 %
Rabat [409]	2011-2012	18 %	12 %	4 %	-
Gabon [366]	2014	77,6 %	-	32,7 %	8,2 %
Allemagne [410]	2001-2002	32,6 %	13,9 %	16,4 %	-
Suède [401]	2000	-	-	4,20 %	-

Quant au devenir de l'asthme, les allergies (rhinite allergique, dermatite atopique) sont considérées comme un facteur de persistance de la maladie [369].

### 7.5.2.6 Sensibilisation allergénique

La réalisation d'une enquête allergologique est recommandée par toutes les sociétés savantes pour tous les enfants asthmatiques, particulièrement ceux âgés de plus de 3 ans. Bien qu'il n'y a pas de limites d'âge à la réalisation des prick tests.

La sensibilisation allergique est l'un des marqueurs des manifestations atopiques [411]. Elle est définie par la positivité d'un test cutané aux pneumallergènes et elle est étroitement liée à l'asthme infantile [412] dont témoignent les résultats de plusieurs études, entre autre la notre. (Tableau 75). De plus, l'exposition d'une personne asthmatique à un allergène lui fait courir le risque d'exacerbation et d'altération de la fonction pulmonaire [413] ; il s'agit d'un facteur de risque de persistance de l'asthme à l'âge adulte [414].

Tableau 75: Taux de sensibilisation des enfants asthmatiques à travers le monde

Zone d'étude	Taux de sensibilisation
Notre étude	80,1 %
Batna [217]	49,7 %
Sétif (Algérie) [81]	73,9 %
Bizerte (Tunisie) [415]	75 %
Marrakech (Maroc) [416]	46,7 %
Ibadan (Nigéria) [417]	73 %
Toulouse (France) [418]	81 %
Lima (Pérou) [419]	88 %

Quant au profil de sensibilisation et par similitude avec les différentes études, algériennes ou étrangères, c'est la prédominance de la sensibilisation aux acariens, suivie par celle aux pollens. La prédominance de la sensibilisation aux phanères des animaux a été noté aux USA [420].

### 7.5.3 Antécédents d'atopie familiale

La notion d'atopie familiale a été retrouvée chez 84,2 % des enfants et il s'agissait d'un asthme dans 37,6 % des cas. L'existence d'un asthme dans la fratrie s'est révélé un facteur protecteur. Différentes études ont remarqué que les antécédents d'asthme chez les parents et/ou la fratrie, non seulement ils constituent un facteur de risque de développement de l'asthme de l'enfant [421-423] mais aussi ils diminuent les chances de rémission [424].

### 7.5.4 Age de début de la maladie

Dans notre étude, 83,7 % d'enfants ont débuté leur maladie avant l'âge 6 ans et il s'agissait de nourrissons dans 43 % des cas. Ce paramètre intervient dans l'évolution de la maladie puisqu'il



existe une différence statistiquement significative entre les asthmatiques en rémission et ceux qui sont contrôlés sous traitement.

Selon les données de la littérature, l'asthme persistant de l'enfant débute souvent avant l'âge de 6 ans [425]. Cette constatation est rapportée dans l'étude faite à Sétif en 2016 avec 74,3% des cas [81]. Par contre à Batna, seulement 20% de la population étudiée ont vu apparaître les premiers symptômes avant l'âge de 6 ans [217].

### 7.5.5 Obésité

Les enfants de notre population avaient une corpulence normale dans 82,6 % des cas. L'insuffisance pondérale a été retrouvée chez 2,7 % des malades, alors que 14,7 % des enfants sont en surpoids dont 5 % sont des obèses sans relation avec l'évolution de la maladie.

Plusieurs études ont prouvé que l'obésité, voir même un surpoids, étaient souvent associés au diagnostic d'asthme [426, 427]. L'obésité peut même être un facteur de risque d'exacerbations, mais non d'un asthme non contrôlé [428]. De plus, le risque d'asthme ultérieur augmente chez les enfants en surpoids ou obèses [429].

Ces observations sont documentées par les résultats de quelques études algériennes. (Tableau 76).

Tableau 76: État nutritionnel des enfants asthmatiques à l'est algérien

	Corpulence normale	Insuffisance pondérale	Surpoids (Obésité exclue)	Obésité
<b>Notre étude</b>	82,6 %	2,7 %	9,7 %	5 %
Sétif [81]	50,4 %	10,6 %	31 %	8 %
Batna [217]	74 %	3 %	20 %	4 %

### 7.5.6 Dosage des IgE sériques

Plusieurs études dont celle de Tucson ont montré que les enfants avec asthme persistant, quel que soit leur âge, avaient une sensibilisation précoce et des taux d'IgE totales élevés [430, 431]. De ce fait, le dosage des IgE sériques totales fait partie de la marche allergologique, sauf que pratiquement, ce dosage n'est recommandé qu'avant la mise en place d'un traitement par anti-IgE ou en cas de suspicion d'une aspergillose broncho-pulmonaire allergique [432].

Dans notre étude, ce dosage a été fait, d'une manière abusive, pour toute fin utile, chez 73 % des enfants, et il était élevé dans 52,05 % des cas et il a été identifié comme facteur de risque de persistance de l'asthme comme dans la littérature.

### 7.5.7 Dosage de l'éosinophilie sanguine

L'hyper éosinophilie sanguine est l'un des marqueurs biologiques d'atopie. Elle constitue un facteur de risque de développement d'un asthme et de persistance des sifflements du jeune enfant [433].

Dans notre étude, le dosage de l'éosinophilie a été fait chez 75,3% de la population étudiée. L'hyper éosinophilie a été retrouvée chez 32 % des enfants et elle semble être un facteur de risque de persistance de l'asthme.

Une étude faite à l'hôpital Trousseau en France a montré que l'éosinophilie était le principal paramètre de la persistance du sifflement des nourrissons à l'âge de 6 ans. Elle a conclu que l'absence de l'hyper éosinophilie a une valeur prédictive de rémission future des sifflements dans la grande majorité des cas vu que sa seule absence expliquait 91 % des rémissions et lorsque cette absence est associée à l'absence de sensibilisation allergique, la rémission a été obtenue chez 96,9 % des enfants [434].

### 7.5.8 Environnement domestique

#### 7.5.8.1 Nombre d'enfants par famille

Dans notre étude, 88 % des familles avaient 2 enfants, avec des extrêmes de 1 et 14 enfants. En comparaison avec la littérature, plusieurs études ont montré que le développement de l'asthme et la taille de la fratrie sont inversement proportionnels [435, 436]. D'autres études ont même rapporté l'effet protecteur de l'existence de 3 frères et sœurs ou plus, plus âgés [437, 438] en se basant sur d'autres études qui ont trouvé une relation inverse (statistiquement significative) entre la taille de la famille et la prévalence de l'asthme. D'autres travaux n'ont pas cependant objectivé cette relation [439-441]. Ainsi les enfants uniques auraient un risque significativement plus élevé de développer des allergies [442] ; cette relation est largement rapportée dans les études effectuées dans les pays à revenu élevé [443].

Deux hypothèses ont été évoquées pour expliquer cette relation

- L'hypothèse hygiéniste qui se base sur le fait que l'enfant avec une fratrie nombreuse subit plus d'infections qui peuvent le protéger contre le développement de l'asthme et des maladies allergiques [439].
- "L'effet frère" qui montre que le niveau des IgE au niveau du sang du cordon diminue avec l'augmentation de l'ordre de naissances [444, 445].

### 7.5.8.2 Nombre de pièces et nombre d'habitants par maison

Nos enfants vivaient dans des appartements de 4 pièces ou moins dans 92 % des cas, avec 3 à 9 personnes par maison dans 81,7 % des cas. Il est noté une relation entre la survenue d'une rémission et la promiscuité confirmant ainsi les données de la littérature.

Selon plusieurs études publiées, il existe une relation significative entre le nombre de pièces de la maison où vit l'enfant au cours de la première année de vie et l'asthme avec un effet protecteur lorsque le nombre de chambres  $\leq 04$  [81, 441, 446]. Cette constatation a été expliquée par l'hypothèse hygiéniste en raison de la prévalence élevée des infections des voies respiratoires inférieures lorsqu'il y a une surpopulation [447].

### 7.5.8.3 Animaux domestiques

La possession d'animaux domestiques a été notée chez 26,3 % de nos patients ; il s'agissait surtout de chats et d'oiseaux. La présence des animaux dans l'environnement impacte positivement la rémission de la maladie.

Les conclusions des différentes études portant sur la relation entre une exposition précoce aux animaux domestiques et le risque ultérieur d'asthme sont contradictoires.

Une méta-analyse faite dernièrement à partir du réseau de cohortes d'enfants âgés de 5 à 11 ans de l'union européenne, ne soutient pas l'hypothèse que la possession d'un chat ou d'un chien en début de vie augmente en soi le risque d'asthme à l'âge scolaire mais suggère que leur possession constitue un facteur de risque d'exacerbation pour les enfants déjà sensibilisés et peut garantir une certaine protection contre l'asthme en l'absence de sensibilisation [448].

Les auteurs des études qui ont constaté que l'exposition précoce à ces animaux est un facteur protecteur contre une sensibilisation allergique ou le développement de l'asthme l'ont expliqué par le fait que le contact avec l'allergène du chat peut produire une réponse en anticorps IgG et IgG4 sans sensibilisation ni risque d'asthme considérant ainsi que la réponse modifiée des cellules Th2 comme une forme de tolérance et peut être l'objectif d'une éventuelle immunothérapie [449-451].

D'autres études ont suggéré que l'exposition peut augmenter le risque de sensibilisation allergique et d'asthme [452]. Certains auteurs ont précisé que l'exposition aux allergènes de chat pendant la petite enfance augmente le risque de développement d'une sensibilisation seulement dans la petite enfance. Et c'est l'exposition cumulative aux allergènes due à la possession d'un chat et au contact régulier avec un chat pendant l'enfance qui constitue un facteur de risque de développement de la sensibilisation jusqu'à l'âge scolaire. En même temps, l'effet préventif de l'évitement des allergènes de chat à la maison pourrait ne pas être efficace [453].

#### 7.5.8.4 Présence de plantes

Les enfants de notre population vivent en contact intime avec des plantes d'intérieur ou d'extérieur dans 40,7 % des cas ; ce paramètre intervient dans le délai de l'obtention du niveau de contrôle.

Certains auteurs stipulent que diverses plantes d'intérieur peuvent être à l'origine de manifestations allergiques mais elles sont moins bien connues. La réaction allergique peut être directement liée aux plantes. Les allergènes de ces plantes, qui se comportent comme des pollens, diffusent facilement dans l'air ambiant. Une partie d'eux est inspirée par les habitants, et d'autres particules se fixent sur les différents objets de la maison formant des couches de poussière riches en allergènes. Mais elle peut être secondaire aux moisissures qui se développent dans les pots des plantes, ou à la poussière présente sur le feuillage [454].

Pour d'autres auteurs, les plantes d'intérieurs ne produisent pas de pollens de façon générale et de ce fait, il est impossible qu'un individu soit allergique à une plante d'intérieur en particulier. Les manifestations allergiques sont probablement en rapport avec la prolifération des moisissures favorisée par l'humidité qu'entretiennent ces plantes, ou par irritation des voies respiratoires par les mycotoxines dont elles secrètent. Ils conseillent alors la limitation des plantes vertes et la ventilation des pièces [455].

#### 7.5.8.5 Aération

Les conditions de vie en Algérie sont nettement améliorées et 73,3 % de nos enfants vivaient dans des maisons bien aérées.

L'aération pluriquotidienne des chambres d'enfants surtout au cours de la première année de vie peut être un facteur de risque d'asthme ultérieur selon certaines études nationales et internationales. Ceci a été expliqué par l'augmentation de l'exposition précoce aux allergènes de l'extérieur et aux polluants atmosphériques [81, 456].

En même temps, l'aération est indispensable pour le renouvellement de l'air de l'intérieur et la lutte contre les acariens.

Cependant, une étude faite sur les pratiques impactant la qualité de l'air intérieur du domicile des enfants asthmatiques a montré que les familles ne changent pas leurs habitudes pratiques de l'aération quotidienne du domicile et la limitation du tabagisme passif avec la présence d'un enfant asthmatique dans la maison [457].

#### 7.5.8.6 Humidité

L'humidité intérieure des maisons correspond à une présence anormale d'eau sous forme de liquide, de vapeur d'eau ou de circulation capillaire. Elle a pour conséquence le développement

de moisissures et de bactéries au sein des matériaux, avec émission de substances odorantes et irritantes. Les spores sont aérosolisables et peuvent être à l'origine de maladies respiratoires surtout allergiques pour les habitants qui les respirent particulièrement les enfants et les personnes âgées. Elle peut aussi augmenter le risque d'infestation par les acariens.

Le taux d'humidité des logements est mesuré par l'hygromètre, il est compris entre 45% et 65 % pour une température de 20°C. Lorsqu'il atteint 70 %, les indices d'humidité apparaissent, à savoir :

- La condensation sur les vitres
- L'apparition d'auréoles et de taches sur les murs et les plafonds
- La dégradation de la maçonnerie
- Le gonflement et l'écaillage des peintures
- Le décollement du papier peint
- Le gonflement des meubles
- L'apparition de rouille sur les objets métalliques
- L'apparition des odeurs de moisissure [458].

Dans notre étude, l'hygrométrie a été analysée en se basant sur les indices perçus par les parents. La notion d'humidité a été portée par 51,3% des familles et a été identifiée comme un facteur de risque pouvant influencer le délai de l'obtention du contrôle de la maladie.

La majorité des études épidémiologiques nationales et internationales et des méta-analyses ont montré l'implication de l'humidité dans le développement de l'asthme ou le déclenchement d'exacerbations [81, 459-462].

D'autres études ont même trouvé des associations significatives entre un ADN fongique spécifique (*Aspergillus* / *Penicillium*) et les sifflements, la toux nocturne, la toux chronique, l'essoufflement diurne et l'asthme diagnostiqué [463].

Cependant, d'autres auteurs ont conclu que l'environnement intérieur est particulièrement intéressant à étudier car les gens passent plus de 80% de leur temps dans les maisons à l'échelle mondiale. Mais les preuves épidémiologiques ne sont pas suffisantes pour affirmer le lien de causalité entre un environnement intérieur humide et contaminé par les moisissures et l'asthme de l'enfant et de recommander ainsi des mesures d'éviction [464].

#### **7.5.8.7 Tabagisme**

Le tabagisme, qu'il soit anténatal ou post-natal, peut influencer le développement pulmonaire, modifier la réponse immunitaire et augmenter la prévalence de bronchites sifflantes durant l'enfance, voire même à plus long terme à cause des altérations de la méthylation de l'ADN mises en évidence par les études génomiques et épi génétiques [465, 466].

Toutes les études épidémiologiques de l'environnement faites dernièrement s'accordent pour placer le tabagisme passif au premier rang des facteurs de risque des maladies infantiles. (Figure 131)

Dans notre étude, heureusement que nos enfants ne sont pas exposés au tabagisme maternel en apparence, mais 51,7% sont exposés au tabagisme passif familial. Cependant, dans notre étude, ce paramètre est apparu comme facteur protecteur !

L'association entre l'exposition au tabagisme passif et l'asthme infantile a été étudiée aux différents stades de la vie.

La majorité des études montre la relation étroite entre la fréquence de la toux et des symptômes bronchiques et le degré d'exposition à la fumée de tabac, chez l'enfant à tout âge [467-471].

Cependant, le tabagisme maternel est le plus incriminé par rapport au tabagisme paternel ou parental et l'incidence de l'asthme augmente chez le nourrisson et l'enfant que l'exposition soit pré ou post natale [466, 472].

Dans une méta-analyse portant sur la relation entre le tabagisme passif et l'asthme, le risque de sifflement est augmenté de 30 à 80 % et celui de l'asthme de 21 à 85 % avec augmentation du risque d'exacerbation [470] et une nette diminution de la réponse aux CSI [473].

En revanche, d'autres études n'ont pas trouvé d'association entre le tabagisme passif et l'asthme de l'enfant [81, 474]. Un effet protecteur a été signalé par certaines études [475].

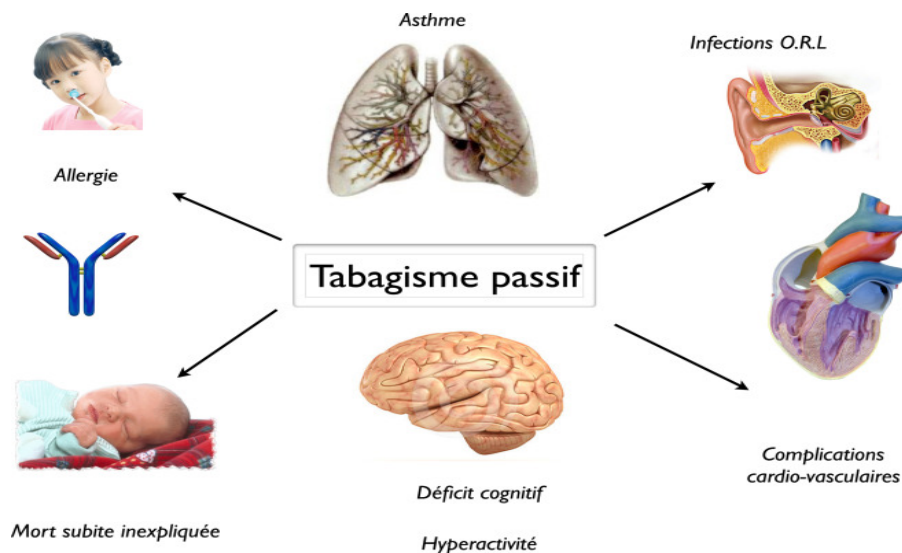


Figure 104: Différents risques du tabagisme passif [466]

## 7.6 Limites de l'étude

Il convient de préciser les limites que notre étude a présenté :

- Une étude d'une double cohorte qui aurait dû être envisagée ; une première cohorte d'enfants asthmatiques traités par CSI suivis pendant une période minimale de 1 an dont la taille sera comparée à celle d'une deuxième cohorte d'enfants asthmatiques traités par une thérapeutique différente. Malheureusement, en raison du nombre très restreint des malades non traités par les CSI, il a été décidé de réaliser une étude d'une série de cas où on a procédé à une comparaison de la croissance avec les courbes de référence.
- Le risque d'erreur de mémoire par rapport aux événements sur lesquels les enfants et leurs parents sont interrogés peut constituer un biais.
- L'évaluation de la croissance staturale a été faite sur la base de la croissance linéaire et de la vitesse de croissance sans la taille cible et sans prise en considération du stade pubertaire, ni l'âge osseux de même que le recours aux CSO et l'état psychologique de l'enfant.
- Il s'agit d'une étude mono centrique, limitée à une certaine population d'enfants de la wilaya de Constantine, mettant en doute l'extrapolation des résultats.

Les points forts sont la taille de l'échantillon qui est plus de 4 fois la taille nécessaire et la longue durée de suivi.

## **CONCLUSION & RECOMMENDATIONS**



## 8 CONCLUSION

L'asthme est l'une des maladies inflammatoires chroniques de l'enfant les plus fréquentes dans le monde.

Depuis qu'Hippocrate a utilisé le mot asthme en médecine pour exprimer une situation de gêne respiratoire ; sa définition reste symptomatique et descriptive et ne cesse d'évoluer avec les progrès des connaissances. Il en est de même pour les recommandations concernant sa prise en thérapeutique dont le but essentiel est d'assurer aux patients une vie quasi normale tout en préservant une fonction respiratoire optimale avec un minimum d'effets secondaires des médicaments.

La corticothérapie inhalée demeure la pierre angulaire dans le traitement d'entretien de l'asthme ; il s'agit de la thérapeutique à prescrire en premier et toutes les sociétés savantes et les consensus la recommandent.

Les CSI peuvent avoir les mêmes effets systémiques que la corticothérapie administrée par voie générale à travers les fractions absorbées au niveau digestif et pulmonaire. Cependant, ces effets sont le plus souvent multifactoriels impliquant les particularités pharmacodynamiques des molécules, leurs doses, leurs modes de délivrance, la maladie chronique sous-jacente et le patient lui-même.

L'effet le plus à craindre et qui demeure la hantise du médecin traitant et des parents est le retentissement éventuel sur la croissance staturale.

A juste titre, nous avons effectué une étude où l'objectif principal était d'évaluer l'effet de la corticothérapie inhalée sur la croissance staturale chez 300 enfants asthmatiques âgés entre 6 ans et 12 ans sous CSI, à moyen terme et pour certains à long terme. Il était question aussi d'identifier des facteurs de risque éventuels qui pouvaient influencer le ralentissement de la croissance, en sachant que l'âge moyen de début de la maladie est de 3,35 ans  $\pm$  2,69 ans.

Notre population est caractérisée, comme dans la littérature, par une nette prédominance masculine avec un SR à 1,83 et qui s'est inversée à l'âge de 12 ans.

Tous les enfants étaient traités avec une dose de CSI (faible ou moyenne) ajustée en fonction en fonction du niveau de contrôle de la maladie. La durée moyenne du traitement était de 4 ans et 6 mois  $\pm$  2 ans et 4 mois.

Un enfant est considéré comme en rémission après 2 ans sans aucun traitement ni symptomatologie respiratoire ayant nécessité le recours aux consultations médicales d'urgence ou d'hospitalisations.

Au recrutement, aucun enfant n'avait un retard statural selon les différentes courbes de références (Sempé, OMS, CDC), avec une taille moyenne selon Sempé de  $0,62 \text{ DS} \pm 0,95 \text{ DS}$ .

Il a été constaté à l'instar de nombreuses études, un ralentissement de la croissance staturale qui était plus prononcé après une année de traitement puis diminue avec le temps, aussi bien chez les filles que les garçons. Cependant tous les enfants ayant achevé leur croissance avaient une taille normale avec une moyenne de  $0,34 \text{ DS} \pm 0,87 \text{ DS}$ , soit une diminution de la taille finale de  $0,28 \text{ DS}$  par rapport à la taille de recrutement, ce qui correspond à  $1,4 \text{ cm}$  ( $1 \text{ DS} = 5 \text{ cm}$ ).

L'âge de début des CSI a été identifiés comme facteur de risque du ralentissement de la croissance staturale ; cependant, aucune relation n'a été constatée par rapport à la molécule prescrite et la dose administrée.

Le profil évolutif de la maladie chez les patients a été analysé ; l'effet bénéfique des CSI est confirmé puisque le contrôle est obtenu dans 90% des cas dont 55% sont en rémission.

Ce travail, comme dans toutes les séries publiées confirme l'existence d'un retentissement des CSI sur la croissance staturale des enfants ; il demeure minime lorsque les doses prescrites sont faibles ou moyennes. Nous sommes donc convaincus que le bénéfice des CSI est supérieur au risque d'effets secondaires y compris le retentissement sur la croissance à condition de suivre les recommandations en vigueur et de respecter règles de bonne pratique de leur utilisation.

