



Liens d'intérêt

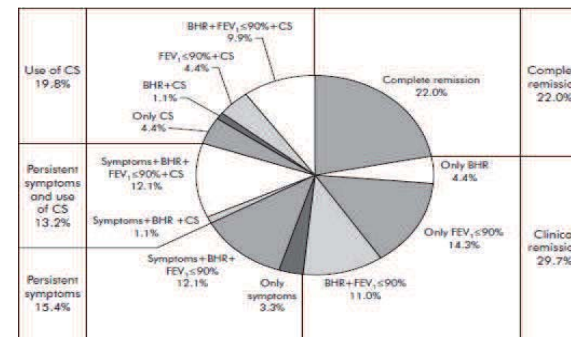
- Intérêts financiers : néant
- Liens durables ou permanents : néant
- Interventions ponctuelles : ALK, AstraZeneca, GSK, Novartis, Thermofischer
- Intérêts indirects : néant

Devenir de l'asthme de l'enfant à l'âge adulte

- Définir la rémission pour évaluer la persistance de l'asthme
- Facteurs de risque de persistance de l'asthme
 - La fonction respiratoire
 - L'allergie
- Quel est le risque de persistance de l'asthme : BPCO
- Phénotypes à risque de persistance à l'âge adulte
- Conclusions

Définir la rémission pour évaluer la persistance de l'asthme

- Cohorte Groningen: 91 enfants asthmatiques hospitalisés, Suivi 30 Ans

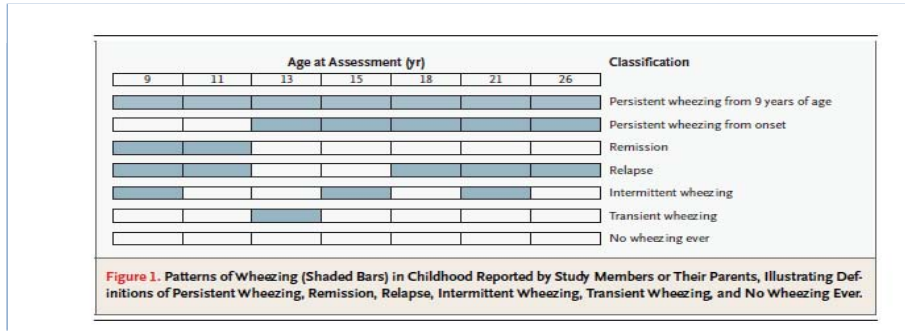


Rémission complète (EFR N, pas HRB)
22 %

Définir la rémission pour évaluer la persistance de l'asthme



Multiples phénotypes d'asthme avec des trajectoires différentes



JAEP 2019

Sears. NEJM 2003

5

Devenir de l'asthme de l'enfant à l'âge adulte



– Définir la rémission pour évaluer la persistance de l'asthme

– **Facteurs de risque de persistance de l'asthme**

- **Fonction respiratoire**

- **L' allergie**

– Quel est le risque de persistance de l'asthme : BPCO

– Phénotypes à risque de persistance à l'âge adulte

– Conclusions

JAEP 2019

6

Facteur de déclin plus rapide de la fonction respiratoire en population générale: l'asthme, virus

- Le CRS, une étude de cohorte de naissance 1 246 participants
- 599 participants, **trajectoire basse [n = 56, 9,3%]**
- les participants ayant une **trajectoire persistante basse**
 - **antécédents d'asthme maternel** (20,0% vs 9,9%; P = 0,02);
 - **virus respiratoire syncytial** (41,2% contre 21,4%, p = 0,001);
 - **Asthme actif diagnostiqué par un médecin à l'âge de 32 ans** (43,9% contre 16,2%; P, 0,001)

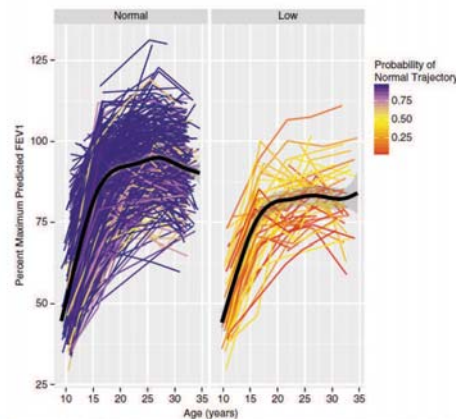


Figure 1. Lung function growth over time expressed as percent of maximal predicted FEV₁ for individuals assigned to low lung function trajectory versus normal trajectory from preadolescence into the fourth decade of life. Among 599 participants with at least two spirometry measurements, 543 were assigned to a normal trajectory and 56 to a low trajectory using latent class analysis.

