
5

Traitements

L'asthme est une maladie potentiellement très handicapante pour le jeune patient et son entourage. Il doit être traité le plus tôt et le mieux possible pour éviter son aggravation, en même temps que seront données des recommandations de prévention incluant la lutte contre les infections virales et la pollution domestique (tabagisme, charge allergénique...) (Le Clainche et coll., 2000). Il existe dans le domaine des recommandations internationales¹. Plusieurs stratégies de traitement faisant intervenir diverses classes de médicaments sont suivies actuellement ou en cours d'étude, elles ont été revues récemment (Barnes, 1999). Dans ce chapitre, il ne s'agit pas de comparer entre eux les différents traitements disponibles mais de mettre en lumière certains points susceptibles de conditionner le futur des enfants asthmatiques (Pedersen, 1997). Même quand le traitement a été bien suivi, il reste une frange d'asthmatiques sévères estimée à environ 10 % des sujets atteints en France. Étant donné le lien longtemps suggéré entre bronchiolites durant la prime enfance et développement ultérieur d'un asthme, les traitements des bronchiolites sont également abordés dans ce chapitre.

Traitements anti-inflammatoires

Les corticoïdes inhalés représentent actuellement le traitement de fond et permettent aux individus asthmatiques de mener une vie normale. Cependant, la tendance actuelle est de prescrire des doses le plus souvent trop fortes pour s'assurer que, même en cas de mauvais suivi, le sujet recevra une médication suffisante. Il faut en fait déterminer au plus près la dose minimum efficace (DME) afin d'éviter les surdosages (Lenney et coll., 1995). En effet, il n'est pas prouvé que les corticoïdes inhalés soient dénués d'effets secondaires à long terme (Bisgaard et Pedersen, 1996). Certaines études indiquent que le traitement n'induit pas de retard de croissance (Silverstein et coll., 1997 ; Allen et coll., 1998), mais d'autres sont plus prudentes (Shaw et coll., 1997 ; Doull et coll., 1998 ; McCowan et coll., 1998) et il n'est pas encore possible d'écarter

1. Un résumé de ces recommandations est disponible sur le site <http://www.ginasthma.com> ou à l'adresse e-mail gina@montp.inserm.fr.

totale le risque d'ostéoporose à l'âge adulte dans le cas de traitements spécialement longs et lourds, même par des corticoïdes inhalés (Agertoft et Pedersen, 1998). Un autre effet secondaire potentiel intéresse plus particulièrement la fluticasone, dont l'administration pourrait provoquer une diminution d'activité des corticosurrénales (Taylor et coll., 1999 ; Wilson et coll., 1999). Les modalités d'utilisation de ce composé sont actuellement revues afin de préciser si une autre posologie permettrait d'éviter l'effet indésirable, sans perte du bénéfice thérapeutique (Lipworth, 1999a ; Seale et Donnelly, 1999). D'autres questions impliquent des composantes d'ordre psychologique et il conviendrait d'apprécier ce que devient l'autocontrôle de l'asthme sous corticothérapie. Il est surtout important de répondre au besoin par des bronchodilatateurs longue action car ces traitements peuvent permettre de diminuer les prises de corticoïdes. De nouvelles thérapeutiques, encore au stade de recherche, sont à encourager, comme l'utilisation de préparations capables d'inhiber l'action des leucotriènes (Rachelefsky, 1997 ; Nakamura et coll., 1998 ; Lipworth, 1999b).

Il est important de bien surveiller les traitements et de pratiquer des tests d'exploration fonctionnelle. En fait, les tests disponibles susceptibles de permettre un suivi des résultats du traitement sont peu nombreux. La mesure du débit expiratoire de pointe est très utile mais un résultat normal ne permet pas de savoir si l'asthme est systématiquement contrôlé. Il est indispensable que ce test soit effectué à différents moments et dans différentes circonstances de lieu et d'activité. Les renseignements apportés par les résultats de ces mesures doivent être bien exploités et il ne faut pas négliger l'exploration fonctionnelle respiratoire.