## **9 PERSPECTIVES ET RECOMMANDATIONS**

À la lumière de la présente étude et des données de la littérature, des perspectives futures de suivi et de recherche seront proposées :

- La prescription des CSI doit être réfléchi et ne doit pas être fixe mais régulièrement adaptée au niveau de contrôle de la maladie.
- L'utilisation systématique d'une chambre d'inhalation chez les enfants, tout âge confondu, recevant leur traitement par des aérosols doseurs suivi d'un rinçage de la bouche pour diminuer la déposition oro-pharyngée des corticoïdes et ainsi leur absorption gastro-intestinale.
- La recherche systématique de la dose minimale efficace dès que le contrôle de l'asthme est obtenu.
- La vérification de la technique d'inhalation, l'évaluation de l'observance du traitement et la vérification du contrôle de l'environnement avant d'évoquer l'échec thérapeutique et d'augmenter les doses.
- Si l'asthme est partiellement contrôlé ou non contrôlé, il faut favoriser les associations thérapeutiques.
- La recherche des différents effets secondaires des corticoïdes pour le moindre signe d'appel.
- La surveillance régulière de la courbe de croissance staturale de tout enfant asthmatique, particulièrement s'il est sous CSI, parallèlement au suivi du poids, de la corpulence et du stade pubertaire.
- Les effets secondaires des corticoïdes inhalés sur la croissance semblent minimes aux doses moyennes habituellement utilisées, mais il existe sûrement des susceptibilités individuelles et des prédispositions génétiques. La prudence est de rigueur, la constatation d'un ralentissement de croissance impose l'intensification des mesures préventives et de suivi. La persistance de ce ralentissement voire son aggravation (s'il devient > 1 DS) nécessite un avis spécialisé.
- Dans un but scientifique, compléter ce travail par la recherche des relations de ce ralentissement avec les facteurs génétiques (taille parentale) et le stade pubertaire.
- Évaluer la taille adulte de l'ensemble de la population étudiée.

- Évaluer les autres effets secondaires de la corticothérapie inhalée notamment sur la minéralisation osseuse.
- Évaluer la croissance pulmonaire.

# RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019.** *Lancet* 2020, **396**(10258):1204-1222.
2. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, Lynd L, Alasaly K, Swiston J, FitzGerald JM: **Economic burden of asthma: a systematic review.** *BMC Pulmonary Medicine* 2009, **9**(1):24.
3. Levy ML, Bacharier LB, Bateman E, Boulet LP, Brightling C, Buhl R, Brusselle G, Cruz AA, Drazen JM, Duijts L *et al*: **Key recommendations for primary care from the 2022 Global Initiative for Asthma (GINA) update.** *NPJ Prim Care Respir Med* 2023, **33**(1):7.
4. Blic Jd, Delacourt C: **Pneumologie pédiatrique.** Paris: Flammarion médecine-sciences; 2009.
5. Gergen PJ, Mullally DI, Evans R: **National survey of prevalence of asthma among children in the United States, 1976 to 1980.** *Pediatrics* 1988, **81**(1):1-7.
6. Antonicelli L, Bucca C, Neri M, De Benedetto F, Sabbatani P, Bonifazi F, Eichler HG, Zhang Q, Yin DD: **Asthma severity and medical resource utilisation.** *European Respiratory Journal* 2004, **23**(5):723-729.
7. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJH, Pauwels RA, Pedersen SE: **Can Guideline-defined Asthma Control Be Achieved?: The Gaining Optimal Asthma Control Study.** *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004, **170**(8):836-844.
8. Gajdos V, Perreaux F, Trioche P, Labrune P: **Prise en charge de l'asthme de l'enfant.** *EM-Consulte* 2009, [6-039-A-65].
9. Chedevergne F: **The role of inflammation in childhood asthma.** *Archives of Disease in Childhood* 2000, **82**(90002):6ii-9.
10. Blic Jd, Scheinmann P: **Early use of inhaled corticosteroids in infancy.** *Paediatric Respiratory Reviews* 2000, **1**(4):368-371.
11. Lavaud F, Dutau G: **Croissance et corticothérapie inhalée dans l'asthme.** *Revue Française d'Allergologie* 2014, **54**(6):421-422.
12. Thibault H, Boulard S, Colle M, Rolland-Cachera M-F: **Croissance normale staturopondérale.** *EMC - Pédiatrie - Maladies infectieuses* 2009, **4**(1):1-11.
13. Amsellem-Jager J, Coutant R: **Croissance normale et anomalies de croissance.** In: *Pédiatrie pour le praticien: Médecine de l'enfant et de l'adolescent.* edn. Edited by Benoist G, Bourrillon A, Chabrol B, Chéron G, Grimprel E: Elsevier Health Sciences; 2020.
14. **Os** [<https://fr.wikipedia.org/wiki/Os>]
15. **Os** **long** **anatomie**  
[<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fhistologique.univ->

[lille.fr%2Fcours%2Fco%2Fchap3\\_2\\_2.html&psig=AOvVaw2rstInHPHV7ws7dbF3nYOS&ust=1709963449964000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CBIQjRxqFwoTCLCf0cz844QDFQAAAAAdAAAAABAE](http://lille.fr%2Fcours%2Fco%2Fchap3_2_2.html&psig=AOvVaw2rstInHPHV7ws7dbF3nYOS&ust=1709963449964000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CBIQjRxqFwoTCLCf0cz844QDFQAAAAAdAAAAABAE)

16. Goodchild: **Le système osseux 1 : structure et croissance de nos os**. In: *Goodchild corde à sauter*. 2020.
17. Atrous K, Barkat A: **Approche genetique et biologique du retard de croissance. Memoire de Master**. Universite de Constantine; 2015.
18. Raccurt M: **L'hormone de croissance : une cytokine**. These. Paris: Ecole pratique des hautes etudes - EPHE Paris; 2006.
19. Raux Demay MC, Le Bouc Y: **Explorations de la fonction somatotrope**. *mt pediatrie* 2006, **9**(4):203-212.
20. Le Bouc Y: **Dosage et interprétation de l'Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I) en exploration endocrinienne**. In: *Aspects biologiques, moléculaires et cliniques de l'axe GH/IGF-I*. edn. Edited by Le Bouc Y, Tauber M. Paris: Springer; 2012: 55-66.
21. Ibrahim Abdalla MM: **Ghrelin – Physiological Functions and Regulation**. *European Endocrinology* 2015, **11**(2):90-95.
22. Saleri R, Giustina A, Tamanini C, Valle D, Burattin A, Wehrenberg WB, Baratta M: **Leptin Stimulates Growth Hormone Secretion via a Direct Pituitary Effect Combined with a Decreased Somatostatin Tone in a Median Eminence-Pituitary Perifusion Study**. *Neuroendocrinology* 2004, **79**(4):221-228.
23. [<https://courbedecroissance.com/fic/dossiers.php?c=12>]
24. Samama M-M, Germain D, Kamoun P: **Précis de Biopathologie, Précis - Analyses médicales spécialisées**: Biomnis; 2012.
25. Donzeau A, Bouhours-Nouet N, Coutant R: **Croissance staturopondérale normale**. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 2018, **31**(1):2-17.
26. Pastoureau P: **Physiologie du développement du tissu osseux**. *Productions Animales* 1990, **3**(4):265-273.
27. Forenza N, Ceccarelli S: **Corticoïdes inhalés dans l'asthme : quelle tolérance en 2009 ?** *Archives de Pédiatrie* 2010, **17**(7):1114-1118.
28. Allen DB: **Safety of inhaled corticosteroids in children**. *Pediatric Pulmonology* 2002, **33**(3):208-220.
29. Le Bouc Y, Guinot M: **Anomalies de l'axe somatotrope et usage abusif d'hormone de croissance (GH)**. *Science & Sports* 2005, **20**(4):215-217.
30. Carel J: **Exploration d'un retard statural chez l'enfant**. *Traité d'endocrinologie Paris: Médecine-Sciences Flammarion* 2007:156-160.
31. Bayley N, Pinneau SR: **Tables for predicting adult height from skeletal age: Revised for use with the greulich-pyle hand standards**. *The Journal of Pediatrics* 1952, **40**(4):423-441.

32. Albanese A, Hamill G, Jones J, Skuse D, Matthews DR, Stanhope R: **Reversibility of physiological growth hormone secretion in children with psychosocial dwarfism.** *Clinical Endocrinology* 1994, **40**(5):687-692.
33. Oliván G: **Catch-up growth assessment in long-term physically neglected and emotionally abused preschool age male children.** *Child Abuse & Neglect* 2003, **27**(1):103-108.
34. Powell GF, Hopwood NJ, Barratt ES: **Growth Hormone Studies Before and During Catch-up Growth in a Child with Emotional Deprivation and Short Stature.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1973, **37**(5):674-679.
35. Édouard T, Tauber M: **Retard de croissance.** *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 2012, **25**(6):331-345.
36. Bouhours-Nouet N, Donzeau A, Coutant R, Illouz F, Rodien P: **Conduite à tenir devant un retard de croissance staturale à l'adolescence.** *MCED* 2015, **74**:61-69.
37. Delagrangé M, Édouard T: **Le retard de croissance staturo-pondérale.** *Soins Pédiatrie/Puériculture* 2022, **43**(327):10-15.
38. [<https://courbedecroissance.com/fic/dossiers.php?c=11>]
39. Bouhours-Nouet N, Donzeau A, Coutant R: **Conduite pratique devant une anomalie de la croissance.** *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 2017, **30**(2):67-97.
40. Pigearias B: **L'asthme dans ses mots, ... d'Homère au GINA.** *Revue des Maladies Respiratoires* 2014, **31**(1):8-12.
41. Netuveli G, Hurwitz B, Sheikh A: **Lineages of language and the diagnosis of asthma.** 2007, **100**.
42. **A plea to abandon asthma as a disease concept.** *Lancet* 2006, **368**(9537):705.
43. Homère: **L'Illiade.**
44. **Pindar, Pythian, Pythian 1 For Hieron of Aetna Chariot Race 470 B. C.**
45. **Terminologie Francophone - Asthme**
46. Bourdin A, Chanez P, Chiron R, Bousquet J, Demoly P, Godard P: **Asthme bronchique.** *EMC - Pneumologie* 2006, **3**(1):1-20.
47. Lugogo NL, Kraft M: **Epidemiology of Asthma.** *Clinics in Chest Medicine* 2006, **27**(1):1-15.
48. Adkinson Jr NF YJ, Busse WW, et al: **Epidemiology of asthma and allergic disease.** In: *Middleton's allergy: principles and practice.* 6th edn.: Philadelphia: Mosby; 2003: 1127-1144.
49. **Global Initiative for Asthma.** In: *Wikipédia.* 2023.
50. Tabachnik E, Levison H: **Infantile bronchial asthma.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1981, **67**(5):339-347.

51. **Asthme de l'enfant de moins de 36 mois : diagnostic, prise en charge et traitement en dehors des épisodes aigus.** *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 2009, **22**(6):286-295.
52. Global Initiative for Asthma: **Global strategy for asthma management and prevention:** Medical Communications Resources; 2018.
53. Sá-Sousa A, Jacinto T, Azevedo LF, Morais-Almeida M, Robalo-Cordeiro C, Bugalho-Almeida A, Bousquet J, Fonseca JA: **Operational definitions of asthma in recent epidemiological studies are inconsistent.** *Clinical and Translational Allergy* 2014, **4**(1):24.
54. Bousquet J, Kaltaev N: **Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases : a comprehensive approach.** In.: World Health Organization; 2007.
55. Bousquet J: **Asthme: dépistage et prévention chez l'enfant.** Paris: INSERM; 2002.
56. **Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS).** *European Respiratory Journal* 1996, **9**(4):687-695.
57. Asher MI, Weiland SK: **The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee.** *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 1998, **28 Suppl 5**:52-66; discussion 90-91.
58. Asher MI, Rutter CE, Bissell K, Chiang CY, El Sony A, Ellwood E, Ellwood P, García-Marcos L, Marks GB, Morales E *et al*: **Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study.** *Lancet* 2021, **398**(10311):1569-1580.
59. Asher MI, Rutter CE, Bissell K, Chiang Y, Sony AE, Ellwood E, Ellwood P, García L, Marks GB, Morales E *et al*: **Tendances mondiales de la charge des symptômes de l'asthme chez les enfants d'âge scolaire : étude transversale de phase I du Réseau mondial sur l'asthme.** 2021, **398**.
60. Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E: **Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart.** *Archives of Disease in Childhood* 1989, **64**(10):1452-1456.
61. Rancé F: **Allergie respiratoire chez l'enfant.** *EMC - Pédiatrie - Maladies infectieuses* 2011, **6**(3):1-15.
62. Academie Nationale de Medecine: **Epidémiologie de l'asthme et des allergies. La fréquence des allergies augmente partout dans le monde, l'asthme a atteint sa prévalence maximale en Europe : quelles explications ?** In.; 2005.
63. Upton MN: **Intergenerational 20 year trends in the prevalence of asthma and hay fever in adults: the Midspan family study surveys of parents and offspring.** *BMJ* 2000, **321**(7253):88-92.
64. Mortimer K, Lesosky M, García-Marcos L, Asher MI, Pearce N, Ellwood E, Bissell K, Sony AE, Ellwood P, Marks GB *et al*: **The burden of asthma, hay fever and**



- eczema in adults in 17 countries: GAN Phase I study.** *European Respiratory Journal* 2022, **60**(3).
65. Global Initiative for Asthma: **Global strategy for asthma management and prevention.** Bethesda, Md.; 2016.
  66. Braman SS: **The Global Burden of Asthma.** *Chest* 2006, **130**(1):4S-12S.
  67. Liard R, Renon D, Tonnel AB, Racineux JL, Neukirch F: **Étude AIRE (Asthma Insights and Reality in Europe) : les asthmatiques en Europe.** *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2001, **41**:5-16.
  68. Herten L, Haahtela T: **Signs of reversing trends in prevalence of asthma.** *Allergy* 2005, **60**(3):283-292.
  69. Downs SH: **Continued increase in the prevalence of asthma and atopy.** *Archives of Disease in Childhood* 2001, **84**(1):20-23.
  70. Annesi-Maesano I, Mourad C, Daures J-P, Kalaboka S, Godard P: **Time trends in prevalence and severity of childhood asthma and allergies from 1995 to 2002 in France.** *Allergy* 2009, **64**(5):798-800.
  71. Moorman JE, Rudd RA, Johnson CA, King M, Minor P, Bailey C, Scalia MR, Akinbami LJ: **National Surveillance for Asthma — United States, 1980–2004.** *Morbidity and Mortality Weekly Report: Surveillance Summaries* 2007, **56**(SS-8):1-54.
  72. Gajdos V, Perreux F, Trioche P, Labrune P: **Asthme de l'enfant et du nourrisson.** *EMC Pneumologie* 2009, [6-039-A-65].
  73. **Most Recent National Asthma Data | CDC**
  74. Pate CA, Zahran HS, Qin X, Johnson C, Hummelman E, Malilay J: **Asthma Surveillance - United States, 2006-2018.** *MMWR Surveill Summ* 2021, **70**(5):1-32.
  75. Ng Man Kwong G, Proctor A, Billings C, Duggan R, Das C, Whyte MK, Powell CV, Primhak R: **Increasing prevalence of asthma diagnosis and symptoms in children is confined to mild symptoms.** *Thorax* 2001, **56**(4):312-314.
  76. Ronchetti R, Villa MP, Barreto M, Rota R, Pagani J, Martella S, Falasca C, Paggi B, Guglielmi F, Ciofetta G: **Is the increase in childhood asthma coming to an end? Findings from three surveys of schoolchildren in Rome, Italy.** *European Respiratory Journal* 2001, **17**(5):881-886.
  77. Ané S, Phillips J, Bourgeois O, Didier A: **Répertoire des outils éducatifs pour améliorer l'observance thérapeutique et le contrôle de l'asthme de l'enfant.** *Revue Française d'Allergologie* 2017, **57**(2):77-82.
  78. Delmas M-C, Guignon N, Leynaert B, Com-Ruelle L, Annesi-Maesano I, Chardon O: **Évolution de la prévalence de l'asthme chez l'enfant en France: Enquêtes nationales de santé en milieu scolaire 2003-2008.** *Bull Epidémiol Hebd* 2014, **20**:360-365.
  79. Société Algérienne de Pédiatrie: **Asthme, 1ere maladie chronique pédiatrique.** In: *Pharmainvest SPA*. 2019.

80. Djalleb M, Dehimi A, Hamada A, Bioud B, Laib Z: **Prévalences de l'asthme et des allergies chez l'enfant à Constantine.** *Revue Française d'Allergologie* 2020, **60**(4):379.
81. Dehimi A: **L'asthme de l'enfant a Setif : Prevalence et facteurs de risque.** These. Universite Farhat Abbas; 2018.
82. Hadeb D, Touhami T, Merdaci A, Baichi F, Bouchair N: **Asthme non diagnostiqué chez les enfants de 13–14 ans dans la ville de Batna(Algérie).** *Perfectionnement en Pédiatrie* 2019, **2**:181-182.
83. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Program GfAG: **The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report.** *Allergy* 2004, **59**(5):469-478.
84. Jaquet D, Collin D, Lévy-Marchal C, Czernichow P: **Adult Height Distribution in Subjects Born Small for Gestational Age.** *Hormone Research in Paediatrics* 2004, **62**(2):92-96.
85. De Ridder MAJ, Engels MAMJ, Stijnen T, Hokken-Koelega ACS: **Small for Gestational Age Children without Early Catch-Up Growth: Spontaneous Growth and Prediction of Height at 8 Years.** *Hormone Research in Paediatrics* 2008, **70**(4):203-208.
86. Speizer FE, Doll R, Heaf P: **Observations on recent increase in mortality from asthma.** *BMJ* 1968, **1**(5588):335-339.
87. **Risque accru de décès par asthme en raison d'une plus mauvaise observance à l'adolescence**
88. Bourdin A, Annesi-Maesano I, Demoly P: **Où en sommes-nous dans la mortalité par asthme ?** In: *La Lettre du Pneumologue.* vol. N° 3; 2021.
89. Sculpher MJ, Price M: **Measuring costs and consequences in economic evaluation in asthma.** *Respiratory Medicine* 2003, **97**(5):508-520.
90. Vergnenègre A, Godard P, Atsou K, Chouaïd C: **Les corticoïdes inhalés dans l'asthme : analyse médico-économique des essais cliniques.** *Revue des Maladies Respiratoires* 2008, **25**(4):375-390.
91. Spee-van Der Wekke J, Meulmeester JF, Radder JJ, Verloove-Vanhorick SP: **School absence and treatment in school children with respiratory symptoms in The Netherlands: data from the Child Health Monitoring System.** *Journal of Epidemiology & Community Health* 1998, **52**(6):359-363.
92. Bener A, Abdulrazzaq YM, Debusse P, Abidin AH: **Asthma and Wheezing as the Cause of School Absence.** *Journal of Asthma* 1994, **31**(2):93-98.
93. Nocon A: **Social and emotional impact of childhood asthma.** *Archives of Disease in Childhood* 1991, **66**(4):458-460.
94. Kohen DE: **Asthma and school functioning.** *Health Reports* 2010, **21**(82).
95. Taussig LM, Landau LI: **Pediatric Respiratory Medicine:** Elsevier Health Sciences; 2008.

96. Demoly P, Godard P, Bousquet J: **Une synthèse sur l'épidémiologie de l'asthme.** *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2005, **45**(6):464-475.
97. Smith DH, Malone DC, Lawson KA, Okamoto LJ, Battista C, Saunders WB: **A National Estimate of the Economic Costs of Asthma.** *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997, **156**(3):787-793.
98. Weiss KB, Sullivan SD, Lyttle CS: **Trends in the cost of illness for asthma in the United States, 1985-1994.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000, **106**(3):493-499.
99. Garcia MC, Faul M, Massetti G, Thomas CC, Hong Y, Bauer UE, Iademarco MF: **Reducing Potentially Excess Deaths from the Five Leading Causes of Death in the Rural United States.** *MMWR Surveillance Summaries* 2017, **66**(2):1-7.
100. Underner M, Perriot J, Peiffer G, Meurice J-C: **Influence du tabagisme sur le risque de développement de l'asthme.** *Revue des Maladies Respiratoires* 2015, **32**(2):110-137.
101. Genuneit J, Seibold AM, Apfelbacher CJ, Konstantinou GN, Koplin JJ, La Grutta S, Logan K, Flohr C, Perkin MR, Task Force "Overview of Systematic Reviews in Allergy Epidemiology " of the EIGoE: **The state of asthma epidemiology: an overview of systematic reviews and their quality.** *Clin Transl Allergy* 2017, **7**:12.
102. Busse JW, Hsu WS: **Rapid progression of acute sciatica to cauda equina syndrome.** *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics* 2001, **24**(5):350-355.
103. Ober C: **Perspectives on the past decade of asthma genetics.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005, **116**(2):274-278.
104. Harris JR, Magnus P, Samuelsen SO, Tambs K: **No Evidence for Effects of Family Environment on Asthma: A Retrospective Study of Norwegian Twins.** *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997, **156**(1):43-49.
105. **Atopie.** In: *Wikipédia*. 2023.
106. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR: **Asthma: epidemiology, etiology and risk factors.** *Canadian Medical Association Journal* 2009, **181**(9):E181-E190.
107. In KH, Asano K, Beier D, Grobholz J, Finn PW, Silverman EK, Silverman ES, Collins T, Fischer AR, Keith TP *et al*: **Naturally occurring mutations in the human 5-lipoxygenase gene promoter that modify transcription factor binding and reporter gene transcription.** *J Clin Invest* 1997, **99**(5):1130-1137.
108. Tattersfield A, Hall IP: **Are  $\beta$  2 -adrenoceptor polymorphisms important in asthma—an unravelling story.** *The Lancet* 2004, **364**(9444):1464-1466.
109. Drazen JM, Weiss ST: **Inherit the wheeze.** *Nature* 2002, **418**(6896):383-384.
110. Holloway, Beghé, Holgate: **The genetic basis of atopic asthma: Genetic basis of asthma.** *Clinical & Experimental Allergy* 1999, **29**(8):1023-1032.
111. Koppelman GH, Stine OC, Xu J, Howard TD, Zheng SL, Kauffman HF, Bleecker ER, Meyers DA, Postma DS: **Genome-wide search for atopy susceptibility genes in**

- Dutch families with asthma.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002, **109**(3):498-506.
112. Bouzigon E, Nadif R, Le Moual N, Dizier M-H, Aschard H, Boudier A, Bousquet J, Chanoine S, Donnay C, Dumas O *et al*: **Facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme et de l'allergie : synthèse des résultats de l'étude EGEA.** *Revue des Maladies Respiratoires* 2015, **32**(8):822-840.
  113. Strachan DP: **Hay fever, hygiene, and household size.** *BMJ* 1989, **299**(6710):1259-1260.
  114. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R: **How much asthma is really attributable to atopy?** *Thorax* 1999, **54**(3):268-272.
  115. Martinez FD: **Viruses and Atopic Sensitization in the First Years of Life.** *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000, **162**(supplement\_2):S95-S99.
  116. Shirakawa T, Li A, Dubowitz M, Dekker JW, Shaw AE, Faux JA, Ra C, Cookson WOCM, Hopkin JM: **Association between atopy and variants of the  $\beta$  subunit of the high-affinity immunoglobulin E receptor.** *Nature Genetics* 1994, **7**(2):125-130.
  117. Eder W, Klimecki W, Yu L, Von Mutius E, Riedler J, Braun-Fahrlander C, Nowak D, Martinez FD: **Toll-like receptor 2 as a major gene for asthma in children of European farmers.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004, **113**(3):482-488.
  118. Rosenwasser LJ, Klemm DJ, Dresback JK, Inamura H, Mascali JJ, Klinnert M, Borish L: **Promoter polymorphisms in the chromosome 5 gene cluster in asthma and atopy.** *Clinical Experimental Allergy* 1995, **25**(s2):74-78.
  119. Eder W, Ege MJ, Von Mutius E: **The Asthma Epidemic.** *New England Journal of Medicine* 2006, **355**(21):2226-2235.
  120. Kuehr J, Frischer T, Meinert R, Barth R, Forster J, Schrauba S, Urbanek R, Karmaus W: **Mite allergen exposure is a risk for the incidence of specific sensitization.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1994, **94**(1):44-52.
  121. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, Bauer CP, Guggenmoos-Holzmann I: **Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life.** *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1997, **99**(6 Pt 1):763-769.
  122. Lau S, Falkenhorst G, Weber A, Werthmann I, Lind P, Buettnergoetz P, Wahn U: **High mite-allergen exposure increases the risk of sensitization in atopic children and young adults.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1989, **84**(5):718-725.
  123. Von Mutius E: **Peut-on modifier l'histoire naturelle de l'asthme?** *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 2000, **40**(7):689-694.
  124. Huss K, Adkinson NF, Eggleston PA, Dawson C, Van Natta ML, Hamilton RG: **House dust mite and cockroach exposure are strong risk factors for positive**