JAEP 2019

Berry CE, Am J Respir Crit Care Med. 2016; 194:607–12.

7

Devenir de l'asthme de l'enfant à l'âge adulte



– Définir la rémission pour évaluer la persistance de l'asthme

– **Facteurs de risque de persistance de l'asthme**

- **Fonction respiratoire**

- **L' allergie**

– Quel est le risque de persistance de l'asthme : BPCO

– Phénotypes à risque de persistance à l'âge adulte

– Conclusions

JAEP 2019

8

Facteurs de risque de persistance de l'asthme : l'allergie

Table 4. Odds Ratios for Factors Predicting Persistence of Wheezing from Onset to the Age of 26 Years or Relapse, by the Age of 26 Years.*

Model	Persistence		Relapse	
	OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)	P Value
Univariate				
PC ₂₀ or BDR at 9 yr	4.32 (2.64–7.06)	<0.001	6.82 (3.89–11.95)	<0.001
PC ₂₀ < 8 mg/ml at any assessment from 9–15 yr	4.24 (2.64–6.79)	<0.001	6.93 (4.07–11.77)	<0.001
PC ₂₀ < 8 mg/ml or BDR at any assessment to 21 yr	4.13 (2.59–6.59)	<0.001	7.22 (4.29–12.17)	<0.001
Positive skin test for house-dust-mite allergen at 13 yr	3.38 (2.12–5.37)	<0.001	4.17 (2.49–7.01)	<0.001
Positive skin test for cat allergen at 13 yr	2.81 (1.65–4.79)	<0.001	3.27 (1.78–6.03)	<0.001
Smoking at 21 yr	2.05 (1.30–3.24)	0.002	1.84 (1.11–3.04)	0.02
Father smoked when study member was a child	0.63 (0.40–1.00)	0.05	1.29 (0.79–2.11)	0.31
Mother smoked when study member was a child	0.84 (0.53–1.37)	0.46	0.98 (0.60–1.61)	0.93
Family history of wheezing	1.44 (0.92–2.27)	0.11	1.59 (0.98–2.60)	0.06
Age at onset of wheezing†	0.97 (0.94–1.01)	0.11	0.87 (0.83–0.91)	<0.001
Female sex	1.37 (0.87–2.16)	0.17	0.95 (0.58–1.55)	0.84
Multivariate (significant factors only)				
PC ₂₀ < 8 mg/ml or BDR > 10% at any assessment from 9–21 yr	3.00 (1.71–5.26)	<0.001	3.03 (1.65–5.55)	<0.001
Positive skin test for house-dust-mite allergen at 13 yr	2.41 (1.42–4.09)	0.001	2.18 (1.18–4.00)	0.01
Female sex	1.71 (1.04–2.82)	0.03	—	—
Smoking at 21 yr	1.84 (1.13–3.00)	0.01	—	—
Age at onset of wheezing†	—	—	0.89 (0.85–0.94)	<0.001

* The odds ratio (OR) for persistence of wheezing is for the comparison with all other study members except those who never reported wheezing. The OR for relapse is for the comparison with all other study members except those with persistent wheezing and those who never reported wheezing. CI denotes confidence interval, PC₂₀ the concentration of methacholine causing a 20 percent decrease in the forced expiratory volume in one second (FEV₁), and BDR the response of the FEV₁ to a bronchodilator (increase from base line).
† The OR was calculated for persistence or relapse per year of increase in the age at onset (i.e., a later age at onset was protective).



613, 14,5 % avaient asthme persistant à 26 ans, 26,4 % sont en rémission, 12,4 % rechuté par la suite

JAEP 2019

Sears. NEJM 2003

9

Devenir de l'asthme de l'enfant à l'âge adulte



- Définir la rémission pour évaluer la persistance de l'asthme
- Facteurs de risque de persistance de l'asthme
 - Fonction respiratoire
 - L' allergie
- Quel est le risque de persistance de l'asthme : BPCO
- Phénotypes à risque de persistance à l'âge adulte
- Conclusions

JAEP 2019

10

BPCO en population générale : l'asthme

- Cohorte en population générale (Dunedin Study), 1,037 participants
- Le tabagisme était associé à FEV1 / CVF bas avant et après BD
- En particulier chez ceux ayant un asthme (dans l'enfance ou à début tardif)

