

L'ASTHME DIFFICILE

QUESTIONS PRATIQUES

Sous la coordination des Professeurs
Pascal CHANEZ
Service de pneumologie,
Hôpital Sainte-Marguerite, Marseille

Marc HUMBERT
Service de pneumologie,
Hôpital Antoine Béclère, Clamart

Liste des auteurs

Rémy Amouroux
Éthique, Professionnalisme et Santé (JE 2535), Département de
Sciences humaines et Sociales de la Faculté de Médecine, Brest

Michel Aubier
Pneumologie, Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris
Inserm U700, Faculté de Médecine Denis Diderot, Paris

Patrick Berger
Université de Bordeaux, UB2, Centre de Recherche
Cardio-thoracique de Bordeaux INSERM, U1045, Bordeaux

Cindy Barnig
Pneumologie, CHRU de Strasbourg

Arnaud Bourdin
Maladies Respiratoires, CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier

Louis-Philippe Boulet
Institut universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de
Québec, QC, Canada

Pascal Chanez
Pneumologie, Hôpital Ste Maguerite, Marseille

Christos Chouaid
Serv.. Pneumologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Alexis Cortot
Pneumologie et d'Immunoallergologie,
Hôpital Calmette, CHRU de Lille

Frédéric De Blay
Pneumologie, CHRU de Strasbourg

Alain Didier
Clinique des Voies Respiratoires, Hôpital Larrey CHU de Toulouse

Gilles Garcia
Maladies Respiratoires, Hôpital A. Bécclère, Clamart

Philippe Godard
Maladies Respiratoires, CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier

Marion Gouitaa
Clinique des bronches, Allergies et sommeil. Hôpital Nord,
Marseille

Laurence Halimi
Psychologue, Service des Maladies Respiratoires
CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier

Claudie Haxaire
ARS (EA 3149), associée CERMES3, Département de Sciences
humaines et Sociales de la Faculté de Médecine, Brest

Marc Humbert
Maladies Respiratoires, Hôpital A. Bécclère, Clamart

Christophe Leroyer
Université Européenne de Bretagne, UBO, EA3878
(GETBO) IFR 148 CHU de la Cavale Blanche,
Département de Médecine interne et de Pneumologie, Brest

Renaud Louis
Département de Pneumologie CHU de Liège, Belgique

Antoine Magnan
INSERM, U915, Nantes. Faculté de Médecine, l'Institut du thorax,
Nantes
CHU Nantes, Service de Pneumologie, Plate-forme transversale
d'allergologie, Nantes

Maité Manise
Pneumologie CHU de Liège, Belgique

Isabelle Pin
Pneumologie, Hôpital de La Tronche, Grenoble

Anais Pipet
INSERM, U915, Nantes. Faculté de Médecine, l'Institut du thorax,
Nantes
CHU Nantes, Serv. de Pneumologie, Plate-forme transversale
d'allergologie, Nantes

Isabelle Pin
Equipe d'épidémiologie environnementale appliquée à la
reproduction et à la santé respiratoire, U823, Grenoble
Université Joseph Fourier, Grenoblen Pédiatrie, CHU Grenoble

Christophe Pison
Université Joseph Fourier, Grenoble
Clinique de Pneumologie, CHU de Grenoble
Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée,
Inserm1055, Grenoble
CESP Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des
Populations, Inserm U1018, Villejuif

Chantal Raheison-Semjen
Centre INSERM U897 Université Bordeaux Segalen
Service des Maladies Respiratoires, CHU Bordeaux, Pessac

Florence Schleich
Pneumologie CHU de Liège, Belgique

Valérie Siroux
Equipe d'épidémiologie environnementale appliquée
à la reproduction et à la santé respiratoire, U823, Grenoble,
Université Joseph Fourier, Grenoble

Camille Taillé
Pneumologie, Hôpital Bichat, Claude-Bernard, Paris

Isabelle Tillie-Leblond
Pneumologie et 'Immunoallergologie,
Hôpital Calmette, CHRU de Lille

Manuel Tunon de Lara
Université de Bordeaux, UB2, Centre de Recherche
Cardio-thoracique de Bordeaux INSERM, U1045,
CHU de Bordeaux