- allergy skin test responses in the Childhood Asthma Management Program.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001, **107**(1):48-54.
125. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, Mutius Ev, Wahn U: **Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study.** *The Lancet* 2000, **356**(9239):1392-1397.
  126. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, Kattan M, Evans R, Stout J, Malindzak G, Smartt E, Plaut M *et al*: **Results of a Home-Based Environmental Intervention among Urban Children with Asthma.** *New England Journal of Medicine* 2004, **351**(11):1068-1080.
  127. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TAE, Cogswell JJ: **Exposure to House-Dust Mite Allergen ( Der p I) and the Development of Asthma in Childhood: A Prospective Study.** *New England Journal of Medicine* 1990, **323**(8):502-507.
  128. Fernández-Caldas E, Puerta L, Mercado D, Lockey RF, Caraballo LR: **Mite fauna, Der p I, Der f I and Blomia tropicalis allergen levels in a tropical environment.** *Clinical & Experimental Allergy* 1993, **23**(4):292-297.
  129. Charpin D, Kleisbauer J-P, Lanteaume A, Razzouk H, Vervloet D, Toumi M, Faraj F, Charpin J: **Asthma and Allergy to House-dust Mites in Populations Living in High Altitudes.** *Chest* 1988, **93**(4):758-761.
  130. Iversen M, Korsgaard J, Hallas T, Dahl R: **Mite allergy and exposure to storage mites and house dust mites in farmers.** *Clinical Experimental Allergy* 1990, **20**(2):211-219.
  131. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison GP, Silva PA, Poulton R: **A Longitudinal, Population-Based, Cohort Study of Childhood Asthma Followed to Adulthood.** *New England Journal of Medicine* 2003, **349**(15):1414-1422.
  132. Sporik R, Ingram JM, Price W, Sussman JH, Honsinger RW, Platts-Mills TA: **Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude. Tickling the dragon's breath.** *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1995, **151**(5):1388-1392.
  133. Charpin D, Birnbaum J, Haddi E, Genard G, Lanteaume A, Toumi M, Faraj F, Van Der Brempt X, Vervloet D: **Altitude and Allergy to House-Dust Mites: A Paradigm of the Influence of Environmental Exposure on Allergic Sensitization.** *American Review of Respiratory Disease* 1991, **143**(5\_pt\_1):983-986.
  134. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R: **Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study.** *The Lancet* 2001, **357**(9258):752-756.
  135. Gern JE, Reardon CL, Hoffjan S, Nicolae D, Li Z, Roberg KA, Neaville WA, Carlson-Dakes K, Adler K, Hamilton R: **Effects of dog ownership and genotype on immune development and atopy in infancy☆.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004, **113**(2):307-314.
  136. Almqvist C, Egmar A-C, Van Hage-Hamsten M, Berglind N, Pershagen G, Nordvall SL, Svartengren M, Hedlin G, Wickman M: **Heredity, pet ownership, and**

- confounding control in a population-based birth cohort.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003, **111**(4):800-806.
137. Celedón JC, Litonjua AA, Ryan L, Platts-Mills T, Weiss ST, Gold DR: **Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life.** *The Lancet* 2002, **360**(9335):781-782.
  138. Melendez E, Harper MB: **Utility of sepsis evaluation in infants 90 days of age or younger with fever and clinical bronchiolitis.** *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2003, **22**(12):1053-1056.
  139. Melen E, Wickman M, Nordvall S, Van Hage-Hamsten M, Lindfors A: **Influence of early and current environmental exposure factors on sensitization and outcome of asthma in pre-school children.** *Allergy* 2001, **56**(7):646-652.
  140. Braun-Fahrländer C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, Maisch S, Carr D, Gerlach F, Bufe A *et al*: **Environmental Exposure to Endotoxin and Its Relation to Asthma in School-Age Children.** *New England Journal of Medicine* 2002, **347**(12):869-877.
  141. Braun-Fahrländer C: **Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002.** *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2003, **3**(5):325-329.
  142. Ege MJ, Frei R, Bieli C, Schram-Bijkerk D, Waser M, Benz MR, Weiss G, Nyberg F, Van Hage M, Pershagen G *et al*: **Not all farming environments protect against the development of asthma and wheeze in children.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007, **119**(5):1140-1147.
  143. Wood RA, Chapman MD, Adkinson NF, Eggleston PA: **The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1989, **83**(4):730-734.
  144. Licorish K, Novey H, Kozak P, Fairshter R, Wilson A: **Role of and spores in the pathogenesis of asthma.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1985, **76**(6):819-825.
  145. Zureik M: **Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey.** *BMJ* 2002, **325**(7361):411-411.
  146. Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, Baker D, Slavin RG, Gergen P, Mitchell H, McNiff-Mortimer K, Lynn H, Ownby D *et al*: **The Role of Cockroach Allergen in Causing Morbidity among Inner-City Children with Asthma.** *New England Journal of Medicine* 1997, **336**(19):1356-1363.
  147. Zambrano JC, Carper HT, Rakes GP, Patrie J, Murphy DD, Platts-Mills TAE, Hayden FG, Gwaltney JM, Hatley TK, Owens AM *et al*: **Experimental rhinovirus challenges in adults with mild asthma: Response to infection in relation to IgE.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003, **111**(5):1008-1016.

148. Gern JE, Busse WW: **Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma.** *Nature Reviews Immunology* 2002, **2**(2):132-138.
149. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B: **Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy Is an Important Risk Factor for Asthma and Allergy at Age 7.** *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000, **161**(5):1501-1507.
150. Illi S: **Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study.** *BMJ* 2001, **322**(7283):390-395.
151. Kozyrskyj AL, Ernst P, Becker AB: **Increased Risk of Childhood Asthma From Antibiotic Use in Early Life.** *Chest* 2007, **131**(6):1753-1759.
152. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH: **Skin test reactivity and number of siblings.** *BMJ : British Medical Journal* 1994, **308**(6930):692-695.
153. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, Wright AL, Martinez FD: **Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years.** *The Lancet* 1999, **354**(9178):541-545.
154. Shaheen SO, Barker DJP, Heyes CB, Shiell AW, Aaby P, Hall AJ, Goudiaby A: **Measles and atopy in Guinea-Bissau.** *The Lancet* 1996, **347**(9018):1792-1796.
155. Castellsague J, Sunyer J, Saez M, Anto JM: **Short-term association between air pollution and emergency room visits for asthma in Barcelona.** *Thorax* 1995, **50**(10):1051-1056.
156. **American Thoracic Society. What constitutes an adverse health effect of air pollution? Official statement of the American Thoracic Society.** *Am J Respir Crit Care Med* 2000, **161**(2 Pt 1):665-673.
157. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, McConnell R, Kuenzli N, Lurmann F, Rappaport E *et al*: **The Effect of Air Pollution on Lung Development from 10 to 18 Years of Age.** *New England Journal of Medicine* 2004, **351**(11):1057-1067.
158. Gauderman WJ, Avol E, Lurmann F, Kuenzli N, Gilliland F, Peters J, McConnell R: **Childhood Asthma and Exposure to Traffic and Nitrogen Dioxide.** *Epidemiology* 2005, **16**(6):737-743.
159. Millstein J, Gilliland F, Berhane K, Gauderman WJ, McConnell R, Avol E, Rappaport EB, Peters JM: **Effects of Ambient Air Pollutants on Asthma Medication Use and Wheezing among Fourth-Grade School Children from 12 Southern California Communities Enrolled in The Children's Health Study.** *Archives of Environmental Health: An International Journal* 2004, **59**(10):505-514.
160. Anto JM, Soriano JB, Sunyer J, Rodrigo MJ, Morell F, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Swanson MC: **Long term outcome of soybean epidemic asthma after an allergen reduction intervention.** *Thorax* 1999, **54**(8):670-674.

161. Chen LL, Tager IB, Peden DB, Christian DL, Ferrando RE, Welch BS, Balmes JR: **Effect of Ozone Exposure on Airway Responses to Inhaled Allergen in Asthmatic Subjects.** *Chest* 2004, **125**(6):2328-2335.
162. Marks GB: **Thunderstorm outflows preceding epidemics of asthma during spring and summer.** *Thorax* 2001, **56**(6):468-471.
163. Moshhammer H, Hoek G, Luttmann-Gibson H, Neuberger MA, Antova T, Gehring U, Hrubá F, Pattenden S, Rudnai P, Slachetová H *et al*: **Parental Smoking and Lung Function in Children: An International Study.** *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006, **173**(11):1255-1263.
164. Strachan DP, Cook DG: **Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies.** *Thorax* 1998, **53**(3):204-212.
165. Vork KL, Broadwin RL, Blaisdell RJ: **Developing Asthma in Childhood from Exposure to Secondhand Tobacco Smoke: Insights from a Meta-Regression.** *Environmental Health Perspectives* 2007, **115**(10):1394-1400.
166. **Environmental tobacco smoke: a hazard to children.** American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. *Pediatrics* 1997, **99**(4):639-642.
167. Bacharier LB, Boner A, Carlsen K-H, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, Helms PJ, Hunt J, Liu A, Papadopoulos N *et al*: **Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report: Diagnosis and treatment of asthma in childhood.** *Allergy* 2007, **63**(1):5-34.
168. Nafstad P, Kongerud J, Botten G, Hagen JA, Jaakkola JJK: **The Role of Passive Smoking in the Development of Bronchial Obstruction during the First 2 Years of Life:.** *Epidemiology* 1997, **8**(3):293.
169. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME: **Impaired Airway Function and Wheezing in Infancy: The Influence of Maternal Smoking and a Genetic Predisposition to Asthma.** *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999, **159**(2):403-410.
170. Lødrup Carlsen KC: **The Environment and Childhood Asthma (ECA) Study in Oslo: ECA-1 and ECA-2: Environment and Childhood Asthma Study in Oslo.** *Pediatric Allergy and Immunology* 2002, **13**:29-31.
171. Lewis S, Richards D, Bynner J, Butler N, Britton J: **Prospective study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood.** *European Respiratory Journal* 1995, **8**(3):349-356.
172. Stein RT, Holberg CJ, Sherrill D, Wright AL, Morgan WJ, Taussig L, Martinez FD: **Influence of Parental Smoking on Respiratory Symptoms during the First Decade of Life: The Tucson Children's Respiratory Study.** *American Journal of Epidemiology* 1999, **149**(11):1030-1037.
173. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ: **Asthma and Wheezing in the First Six Years of Life.** *New England Journal of Medicine* 1995, **332**(3):133-138.
174. Piipari R: **Smoking and asthma in adults.** *European Respiratory Journal* 2004, **24**(5):734-739.



175. Withers NJ, Low L, Holgate ST, Clough JB: **The Natural History of Respiratory Symptoms in a Cohort of Adolescents.** *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998, **158**(2):352-357.
176. Larsson L: **Incidence of asthma in Swedish teenagers: relation to sex and smoking habits.** *Thorax* 1995, **50**(3):260-264.
177. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD: **A Clinical Index to Define Risk of Asthma in Young Children with Recurrent Wheezing.** *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000, **162**(4):1403-1406.
178. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, Larsen G, Lemanske RF, Liu A, Mauger DT *et al*: **Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004, **114**(6):1282-1287.
179. Sheikh A: **Childhood Asthma and Other Wheezing Disorders.** *Journal of the Royal Society of Medicine* 2003, **96**(2):100-101.
180. Ellwood P, Asher MI, Björkstén B, Burr M, Pearce N, Robertson CF: **Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data.** *European Respiratory Journal* 2001, **17**(3):436-443.
181. Willers SM, Wijga AH, Brunekreef B, Scholtens S, Postma DS, Kerkhof M, De Jongste JC, Smit HA: **Childhood diet and asthma and atopy at 8 years of age: the PIAMA birth cohort study.** *European Respiratory Journal* 2011, **37**(5):1060-1067.
182. Friedman NJ, Zeiger RS: **The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005, **115**(6):1238-1248.
183. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt R, Bogdanovich N, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Shishko G, Mazer B: **Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial.** *BMJ* 2007, **335**(7624):815.
184. Beckhaus AA, Garcia-Marcos L, Forno E, Pacheco-Gonzalez RM, Celedón JC, Castro-Rodríguez JA: **Maternal nutrition during pregnancy and risk of asthma, wheeze, and atopic diseases during childhood: a systematic review and meta-analysis.** *Allergy* 2015, **70**(12):1588-1604.
185. Devereux G, Seaton A: **Diet as a risk factor for atopy and asthma.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005, **115**(6):1109-1117.
186. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER: **Obesity and Asthma.** *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006, **174**(2):112-119.
187. Shore S, Fredberg J: **Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005, **115**(5):925-927.
188. Benchiheb A: **Epidemiologie de l'obésité de l'enfant d'âge scolaire de la ville de Constantine. Thèse** Université de Constantine; 2013.
189. Chinn S: **Can the increase in body mass index explain the rising trend in asthma in children?** *Thorax* 2001, **56**(11):845-850.

190. Chen S-B, Lee Y-C, Ser K-H, Chen J-C, Chen SC, Hsieh H-F, Lee W-J: **Serum C-Reactive Protein and White Blood Cell Count in Morbidly Obese Surgical Patients.** *Obesity Surgery* 2009, **19**(4):461-466.
191. Lampasona A: **Dyspnées chez l'enfant.** In: *Urgences 2013.* edn. Edited by SFMU; 2013.
192. **Les troubles de la fonction respiratoire - Erpi**  
[<https://www.yumpu.com/fr/document/view/17245074/les-troubles-de-la-fonction-respiratoire-erpi>]
193. Biarent D, Bingham R, Eich C, López-Herce J, Maconochie I, Rodríguez-Núñez A, Rajka T, Zideman D: **European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 6. Paediatric life support.** *Resuscitation* 2010, **81**(10):1364-1388.
194. **Anatomie et histologie et physiologie de l'appareil respiratoire - Biologie et physiopathologie humaines - Première ST2S**  
[[https://static1.assistancescolaire.com/1/images/tst2s\\_bio01i01z.jpg](https://static1.assistancescolaire.com/1/images/tst2s_bio01i01z.jpg)]
195. **Présentation du système respiratoire - Troubles pulmonaires et des voies aériennes.** [<https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-pulmonaires-et-des-voies-aeriennes/biologie-des-poumons-et-des-voies-respiratoires/présentation-du-système-respiratoire>]
196. **European pediatric advanced life support = Réanimation avancée néonatale et pédiatrique: traduction française,** édition 2015 edn. Niel: European Resuscitation Council; 2015.
197. Clouet M: **Asthme de l'enfant: prise en charge et éducation thérapeutique.** Université de Picardie Jules verne; 2017.
198. **Antiasthmatiques : Les points essentiels**  
[<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiasthmatiques-les-points-essentiels>]
199. Aubourg F, Dinh-Xuan A-T: **Physiologie et explorations fonctionnelles respiratoires.** *Revue des Maladies Respiratoires* 2005, **22**:28.
200. **L'appareil respiratoire**  
[<https://www.furet.com/media/pdf/feuillestage/9/7/8/2/2/1/6/1/9782216116379.pdf>]
201. **muqueuse bronchique**  
[[https://www.google.com/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fphytogenfi.files.wordpress.com%2F2020%2F08%2F20200804\\_220209.jpg&tbnid=IsiuhxvhaV3\\_8M&vet=12ahUKEwionMOgkuWEAxVmT6QEHQqmDhoQMygCegQIARBZ..i&imgrefurl=https%3A%2F%2Fphytogenfi.fr%2F2020%2F08%2F06%2Fles-huiles-respiratoires%2F&docid=cLcUQXt5JpU4GM&w=3804&h=2192&q=muqueuse%20bronchique&ved=2ahUKEwionMOgkuWEAxVmT6QEHQqmDhoQMygCegQIARBZ](https://www.google.com/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fphytogenfi.files.wordpress.com%2F2020%2F08%2F20200804_220209.jpg&tbnid=IsiuhxvhaV3_8M&vet=12ahUKEwionMOgkuWEAxVmT6QEHQqmDhoQMygCegQIARBZ..i&imgrefurl=https%3A%2F%2Fphytogenfi.fr%2F2020%2F08%2F06%2Fles-huiles-respiratoires%2F&docid=cLcUQXt5JpU4GM&w=3804&h=2192&q=muqueuse%20bronchique&ved=2ahUKEwionMOgkuWEAxVmT6QEHQqmDhoQMygCegQIARBZ)]
202. Naim Habib I, Houdouin V: **Asthme de l'enfant et du nourrisson.** *EMC - PNEUMOLOGIE* 2023, [**6-039-A-65**].

203. Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, Guen NL: **L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants**. In.: INSTITUT DE RECHERCHE ET DOCUMENTATION EN ECONOMIE DE LA SANTE; 2011.
204. Haley KJ, Sunday ME, Wiggs BR, Kozakewich HP, Reilly JJ, Mentzer SJ, Sugarbaker DJ, Doerschuk CM, Drazen JM: **Inflammatory Cell Distribution within and along Asthmatic Airways**. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998, **158**(2):565-572.
205. Coulibaly MO: **Aspects epidemio-cliniques et therapeutique de l'asthme de l'enfant de 2 à 15 ans dans le departement de pediatrie du CHU GABRIEL TOURE**. These. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2017.
206. **Ma vie sous Biotherapie** [<https://www.chu-montpellier.fr/fileadmin/medias/Publications/Livret-asthme-biotherapie-traitement.pdf>]
207. Hassoun D, Moui A, Colas L, Blanc FX, Magnan A: **Actualités physiopathologiques et thérapeutiques dans l'asthme sévère**. *La Revue de Médecine Interne* 2019, **40**(8):508-516.
208. Illi S, Von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U: **Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study**. *The Lancet* 2006, **368**(9537):763-770.
209. Létuvé S, Taillé C: **Physiopathologie de la réponse inflammatoire dans l'asthme de l'adulte**. *EMC - Pneumologie* 2013, **10**(2):1-8.
210. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P *et al*: **A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force**. *Allergy* 2001, **56**(9):813-824.
211. Deschildre A, Rancé F: **La marche atopique existe-t-elle ?** *Revue Française d'Allergologie* 2009, **49**(3):244-246.
212. Simpson A, John SL, Jury F, Niven R, Woodcock A, Ollier WER, Custovic A: **Endotoxin Exposure, CD14, and Allergic Disease: An Interaction between Genes and the Environment**. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006, **174**(4):386-392.
213. Kelly KJ, Pearson ML, Kurup VP, Havens PL, Byrd RS, Setlock MA, Butler JC, Slater JE, Grammer LC, Resnick A *et al*: **A cluster of anaphylactic reactions in children with spina bifida during general anesthesia: epidemiologic features, risk factors, and latex hypersensitivity**. *J Allergy Clin Immunol* 1994, **94**(1):53-61.
214. Bourgoin-Heck M, Cottel N, Saf S, Wanin S: **[Hypersensitivity and allergies in children and adults : pathophysiological, epidemiological, diagnostic and treatment principles]**. *Rev Prat* 2021, **71**(6):675-683.
215. Mamessier E, Botturi K, Vervloet D, Magnan A: **Lymphocytes T régulateurs, atopie et asthme : un nouveau concept en trois dimensions**. *Revue des Maladies Respiratoires* 2005, **22**(2):305-311.

216. Brusselle G, Bracke K: **Targeting immune pathways for therapy in asthma and chronic obstructive pulmonary disease.** *Ann Am Thorac Soc* 2014, **11** Suppl 5:S322-328.
217. Haded D: **Epidemiologie de l'asthme des enfants ages de 13 a 14 ans dans la ville de Batna.** Universite de Batna; 2018.
218. **L'asthme de votre enfant. Conseils pratiques pour un traitement efficace** [[https://www.hug.ch/enfants-ados/sites/enfants-ados/files/documents/asthme\\_enfant.pdf](https://www.hug.ch/enfants-ados/sites/enfants-ados/files/documents/asthme_enfant.pdf)]
219. Saglani S, Malmström K, Pelkonen AS, Malmberg LP, Lindahl H, Kajosaari M, Turpeinen M, Rogers AV, Payne DN, Bush A *et al*: **Airway Remodeling and Inflammation in Symptomatic Infants with Reversible Airflow Obstruction.** *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005, **171**(7):722-727.
220. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM: **Asthma: From Bronchoconstriction to Airways Inflammation and Remodeling.** *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000, **161**(5):1720-1745.
221. Nelson HS, Davies DE, Wicks J, Powell RM, Puddicombe SM, Holgate ST: **Airway remodeling in asthma: New insights.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003, **111**(2):215-225.
222. Chiappara G, Gagliardo R, Siena A, Bonsignore MR, Bousquet J, Bonsignore G, Vignola AM: **Airway remodelling in the pathogenesis of asthma.** *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2001, **1**(1):85-93.
223. **Remodelage bronchique** [<https://www.google.com/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fwww.erudit.org%2Fen%2Fjournals%2Fms%2F2003-v19-n3-ms516%2F006468ar%2Fmedia%2F006468arf002n.jpg&tbnid=wq8ZkuGNk3moyM&vet=12ahUKEwiqiraB6OiEAXWjkicCHX24BDAQMygAegQIARBO..i&imgrefurl=https%3A%2F%2Fwww.erudit.org%2Fen%2Fjournals%2Fms%2F2003-v19-n3-ms516%2F006468ar%2F&docid=LZlj000oVwFfM&w=700&h=333&q=remodelage%20bronchique&client=safari&ved=2ahUKEwiqiraB6OiEAXWjkicCHX24BDAQMygAegQIARBO>]
224. **Pneumologie - asthme** [<https://www.medinfos.com/principales/fichiers/pm-pne-asthme2.shtml>]
225. **Régulation de la bronchomotricité** [<https://www.google.com/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Fmpc.pbworks.com%2Fw%2Fpage%2F4512277%2FPhysiologie%2520r%25C3%25A9spiratoire%2520%2528l%2527important%2529&psig=AOvVaw1bsS7MPbn-BHF4ikC29Uio&ust=1715762163322000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CBiQjRxqFwoTCPjYhqTejYDFQAAAAAdAAAAABAI>]
226. Augsburger F, Hammer J, Staubli G, Barazzone-Argiroffo C: **Prise en charge et traitement de la crise d'asthme de l'enfant aux urgences.** *Forum Médical Suisse – Swiss Medical Forum* 2017, **17**(11).