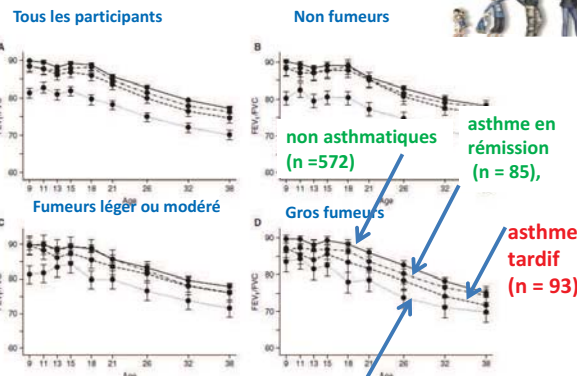


Figure 1. Mean (SD) FEV₁/FVC ratio at each age from 9 to 38: (A) all participants, (B) nonsmokers, (C) light-to-moderate smokers (<10 pack-years), and (D) heavy smokers (>10 pack-years). Solid lines indicate participants never diagnosed with asthma, dashed lines indicate those with late-onset asthma, alternating dash and dot lines indicate those in remission, and dotted lines indicate those with persistent asthma.

asthme persistant de l'enfance (n = 91)

Hancox RJ, Am J Respir Crit Care Med. 2016; 194:276–84.

JAEP 2019

11

BPCO en population générale: l'obstruction bronchique préexistante



- 2 496 adultes âgés de 18 à 30 ans non asthmatique sont réévalués 20 ans plus tard
- Une obstruction bronchique est présente chez 6,9% et 7,8% des participants à l'âge de 20 ans.
- Moins de 10% des participants ont une BPCO auto-déclarée
- L'effet du tabagisme sur le déclin de la fonction pulmonaire était plus évident chez les jeunes adultes présentant une obstruction bronchique préexistante

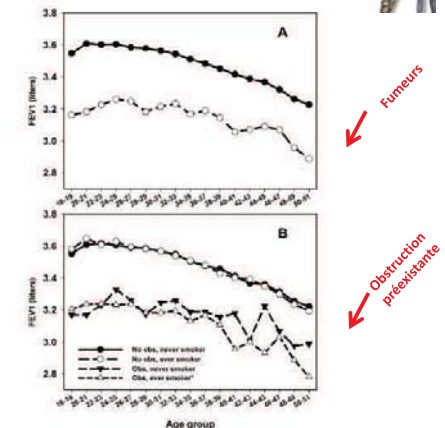


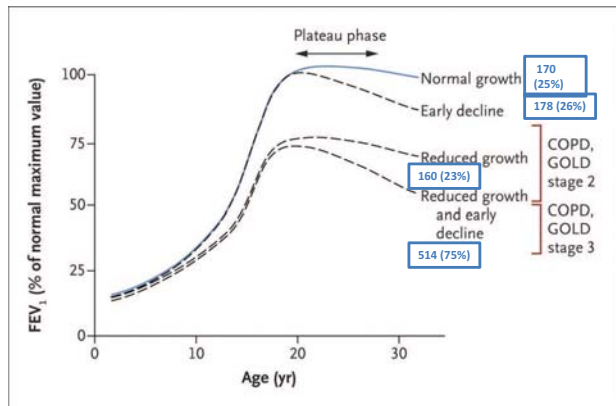
Figure 1. A, FEV₁ change with age in participants with (open circles) and without (solid circles) airflow obstruction at study entry (20 yr). The decline in FEV₁ was 18 mL/yr in the participants without airflow obstruction and 14 mL/yr in those with airflow obstruction at study entry (P=0.003). B, FEV₁ change with age in participants with and without airflow obstruction at study entry and subdivided by never or ever smoking. Rates of change in FEV₁ were compared with age 24 and lower (measured from the OBE model). *P<0.05 compared to the participants with airflow obstruction who were never smokers.

Kalhan R, The American journal of medicine. 2010; 123:468 e1–7.

JAEP 2019

12

BPCO et asthme à début précoce : déclin pré-existant de la fonction respiratoire



- 1041 CAMP participants, 684
- diminution de la croissance est associée (P<0.001 pour toutes les comparaisons).
 - valeurs plus basse de VEMS
 - HRB plus importante,
 - sexe masculin
- À l'âge moyen de 26,0±1,8 ans, 73 participants (11%) ont les critères spirométriques de COPD
- Ces futurs BPCO ont plus souvent un déficit de croissance pulmonaire (18% vs. 3%, P<0.001).