Perspectives : traitements à visée immunomodulatrice

Seule une normalisation de la réponse immunitaire pourrait signifier une vraie guérison d'un asthme allergique. En effet, même les sujets qui ne font plus de crises ne peuvent être considérés comme guéris, une récurrence étant toujours possible. Ceci signifie qu'ils sont soumis aux problèmes inhérents à tout traitement chronique surtout quand il fait intervenir des médicaments aussi polyvalents que les corticoïdes. Les traitements à visée immunomodulatrice peuvent faire appel à une immuno-intervention spécifique ou non spécifique.

Les traitements basés sur l'immunothérapie spécifique (désensibilisation) sont davantage recommandés dans le cas de la rhinite allergique que dans celui de l'asthme où leur effet ne semble pas améliorer celui des traitements pharmacologiques (Adkinson et coll., 1997). Il est néanmoins souhaitable de les envisager à condition que les antigènes en cause soient clairement identifiés et peu nombreux (Abramson et coll., 1995 ; Bonini et Rasi, 1997 ; Bousquet et coll., 1998 ; Cantani et coll., 1997).

L'immunomodulation non spécifique est également à considérer, même si elle en est encore au stade de recherche et de développement et demande des études comparatives sérieuses (Valleron et Grimfeld, 1992). L'utilisation ou la stimulation de cytokines de type TH1 ou encore une régulation négative de la voie TH2 sont en premier lieu envisagées (Barnes, 1996 ; Leung, 1997 ; Vogel, 1998). L'objectif poursuivi serait de dériver le phénotype atopique TH2 vers le phénotype non atopique TH1 (Broide et Raz, 1999 ; Spiegelberg et coll., 1999). Des expériences de vaccination chez la souris relèvent de la même optique (Cao et coll., 1997). Une approche récente fait intervenir la vaccination génomique avec un mélange de cytokine Il-18 et d'ADN codant pour la séquence d'un fragment d'allergène (Maecker et coll., 1999). L'idée de base est d'immuniser contre un allergène dans des conditions qui favorisent très fortement la réponse de type TH1 au détriment de la réponse TH2, et donc de la synthèse d'IgE. Cette voie de recherche est à privilégier, car dans des circonstances favorables, une normalisation précoce avant 2 ans pourrait permettre de contrer le développement de l'hyperréactivité bronchique et de son corollaire, la déstructuration/restructuration des tissus bronchiques (Just et coll., 1999). Il est évident que la mise à disposition de telles méthodes impliquera qu'elles ne présentent aucun risque de favoriser le développement de réactions auto-immunes.

L'implication des IgE dans la physiopathologie de l'asthme est importante. Des expériences de laboratoire ont montré que leur neutralisation par des anticorps monoclonaux anti-IgE permettait de minimiser certaines réactions inflammatoires au niveau des poumons (Haile et coll., 1999). Il est donc actuellement envisagé de traiter les sujets asthmatiques par des anticorps monoclonaux anti-IgE (Rabinovitch et Gelfand, 1998 ; Sayegh et coll., 1998 ; Patalano, 1999). Des essais cliniques prometteurs ont par exemple été réalisés avec une préparation d'anticorps monoclonaux dirigés contre le domaine responsable de l'attachement des IgE aux mastocytes. Il a été observé que l'administration de ce type d'anticorps permet d'éviter le déclenchement d'une crise d'asthme chez un sujet inhalant un pneumallergène auquel il est sensibilisé (Frew, 1998 ; Jardieu et Fick, 1999).

Traitements de la rhinite allergique

Le traitement de la rhinite consiste essentiellement en une médication anti-symptomatique. Les corticoïdes inhalés sont les plus souvent prescrits. Ils agissent sur l'inflammation de la muqueuse nasale, en luttant contre l'écoulement et l'obstruction nasals sans entraîner les effets secondaires des corticoïdes par voie générale. Les cromones agissent en stabilisant la membrane de certaines cellules (mastocytes) des muqueuses nasales ou bronchiques. Les anti-histaminiques administrés par voie locale (aérosols) ou générale (comprimés, sirops) empêchent la sécrétion d'histamine par les cellules stimulées par

les allergènes. Enfin, lorsque les allergènes responsables sont bien caractérisés, et en nombre limité, il est aussi souvent possible d'obtenir de bons résultats par l'immunothérapie (Ohashi et coll., 1998).

Il a été clairement démontré que la prise en charge des rhinites allergiques avec des anti-histaminiques, des corticostéroïdes, l'immunothérapie et l'éviction des allergènes a un effet positif significatif sur les fonctions pulmonaires et la symptomatologie asthmatique (Rachelefsky, 1999).