227. Dutau G, Lavaud F: **Prise en charge et prévention de l'asthme chez les adultes et les enfants âgés de plus de 5 ans. Global initiative for asthma (GINA). Mise à jour 2015.** *Revue Française d'Allergologie* 2017, **57**(1):35-41.
228. Beydon N: **Pneumologie pédiatrique pratique:** Elsevier Masson; 2011.
229. de Blic J: **Asthme de l'enfant et du nourrisson.** *EMC - Traité de médecine AKOS* 2013, **8**(2):1-13.
230. de Blic J, Drummond D: **Asthme de enfant et du jeune enfant.** 2023.
231. Ducharme FM, Chalut D, Plotnick L, Savdie C, Kudirka D, Zhang X, Meng L, McGillivray D: **The Pediatric Respiratory Assessment Measure: A Valid Clinical Score for Assessing Acute Asthma Severity from Toddlers to Teenagers.** *The Journal of Pediatrics* 2008, **152**(4):476-480.e471.
232. **Crise d'asthme | Pas à Pas en Pédiatrie** [<https://pap-pediatrie.fr/allergo-pneumo/crise-dasthme>]
233. Marguet C: **Prise en charge de la crise d'asthme de l'enfant (nourrisson inclus).** *Revue des Maladies Respiratoires* 2007, **24**(4):427-439.
234. Saulnier F, Préau S, Onimus T, Voisin B, Durocher A: **Asthme aigu : orientation et prise en charge.** *Revue des Maladies Respiratoires* 2012, **29**(4):612-625.
235. de Blic J: **Asthme de l'enfant et du jeune enfant.** *EMC- Pédiatrie- Maladies infectieuses* 2016, **11**(1):1 - 15.
236. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, De Blic J, De Jongste JC, Eber E, Everard ML *et al*: **Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach.** *European Respiratory Journal* 2008, **32**(4):1096-1110.
237. Rancé F, Deschildre A, Bidat E, Just J, Couderc L, Wanin S, Weiss L: **Prévention secondaire et tertiaire de l'asthme allergique de l'enfant.** *Revue des Maladies Respiratoires* 2010, **27**(10):1221-1230.
238. Just J, Wanin S: **Les phénotypes de l'asthme de l'enfant.** *Revue Française d'Allergologie* 2009, **49**(2):66-71.
239. Borish L, Chipps B, Deniz Y, Gujrathi S, Zheng B, Dolan CM: **Total serum IgE levels in a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma.** *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2005, **95**(3):247-253.
240. O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP, Somers MJ, O'Connell EJ, Ballard DJ, Sachs MI: **Exposure to an Aeroallergen as a Possible Precipitating Factor in Respiratory Arrest in Young Patients with Asthma.** *New England Journal of Medicine* 1991, **324**(6):359-363.
241. Just J, Nicoloyanis N, Chauvin M, Pribil C, Grimfeld A, Duru G: **Lack of eosinophilia can predict remission in wheezy infants?** *Clinical & Experimental Allergy* 2008, **38**(5):767-773.
242. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, Kjellman B: **Severe Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy and**

- Asthma and Allergy at Age 13.** *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005, **171**(2):137-141.
243. Wright RJ, Finn P, Contreras JP, Cohen S, Wright RO, Staudenmayer J, Wand M, Perkins D, Weiss ST, Gold DR: **Chronic caregiver stress and IgE expression, allergen-induced proliferation, and cytokine profiles in a birth cohort predisposed to atopy.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004, **113**(6):1051-1057.
244. Von Hertzen LC: **Maternal stress and T-cell differentiation of the developing immune system: Possible implications for the development of asthma and atopy.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002, **109**(6):923-928.
245. Sandberg S, Paton JY, Ahola S, McCann DC, McGuinness D, Hillary CR, Oja H: **The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children.** *The Lancet* 2000, **356**(9234):982-987.
246. Carswell F, Hek G, Robinson E, Hallows D, Peters T, Shenton T: **Family stress and childhood asthma.** *Nursing Standard* 1990, **4**(35):10-15.
247. Wallerstedt DB, Bellanti JA: **The Emotional Needs of Allergic and Asthmatic Patients and Their Families.** *Allergy and Asthma Proceedings* 1998, **19**(4):189-191.
248. Just J: **Les phénotypes de l'asthme chez l'enfant et l'adolescent.** *Revue Française d'Allergologie* 2020, **60**(6-7):465-468.
249. Garden FL, Simpson JM, Marks GB: **Atopy phenotypes in the Childhood Asthma Prevention Study (CAPS) cohort and the relationship with allergic disease.** *Clinical & Experimental Allergy* 2013:n/a-n/a.
250. Varraso R, Siroux V, Maccario J, Pin I, Kauffmann F: **Asthma Severity Is Associated with Body Mass Index and Early Menarche in Women.** *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005, **171**(4):334-339.
251. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Upham JW, Wood LG: **Sex hormones and systemic inflammation are modulators of the obese-asthma phenotype.** *Allergy* 2016, **71**(7):1037-1047.
252. Posa D, Perna S, Resch Y, Lupinek C, Panetta V, Hofmaier S, Rohrbach A, Hatzler L, Grabenhenrich L, Tsilochristou O *et al*: **Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017, **139**(2):541-549.e548.
253. 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.** *European Respiratory Journal* 2012, **40**(1):55-60.
254. Liu L, Teague WG, Erzurum S, Fitzpatrick A, Mantri S, Dweik RA, Bleecker ER, Meyers D, Busse WW, Calhoun WJ *et al*: **Determinants of Exhaled Breath Condensate pH in a Large Population With Asthma.** *Chest* 2011, **139**(2):328-336.

255. Spycher BD, Silverman M, Pescatore AM, Beardsmore CS, Kuehni CE: **Comparison of phenotypes of childhood wheeze and cough in 2 independent cohorts.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013, **132**(5):1058-1067.
256. Loza MJ, Djukanovic R, Chung KF, Horowitz D, Ma K, Branigan P, Barnathan ES, Susulic VS, Silkoff PE, Sterk PJ *et al*: **Validated and longitudinally stable asthma phenotypes based on cluster analysis of the ADEPT study.** *Respir Res* 2016, **17**(1):165.
257. Boudewijn IM, Savenije OEM, Koppelman GH, Wijga AH, Smit HA, De Jongste JC, Gehring U, Postma DS, Kerkhof M: **Nocturnal dry cough in the first 7 years of life is associated with asthma at school age: Nocturnal Dry Cough and Wheeze: Risk For Asthma.** *Pediatric Pulmonology* 2015, **50**(9):848-855.
258. Lucas S, Plattsmills T: **Physical activity and exercise in asthma: Relevance to etiology and treatment.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005, **115**(5):928-934.
259. Karila C, Fuchs-Climent D, Clairicia M, Leborgne P, Salort M, De Blic J, Scheinmann P: **Conseils pratiques pour l'asthme de l'enfant déclenché par l'exercice physique : expérience du centre de réentraînement à l'effort de l'hôpital Necker-Enfants-malades.** *Archives de Pédiatrie* 2005, **12**(1):105-109.
260. Anderson SD, Daviskas E: **The mechanism of exercise-induced asthma is ....** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000, **106**(3):453-459.
261. Weiler JM, Bonini S, Coifman R, Craig T, Delgado L, Capão-Filipe M, Passali D, Randolph C, Storms W: **American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group Report: Exercise-induced asthma.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007, **119**(6):1349-1358.
262. Wanrooij VH, Willeboordse M, Dompeling E, Van De Kant KD: **Exercise training in children with asthma: a systematic review.** *British Journal of Sports Medicine* 2014, **48**(13):1024-1031.
263. Randolph C: **Exercise-induced Bronchospasm In Children.** *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2008, **34**(2):205-216.
264. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, Storms WW, Weiler JM, Cheek FM, Wilson KC *et al*: **An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Exercise-induced Bronchoconstriction.** *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013, **187**(9):1016-1027.
265. Molis MA, Molis WE: **Exercise-Induced Bronchospasm.** *Sports Health: A Multidisciplinary Approach* 2010, **2**(4):311-317.
266. Bougault V, Rasseneur L, Doutreleau S, Oswald-Mammosser M: **Intérêts d'une activité physique en piscine chez l'asthmatique.** *Science & Sports* 2005, **20**(1):1-11.
267. Audag N, Caty G, Reyhler G: **L'asthme induit à l'exercice chez l'enfant asthmatique.** *Kinésithérapie, la Revue* 2016, **16**(171):74-79.
268. RoCHAT I: **Asthme et effort.** *Paediatrica* 2022, **33**(3):18-20.

269. Marguet C, Couderc L, Lubrano M, Michelet I: **Asthme de l'enfant : les examens clés du diagnostic**. In: *Journées Parisiennes de Pédiatrie PDF Free Download*. 2011.
270. Karila C: **Tests cutanés allergologiques. Nourrisson et jeune enfant asthmatiques**. *Archives de Pédiatrie* 2002, **9**:338-343.
271. Tritar F: **Les bonnes pratiques des tests cutanés**. In: *14ème Congrès Francophone d'Allergologie*. Edited by ANAFORCAL. Paris; 2019.
272. **Pricks** **Tests**  
[\[https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fstopallergiesalimentaires.fr%2Fprick-test%2F&psig=AOvVaw11cVUMGwQjy2jpX39nKea5&ust=1715762634825000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CBiQjRxqFwoTCLDY3ITgjIYDFQAAAAAdAAAAABAE\]](https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fstopallergiesalimentaires.fr%2Fprick-test%2F&psig=AOvVaw11cVUMGwQjy2jpX39nKea5&ust=1715762634825000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CBiQjRxqFwoTCLDY3ITgjIYDFQAAAAAdAAAAABAE)
273. Mahut B: **Mesure du NO expire : methodologie** *L'inhaleo* 2009, **26** (3):16-22.
274. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen K-H, Custovic A, Gern J, Lemanske R, Le Souef P, Mäkelä M, Roberts G, Wong G *et al*: **International consensus on (ICON) pediatric asthma**. *Allergy* 2012, **67**(8):976-997.
275. Haute Autorite de Sante (HAS): **Mesure de la fraction expirée du monoxyde d'azote (FeNO) pour l'ajustement des traitements de l'asthme**. In: *Evaluer les technologies de sante*. Edited by HAS; 2023: 11-12.
276. Taillé C, Bourdin A, Garcia G: **Les biomarqueurs dans l'asthme**. *La Presse Médicale* 2016, **45**(11):1019-1029.
277. Duong-Quy S, Le-Dong NN, Hua-Huy T, Dinh-Xuan AT: **La mesure du monoxyde d'azote (NO) dans l'air expiré comme marqueur inflammatoire des voies aériennes**. *JOURNAL OF FUNCTIONAL VENTILATION AND PULMONOLOGY* 2013, **4**(11).
278. Louis R, Schleich F: **Intérêt de la mesure de l'inflammation en clinique dans l'asthme**. *EM-Consulte Pneumologie* 2020, [6-000-N-98].
279. American Thoracic S, European Respiratory S: **ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005**. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, **171**(8):912-930.
280. Dinh-Xuan AT, Annesi-Maesano I, Berger P, Chambellan A, Chanez P, Chinet T, Degano B, Delclaux C, Demange V, Didier A *et al*: **Contribution of exhaled nitric oxide measurement in airway inflammation assessment in asthma. A position paper from the French Speaking Respiratory Society**. *Rev Mal Respir* 2015, **32**(2):193-215.
281. Tillie-Leblond I, Louis R, Magnan A, Humbert M, De Blic J, Chanez P: **L'asthme : une maladie de tout l'arbre aérien**. *Revue des Maladies Respiratoires* 2009, **26**(8):851-858.
282. Siret D: **Les épreuves fonctionnelles respiratoires ne sont pas inutiles dans l'asthme de l'enfant**. *Revue Française d'Allergologie* 2013, **53**(3):164-166.



283. Rufin P: **Les explorations fonctionnelles respiratoires chez l'enfant.** *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 2010, **23**(1):13-19.
284. Pierce R: **Spirometry: an essential clinical measurement.** *Australian Family Physician* 2005, **34**(7):535-539.
285. Jat KR: **Spirometry in children.** *Primary Care Respiratory Journal* 2013, **22**(2):221-229.
286. Dubus JC, De Blic J, Mezzi K: **Rôle des petites voies aériennes dans l'asthme de l'enfant.** *Revue des Maladies Respiratoires* 2004, **21**(4, Part 1):737-742.
287. Debley J, Filbrun AG, Subbarao P: **Clinical Applications of Pediatric Pulmonary Function Testing: Lung Function in Recurrent Wheezing and Asthma.** *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology* 2011, **24**(2):69-76.
288. Levy ML, Quanjer PH, Booker R, Cooper BG, Holmes S, Small I, General Practice Airways G: **Diagnostic spirometry in primary care: Proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations: a General Practice Airways Group (GPIAG)1 document, in association with the Association for Respiratory Technology & Physiology (ARTP)2 and Education for Health3 1 [www.gpiag.org](http://www.gpiag.org) 2 [www.artp.org](http://www.artp.org) 3 [www.educationforhealth.org.uk](http://www.educationforhealth.org.uk).** *Prim Care Respir J* 2009, **18**(3):130-147.
289. Battu V, Saint-Paul A: **L'asthme : maladie et diagnostic.** *Actualités Pharmaceutiques* 2014, **53**(537, Supplement):1-4.
290. Amsallem F, Gauthier R, Ramonatxo M, Counil F, Voisin M, Denjean A, Matecki S: **EFR du nourrisson : le point sur les valeurs normales.** *Revue des Maladies Respiratoires* 2008, **25**(4):405-432.
291. **Mesure des échanges gazeux - Troubles pulmonaires** [[https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-pulmonaires/%C3%A9preuves-fonctionnelles-respiratoires-efr/mesure-des-%C3%A9changes-gazeux#M%C3%A9th%C3%A9moglobin%C3%A9mie\\_v912946\\_fr](https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-pulmonaires/%C3%A9preuves-fonctionnelles-respiratoires-efr/mesure-des-%C3%A9changes-gazeux#M%C3%A9th%C3%A9moglobin%C3%A9mie_v912946_fr)]
292. Roche N, Morel H, Martel P, Godard P: **Clinical practice guidelines: Medical follow-up of patients with asthma—Adults and adolescents.** *Respiratory Medicine* 2005, **99**(7):793-815.
293. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes): **Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents. Recommandations.** In: *Recommandations pour la pratique clinique.* Edited by AFSSAPS A-; 2004.
294. Dubus J-C, Baravalle-Einaudi M, Sterling B, Carsin A: **Asthme du nourrisson et du jeune enfant : de quoi parle-t-on ?** *Revue Française d'Allergologie* 2016, **56**(3):240-241.
295. Dutau G, Lavaud F: **Les phénotypes de l'asthme de l'enfant.** *Revue Française d'Allergologie* 2013, **53**:33-38.

296. De Blic J, Deschildre A: **Suivi de l'enfant asthmatique: définition et outils de mesure.** *Revue des maladies respiratoires* 2008, **25**(6):695-704.
297. Chanoine S, Bedouch P, Pison C, Pin I: **Traitement de l'asthme (à l'exception de la désensibilisation).** *Pharmacie clinique et thérapeutique Pharmacie Clinique et Thérapeutique-4è Edition* 2012, **4**(chapitre 6):465-498.
298. Pedersen Sr: **Clinical Safety of Inhaled Corticosteroids for Asthma in Children: An Update of Long-Term Trials.** *Drug Safety* 2006, **29**(7):599-612.
299. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, Gruchalla RS, Kattan M, Teach SJ, Pongracic JA *et al*: **Randomized Trial of Omalizumab (Anti-IgE) for Asthma in Inner-City Children.** *New England Journal of Medicine* 2011, **364**(11):1005-1015.
300. Michelet M: **Biothérapies dans l'asthme, comment s'y retrouver en pédiatrie ?** In: *JPAP*. 2023.
301. Cros P: **Techniques d'inhalation chez l'enfant.** *Perfectionnement en Pédiatrie* 2020, **3**(4):352-356.
302. Muraro A, Clark A, Beyer K, Borrego LM, Borres M, Lødrup Carlsen KC, Carrer P, Mazon A, Rancè F, Valovirta E *et al*: **The management of the allergic child at school: EAACI/GA2LEN Task Force on the allergic child at school: Task Force on the allergic child at school (TACS) position document 2009.** *Allergy* 2010, **65**(6):681-689.
303. Andrade WCC, Camargos P, Lasmar L, Bousquet J: **A pediatric asthma management program in a low-income setting resulting in reduced use of health service for acute asthma: Pediatric asthma management program for acute asthma.** *Allergy* 2010, **65**(11):1472-1477.
304. Raheison C, Bourdin A, Bonniaud P, Deslée G, Garcia G, Leroyer C, Taillé C, De Blic J, Dubus J-C, Tillié-Leblond I *et al*: **Updated guidelines (2015) for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients (from 12 years and older) of the Société de pneumologie de langue française (SPLF) (summary).** *Revue des Maladies Respiratoires* 2016, **33**(4):271-278.
305. Krieger JW, Takaro TK, Song L, Weaver M: **The Seattle-King County Healthy Homes Project: A Randomized, Controlled Trial of a Community Health Worker Intervention to Decrease Exposure to Indoor Asthma Triggers.** *American Journal of Public Health* 2005, **95**(4):652-659.
306. Martinez FD, Vercelli D: **Asthma.** *The Lancet* 2013, **382**(9901):1360-1372.
307. Woodcock A, Forster L, Matthews E, Martin J, Letley L, Vickers M, Britton J, Strachan D, Howarth P, Altmann D *et al*: **Control of Exposure to Mite Allergen and Allergen-Impermeable Bed Covers for Adults with Asthma.** *New England Journal of Medicine* 2003, **349**(3):225-236.
308. Reddel HK, Bateman ED, Becker A, Boulet L-P, Cruz AA, Drazen JM, Haahtela T, Hurd SS, Inoue H, De Jongste JC *et al*: **A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control.** *European Respiratory Journal* 2015, **46**(3):622-639.

309. Amat F, Labbé A: **Immunothérapie allergénique chez l'enfant et l'adolescent.** *Revue Française d'Allergologie* 2020, **60**(6-7):554-558.
310. Pham-Thi N: **L'immunothérapie spécifique dans l'asthme.** *Archives de Pédiatrie* 2013, **20**(1):100-102.
311. Raheison-Semjen C, Guillemineault L, Billiard I, Chenivresse C, De Oliveira A, Izadifar A, Lorenzo A, Nocent C, Oster JP, Padovani M *et al*: **Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A). Version longue.** *Revue des Maladies Respiratoires* 2021, **38**(10):1048-1083.
312. Patel L: **Croissance et maladies chroniques.** *Annales Nestlé (Ed française)* 2007, **65**(3):131-138.
313. Licinio J, Mantzoros C, Negrão AB, Cizza G, Wong M-L, Bongiorno PB, Chrousos GP, Karp B, Allen C, Flier JS *et al*: **Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary–adrenal function.** *Nature Medicine* 1997, **3**(5):575-579.
314. Soliman AT, ElZalabany MM, Salama M, Ansari BM: **Serum leptin concentrations during severe protein-energy malnutrition: Correlation with growth parameters and endocrine function.** *Metabolism* 2000, **49**(7):819-825.
315. Rabdeau J: **Impacts of anthropogenic activities on behaviour and life-history traits in a flagship species - Impacts des activités anthropiques sur le comportement et les traits d'histoire de vie d'une espèce patrimoniale.** Université de La Rochelle; 2019.
316. Allen D: **Influence of inhaled corticosteroids on growth: a pediatric endocrinologist's perspective.** *Acta Paediatrica* 2007, **87**(2):123-129.
317. Wolfgram PM, Allen DB: **Factors influencing growth effects of inhaled corticosteroids in children.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015, **136**(6):1711-1712.e1712.
318. Scheinmann P, Le Bourgeois M, Delacourt C: **Corticoïdes inhalés et croissance.** *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 1993, **33**(4):295-297.
319. **Corticoïdes** **inhalés**  
[<https://pharmacomedicale.org/images/Medicaments/M26.jpg>]
320. Wolthers OD: **Methodology and implications of knemometry in growth assessment of inhaled glucocorticoids.** *Pediatric Allergy and Immunology* 2010, **21**(1-Part-II).
321. Valk IM, Chabloz AM, Smals AG, Kloppenborg PW, Cassorla FG, Schutte EA: **Accurate measurements of the lower leg length and the ulnar length and its application in short term growth measurement.** *Growth* 1983, **47**(1):53-66.
322. Le Bourgeois M, de Blic J, Scheinmann P: **Corticoïdes inhalés et croissance.** *Archives de Pédiatrie* 1999, **6**(3):324-329.

323. Wolthers O: **Long-, intermediate- and short-term growth studies in asthmatic children treated with inhaled glucocorticosteroids.** *European Respiratory Journal* 1996, **9**(4):821-827.
324. Agertoft L, Pedersen S: **Short-term knemometry and urine cortisol excretion in children treated with fluticasone propionate and budesonide: a dose response study.** *European Respiratory Journal* 1997, **10**(7):1507-1512.
325. Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM: **Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, **2014**(8).
326. Szeffler S, Weiss S, Tonascia J, Adkinson NF, Bender B, Cherniack R, Donithan M, Kelly HW, Reisman J, Shapiro GG *et al*: **Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma.** *N Engl J Med* 2000, **343**(15):1054-1063.
327. Rosner B: **Fundamentals of biostatistics**, 7th edn. Boston: Brooks/Cole, Cengage Learning; 2011.
328. WMA – The World Medical Association: **Déclaration d’Helsinki de l’AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains** In.; Juin 1964.
329. Carsin A, Baravalle M, Dubus J-C: **Actualités de la corticothérapie inhalée dans le traitement de l’asthme chez l’enfant : traitement continu ou à la demande ?** *Revue Française d’Allergologie* 2016, **56**(3):124-125.
330. Coman I: **Pharmacothérapie de l’asthme.** In: *Congrès Québécois en Santé Respiratoire*. Edited by RQESR; 2020.
331. O’Byrne PM, Pedersen S: **Measuring efficacy and safety of different inhaled corticosteroid preparations.** *J Allergy Clin Immunol* 1998, **102**(6 Pt 1):879-886.
332. Robroeks CM, van de Kant KD, van Vliet D, Kester AD, Hendriks HJ, Damoiseaux JG, Wodzig WK, Rijkers GT, Dompeling E, Jöbsis Q: **Comparison of the anti-inflammatory effects of extra-fine hydrofluoroalkane-beclomethasone vs fluticasone dry powder inhaler on exhaled inflammatory markers in childhood asthma.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008, **100**(6):601-607.
333. Pedersen S, O’Byrne P: **A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma.** *Allergy* 1997, **52**(39 Suppl):1-34.
334. Gregson RK, Rao R, Murrills AJ, Taylor PA, Warner JO: **Effect of inhaled corticosteroids on bone mineral density in childhood asthma: comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate.** *Osteoporos Int* 1998, **8**(5):418-422.
335. de Benedictis FM, Teper A, Green RJ, Boner AL, Williams L, Medley H: **Effects of 2 inhaled corticosteroids on growth: results of a randomized controlled trial.** *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001, **155**(11):1248-1254.
336. Delacourt C: **Faut-il avoir peur des corticoïdes inhalés chez l’enfant ?** *Revue Française d’Allergologie et d’Immunologie Clinique* 2001, **41**(7):609-614.