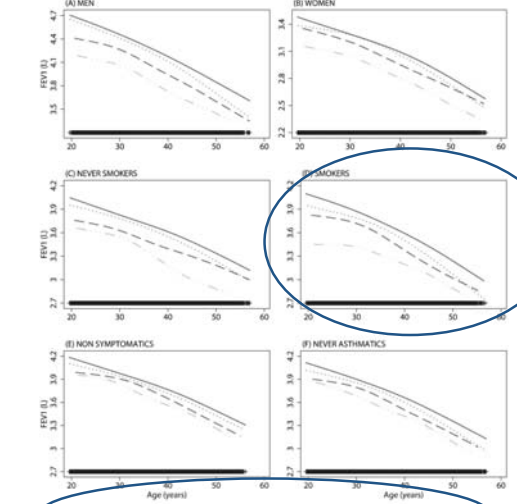
JAEP 2019

McGeachie MJ et al. N Engl J Med 2016;374:1842-1852.13

BPCO en population générale : l'asthme, le virus, le tabagisme maternel



- European Community Respiratory Health Survey âgés de 20 à 45 ans population générale ayant eu une spirométrie en 1991-1993 (n = 13 359) et 9 ans plus tard (n = 7738).
- Facteurs de « désavantage » de l'enfance: L'asthme maternel, l'asthme paternel, l'asthme infantile, tabagisme maternel, infections respiratoires chez l'enfant
- Le risque de BPCO (obstruction bronchique) est augmenté en cas de facteurs de « désavantage » présents dans l'enfance
- 3 facteurs:
 - hommes: OR 6,3 (IC à 95% 17),
 - les femmes: OR 7,2 (IC à 95% de 2,8 à 19)



JAEP 2019

Svanes C, Thorax. 2010; 65:14-20.

14

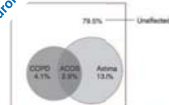
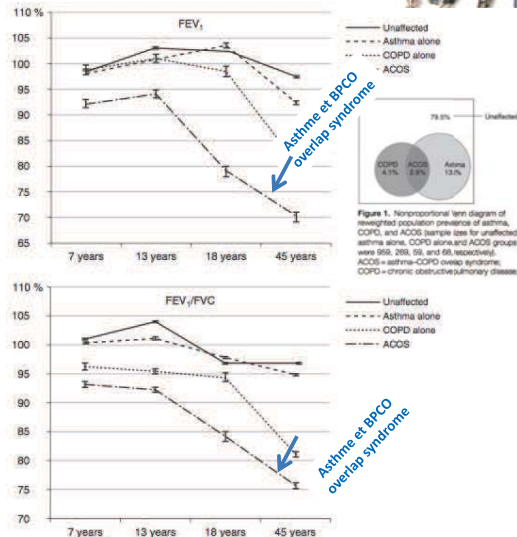
BPCO et d' asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) : le déclin de la fonction respiratoire



Table 1. Characteristics of Participants According to Outcome Groups

	Unaffected (n = 969)	Asthma Alone (n = 269)	ACOS (n = 69)	COPD Alone (n = 69)
Age, yr*	44.8 (0.8)	45.0 (0.9)	45.0 (0.9)	44.8 (0.7)
Female	459 (47.3)	150 (56.1)	35 (51.5)	21 (30.6)
Smoking history				
Never	415 (43)	126 (49)	18 (26.5)	16 (27)
Past	256 (26.5)	77 (29)	16 (23.5)	10 (17)
Current	296 (30.5)	54 (21)	34 (50)	33 (50)
Lifetime smoking, pack-years†	0.7 (0-14)	0 (0-11)	13 (0-30)	14.7 (0-31)
Atopic status, pack-years†	4.81 (5.0)	1.77 (99.1)	5.4 (80.6)	3.2 (54.2)
Post-Bron spirometry at 45 yr*				
FEV ₁ , L	3.5 (0.7)	3.2 (0.7)	2.6 (0.7)	3.0 (0.7)
% predicted	100.6 (11.6)	96.1 (12.4)	76.6 (15.9)	83.9 (13.4)
FVC, L	4.4 (0.9)	4.1 (0.9)	4.1 (1.2)	4.7 (1.1)
% predicted	100.3 (11.5)	97.9 (12.6)	97.0 (14.3)	103.9 (15.5)
FEV ₁ /FVC	0.80 (0.1)	0.79 (0.1)	0.63 (0.1)	0.65 (0.1)
% predicted	99.9 (5.6)	97.9 (6.2)	79.2 (8.7)	80.9 (6.1)
Prescribed LLN**	0.69 (0.005)	0.69 (0.005)	0.69 (0.005)	0.69 (0.005)
Childhood socioeconomic status				
1 (highest level)	214 (23.4)	57 (23.1)	14 (20.4)	10 (15.8)
2	75 (8.2)	23 (9.3)	2 (3.0)	4 (6.3)
3	269 (29.4)	74 (29.9)	17 (25.1)	26 (41.3)
4	256 (28.0)	90 (34.3)	9 (17.0)	16 (26.4)
5	100 (10.9)	33 (13.3)	11 (20.7)	7 (11.1)
6	347 (36.6)	87 (35.5)	20 (30.0)	34 (50.7)
Maternal smoking in childhood				
Maternal asthma	108 (11.5)	47 (19.2)	17 (25.4)	10 (17.8)
Childhood asthma	333 (34.5)	111 (43.7)	39 (58.9)	24 (41.4)
Childhood lung infection	170 (17.8)	46 (19.0)	10 (17.2)	15 (19.4)