La rhinite allergique est une affection moins pénalisante que l'asthme et qui n'est pas responsable de mortalité. Son mécanisme implique les mêmes phénomènes que l'asthme et toutes les avancées dans ce domaine et celui de l'atopie seront profitables au contrôle de la rhinite allergique, qu'il s'agisse de prévention ou de traitement.

Traitements de la bronchiolite

Dans les cas simples de bronchiolite, la seule recommandation générale est de surveiller l'apparition de signes d'encombrement bronchiolaire. En France, de nombreux praticiens font pratiquer des séances d'expectoration forcée par un kinésithérapeute. Ce traitement n'est pas appliqué dans la plupart des autres pays et aucune étude ne permet actuellement de déterminer quelle est son influence sur le pronostic de la maladie.

En ce qui concerne le traitement médicamenteux, aucun n'est vraiment efficace lorsqu'un virus, en particulier le VRS, est seul en cause, aussi existe-t-il beaucoup de variantes dans les prescriptions (Kimpfen et Schaad, 1997). L'utilisation de ribavirine reste recommandée par certains afin de diminuer le risque de morbidité ultérieure (Edell et coll., 1998 ; Fete et Noyes, 1996), mais il n'est pas évident qu'elle améliore le pronostic futur des sujets et son usage a été récemment revu car elle n'est pas anodine (*American academy of pediatrics* Anonyme, 1996). Puisqu'il s'agit d'infections d'origine virale, les traitements par antibiotiques ne sont absolument pas suivis d'une diminution du risque d'affection chronique ultérieure (Pichurko et Weiss, 1984). Il n'est d'ailleurs pas approprié d'effectuer des analyses bactériologiques chez les enfants qui présentent des symptômes clairs de bronchiolite surtout s'ils ont plus de 1 mois (Antonow et coll., 1998 ; Kuppermann et coll., 1997). En revanche, l'otite qui accompagne fréquemment la bronchiolite est généralement liée à une infection bactérienne concomitante par les germes habituels : *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* ou *Staphylococcus aureus*. Il s'agit alors d'associer un traitement antibiotique (Andrade et coll., 1998).

Il n'a pas été démontré que le traitement des bronchiolites par des bronchodilatateurs améliore le pronostic quant à l'installation de séquelles (Kellner et coll., 1996 ; Klassen, 1997). Il est seulement raisonnable de tenter l'amélioration des symptômes par ce genre de traitement, mais de le cesser en absence

d'effet immédiat (Kimpen et Schaad, 1997). Un bénéfice pour le futur de l'enfant n'a pas été observé non plus par l'utilisation de corticostéroïdes (Kimpen et Schaad, 1997).

Aucun vaccin n'a encore pu être mis au point contre le VRS près de cinquante ans après sa découverte. Néanmoins, il semble que l'immunothérapie par des immunoglobulines spécifiques (Levy et Graber, 1997) pourrait être utile à condition de pouvoir intervenir au tout début de l'infection (Ottolini et Hemming 1997 ; Rodriguez et coll., 1997 ; Sandritter et Kraus, 1997). La même remarque s'applique aux anticorps monoclonaux (Ottolini et Hemming, 1997).

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMSON MJ, PUY RM, WEINER JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma ? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, **151** : 969-974
- ADKINSON NF JR, EGGLESTON PA, ENEY D, GOLDSTEIN EO, SCHUBERTH KC et coll. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997, **336** : 324-331
- AGERTOFT L, PEDERSEN S. Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **157** : 178-183
- ALLEN DB, BRONSKY EA, LAFORCE CF, NATHAN RA, TINKELMAN DG et coll. Growth in asthmatic children treated with fluticasone propionate. Fluticasone Propionate Asthma Study Group. *J Pediatr* 1998, **132** : 472-477
- ANDRADE MA, HOBERMAN A, GLUSTEIN J, PARADISE JL, WALDER. Acute otitis media in children with bronchiolitis. *Pediatrics* 1998, **101** : 617-619
- ANONYME. American academy of pediatrics, committee on infectious diseases. Reassessment of the indications for ribavirin therapy in respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 1996, **97** : 137-140
- ANTONOW JA, HANSEN K, MCKINSTRY CA, BYINGTON CL. Sepsis evaluations in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 1998, **17** : 231-236
- BARNES PJ. Immunomodulation asthma therapy : where do we stand ? *Eur Respir J* 1996, **22** : 154S-159S
- BARNES PJ. Therapeutic strategies for allergic diseases. *Nature* 1999, **402** : B31-B38
- BISGAARD H, PEDERSEN S. Safety of treatment. *Eur Respir J Suppl* 1996, **21** : 28s-34s
- BONINI S, RASI G. Who benefits from immunotherapy ? *Allergy* 1997, **52** : 693-694
- BOUSQUET J, LOCKEY R, MALLING HJ, ALVAREZ-CUESTA E, CANONICA GW et coll. Allergen immunotherapy : therapeutic vaccines for allergic diseases. World health organization. American academy of allergy, asthma and immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998, **81** : 401-405