337. Silverstein MD, Yunginger JW, Reed CE, Petterson T, Zimmerman D, Li JT, O'Fallon WM: **Attained adult height after childhood asthma: effect of glucocorticoid therapy.** *J Allergy Clin Immunol* 1997, **99**(4):466-474.
338. Van Bever HP, Desager KN, Lijssens N, Weyler JJ, Du Caju MV: **Does treatment of asthmatic children with inhaled corticosteroids affect their adult height?** *Pediatr Pulmonol* 1999, **27**(6):369-375.
339. Agertoft L, Pedersen S: **Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma.** *N Engl J Med* 2000, **343**(15):1064-1069.
340. Anthracopoulos MB, Papadimitriou A, Panagiotakos DB, Syridou G, Giannakopoulou E, Fretzayas A, Nicolaidou P, Priftis KN: **Growth deceleration of children on inhaled corticosteroids is compensated for after the first 12 months of treatment.** *Pediatr Pulmonol* 2007, **42**(5):465-470.
341. Sharek PJ, Bergman DA: **The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis.** *Pediatrics* 2000, **106**(1):E8.
342. Leung JS, Johnson DW, Sperou AJ, Crofts J, Saude E, Hartling L, Stang A: **A systematic review of adverse drug events associated with administration of common asthma medications in children.** *PLoS One* 2017, **12**(8):e0182738.
343. Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM: **Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth.** *Cochrane Database Syst Rev* 2014, **2014**(7):Cd009471.
344. O'Byrne PM, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, Ullman A, Lamm CJ, Pauwels RA: **Effects of early intervention with inhaled budesonide on lung function in newly diagnosed asthma.** *Chest* 2006, **129**(6):1478-1485.
345. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, Ullman A, Lamm CJ, O'Byrne PM: **Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial.** *Lancet* 2003, **361**(9363):1071-1076.
346. Saha MT, Laippala P, Lenko HL: **Growth of asthmatic children is slower during than before treatment with inhaled glucocorticoids.** *Acta Paediatr* 1997, **86**(2):138-142.
347. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske RF, Jr., Mauger DT, Strunk RC, Szeffler SJ, Zeiger RS, Bacharier LB *et al*: **Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.** *Lancet* 2011, **377**(9766):650-657.
348. Etahri El Joti M: **Effet des corticoïdes inhalés sur la croissance staturale chez l'Enfant asthmatique ( A propos de 100 cas ).** Thèse Université Hassan II, Casablanca; 2010.
349. Berraies A, Moussa C, Hamdi B, Louhaichi S, Ammar J, Hamzaoui A: **Effet des corticostéroïdes inhalés sur la croissance des enfants asthmatiques.** *Revue Française d'Allergologie* 2017, **57**(3):268.
350. Allen DB, Mullen M, Mullen B: **A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth.** *J Allergy Clin Immunol* 1994, **93**(6):967-976.

351. Merkus PJ, van Essen-Zandvliet EE, Duiverman EJ, van Houwelingen HC, Kerrebijn KF, Quanjer PH: **Long-term effect of inhaled corticosteroids on growth rate in adolescents with asthma.** *Pediatrics* 1993, **91**(6):1121-1126.
352. Pin I, Hullo E, Llerena C, Siroux V: **Les corticoïdes inhalés peuvent-ils influencer l'histoire naturelle de l'asthme de l'enfant ?** *Revue Française d'Allergologie* 2016, **56**(3):120-121.
353. Covar RA, Strunk R, Zeiger RS, Wilson LA, Liu AH, Weiss S, Tonascia J, Spahn JD, Szeffler SJ: **Predictors of remitting, periodic, and persistent childhood asthma.** *J Allergy Clin Immunol* 2010, **125**(2):359-366.e353.
354. Wang AL, Datta S, Weiss ST, Tantisira KG: **Remission of persistent childhood asthma: Early predictors of adult outcomes.** *J Allergy Clin Immunol* 2019, **143**(5):1752-1759.e1756.
355. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison GP, Silva PA, Poulton R: **A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood.** *N Engl J Med* 2003, **349**(15):1414-1422.
356. Just J, Bourgoïn-Heck M, Amat F: **Clinical phenotypes in asthma during childhood.** *Clin Exp Allergy* 2017, **47**(7):848-855.
357. Rank MA, Branda ME, McWilliams DB, Johnson SK, Samant SA, Podjasek JC, Park MA, Volcheck GW: **Outcomes of stepping down asthma medications in a guideline-based pediatric asthma management program.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013, **110**(5):354-358.e352.
358. Strunk RC, Sternberg AL, Szeffler SJ, Zeiger RS, Bender B, Tonascia J: **Long-term budesonide or nedocromil treatment, once discontinued, does not alter the course of mild to moderate asthma in children and adolescents.** *J Pediatr* 2009, **154**(5):682-687.
359. Chen YZ, Busse WW, Pedersen S, Tan W, Lamm CJ, O'Byrne PM: **Early intervention of recent onset mild persistent asthma in children aged under 11 yrs: the Steroid Treatment As Regular Therapy in early asthma (START) trial.** *Pediatr Allergy Immunol* 2006, **17** Suppl 17:7-13.
360. Messafeur A, Belkessam N: **Epidemiological profile of asthmatic children in the wilaya of Sidi Bel Abbes: factors of asthma severity.** *Batna Journal of Medical Sciences (BJMS)* 2021, **8**(1):24-29.
361. Radoui AK, Moktaefi A, Aichaoui M: **La prévalence de la rhinite allergique chez les enfants asthmatiques suivis au service de pneumologie pédiatrique d'Oran (Algérie).** *Revue des Maladies Respiratoires* 2018, **35**:A97.
362. Métahri M, Snouber A, Kebbati S, Guermaz M: **Diagnostic éducatif de l'asthme chez l'enfant scolarisé à Oran.** *Revue des Maladies Respiratoires* 2015, **32**:A50.
363. Touri SN: **Les Phénotypes de l'asthme du nourrisson et du jeune enfant de moins de cinq ans. Thèse.** Université Saad Dahlab de Blida; 2018.

364. Ben Ameer S, Kamoun F, Ben Bey A, Feki H, Aloulou H, Damak J, Chabchoub I, Hachicha M: **Profil allergénique et niveau de contrôle de l'asthme de l'enfant à Sfax.** *Revue Française d'Allergologie* 2016, **56**(7-8):509-514.
365. Boubkraoui MEM, Benbrahim F, Assermouh A, El Hafidi N, Bencheekroun S, Mahraoui C: **Profil épidémiologique et prise en charge des exacerbations d'asthme chez l'enfant à l'hôpital d'enfants de Rabat au Maroc.** *The Pan African Medical Journal* 2015, **20**:73.
366. Wurmser C, Roos A, Kokou C, Metz-Favre C, Lupinek C, De Blay F, Pauli G: **Étude de l'asthme de l'enfant en milieu semi-rural au Gabon (hôpital Albert-Schweitzer, Lambaréné).** *Revue Française d'Allergologie* 2017, **57**(1):2-7.
367. Maziak W, Behrens T, Brasky TM, Duhme H, Rzehak P, Weiland SK, Keil U: **Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Münster, Germany.** *Allergy* 2003, **58**(7):572-579.
368. Jucá SCBMP, Takano OA, Moraes LSL, Guimarães LV: **Prevalência e fatores de risco para asma em adolescentes de 13 a 14 anos do Município de Cuiabá, Mato Grosso, Brasil.** *Cadernos de Saúde Pública* 2012, **28**(4):689-697.
369. Hamdi B, Moussa C, Louhaichi S, Ammar J, Berraies A, Hamzaoui A: **Facteurs prédictifs de persistance de l'asthme chez les enfants.** *Revue des Maladies Respiratoires* 2017, **34**:A265.
370. Gasior N, David M, Millet V, Reynaud-Gaubert M, Dubus JC: **Devenir respiratoire à l'âge adulte de la prématurité et de la dysplasie bronchopulmonaire.** *Revue des Maladies Respiratoires* 2011, **28**(10):1329-1339.
371. Scholtens S, Wijga AH, Brunekreef B, Kerkhof M, Hoekstra MO, Gerritsen J, Aalberse R, de Jongste JC, Smit HA: **Breast feeding, parental allergy and asthma in children followed for 8 years. The PIAMA birth cohort study.** *Thorax* 2009, **64**(7):604-609.
372. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD: **Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood.** *Thorax* 2001, **56**(3):192-197.
373. Oddy WH, Holt PG, Sly PD, Read AW, Landau LI, Stanley FJ, Kendall GE, Burton PR: **Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study.** *Bmj* 1999, **319**(7213):815-819.
374. Fredriksson P, Jaakkola N, Jaakkola JJ: **Breastfeeding and childhood asthma: a six-year population-based cohort study.** *BMC Pediatr* 2007, **7**:39.
375. Majeed R, Rajar UD, Shaikh N, Majeed F, Arain AA: **Risk factors associated with childhood asthma.** *J Coll Physicians Surg Pak* 2008, **18**(5):299-302.
376. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M: **Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies.** *J Am Acad Dermatol* 2001, **45**(4):520-527.
377. van Odijk J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA, Høst A, Kuitunen M, Olsen SF, Skerfving S *et al*: **Breastfeeding and allergic disease: a**

- multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations.** *Allergy* 2003, **58**(9):833-843.
378. Nagel G, Büchele G, Weinmayr G, Björkstén B, Chen YZ, Wang H, Nystad W, Saraclar Y, Bråbäck L, Batlles-Garrido J *et al*: **Effect of breastfeeding on asthma, lung function and bronchial hyperreactivity in ISAAC Phase II.** *Eur Respir J* 2009, **33**(5):993-1002.
379. Pegas PN, Alves CA, Scotto MG, Evtugina MG, Pio CA, Freitas MC: **[Risk factors and prevalence of asthma and rhinitis among primary school children in Lisbon].** *Rev Port Pneumol* 2011, **17**(3):109-116.
380. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison GP, Poulton R: **Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study.** *Lancet* 2002, **360**(9337):901-907.
381. Swartz A, Collier T, Young CA, Cruz E, Bekmezian A, Coffman J, Celedon J, Alkon A, Cabana MD: **The effect of early child care attendance on childhood asthma and wheezing: A meta-analysis.** *J Asthma* 2019, **56**(3):252-262.
382. Lejeune S, Carsin A, Hadchouel A, Blanchon S, Mordacq C, Thumerelle C, Deschildre A: **Pneumo Pédiatrie : l'asthme de l'enfant.** *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* 2016, **8**(6):S43-S53.
383. Hyvärinen MK, Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Korhonen K, Korppi MO: **Teenage asthma after severe early childhood wheezing: an 11-year prospective follow-up.** *Pediatr Pulmonol* 2005, **40**(4):316-323.
384. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, Printz MC, Lee WM, Shult PA, Reisdorf E *et al*: **Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children.** *Am J Respir Crit Care Med* 2008, **178**(7):667-672.
385. Wennergren G, Hansson S, Engström I, Jodal U, Amark M, Brodin I, Juto P: **Characteristics and prognosis of hospital-treated obstructive bronchitis in children aged less than two years.** *Acta Paediatr* 1992, **81**(1):40-45.
386. Kummeling I, Thijs C: **Reverse causation and confounding-by-indication: do they or do they not explain the association between childhood antibiotic treatment and subsequent development of respiratory illness?** *Clin Exp Allergy* 2008, **38**(8):1249-1251.
387. Wjst M: **Is the increase in allergic asthma associated with an inborn Th1 maturation or with an environmental Th1 trigger defect?** *Allergy* 2004, **59**(2):148-150.
388. Droste JH, Wieringa MH, Weyler JJ, Nelen VJ, Vermeire PA, Van Bever HP: **Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease?** *Clin Exp Allergy* 2000, **30**(11):1547-1553.
389. Kozyrskyj AL, Ernst P, Becker AB: **Increased risk of childhood asthma from antibiotic use in early life.** *Chest* 2007, **131**(6):1753-1759.



390. Marra F, Marra CA, Richardson K, Lynd LD, Kozyrskyj A, Patrick DM, Bowie WR, Fitzgerald JM: **Antibiotic use in children is associated with increased risk of asthma.** *Pediatrics* 2009, **123**(3):1003-1010.
391. Del-Rio-Navarro B, Berber A, Blandón-Vijil V, Ramírez-Aguilar M, Romieu I, Ramírez-Chanona N, Heras-Acevedo S, Serrano-Sierra A, Barraza-Villareal A, Baeza-Bacab M *et al*: **Identification of asthma risk factors in Mexico City in an International Study of Asthma and Allergy in Childhood survey.** *Allergy Asthma Proc* 2006, **27**(4):325-333.
392. Ponsonby AL, Couper D, Dwyer T, Carmichael A, Kemp A: **Relationship between early life respiratory illness, family size over time, and the development of asthma and hay fever: a seven year follow up study.** *Thorax* 1999, **54**(8):664-669.
393. Celedón JC, Weiss ST: **Use of antibacterials in infancy: clinical implications for childhood asthma and allergies.** *Treat Respir Med* 2004, **3**(5):291-294.
394. Scheinmann P, Pham Thi N, Karila C, De Blic J: **Marche allergique chez l'enfant, de la rhinite à l'asthme : prise en charge, place de la désensibilisation.** *Archives de Pédiatrie* 2012, **19**(3):330-334.
395. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, Wjst M, Cerveri I, Pin I, Bousquet J *et al*: **Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study.** *Lancet* 2008, **372**(9643):1049-1057.
396. Braun JJ, Devillier P, Wallaert B, Rancé F, Jankowski R, Acquaviva JL, Beley G, Demoly P: **Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et physiopathologie exclues) – Texte long.** *Revue des Maladies Respiratoires* 2010, **27**:S79-S105.
397. Mahesh PA, Vedanthan PK, Holla AD, Jayaraj BS, Prabhakar AK: **Time interval and the factors associated with the development of asthma in patients with allergic rhinitis.** *Lung* 2009, **187**(6):393-400.
398. Pallasaho P, Juusela M, Lindqvist A, Sovijärvi A, Lundbäck B, Rönmark E: **Allergic rhinoconjunctivitis doubles the risk for incident asthma--results from a population study in Helsinki, Finland.** *Respir Med* 2011, **105**(10):1449-1456.
399. Wallaert B: **Le rôle de la rhinite dans les exacerbations de l'asthme.** *Revue Française d'Allergologie* 2009, **49**:S53-S56.
400. Hopper JL, Bui QM, Erbas B, Matheson MC, Gurrin LC, Burgess JA, Lowe AJ, Jenkins MA, Abramson MJ, Walters EH *et al*: **Does eczema in infancy cause hay fever, asthma, or both in childhood? Insights from a novel regression model of sibling data.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012, **130**(5):1117-1122.e1111.
401. von Kobyletzki LB, Bornehag CG, Hasselgren M, Larsson M, Lindström CB, Svensson Å: **Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort.** *BMC Dermatol* 2012, **12**:11.

402. Farrokhi S, Gheybi MK, Movahhed A, Dehdari R, Gooya M, Keshvari S, Gholampour H, Mansourian Z, Khosravi Y, Ghahramani F *et al*: **Prevalence and risk factors of asthma and allergic diseases in primary schoolchildren living in Bushehr, Iran: phase I, III ISAAC protocol.** *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2014, **13**(5):348-355.
403. Rad MH, Hamzezadeh A: **Allergic disease in 6--7-year-old schoolchildren in Urmia, Islamic Republic of Iran.** *East Mediterr Health J* 2008, **14**(5):1044-1053.
404. Arshad SH, Bateman B, Sadeghnejad A, Gant C, Matthews SM: **Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: the Isle of Wight prevention study.** *J Allergy Clin Immunol* 2007, **119**(2):307-313.
405. Juchet A, Broué-Chabbert A: **L'allergie alimentaire : ses liens avec l'asthme.** *Archives de Pédiatrie* 2009, **16**(6):606-608.
406. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, Link E, Bollrath C, Brockow I, Koletzko S, Grübl A, Heinrich J, Wichmann HE *et al*: **Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI).** *J Allergy Clin Immunol* 2008, **121**(6):1442-1447.
407. Marzouki S, Hamdi B, Louhaichi S, Khalfallah I, Kaabi L, Fidha S, Ammar J, Hamzaoui A: **Profil de l'asthme allergique hyper-éosinophilique chez l'enfant.** *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* 2022, **14**(1):168.
408. Hamouda S, Karila C, Connault T, Scheinmann P, de Blic J: **Allergic rhinitis in children with asthma: a questionnaire-based study.** *Clin Exp Allergy* 2008, **38**(5):761-766.
409. El Mahdi Boubkraoui M, Benbrahim F, Assermouh A, El Hafidi N, Benchekroun S, Mahraoui C: **[Epidemiological profile and management of asthma exacerbations in children at the Rabat Children Hospital in Morocco].** *Pan Afr Med J* 2015, **20**:73.
410. Maziak W, Behrens T, Brasky TM, Duhme H, Rzehak P, Weiland SK, Keil U: **Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Münster, Germany.** *Allergy* 2003, **58**(7):572-579.
411. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, Wahn U: **Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group.** *Lancet* 2000, **356**(9239):1392-1397.
412. Custovic A, Simpson A: **Environmental allergen exposure, sensitisation and asthma: from whole populations to individuals at risk.** *Thorax* 2004, **59**(10):825-827.
413. Salo PM, Arbes SJ, Jr., Crockett PW, Thorne PS, Cohn RD, Zeldin DC: **Exposure to multiple indoor allergens in US homes and its relationship to asthma.** *J Allergy Clin Immunol* 2008, **121**(3):678-684.e672.

414. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U: **Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study.** *Lancet* 2006, **368**(9537):763-770.
415. Sghaier K: **Répartition des sensibilisations chez 101 enfants asthmatiques région Bizerte. Thèse.** Université de Tunis; 2008.
416. Ghadi A, Dutau G, Rancé F: **Étude des sensibilisations chez l'enfant atopique à Marrakech. Étude prospective chez 160 enfants entre 2002 et 2005.** *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2007, **47**(6):409-415.
417. Oluwole O, Arinola OG, Falade GA, Ige MO, Falusi GA, Aderemi T, Huo D, Olopade IO, Olopade CO: **Allergy sensitization and asthma among 13-14 year old school children in Nigeria.** *Afr Health Sci* 2013, **13**(1):144-153.
418. **Recommandations de la SPLF sur Asthme et Allergie: Conférence d'experts-Texte long.** *Revue des Maladies Respiratoires* 2007, **24**(8, Part 3):5.
419. Adriel Gudiel H, Jorge Gudiel H, Lissié Tincopa A, Dutau G, Rancé F: **Étude des sensibilisations aux aéroallergènes chez les enfants asthmatiques âgés de plus de trois ans et habitant dans la zone Nord de Lima (Pérou).** *Revue Française d'Allergologie* 2009, **49**(5):403-409.
420. Wisniewski JA, Agrawal R, Minnicozzi S, Xin W, Patrie J, Heymann PW, Workman L, Platts-Mills TA, Song TW, Moloney M *et al*: **Sensitization to food and inhalant allergens in relation to age and wheeze among children with atopic dermatitis.** *Clin Exp Allergy* 2013, **43**(10):1160-1170.
421. Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, Forastiere F, Biggeri A, Ciccone G, Renzoni E: **Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. SIDRIA Collaborative Group.** *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **160**(5 Pt 1):1617-1622.
422. Hermann C, Westergaard T, Pedersen BV, Wohlfahrt J, Høst A, Melbye M: **A comparison of risk factors for wheeze and recurrent cough in preschool children.** *Am J Epidemiol* 2005, **162**(4):345-350.
423. de Marco R, Pattaro C, Locatelli F, Svanes C: **Influence of early life exposures on incidence and remission of asthma throughout life.** *J Allergy Clin Immunol* 2004, **113**(5):845-852.
424. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Holgate ST, Arshad SH: **Predicting persistent disease among children who wheeze during early life.** *Eur Respir J* 2003, **22**(5):767-771.
425. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, Taussig LM, Wright AL, Martinez FD: **Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence.** *Am J Respir Crit Care Med* 2005, **172**(10):1253-1258.
426. Papoutsakis C, Chondronikola M, Antonogeorgos G, Papadakou E, Matziou V, Drakouli M, Konstantaki E, Papadimitriou A, Priftis KN: **Associations between central obesity and asthma in children and adolescents: a case-control study.** *J Asthma* 2015, **52**(2):128-134.

427. Matricardi PM, Grüber C, Wahn U, Lau S: **The asthma-obesity link in childhood: open questions, complex evidence, a few answers only.** *Clin Exp Allergy* 2007, **37**(4):476-484.
428. Ahmadizar F, Vijverberg SJ, Arets HG, de Boer A, Lang JE, Kattan M, Palmer CN, Mukhopadhyay S, Turner S, Maitland-van der Zee AH: **Childhood obesity in relation to poor asthma control and exacerbation: a meta-analysis.** *Eur Respir J* 2016, **48**(4):1063-1073.
429. Flaherman V, Rutherford GW: **A meta-analysis of the effect of high weight on asthma.** *Arch Dis Child* 2006, **91**(4):334-339.
430. Sherrill DL, Stein R, Halonen M, Holberg CJ, Wright A, Martinez FD: **Total serum IgE and its association with asthma symptoms and allergic sensitization among children.** *J Allergy Clin Immunol* 1999, **104**(1):28-36.
431. Hopp RJ: **Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for development of childhood asthma.** *J Allergy Clin Immunol* 2005, **116**(4):930-931; author reply 931.
432. Deschildre A, Abou-Taam R, Drummond D, Giovannini-Chami L, Labouret G, Lejeune S, Lezmi G, Lecam MT, Marguet C, Petat H *et al*: **[Update of the 2021 Recommendations for the management of and follow-up of adolescent asthmatic patients (over 12 years) under the guidance of the French Society of Pulmonology and the Paediatric Society of Pulmonology and Allergology. Long version].** *Rev Mal Respir* 2022, **39**(2):e1-e31.
433. Bousquet J, Kjellman NI: **Predictive value of tests in childhood allergy.** *J Allergy Clin Immunol* 1986, **78**(5 Pt 2):1019-1022.
434. Just J, Nicoloyanis N, Chauvin M, Pribil C, Grimfeld A, Duru G: **Lack of eosinophilia can predict remission in wheezy infants?** *Clin Exp Allergy* 2008, **38**(5):767-773.
435. Rona RJ, Hughes JM, Chinn S: **Association between asthma and family size between 1977 and 1994.** *J Epidemiol Community Health* 1999, **53**(1):15-19.
436. Akcay A, Tamay Z, Hocaoglu AB, Ergin A, Guler N: **Risk factors affecting asthma prevalence in adolescents living in Istanbul, Turkey.** *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014, **42**(5):449-458.
437. Haby MM, Peat JK, Marks GB, Woolcock AJ, Leeder SR: **Asthma in preschool children: prevalence and risk factors.** *Thorax* 2001, **56**(8):589-595.
438. Infante-Rivard C, Amre D, Gautrin D, Malo JL: **Family size, day-care attendance, and breastfeeding in relation to the incidence of childhood asthma.** *Am J Epidemiol* 2001, **153**(7):653-658.
439. Karmaus W, Botezan C: **Does a higher number of siblings protect against the development of allergy and asthma? A review.** *J Epidemiol Community Health* 2002, **56**(3):209-217.
440. Wickens K, Crane J, Pearce N, Beasley R: **The magnitude of the effect of smaller family sizes on the increase in the prevalence of asthma and hay fever in the United Kingdom and New Zealand.** *J Allergy Clin Immunol* 1999, **104**(3 Pt 1):554-558.