Definition or abbreviations: ACOS = asthma-COPD overlap syndrome; BD = bronchodilator; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; LLN = lower limit of normal. Data are presented as n (%). *P < 0.05 compared with unaffected by Pearson 2 x 2 chi-square test. **Mean (SD).



Burgess, Am J Respir Crit Care Med Vol 196, Iss 1, pp 39-46, Jul 1, 2017

BPCO et mortalité : Déclin de la fonction respiratoire et asthme



- 2121 adultes de la Cohorte Tucson
- Dans les modèles Cox multivariés,
 - le groupe obstruction bronchique AL+ / asthme + avait un risque de mortalité accru de 114% comparé au groupe AL- / asthme - (HR ajusté 2,14; IC 95% 1,64-2,79)
 - Parmi les sujets présentant obstruction bronchique l'asthme était associé à un risque accru de mortalité (HR 1,58, IC à 95% 1,17-2,12).

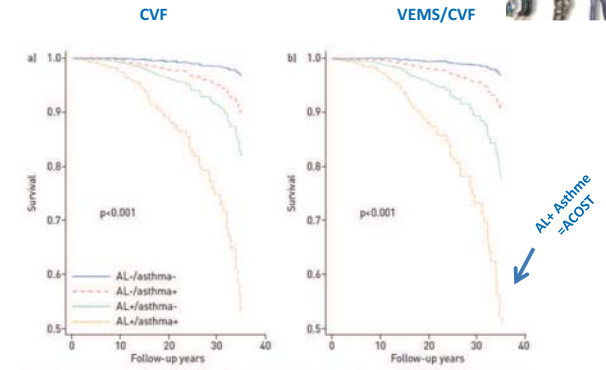


FIGURE 3 Survival curves for mortality by chronic obstructive pulmonary disease across the four airflow limitation (AL) asthma groups based on Cox proportional hazards models adjusted for sex, age, body mass index, education, smoking status and pack-years. a) Survival curves for the four groups based on airflow limitation defined as forced expiratory volume in 1 s (FEV₁)/forced vital capacity (FVC) < 70%. b) Survival curves for the four groups based on airflow limitation defined as FEV₁/FVC less than the lower limit of normal.

JAEP 2019

Huang S, Eur Respir J. 2015; 45:338-46.

16

Le quartile inférieur du rapport VEMS / CVF à 7 ans était associé à IACOS (odds ratio, 16,3, intervalle de confiance à 95%, 4,7-55,9) BPCO (odds ratio, 5,76; intervalle de confiance à 95%: 1,9-17,4) pas à l'asthme seul seule

JAEP 2019

Devenir de l'asthme de l'enfant à l'âge adulte



- Définir la rémission pour évaluer la persistance de l'asthme
- Facteurs de risque de persistance de l'asthme
 - Fonction respiratoire
 - L'allergie
- Quel est le risque de persistance de l'asthme : BPCO
- **Phénotypes à risque de persistance à l'âge adulte**
- Conclusions

Phénotypes à risque de persistance à l'âge adulte Melbourne epidemiological study 42 ans