- BROIDE D, RAZ E. DNA-based immunization for asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1999, **118** : 453-456
- CANTANI A, ARCESE G, LUCENTI P, GAGLIESI D, BARTOLUCCI M. A three-year prospective study of specific immunotherapy to inhalant allergens : evidence of safety and efficacy in 300 children with allergic asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997, **7** : 90-97
- CAO Y, YANG M, LUO Z, MOHAPATRA SS. Vaccination with a multi-epitopic recombinant allergen induces specific immune deviation via T-cell anergy. *Immunology* 1997, **90** : 46-51
- DOULL IJ, CAMPBELL MJ, HOLGATE ST. Duration of growth suppressive effects of regular inhaled corticosteroids. *Arch Dis Child* 1998, **78** : 172-173
- EDELL D, BRUCE E, HALE K, EDELL D, KHOSHOO V. Reduced long-term respiratory morbidity after treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis with ribavirin in previously healthy infants : a preliminary report. *Pediatr Pulmonol* 1998, **25** : 154-158
- FETE TJ, NOYES B. Common (but not always considered) viral infections of the low respiratory tract. *Pediatr Ann* 1996, **25** : 577-84
- FREW AJ. Effects of anti-IgE in asthmatic subjects. *Thorax* 1998, **53** : S52-S57
- HAILE S, LEFORT J, EUM SY, DUMAREY C, HUERRE M et coll. Suppression of immediate and late responses to antigen by a non anaphylactogenic anti-IgE antibody in a murine model of asthma. *Eur Respir J* 1999, **13** : 961-969
- JARDIEU PM, FICK RB. IgE inhibition as a therapy for allergic disease. *Int Arch Allergy Immunol* 1999, **118** : 112-115
- JUST J, HOUZEL-CHARAVEL A, GRIMFELD A. Specific immunotherapy. *Arch Pediatr* 1999, **1** : 108S-113S
- KELLNER JD, OHLSSON A, GADOMSKI AM, WANG EE. Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis. A meta-analysis *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996, **150** : 1166-1172
- KIMPEN JL, SCHAAD UB. Treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis : 1995 poll of members of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : 479-481
- KLASSEN TP. Recent advances in the treatment of bronchiolitis and laryngitis. *Pediatric Clinics of North America* 1997, **44** : 249-261
- KUPPERMANN N, BANK DE, WALTON EA, SENAC MO JR, MCCASLIN I. Risks for bacteremia and urinary tract infections in young febrile children with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997, **151** : 1207-1214
- LE CLAINCHELL, TIMSIT S, RIGOURD V, SCHEINMANN P, DE BLIC J. Asthma and the child below 5 years of age : diagnosis and treatment. *Rev Mal Respir* 2000, **17** : 213-23
- LENNEY W, PEDERSEN S, BONER AL, EBBUTT A, JENKINS MM. Efficacy and safety of salmeterol in childhood asthma. *Eur J Pediatr* 1995, **154** : 983-990
- LEUNG DY. Atopic dermatitis : immunobiology and treatment with immune modulators. *Clin Exp Immunol* 1997, **107** : 25-30
- LEVY BT, GRABER MA. Respiratory syncytial virus infection in infants and young children. *J Fam Pract* 1997, **45** : 473-481