441. Zeyrek CD, Zeyrek F, Sevinc E, Demir E: **Prevalence of asthma and allergic diseases in Sanliurfa, Turkey, and the relation to environmental and socioeconomic factors: is the hygiene hypothesis enough?** *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006, **16**(5):290-295.
442. Crestani E, Guerra S, Wright AL, Halonen M, Martinez FD: **Parental asthma as a risk factor for the development of early skin test sensitization in children.** *J Allergy Clin Immunol* 2004, **113**(2):284-290.
443. Strachan DP, Ait-Khaled N, Foliaki S, Mallol J, Odhiambo J, Pearce N, Williams HC: **Siblings, asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: a worldwide perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood.** *Clin Exp Allergy* 2015, **45**(1):126-136.
444. Karmaus W, Arshad H, Mattes J: **Does the sibling effect have its origin in utero? Investigating birth order, cord blood immunoglobulin E concentration, and allergic sensitization at age 4 years.** *Am J Epidemiol* 2001, **154**(10):909-915.
445. Karmaus W, Arshad SH, Sadeghnejad A, Twiselton R: **Does maternal immunoglobulin E decrease with increasing order of live offspring? Investigation into maternal immune tolerance.** *Clin Exp Allergy* 2004, **34**(6):853-859.
446. Zobeiri M: **Prevalence, risk factors and severity of asthma symptoms in children of Kermanshah, IRAN: ISAAC phase I, II.** *Acta Med Iran* 2011, **49**(3):184-188.
447. Wamboldt FS, Balkissoon RC, Rankin AE, Szeffler SJ, Hammond SK, Glasgow RE, Dickinson WP: **Correlates of household smoking bans in low-income families of children with and without asthma.** *Fam Process* 2008, **47**(1):81-94.
448. Pinot de Moira A, Strandberg-Larsen K, Bishop T, Pedersen M, Avraam D, Cadman T, Calas L, Casas M, de Lauzon Guillain B, Elhakeem A *et al*: **Associations of early-life pet ownership with asthma and allergic sensitization: A meta-analysis of more than 77,000 children from the EU Child Cohort Network.** *J Allergy Clin Immunol* 2022, **150**(1):82-92.
449. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R: **Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study.** *Lancet* 2001, **357**(9258):752-756.
450. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL: **Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age.** *Jama* 2002, **288**(8):963-972.
451. Gern JE, Reardon CL, Hoffjan S, Nicolae D, Li Z, Roberg KA, Neville WA, Carlson-Dakes K, Adler K, Hamilton R *et al*: **Effects of dog ownership and genotype on immune development and atopy in infancy.** *J Allergy Clin Immunol* 2004, **113**(2):307-314.
452. Melén E, Wickman M, Nordvall SL, van Hage-Hamsten M, Lindfors A: **Influence of early and current environmental exposure factors on sensitization and outcome of asthma in pre-school children.** *Allergy* 2001, **56**(7):646-652.

453. Chen CM, Rzehak P, Zutavern A, Fahlbusch B, Bischof W, Herbarth O, Borte M, Lehmann I, Behrendt H, Krämer U *et al*: **Longitudinal study on cat allergen exposure and the development of allergy in young children.** *J Allergy Clin Immunol* 2007, **119**(5):1148-1155.
454. Wauters O, Dezfoulian B, Failla V, de la Brassinne M, Nikkels AF: **Les allergies aux plantes d'intérieur.** *Rev Med Liege* 2009, **64**(11):566-569.
455. **Vrai/faux sur les allergies** [<https://sante-respiratoire.com/vrai-faux-sur-les-allergies/>]
456. Kidon MI, See Y, Goh A, Chay OM, Balakrishnan A: **Aeroallergen sensitization in pediatric allergic rhinitis in Singapore: is air-conditioning a factor in the tropics?** *Pediatr Allergy Immunol* 2004, **15**(4):340-343.
457. Larramendy Magnin S, Desssome B, Moret L: **Pratiques impactant la qualité de l'air intérieur du domicile de l'enfant asthmatique.** *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2017, **65**(5):337-347.
458. Belghoul S, Chebil Y: **Les dégradations des bâtiments causées par l'humidité.** Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem; 2019.
459. Sahakian NM, Park JH, Cox-Ganser JM: **Dampness and mold in the indoor environment: implications for asthma.** *Immunol Allergy Clin North Am* 2008, **28**(3):485-505, vii.
460. Jones AP, Tulic MK, Rueter K, Prescott SL: **Vitamin D and allergic disease: sunlight at the end of the tunnel?** *Nutrients* 2012, **4**(1):13-28.
461. Mendell MJ, Mirer AG, Cheung K, Tong M, Douwes J: **Respiratory and allergic health effects of dampness, mold, and dampness-related agents: a review of the epidemiologic evidence.** *Environ Health Perspect* 2011, **119**(6):748-756.
462. Tischer CG, Hohmann C, Thiering E, Herbarth O, Müller A, Henderson J, Granell R, Fantini MP, Luciano L, Bergström A *et al*: **Meta-analysis of mould and dampness exposure on asthma and allergy in eight European birth cohorts: an ENRIECO initiative.** *Allergy* 2011, **66**(12):1570-1579.
463. Cai GH, Hashim JH, Hashim Z, Ali F, Bloom E, Larsson L, Lampa E, Norbäck D: **Fungal DNA, allergens, mycotoxins and associations with asthmatic symptoms among pupils in schools from Johor Bahru, Malaysia.** *Pediatr Allergy Immunol* 2011, **22**(3):290-297.
464. Heinrich J: **Influence of indoor factors in dwellings on the development of childhood asthma.** *Int J Hyg Environ Health* 2011, **214**(1):1-25.
465. Haley KJ, Lasky-Su J, Manoli SE, Smith LA, Shahsafaei A, Weiss ST, Tantisira K: **RUNX transcription factors: association with pediatric asthma and modulated by maternal smoking.** *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011, **301**(5):L693-701.
466. Labbé G, Egron C, Labbé A: **Le tabagisme passif chez l'enfant et les risques allergiques.** *Revue Française d'Allergologie* 2020, **60**(6):540-546.
467. Tsai CH, Huang JH, Hwang BF, Lee YL: **Household environmental tobacco smoke and risks of asthma, wheeze and bronchitic symptoms among children in Taiwan.** *Respir Res* 2010, **11**(1):11.

468. Mitchell EA, Beasley R, Keil U, Montefort S, Odhiambo J: **The association between tobacco and the risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: analyses from Phase Three of the ISAAC programme.** *Thorax* 2012, **67**(11):941-949.
469. Gonzalez-Barcala FJ, Pertega S, Sampedro M, Lastres JS, Gonzalez MA, Bamonde L, Garnelo L, Castro TP, Valdés-Cuadrado L, Carreira JM *et al*: **Impact of parental smoking on childhood asthma.** *J Pediatr (Rio J)* 2013, **89**(3):294-299.
470. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, Britton JR, McKeever TM: **Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis.** *Pediatrics* 2012, **129**(4):735-744.
471. Hedman L, Bjerg A, Sundberg S, Forsberg B, Rönmark E: **Both environmental tobacco smoke and personal smoking is related to asthma and wheeze in teenagers.** *Thorax* 2011, **66**(1):20-25.
472. Duijts L, Jaddoe VWV, van der Valk RJP, Henderson JA, Hofman A, Raat H, Steegers EAP, Moll HA, de Jongste JC: **Fetal exposure to maternal and paternal smoking and the risks of wheezing in preschool children: the Generation R Study.** *Chest* 2012, **141**(4):876-885.
473. Cohen RT, Raby BA, Van Steen K, Fuhlbrigge AL, Celedón JC, Rosner BA, Strunk RC, Zeiger RS, Weiss ST: **In utero smoke exposure and impaired response to inhaled corticosteroids in children with asthma.** *J Allergy Clin Immunol* 2010, **126**(3):491-497.
474. Pic D, Aublet-Cuvelier B, Laquet A, Glanddier P, Labbé A: **Prévalence de l'asthme chez l'enfant en Auvergne : une région préservée ?** Cette étude a été réalisée avec le concours de l'association « Respirer c'est vivre ». *Archives de Pédiatrie* 2002, **9**(1):26-31.
475. Hjern A, Hedberg A, Haglund B, Rosén M: **Does tobacco smoke prevent atopic disorders? A study of two generations of Swedish residents.** *Clin Exp Allergy* 2001, **31**(6):908-914.

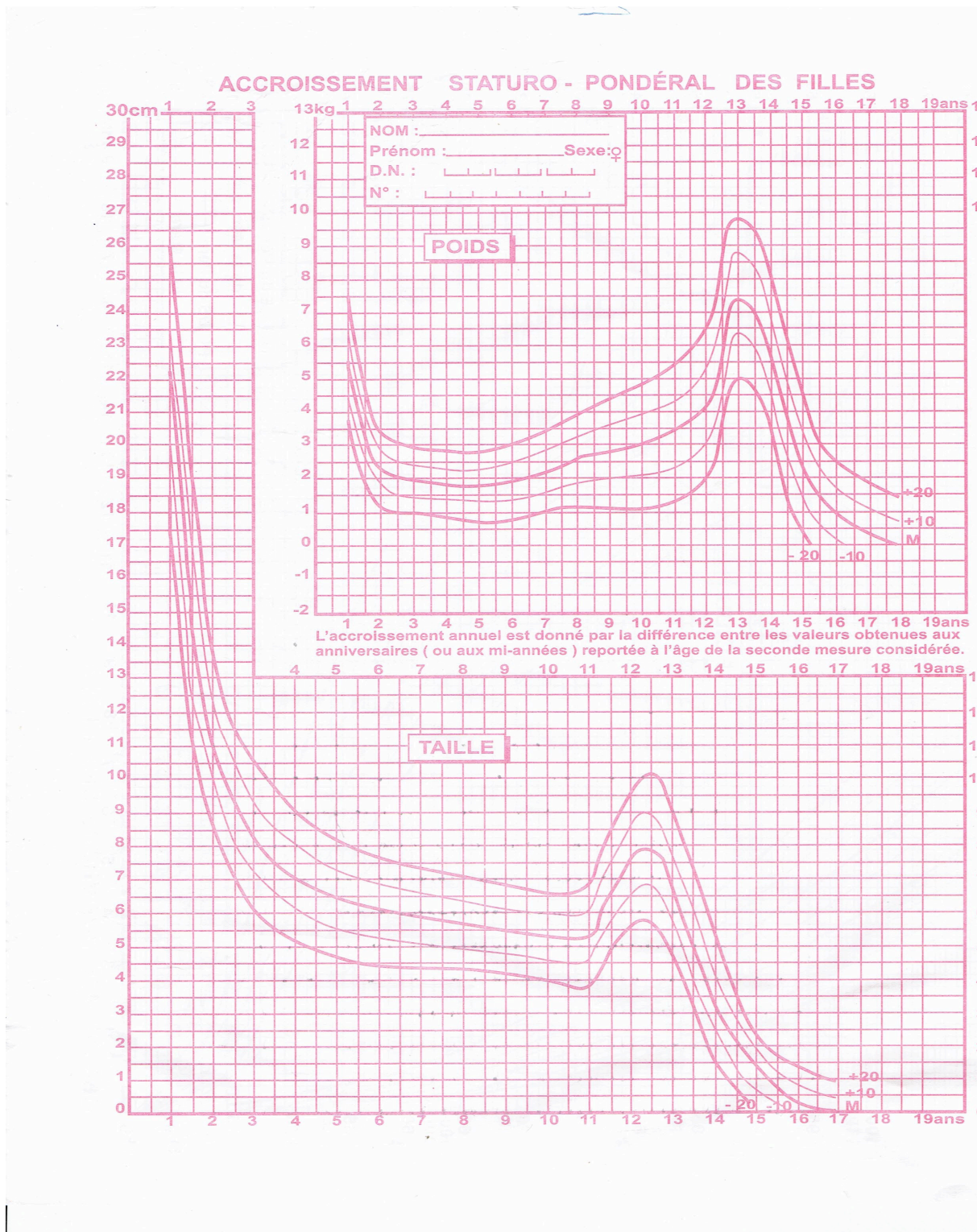
## **ANNEXES**



**Annexe 1 : Mesure de la taille de l'enfant**

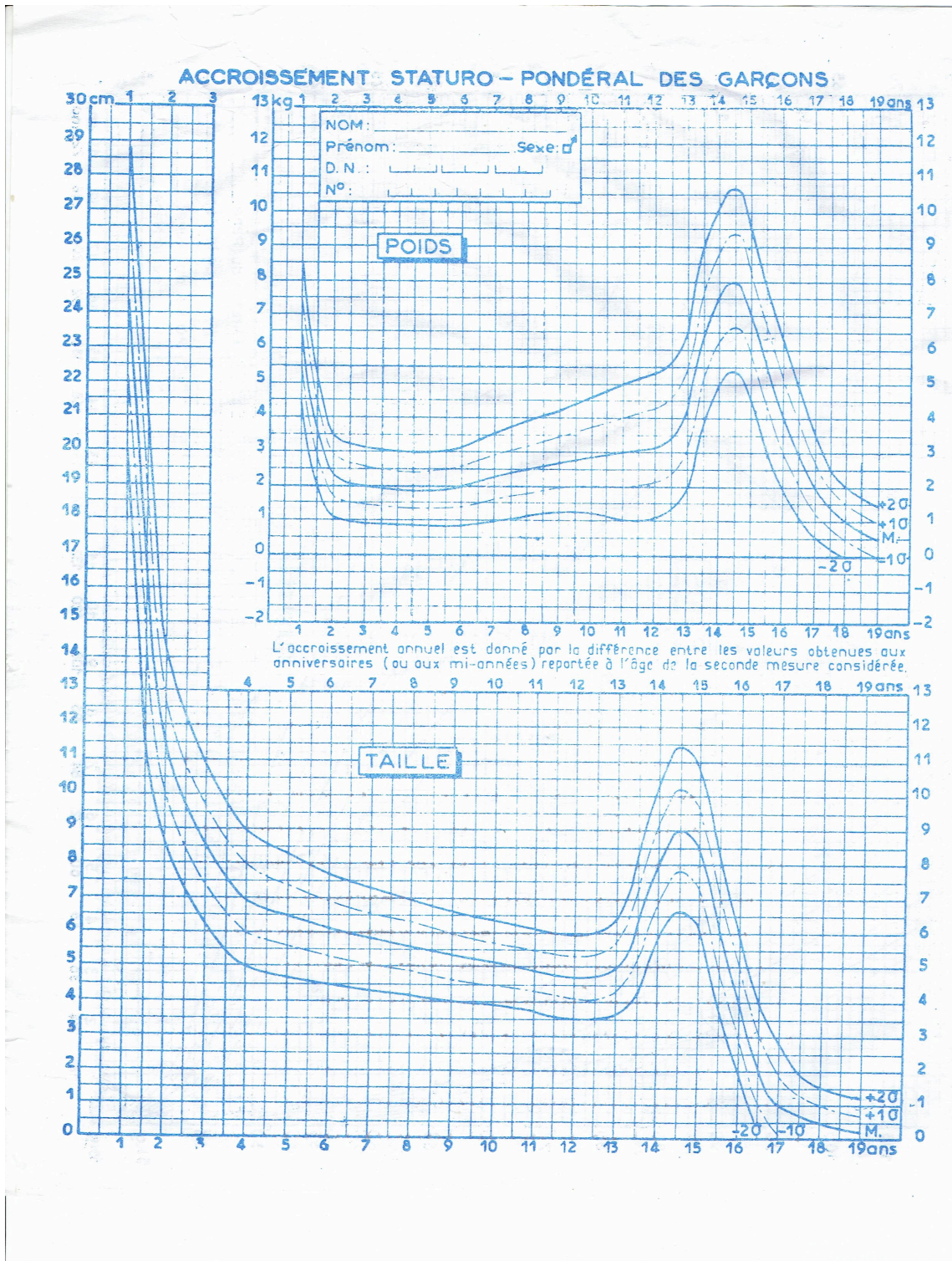


## Annexe 2 : Courbe d'accroissement statural des filles

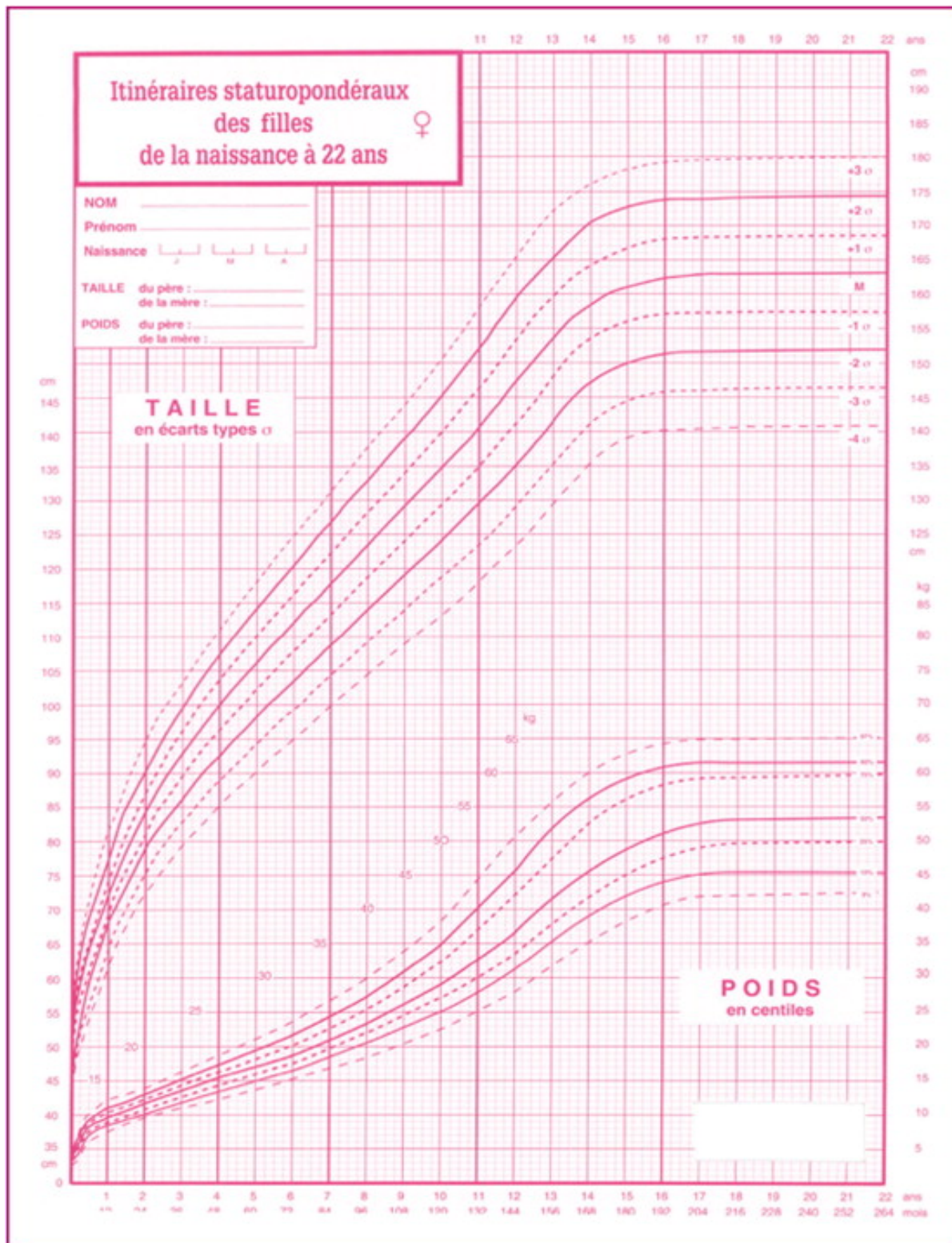




## Annexe 2 bis: Courbe d'accroissement statural des garçons

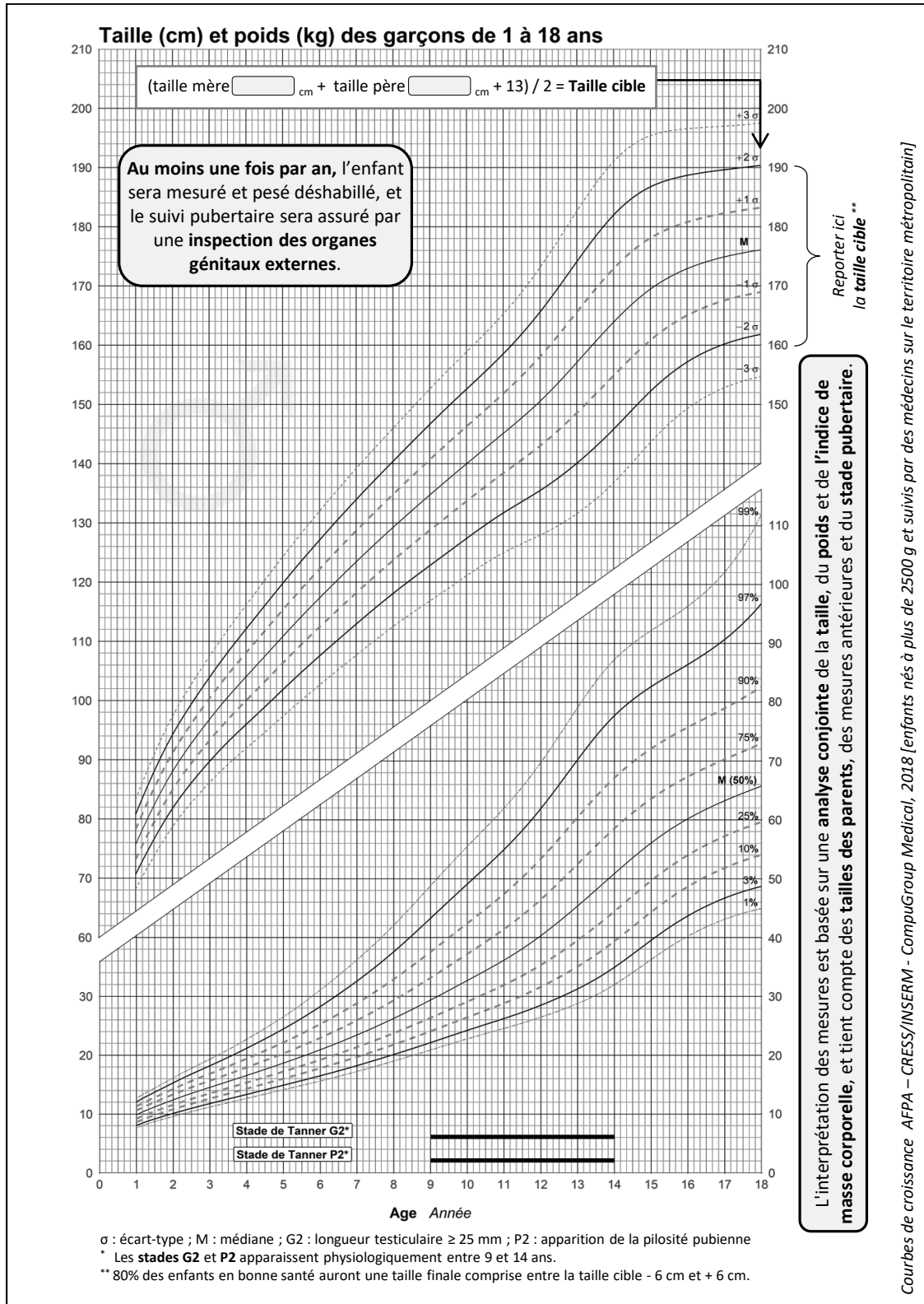


## Annexe 3 : Courbe de croissance de Sempé des filles





## Annexe 3 bis : Courbe de croissance de Sempé des garçons



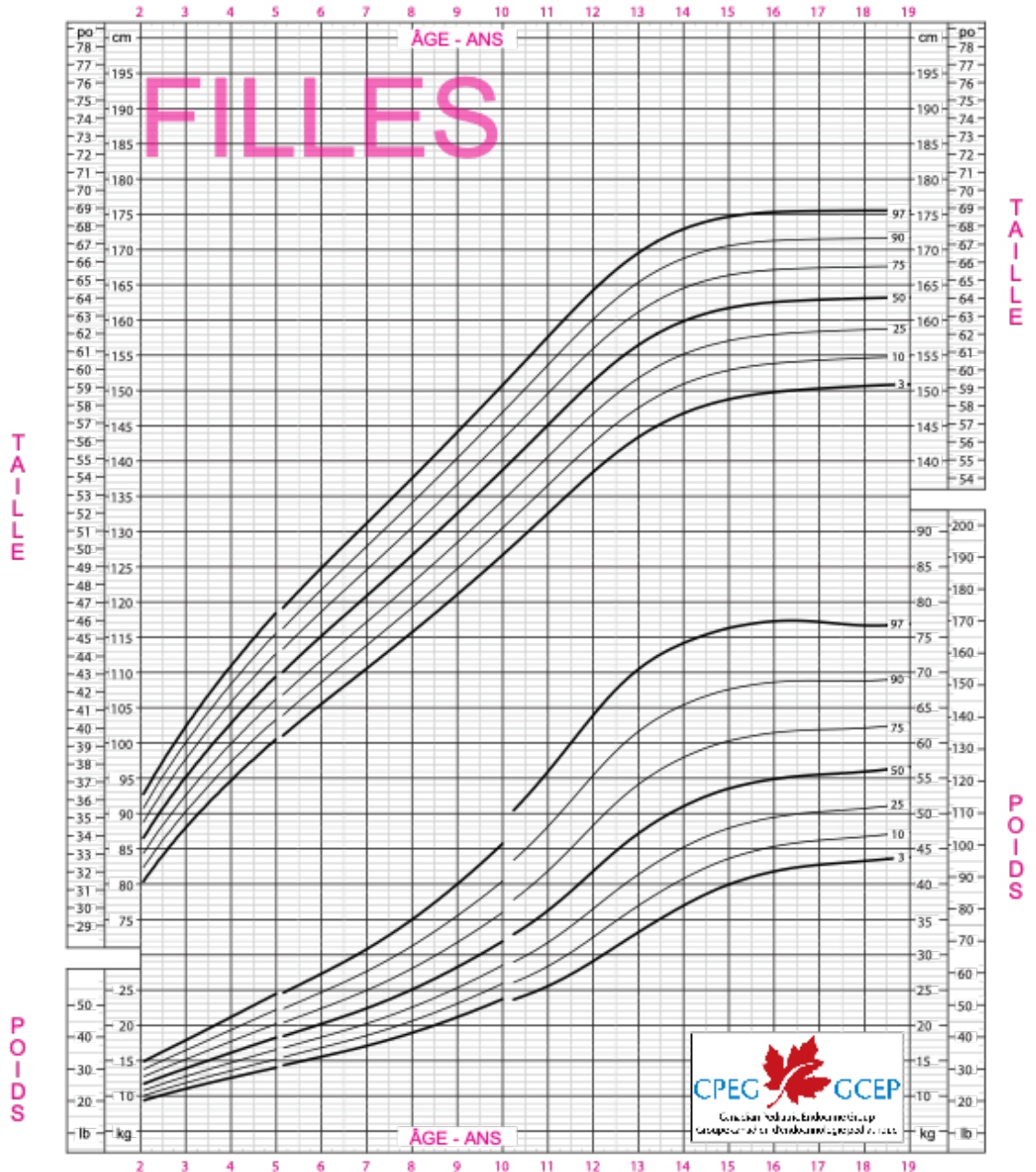
# Annexe 4 : Courbe de croissance OMS filles