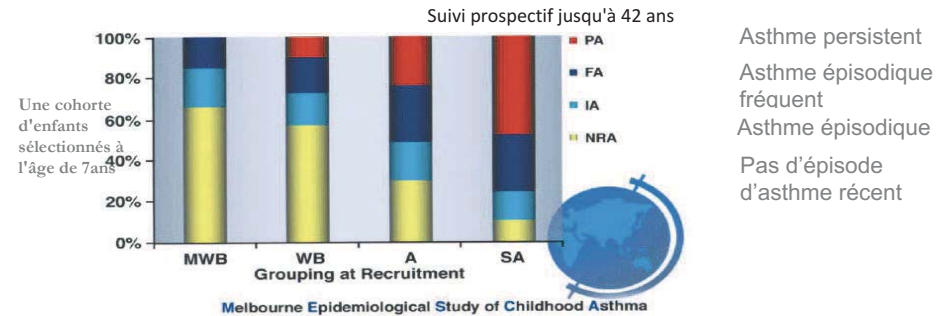


FIG 1. Histogram showing pattern of asthma at age 42 years in subjects from original recruitment groups. MWB, Mild wheezy bronchitis; WB, wheezy bronchitis; A, asthma; SA, severe asthma; NRA, no recent asthma; IA, infrequent episodic asthma; FA, frequent episodic asthma; PA, persistent asthma.

Bronchite siffilante légère (moins de 5 épisodes siffilment lors de rhume par an) Bronchite siffilante légère (plus de 5 épisodes siffilment lors de rhume par an) Asthme Asthme sévère

Phelan PD, J Allergy Clin Immunol. 2002 Feb;109(2):189-9

Melbourne epidemiological study à l'âge de 50 ans Trajectoire de la fonction respiratoire en fonction des phénotypes

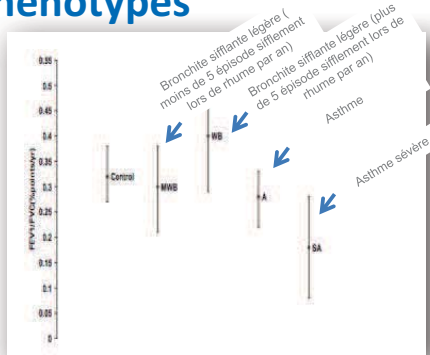


FIG 4. Rate of decline and 95% CI in lung function in FEV₁ (from age 10-50 years).

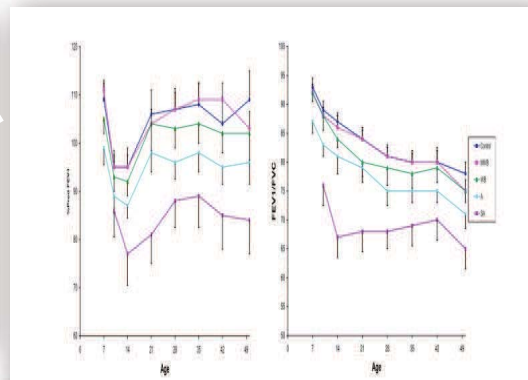


FIG 2. FEV₁ (% predicted) and FEV₁-FVC (%) at each review by classification at recruitment. Mean ± 95th CI.

Phénotypes et âge de début de l'asthme dans l'enfance



- Une cohorte de naissance prospective (Melbourne Atopy Cohort Study)
- 620 enfants à haut risque allergique
- Déficit du VEMS entre 12 et 18 ans.
 - **Asthme à début précoce** (réduction de 290 ml, intervalle de confiance à 95% [IC], 82-498)
 - **Asthme à début intermédiaire** début intermédiaire (réduit de 210 ml, IC 95%, 62-359),
 - **Asthme à début tardif** (réduction de 255 ml, IC 95%, 69-442)
- L'asthme précoce transitoire étaient asymptomatique et avec une fonction respiratoire normale

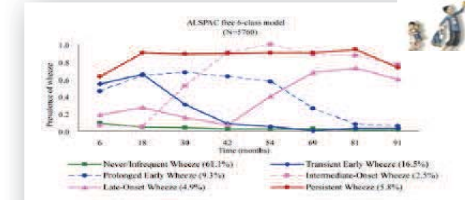


FIG 1. Estimated prevalence of wheeze at each time point from birth to age 8 years for each wheezing phenotype in ALSPAC free 6-class model (N = 5760).