- LIPWORTH BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy : a systemic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999a, **159** : 941-955
- LIPWORTH BJ. Leukotriene-receptor antagonists *Lancet* 1999b, **353** : 57-62
- MAECKER HT, HANSEN B et coll. Vaccination with ovalbumin-IL18 fusion DNA in mice. Experimental Biology Faseb conference April 17th-21st 1999
- MCCOWAN C, NEVILLE RG, THOMAS GE, CROMBIE IK, CLARK RA et coll. Effect of asthma and its treatment on growth : four year follow up of cohort of children from general practices in Tayside, Scotland. *Br Med J* 1998, **316** : 668-672
- NAKAMURA Y, HOSHINO M, SIM JJ, ISHII K, HOSAKA K, SAKAMOTO T. Effect of the leukotriene receptor antagonist pranlukast on cellular infiltration in the bronchial mucosa of patients with asthma. *Thorax* 1998, **53** : 835-841
- OHASHI Y, NAKAI Y, TANAKA A, KAKINOKI Y, WASHIO Y et coll. Serologic study of the working mechanisms of immunotherapy for children with perennial allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998, **124** : 1337-1346
- OTTOLINI MG, HEMMING VG. Prevention and treatment recommendations for respiratory syncytial virus infection. Background and clinical experience 40 years after discovery *Drugs* 1997 ; **54** : 867-884
- PATALANO F. Injection of anti-IgE antibodies will suppress IgE and allergic symptoms. *Allergy* 1999, **54** : 103-110
- PEDERSEN S. What are the goals of treating pediatric asthma ? *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997, **15** : 22-26
- PICHURKO BM, WEISS ST. The role of infection in asthma : implications for antibiotic therapy. *Comp Ther* 1984, **10** : 32-36
- RABINOVITCH N, GELFAND EW. New approaches to the treatment of childhood asthma. *Curr Opin Pediatr* 1998, **10** : 243-249
- RACHELEFSKY G. Childhood asthma and allergic rhinitis : the role of leukotrienes. *J Pediatr* 1997, **131** : 348-355
- RACHELEFSKY G. National guidelines needed to manage rhinitis and prevent complications. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999, **82** : 296-305
- RODRIGUEZ WJ, GRUBER WC, GROOTHUIS JR, SIMOES EA, ROSAS AJ et coll. Respiratory syncytial virus immune globulin treatment of RSV lower respiratory tract infection in previously healthy children. *Pediatrics* 1997, **100** : 937-942
- SANDRITTER TL, KRAUS DM. Respiratory syncytial virus-immunoglobulin intravenous (RSV-IGIV) for respiratory syncytial viral infections : part I. *J Pediatr Health Care* 1997, **11** : 284-291
- SAYEGH N, MICHEL JL, MANI TM, REVILLON Y, BRUNNELLE F et coll. Quoi de neuf en pneumologie pédiatrique ? *Arch Pediatr* 1998, **5** : 1256-1268
- SEALE JP, DONNELLY R. Corticosteroid treatment of asthma : now at the crossroads. *Resp Med* 1999, **93** : 141-146
- SHAW NJ, FRASER NC, WELLER PH. Asthma treatment and growth. *Arch Dis Child* 1997, **77** : 284-286

SILVERSTEIN MD, YUNGINGER JW, REED CE, PETERSON T, ZIMMERMAN D et coll. Attained adult height after childhood asthma : effect of glucocorticoid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997, **99** : 466-474

SPIEGELBERG HL, BROIDE D, TIGHE H, ROMAN M, RAZ E. Inhibition of allergic inflammation in the lung by plasmid DNA allergen immunization. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1999, **18** : 118-121

TAYLOR AV, LAOPRASERT N, ZIMMERMAN D, SACHS MI. Adrenal suppression secondary to fluticasone propionate. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999, **83** : 68-70

VALLERON AJ, GRIMFELD A. Evaluation of clinical trials of immunomodulators for prevention of recurrent respiratory infections in children. *Dev Biol Stand* 1992, **77** : 149-158

VOGEL G. Interleukin-13's key role in asthma shown. *Science* 1998, **282** : 2168

WILSON AM, SIMS EJ, LIPWORTH BJ. Dose response with fluticasone propionate on adrenocortical activity and recovery of basal and stimulated responses after stopping treatment. *Clin Endocrinol* 1999, **50** : 329-335