## COURBES DE CROISSANCE GCEP

Groupe canadien d'endocrinologie pédiatrique

Données de l'étude OMS sur la référence de croissance et du NCHS aux É-U\*

2 à 19 ans: Taille et poids des filles



Ces courbes ont été développées pour les cliniciens qui souhaitent suivre simultanément le poids et la taille selon les méthodes de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).  
Sources: Taille-pour-âge (2-19 ans) et poids-pour-âge (2-10 ans) d'après les normes de croissance (0-5 ans, 2006) et les références de croissance (5-19 ans, 2007) de l'OMS; les références de croissance de l'OMS proviennent des données de base du National Center for Health Statistics (NCHS) aux É-U fusionnées avec les données de l'Étude multicentrique sur la référence de croissance de l'OMS (EMRC). Comme l'EMRC n'est pas dans le domaine public, seules les données de base du NCHS ont été utilisées pour les nouvelles courbes poids-pour-âge du GCEP (10-19 ans). GCEP recommande de suivre l'indice de masse corporelle (IMC) au-delà de 2 ans.

GCEP / GCEP Canadian Pediatric Endocrine Group / Groupe canadien d'endocrinologie pédiatrique, 2012. Pour une information détaillée, voir: <http://cpag-gcep.net>.

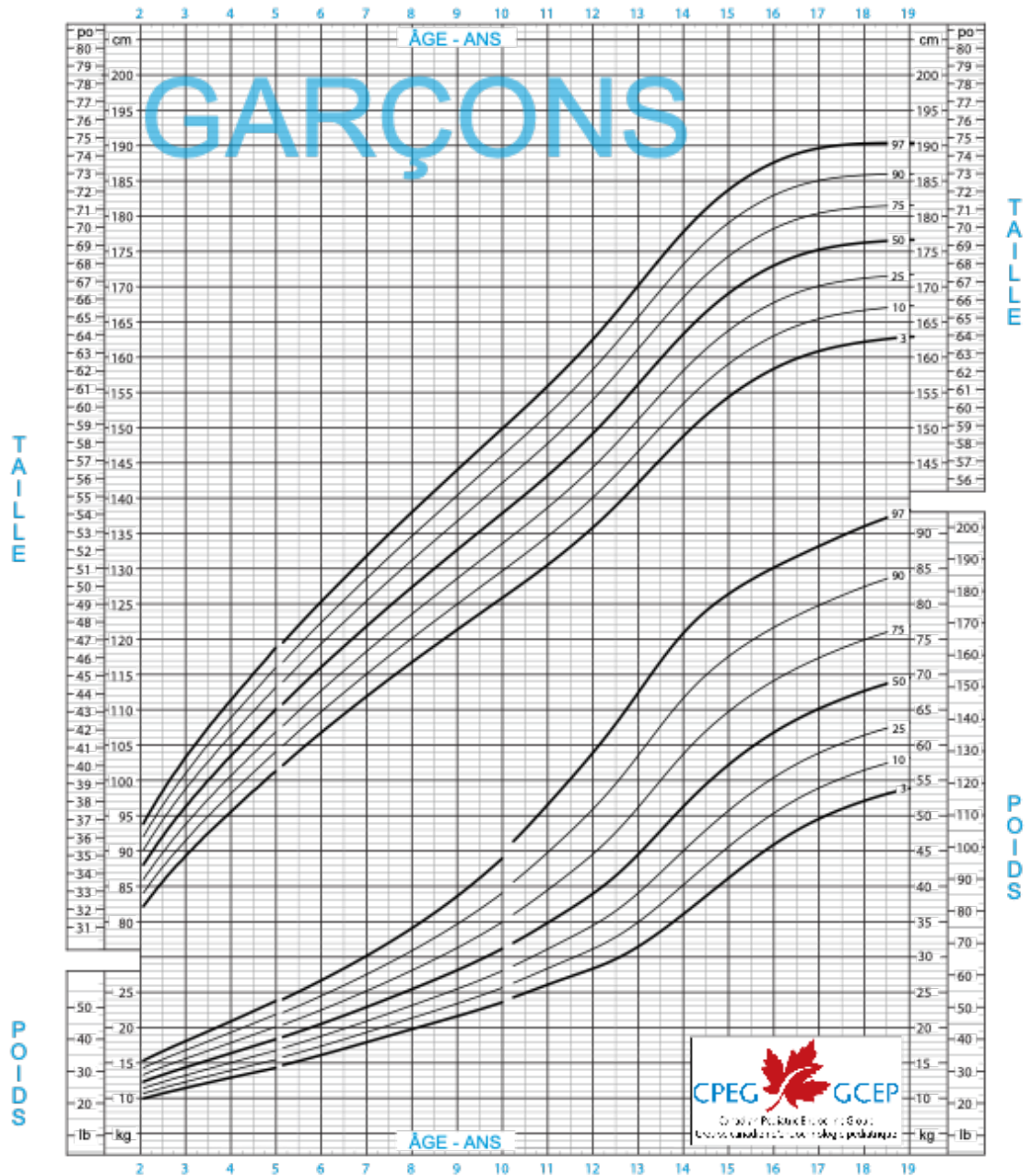
# Annexe 4 bis : Courbe de croissance OMS garçons

## COURBE DE CROISSANCE GCEP

### Groupe canadien d'endocrinologie pédiatrique

Données de l'étude OMS sur la référence de croissance et du NCHS aux É-U\*

2 à 19 ans: Taille et poids des garçons



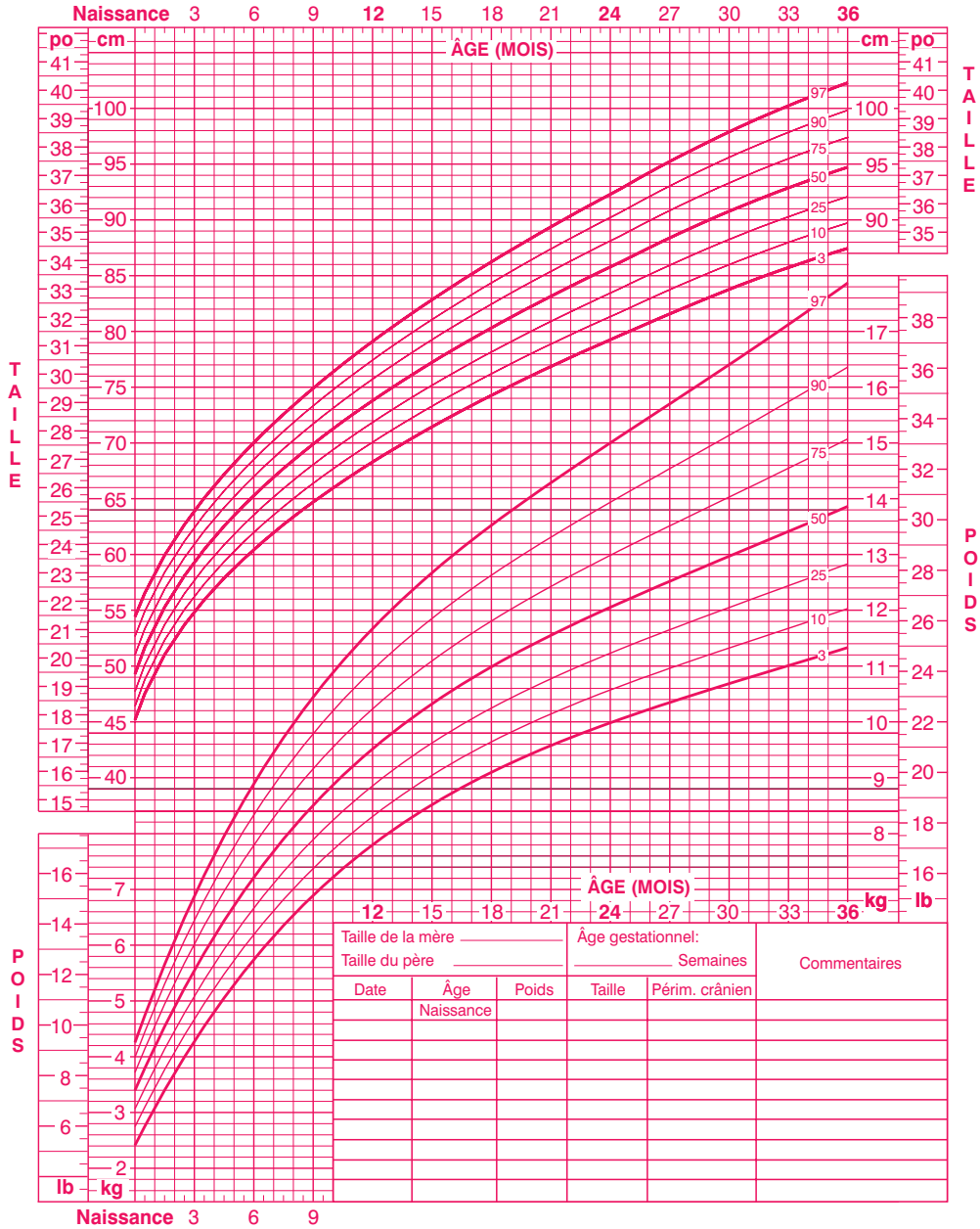
Ces courbes ont été développées pour les cliniciens qui souhaitent suivre simultanément le poids et la taille selon les méthodes de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).  
 Sources: Taille-pour-âge (2-19 ans) et poids-pour-âge (2-10 ans) d'après les normes de croissance (0-5 ans, 2006) et les références de croissance (5-19 ans, 2007) de l'OMS; les références de croissance de l'OMS proviennent des données de base du National Center for Health Statistics (NCHS) aux É-U fusionnées avec les données de l'Étude multicentrique sur la référence de croissance de l'OMS (EMRC). Comme l'EMRC n'est pas dans le domaine public, seules les données de base du NCHS ont été utilisées pour les nouvelles courbes poids-pour-âge du GCEP (10-19 ans). GCEP recommande de suivre l'indice de masse corporelle (IMC) au-delà de 2 ans.  
 CPEG / GCEP Canadian Pediatric Endocrine Group / Groupe canadien d'endocrinologie pédiatrique, 2012. Pour une information détaillée, voir: <http://cpeg-gcep.net>.

# Annexe 5: Courbe CDC filles

**Courbes de croissance des CDC américains pour les filles de 0 à 36 mois**

Nom \_\_\_\_\_

Dossier n° \_\_\_\_\_



Publié le 30 mai 2000 (modifié le 20 avril 2001)  
 SOURCE: Le National Center for Health Statistics en collaboration avec  
 le National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).  
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



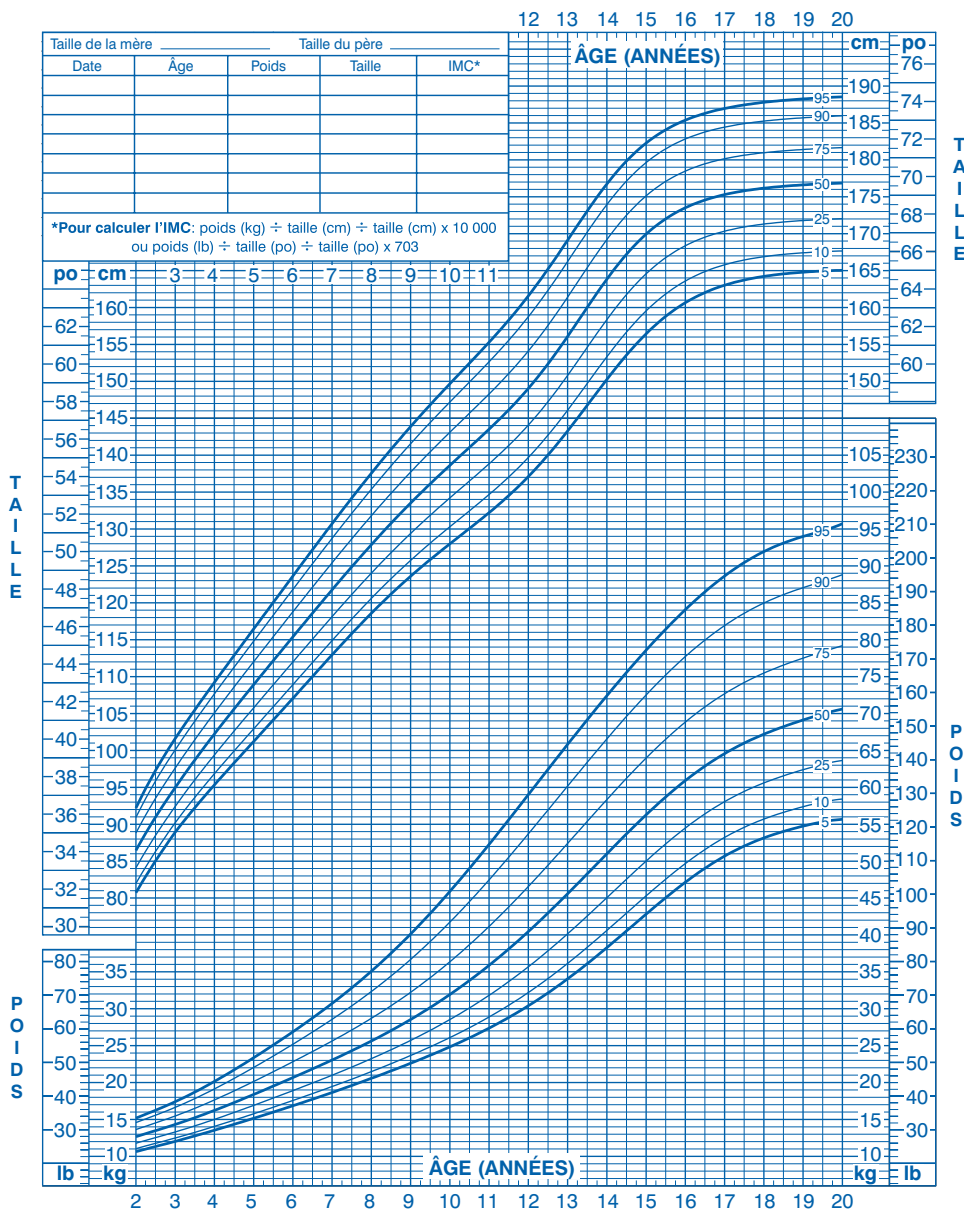


# Annexe 5 bis : Courbe CDC garçons

Courbes de croissance des CDC américains pour les garçons de 2 à 20 ans

Nom \_\_\_\_\_

Dossier n° \_\_\_\_\_



Publié le 30 mai 2000 (modifié le 21 novembre 2000)  
SOURCE: Le National Center for Health Statistics en collaboration avec  
le National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).  
<http://www.cdc.gov/growthcharts>

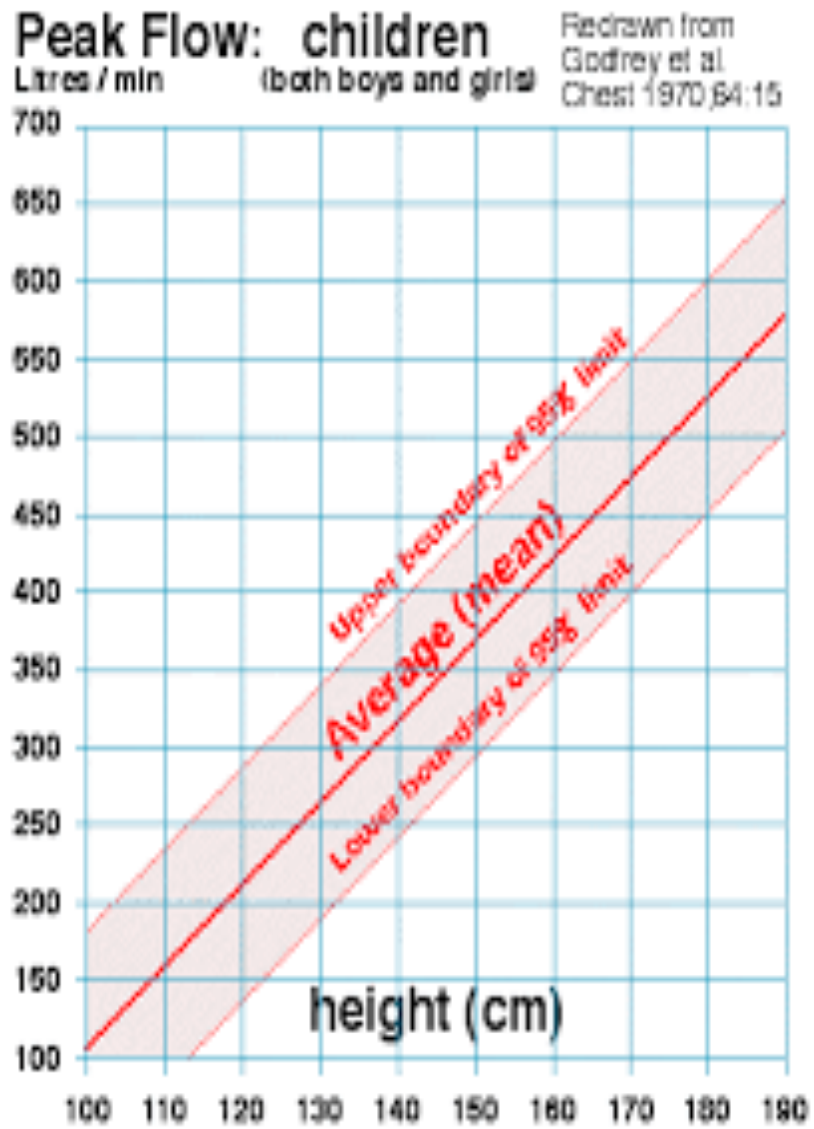


SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

**Annexe 6 : Correspondances entre percentiles  
et écart-type (DS)**

Percentiles	Écart-type (DS)
99	$X + 2,30 \text{ DS}$
95	$X + 1,65 \text{ DS}$
85	$X + 1 \text{ DS}$
75	$X + 0,67 \text{ DS}$
50	$X$
25	$X - 0,67 \text{ DS}$
15	$X - 1 \text{ DS}$
5	$X - 1,67 \text{ DS}$
1	$X - 2,30 \text{ DS}$

## Annexe 7 : Courbe du DEP



# Annexe 8 : Test de contrôle de l'asthme

## TEST DE CONTRÔLE DE L'ASTHME\*

FAIS CE TEST ET DISCUTE DES RÉSULTATS AVEC TON MÉDECIN

Date : \_\_\_\_\_ Nom du patient : \_\_\_\_\_

Réponds aux 4 questions ci-dessous avec l'aide des tes parents. Inscris le chiffre correspondant à chaque réponse dans la case prévue à cet effet.

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

Demande à tes parents de répondre aux 3 questions suivantes (sans se laisser influencer par tes réponses ci-dessus).

Au cours des 4 dernières semaines, combien de jours votre enfant a-t-il eu des symptômes d'asthme dans la journée ?

5     4     3     2     1     0   

Aucun    Entre 1 et 3 jours    Entre 4 et 10 jours    Entre 11 et 18 jours    Entre 19 et 24 jours    Tous les jours

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     4     3     2     1     0   

Aucun    Entre 1 et 3 jours    Entre 4 et 10 jours    Entre 11 et 18 jours    Entre 19 et 24 jours    Tous les jours

Au cours des 4 dernières semaines, combien de jours votre enfant s'est-il réveillé pendant la nuit à cause de son asthme ?




5     4     3     2     1     0   

Aucun    Entre 1 et 3 jours    Entre 4 et 10 jours    Entre 11 et 18 jours    Entre 19 et 24 jours    Tous les jours

Additionnez les points pour obtenir le score total. Consultez les résultats au dos de cette page.