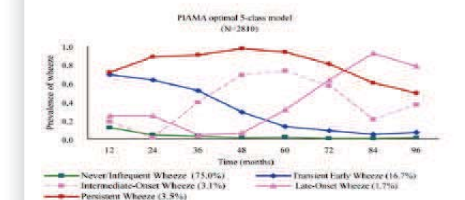


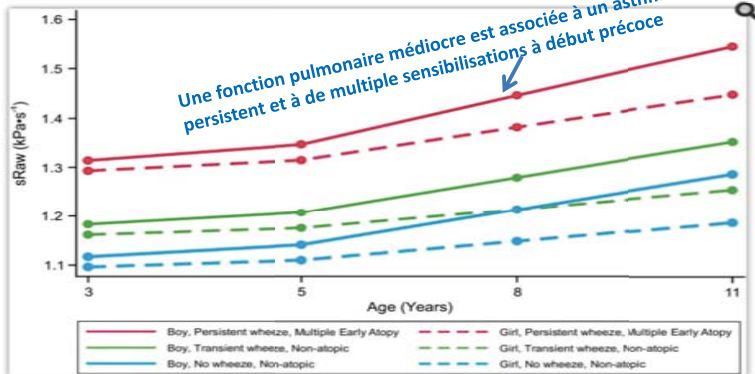
FIG 2. Estimated prevalence of wheeze at each time point from birth to age 8 years for each wheezing phenotype in PIAMA optimal 5-class model (N = 2810).

Phénotypes à risque de persistance à l'âge adulte

Dans une cohorte de naissance, résistance spécifique des voies respiratoires a été évaluée à l'âge de 3 ans (n = 560), 5 (n = 829), 8 (n = 786), et 11 ans (n = 644)



Une fonction pulmonaire médiocre est associée à un asthme persistant et à de multiples sensibilisations à début précoce



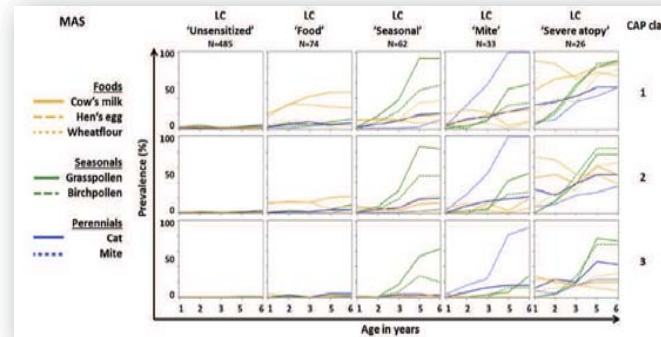
Prototypical trajectories for children with different groups of predictors of

JAEP 2019

Belgrave. Am J Respir Crit Care Med. 2014

21

Le phénotype d'asthme multi-sensibilisé



1. Sensibilisations aux aliments
2. Sensibilisations saisonnières
3. Sensibilisations aux acariens
4. Sensibilisations multiples

- Dans 2 cohortes néonatales : MAS (n=680) et Pasture (n=766)
- Analyse en cluster (LCA) intégrant : IgE totales, IgE spécifiques, Temps : 6 premières années de vie

JAEP 2019

Hose AJ et al. J Allergy Clin Immunol. 2017;139:1935-45

Le phénotype d'asthme multi-sensibilisé

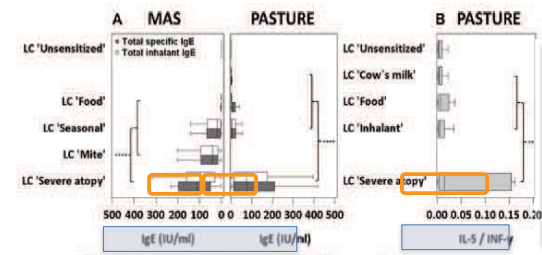
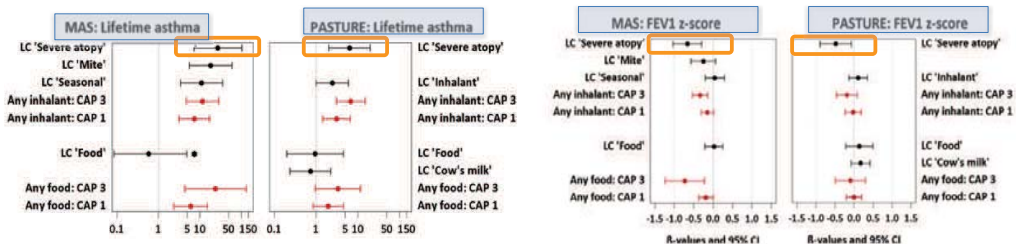


FIG 5. Absolute sIgE levels (A) and ratio of IL-5 to IFN-γ expression (B) at age 6 years. JAEP 2019