SCORE TOTAL

# Annexe 9 : Plan d'action personnalisée en cas de crise d'asthme

PLAN D'ACTION PERSONNALISE EN CAS DE CRISE D'ASTHME		
DATE :	NOM :	POIDS : Kg
Dans tous les cas Respecter le rythme de l'enfant, pratiquer un échauffement progressif, <b>AiROMIR autohaler 2 bouffées avant l'effort</b>		
<b>EN CAS DE CRISE D'ASTHME = Toux sèche et/ou sifflements et/ou difficultés respiratoires</b>		
Donner : <b>VENTOLINE</b> spray avec la chambre d'inhalation: <b>2 à 10</b> bouffées en fonction de l'intensité de la gêne respiratoire A répéter si besoin toutes les 10 minutes pendant une heure.		
<p style="text-align: center;"><b>SEULES 2 BOUFFEES ONT ETE NECESSAIRES</b></p> <p style="text-align: center;"></p> <p>Noter la date et les circonstances</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p><b>VENTOLINE</b> spray + chambre :</p> <p>Bien secouer le flacon avant</p> <p>5 à 10 insufflations par bouffée</p> </div>	<p style="text-align: center;"><b>NETTE AMELIORATION EN UNE HEURE</b></p> <p style="text-align: center;"></p> <p>Poursuivre <b>VENTOLINE</b> :</p> <p>2 à 10 bouffées                      6 fois par jour pendant 2 jours                      puis 4 fois par jour pendant 2 jours                      puis 3 fois par jour 2 jours                      puis 2 fois par jour 2 jours</p>	<p style="text-align: center;"><b>SI SIGNES DE GRAVITE ou PAS D'AMELIORATION en 1heure</b></p> <p style="text-align: center;"></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Difficultés à la parole</li> <li>- Toux incessante</li> <li>- Contour des lèvres bleues</li> </ul> <p><b>IMMEDIATEMENT</b>, donner :  <b>SOLUPRED</b> cp 20 mg : <b>3 cp</b></p> <p>Et poursuivre la <b>VENTOLINE</b> pendant 1 h</p> <p>Si amélioration poursuivre <b>SOLUPRED</b> 3 jours de suite le matin et <b>VENTOLINE</b> à dose décroissante</p> <p style="color: red; text-align: center;"><b>Urgences /SAMU si absence d'amélioration au bout de 2 h</b></p>

## **Annexe 10 : Knémométrie**



## Annexe 11 : Fiche de renseignement

Le.....

Médecin.....

### État civil :

- Nom :
- Prénom :
- Date et lieu de naissance :
- Père :
- Mère :
- Mariage :
- Adresse :

### Motif :

### ATCD familiaux :

- Rang dans la fratrie :
- Notion d'atopie chez les parents :
- Notion d'atopie dans la fratrie :
- Autre :
- 

### ATCD personnels :

- Grossesse et accouchement :
- Période néonatale :
- Développement psychomoteur :
- Vaccination :
- Allaitement :
- Diversification :
- Notion d'allergie alimentaire :
- Notion de vomissement ou de fausse route :
- Notion de diarrhée chronique :
- Notion d'infections des VAS à répétition :

- ATCD de bronchiolite :
- Nombre d'hospitalisations :
- Autre :

**L'environnement :**

- Domicile :
- Nombre de pièces :
- Nombre de personnes :
- Fumée de cigarette :
- Mode de chauffage :
- Animaux domestiques :
- Aération :
- Plantes :
- Humidité :
- Autre :

**Histoire de la maladie :**

**Prodromes :**

**Facteurs influençant :**

**Examen clinique :**

- Poids : taille :
- État général :



- Examen pleuropulmonaire :
  - Déformation de la cage thoracique :
  - Détresse respiratoire :
  - Auscultation :
- Examen cardio-vasculaire :
- Examen ORL :
  - Gorge :
  - Rhinite (écoulement nasal, obstruction nasale, éternuement..) :
- Signes de conjonctivite :
- Autres :

**Bilan :**

- FNS :
- Éosinophilie :
- IgE totale :
- Rx du thorax :
- Tests cutanés
- EFR :

**Évolution:**

# Annexe 12 : Courbe de croissance IOTF fille



## Courbe de Corpulence chez les filles de 0 à 18 ans

Références françaises et seuils de l'International Obesity Task Force (IOTF)

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_ Date de naissance : \_\_\_\_\_



Pour chaque enfant, le poids et la taille doivent être mesurés régulièrement. L'IMC est calculé et reporté sur la courbe de corpulence.

Courbes de l'IMC diffusées dans le cadre du PNNS à partir des références françaises\* issues des données de l'étude séquentielle française de la croissance du Centre International de l'Enfance (Pr Michel Sempé), complétées par les courbes de référence de l'International Obesity Task Force (IOTF)\*\* atteignant les valeurs 25 pour le surpoids (IOTF-25) et 30 pour l'obésité (IOTF-30) à l'âge de 18 ans.

\* Références françaises : Rolland Cachera et coll. Eur J Clin Nutr 1991 ;45:13-21.

\*\* Références internationales (IOTF) : Cole et coll. BMJ 2000;320:1240-3.



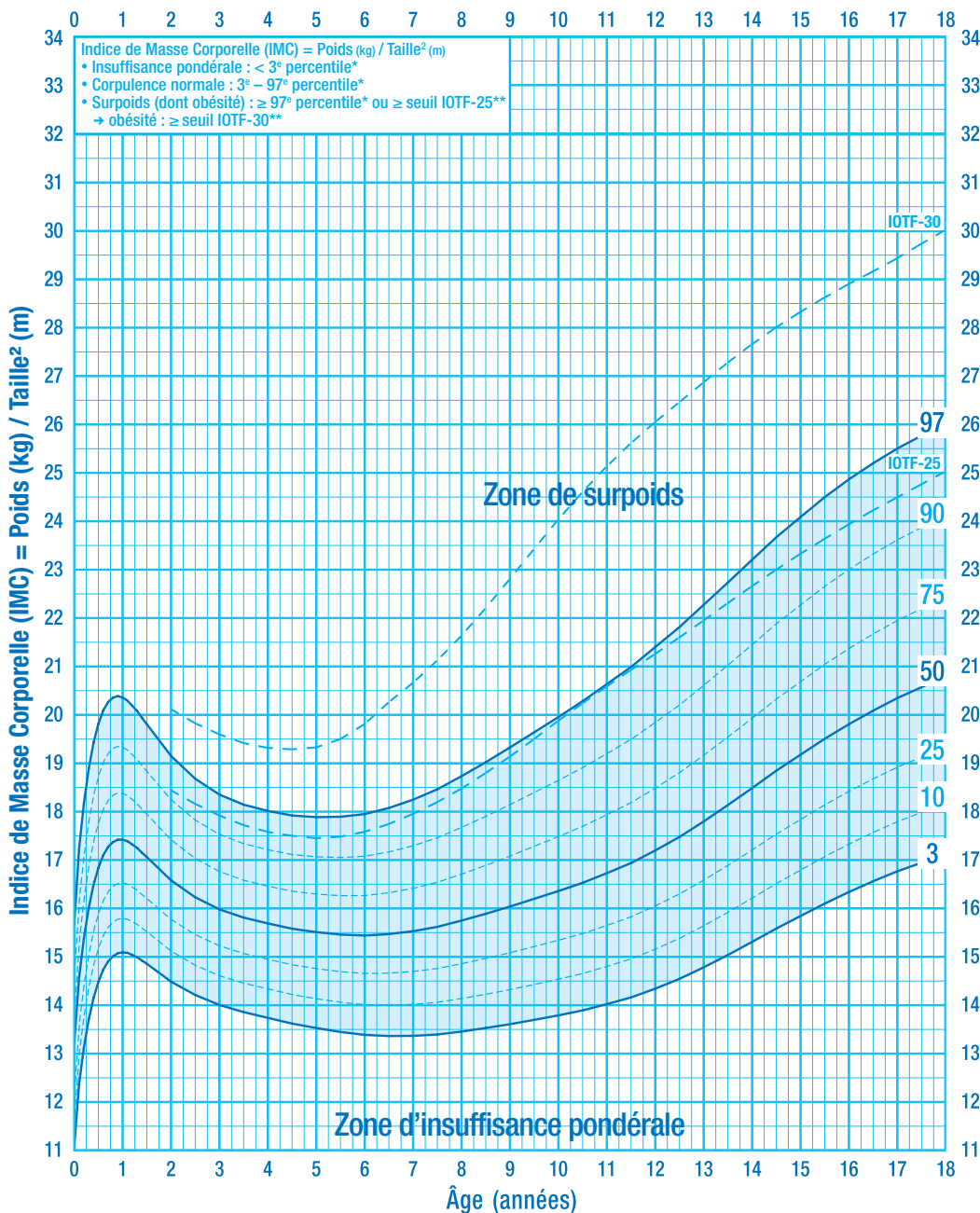
# Annexe 12 bis : Courbe de croissance IOTF garçons



## Courbe de Corpulence chez les garçons de 0 à 18 ans

Références françaises et seuils de l'International Obesity Task Force (IOTF)

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_ Date de naissance : \_\_\_\_\_



Pour chaque enfant, le poids et la taille doivent être mesurés régulièrement. L'IMC est calculé et reporté sur la courbe de corpulence.

Courbes de l'IMC diffusées dans le cadre du PNNS à partir des références françaises\* issues des données de l'étude séquentielle française de la croissance du Centre International de l'Enfance (Pr Michel Sempé), complétées par les courbes de référence de l'International Obesity Task Force (IOTF)\*\* atteignant les valeurs 25 pour le surpoids (IOTF-25) et 30 pour l'obésité (IOTF-30) à l'âge de 18 ans.

\* Références françaises : Rolland Cachera et coll. Eur J Clin Nutr 1991 ;45:13-21.

\*\* Références internationales (IOTF) : Cole et coll. BMJ 2000;320:1240-3.



تأثير الكورتيكوستيرويدات المستنشقة على نمو الأطفال المصابين بالربو الذين تتراوح أعمارهم بين 6 إلى 12 عامًا المتابعين في مصلحة عامة لطب الأطفال .

#### ملخص:

**مقدمة:** الربو هو مرض التهابي مزمن يصيب الشعب الهوائية السفلية. يشكل علاج الخط الأول، المعتمد على ICS ، مصدر قلق كبير بسبب الآثار الجانبية على نمو القامة. **الأهداف:** قامت دراستنا بتقييم تأثير ICS على نمو القامة، وخاصة على المدى المتوسط مع تحديد عوامل الخطر التي يحتمل أن تؤثر على تباطؤ النمو، فضلًا عن تلك التي تحدد المظهر التقدمي السريري والوظيفي للمرض. **الطريقة:** أجرينا دراسة على سلسلة من 300 طفل مصاب بالربو من مدينة قسنطينة، تتراوح أعمارهم بين 6 و 12 سنة، تمت متابعتهم في معايمة متخصصة في أمراض الرئة لدى الأطفال في قسم الأطفال "أ" بالمستشفى الجامعي قسنطينة بين يونيو 2017 و مارس 2022. هذه الدراسة مبنية على الملاحظات الطبية. تمت مراقبة نمو المرضى بانتظام مع معدل النمو ثم تم تقييمه بالانحرافات المعيارية (SD) وفقًا لمنحنيات النمو المرجعية لـ Sempé و Pédrón **النتائج:** تتميز عينتنا بغلبة الذكور حيث بلغ SR 1.83 قبل سن 12 سنة وبعد هذا العمر كانت الغلبة للإناث. بدأ العلاج بجرعة منخفضة من ICS في 38% من الحالات وجرعة متوسطة في 59.3% من الحالات. تمت السيطرة على المرض عن طريق زيادة جرعات ICS في 4.7% من الحالات، وإضافة BDLA في 13.4% من الحالات وإضافة ALT في 10% من الحالات. وكان متوسط مدة العلاج 53.62 شهرًا ± 27.81 شهرًا. عند التجنيد، لم يعاني أي طفل من تأخر القامة وفقًا للمنحنيات المرجعية Sempé ، WHO ، CDC ، بمتوسط ارتفاع وفقًا لـ Sempé يبلغ DS. 0.62 ± DS. 0.95 تم تقسيم العينة إلى مجموعتين: الأطفال الذين تم وضعهم حديثًا على CSI والأطفال الذين تم علاجهم سابقًا. انخفض متوسط طول الأطفال المعالجين حديثًا من DS 0.62 إلى DS 0.53 بعد عام واحد من العلاج يليه انخفاض تدريجي مع ذروة التعافي في الارتفاع بعد 3 سنوات من العلاج. ولوحظ نفس التطور من خلال تحليل سرعة النمو لدى نفس الأطفال. في نهاية هذا النمو، كان لجميع الأطفال ارتفاع طبيعي بمتوسط  $SD 0.34 \pm SD 0.87$  ، بانخفاض قدره DS 0.28 مقارنة بارتفاع التجنيد، وهو ما يتوافق مع عجز قدره 1.4 (سم)  $(1DS = 5)$ . تم تحديد العمر عند التوظيف ( $p = 0.000014$ ) والتعرض الجديد للـ ICS ( $p = 0.000019$ )، أو  $2.841$  مع  $95\% CI$  من  $1.748$  إلى  $4.617$ ) كعوامل خطر لتباطؤ نمو القامة، والجنس الذكري كعامل وقائي ( $p = 0.033068$ )،  $OR = 0.590$  مع  $95\% CI$  من  $0.362$  إلى  $0.960$ )، ومع ذلك، لم يتم تحديد أي علاقة مع نوع الدواء أو جرعته. إلى جانب مراقبة نمو القامة، تم تأكيد التأثير المفيد للـ ICS على الصورة التقدمية للمرض. بعد فترة متابعة متوسطة تبلغ 4 سنوات ± 3 سنوات، يتم فحص 90% من الأطفال، 55% منهم في حالة تعافي، بالإضافة إلى وظيفة الجهاز التنفسي التي ظلت طبيعية (الحجم الزفير القسري  $< 90\%$ ) منذ الحصول على السيطرة على المرض. يتأثر الوقت المستغرق للسيطرة على المرض بوجود الربو لدى الأشقاء ( $p = 0.029$ )، وعمر ظهور المرض ( $p = 0.0000$ )، والظروف المعيشية (وجود الحيوانات الأليفة:  $p = 0.026$ ) النباتات ( $p = 0.027$ ) والرطوبة ( $p = 0.042$ ) ومستوى IgE الإجمالي في المصل ( $p = 0.011$ ) يرتبط التعافي بالعمر عند البداية ( $p = 0.015$ )، والاختلاط ( $p = 0.011$ )، ووجود الحيوانات الأليفة ( $p = 0.039$ )، ومستوى IgE الإجمالي في المصل ( $p = 0.037$ ) وفرط الحمضات في الدم ( $p = 0.042$ ). ومع ذلك، فإن وجود الربو لدى الأشقاء ( $P = 0.029$ ) ،  $OR = 0.554$  مع  $95\% CI$  بين  $0.324$  و  $0.945$ ) والتدخين السلبي ( $P = 0.028$ ) ،  $OR = 0.597$  مع  $95\% CI$  بين  $0.377$  و  $0.946$ ) يشكل عوامل وقائية. **الاستنتاج:** إن فائدة العلاج بالكورتيكوستيرويدات المستنشقة لدى الأطفال المصابين بالربو تظل أكبر بكثير من المخاطر التي تنطوي عليها. وعلى الرغم من تباطؤ معدل النمو خلال السنة الأولى من العلاج، إلا أن جميع الأطفال يتمتعون بطول طبيعي في النهاية.

**الكلمات المفتاحية:** الربو؛ الكورتيكوستيرويدات المستنشقة ؛ نمو القامة التباطؤ؛ المتابعة

## Effects of inhaled corticosteroids on the statural growth of asthmatic children aged 6 to 12 years followed in consultation in a general pediatrics department.

### Summary:

**Introduction:** Asthma is a chronic inflammatory disease of the lower airways. Its first-line treatment, based on ICS, constitutes a major concern due to the side effects on stature growth. **Objectives:** Our study evaluated the effect of ICS on statural growth, mainly in the medium term with identification of risk factors potentially influencing the slowdown in growth, as well as those determining the clinical and functional progressive profile of the disease. **Method:** We conducted a study on a series of 300 asthmatic children from the city of Constantine, aged between 6 and 12 years old, and followed in a specialized pediatric pulmonology consultation in the pediatric department "A" of the Constantine University Hospital between June 2017 and March 2022. This study is based on medical observations. The height of the patients was regularly monitored with the growth rate then evaluated in standard deviations (SD) according to the reference growth curves of Sempé and Pédrón. **Results:** Our sample is characterized by a male predominance with an SR of 1.83 before the age of 12 and beyond this age the predominance was female. Treatment was initiated with low dose ICS in 38% of cases and medium dose in 59.3% of cases. Disease control was obtained by increasing the doses of ICS in 4.7% of cases, the addition of BDLA in 13.4% of cases and the addition of ALT in 10% of cases. The average duration of treatment was 53.62 months  $\pm$  27.81 months. At recruitment, no child had stature delay according to the reference curves (Sempé, WHO, CDC), with an average height according to Sempé of 0.62 SD  $\pm$  0.95 SD. The sample was divided into 2 groups: children newly placed on CSI and children previously treated. The average height of newly treated children increased from 0.62 SD to 0.53 SD after one year of treatment followed by a progressive decrease with a peak recovery in height after 3 years of treatment. The same evolution was noted by the analysis of the growth speed in the same children. At the end of this growth, all the children had a normal height with an average of 0.34 SD  $\pm$  0.87 SD, a reduction of 0.28 SD compared to the recruitment height, which corresponds to a deficit of 1.4 cm (1 SD = 5 cm). Age at recruitment ( $p = 0.000014$ ) and new exposure to ICS ( $p = 0.000019$ , OR = 2.841 with a 95% CI of 1.748 to 4.617) were identified as risk factors for slowing stature growth, male sex as a protective factor ( $p = 0.033068$ , OR = 0.590 with a 95% CI of 0.362 to 0.960), however, no relationship was identified with the molecule or its dose. Alongside monitoring of stature growth, the beneficial effect of ICS was confirmed on the progressive profile of the disease. After an average follow-up period of 4 years  $\pm$  3 years, 90% of children are checked, 55% of whom are in remission, as well as respiratory function which has remained normal (FEV<sub>1</sub> > 90%) since the check was obtained. The time taken to obtain control of the disease is influenced by the existence of asthma in siblings ( $p = 0.029$ ), the age of onset of the disease ( $p = 0.0000$ ), the living conditions (presence of domestic animals:  $p = 0.026$ ), plants:  $p = 0.027$  and humidity:  $p = 0.042$ ) and serum total IgE level ( $p = 0.011$ ). Remission is related to age at onset ( $p = 0.015$ ), promiscuity ( $p = 0.011$ ), presence of domestic animals ( $p = 0.039$ ), serum total IgE level ( $p = 0.037$ ) and blood eosinophilia ( $p = 0.042$ ). However, the existence of asthma in siblings ( $p = 0.029$ , OR = 0.554 with 95% CI between 0.324 and 0.945) and passive smoking ( $p = 0.028$ , OR = 0.597 with 95% CI between 0.377 and 0.946) constituted protective factors. **Conclusion:** The benefit of inhaled corticosteroid therapy in asthmatic children remains significantly greater than the risks involved. Despite a slowdown in growth rate during the first year of treatment, the children all have a normal height in the end.

**Keywords:** Asthma; CSI; Stature growth; Slow-down; Follow up.

## Effets des corticoïdes inhalés sur la croissance staturale des enfants asthmatiques âgés de 6 à 12 ans suivis en consultation dans un service de pédiatrie générale.

### Résumé :

**Introduction :** L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes inférieures. Son traitement de première ligne, basé sur les corticostéroïdes inhalés (CSI), constitue un grand souci de par les effets secondaires sur la croissance staturale. **Objectifs :** Notre étude a évalué l'effet des CSI sur la croissance staturale à moyen terme avec identification des facteurs de risque influençant potentiellement le ralentissement de la croissance, ainsi que ceux déterminant le profil évolutif clinique et fonctionnel de la maladie. **Méthode :** Nous avons mené une étude sur une série de 300 enfants asthmatiques de la ville de Constantine, âgés entre 6 et 12 ans, suivis en consultation spécialisée de pneumologie pédiatrique au service de pédiatrie "A" du CHU Constantine entre Juin 2017 et Mars 2022. Cette étude est basée sur les observations médicales. La taille des patients a été régulièrement suivie avec la vitesse de croissance puis évaluée en déviations standards (DS) selon les courbes de croissance de référence de Sempé et Pédrón. **Résultats :** Notre échantillon est caractérisé par une prédominance masculine avec un SR à 1,83 avant l'âge de 12 ans et au-delà de cet âge la prédominance fut féminine. Le traitement a été initié par des CSI à faible dose dans 38% des cas et à moyenne dose dans 59,3% des cas. Le contrôle de la maladie a été obtenu par l'augmentation des doses des CSI dans 4,7% des cas, l'ajout des BDLA dans 13,4% des cas et l'ajout des ALT dans 10% des cas. La durée moyenne du traitement était de 53,62 mois  $\pm$  27,81 mois. Au recrutement, aucun enfant n'avait un retard statural selon les courbes de références (Sempé, OMS, CDC), avec une taille moyenne selon Sempé de 0,62 DS  $\pm$  0,95 DS. L'échantillon fut réparti en 2 groupes : les enfants nouvellement mis sous CSI et les enfants anciennement traités. La taille moyenne des enfants nouvellement traités est passée de 0,62 DS à 0,53 DS après un an de traitement suivi d'une diminution progressive avec un pic de reprise de la taille après 3 ans de traitement. La même évolution a été remarquée par l'analyse de la vitesse de croissance chez les mêmes enfants. En fin de croissance, tous les enfants avaient une taille normale avec une moyenne de 0,34 DS  $\pm$  0,87 DS, soit une diminution de 0,28 DS par rapport à la taille de recrutement, ce qui correspond à un déficit de 1,4 cm (1 DS = 5 cm). L'âge au recrutement ( $p = 0,000014$ ) et la nouvelle exposition aux CSI ( $p = 0,000019$ , OR = 2,841 avec un IC à 95% de 1,748 à 4,617) ont été identifiés comme facteurs de risque du ralentissement de la croissance staturale, le sexe masculin comme facteur protecteur ( $p = 0,033068$ , OR = 0,590 avec un IC à 95% de 0,362 à 0,960), cependant, aucune relation n'a été identifiée avec la molécule ni sa dose. Parallèlement au suivi de la croissance staturale, l'effet bénéfique des CSI a été confirmé sur le profil évolutif de la maladie. Après une durée moyenne de suivi de 4 ans  $\pm$  3 ans, 90 % des enfants sont contrôlés dont 55 % en rémission de même que la fonction respiratoire qui est restée normale (VEMS > 90%) depuis l'obtention du contrôle. Le délai d'obtention du contrôle de la maladie est influencé par l'existence d'asthme dans la fratrie ( $p = 0,029$ ), l'âge de début de la maladie ( $p = 0,0000$ ), les conditions d'habitat (présence d'animaux domestiques :  $p = 0,026$ ), de plantes :  $p = 0,027$  et d'humidité :  $p = 0,042$ ) et le taux sérique d'IgE totales ( $p = 0,011$ ). La rémission est en relation avec l'âge de début ( $p = 0,015$ ), la promiscuité ( $p = 0,011$ ), la présence d'animaux domestiques ( $p = 0,039$ ), le taux sérique d'IgE totales ( $p = 0,037$ ) et l'éosinophilie sanguine ( $p = 0,042$ ). Cependant, l'existence d'asthme dans la fratrie ( $p = 0,029$ , OR = 0,554 avec IC à 95% entre 0,324 et 0,945) et le tabagisme passif ( $p = 0,028$ , OR = 0,597 avec IC à 95% entre 0,377 et 0,946) constituaient des facteurs protecteurs. **Conclusion :** Le bénéfice de la corticothérapie inhalée chez l'enfant asthmatique reste nettement supérieur aux risques encourus. Malgré un ralentissement de la vitesse de croissance pendant la première année du traitement, les enfants ont tous une taille normale au final.

**Mots-clés :** Asthme ; CSI ; Croissance staturale ; Ralentissement ; Suivi.