Enfants sensibilisés multiples présentent

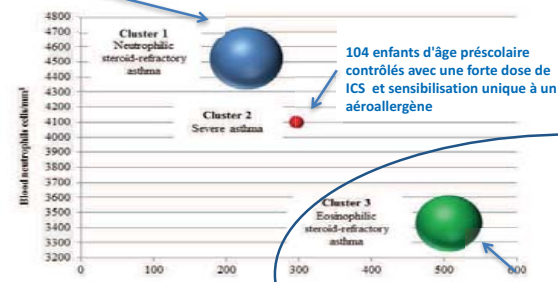
1. Le plus fort risque d'asthme, de rhume de foin et d'eczéma
2. La fonction respiratoire la plus mauvaise
3. Les taux d'IgE totales les plus élevés
4. Une augmentation du ratio IL-5/IFNγ

se AJ et al. J Allergy Clin Immunol. 2017;139:1935-45

Le phénotype d'asthme multi-sensibilisé, multi-morbide



138 enfants d'âge préscolaire (92% d'asthme réfractaire p <0.001)
Plus d'antécédents de pneumonie (31%, p <0.001), le plus haut nombre de neutrophiles sanguins (moyenne de 4.524 cellules / mm³, p = 0.05);



- 350 atteints d'asthme modéré à sévère pour les enfants d'Age scolaire l'âge et de sifflement modérés à sévères pour les préscolaire
- Evaluation clinique et sanguine standardisée et lavage broncho-alvéolaire (BAL). L'analyse en cluster est appliquée avec 34 variables.

Le diamètre des cercles représente le pourcentage d'asthme réfractaire au CS

JAEP 2019

Guidir T and Just JACI in practice 2017

Le phénotype d'asthme multi-sensibilise, multi-morbide

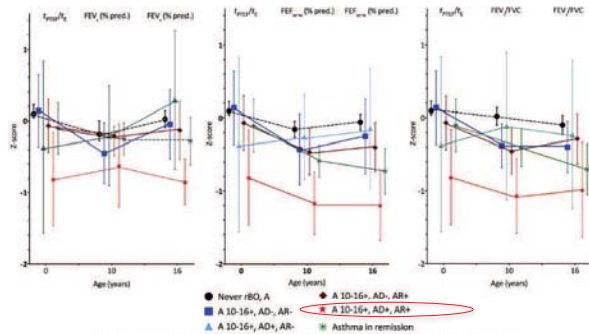
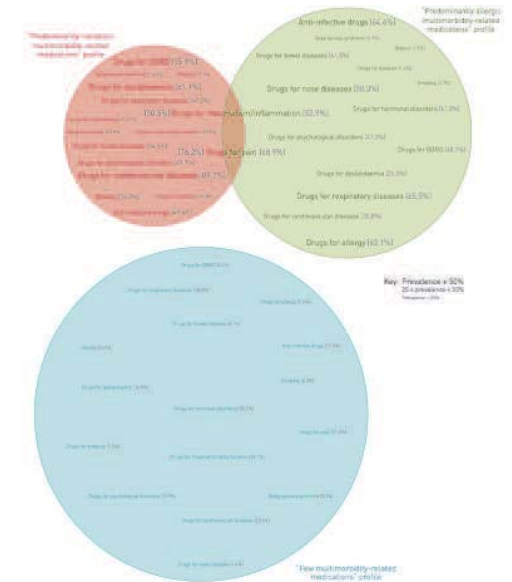


FIG 2. Lung function trajectories by z-scores from birth through age 10 to 16 years by asthma phenotypes based on comorbidities determined by age 16 years by FEV₁ (left), the midflow value (FEV_{0.5}) (center), and FEV₁/FVC (right). The trajectories were significantly reduced in children with asthma, AD, and AR than in children with all other combinations of allergic diseases.

Le groupe de référence (231 sujets sans obstruction bronchique ni asthme)

Le phénotype d'asthme multi-sensibilise, multi-morbide existe à l'âge adulte

- Étude sur l'asthme-E3N, 4328 femmes asthmatiques
- L'analyse en cluster
 - "Peu de médicaments liés à la multimorbidité" (43,5%),
 - "Médicaments principalement liés à la multimorbidité allergique" (32,8%)
 - "Médicaments principalement liés à la multimorbidité métabolique" (23,7%)
- Les clusters multimorbides présentaient un risque accru
 - asthme non contrôlé
 - crises d'asthme / exacerbations,
 - diminution de la qualité de vie liée à l'asthme.



Devenir de l'asthme de l'enfant à l'âge adulte



- Définir la rémission pour évaluer la persistance de l'asthme
- Facteurs de risque de persistance de l'asthme
 - Fonction respiratoire
 - L'allergie
- Quel est le risque de persistance de l'asthme : BPCO
- Phénotypes à risque de persistance à l'âge adulte
- Conclusions