Isabelle Vachier
Med Bio Med CHU Montpellier,
Maladies Respiratoires, Montpellier

Sommaire

	<i>Pascal Chanez, Marc Humbert</i> Introduction : asthme difficile : au delà des mots, il reste de réels progrès pour mieux prendre en charge et traiter ces patients	5
1	<i>Isabelle Vachier</i> L'asthme difficile : une physiopathologie spécifique ?	7
2	<i>Isabelle Pin, Christophe Pison</i> L'asthme difficile : une génétique spécifique ?	11
3	<i>Chantal Raherison</i> Epidémiologie de l'asthme difficile, réfractaire, sévère	18
4	<i>Arnaud Bourdin</i> L'asthme est difficile et non contrôlé mais que représente le contrôle de l'asthme ?	23
5	<i>Renaud Louis, Maité Manise, Florence Schleich</i> Quand l'asthme est difficile et que ce n'est pas de l'asthme : faire le diagnostic positif est-il une gageure ?	29
6	<i>Frédéric De Blay</i> Quand l'asthme est difficile : une simple question d'environnement ?	33
7	<i>Louis-Philippe Boulet</i> Quand l'asthme est difficile : est-ce un patient qui ne prend pas son traitement ?	37
8	<i>Laurence Halimi</i> Quand l'asthme est difficile : est-ce l'asthmatique qui a des difficultés psychologiques ?	43
9	<i>Alain Didier</i> Quand l'asthme est difficile : il faut regarder le nez	48

10	<i>Patrick Berger et Manuel Tunon de Lara</i> Quand l'asthme est difficile : il faut penser au reflux gastroœsophagien	52
11	<i>Gilles Garcia</i> Quand l'asthme est difficile : est-ce un asthme compliqué d'une vascularite de Churg et Strauss ?	55
12	<i>Isabelle Tillie-Leblond</i> Quand l'asthme est difficile : est-ce une mycose bronchopulmonaire allergique ?	60
13	<i>Antoine Magnan</i> Que penser du rôle des allergies dans l'asthme difficile ?	66
14	<i>Guy Dutau</i> Quand l'asthme est difficile : il faut penser aux allergies alimentaires	72
15	<i>Arnaud Bourdin</i> Premier contact avec un asthmatique difficile	76
16	<i>Camille Taillé</i> Quels sont les critères de jugement : cliniques, spirométriques questionnaires marqueurs d'inflammation qualité de vie	81
17	<i>Michel Aubier</i> Comment traiter un asthmatique difficile ?	85
18	<i>Christophe Leroyer</i> Quel est le rôle de l'éducation thérapeutique ?	89
19	<i>Marion Gouitaa</i> Quel est le rôle des comorbidités ?	94
20	<i>Christos Chouad</i> L'asthme difficile : l'approche pharmaco-économique	100

Introduction

“

Asthme difficile : au-delà des mots, il reste de réels progrès pour mieux prendre en charge et traiter ces patients. ”

Pascal Chanez et Marc Humbert

- *Pour certains médecins, chercheurs, décideurs, l’asthme est une maladie fréquente et bénigne pour laquelle la situation est définitivement réglée. La comparaison avec des maladies plus rares mais plus sévères comme la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou l’hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) a fait diminuer les efforts de recherche. Cependant, cette prise de position est erronée, car elle ne correspond pas avec la réalité quotidienne des soignants en contact avec des asthmatiques. Cette affection a certes profité d’une meilleure prise en charge avec des résultats importants sur la morbidité et la mortalité.*
- *Au-delà de ce constat, il existe toujours des indicateurs préoccupants en particulier le nombre de patients continue à croître, les traitements sont souvent complexes, essentiellement symptomatiques et la transposition des connaissances acquises en recherche ne se manifeste pas rapidement dans le soin courant. Il existe une population de patients qui demeurent non contrôlés. Ces patients constituent le groupe des asthmatiques difficiles dont le nombre est mal connu et le futur incertain (C. Raheissou) : ils sont non contrôlés malgré une prise en charge qualifiée d’optimale selon les recommandations. Cette notion de contrôle gouverne toute la prise en charge de l’asthme en 2011 mais elle est utilement rappelée ici par Ph. Godard et A. Bourdin.*
- *Le diagnostic positif de l’asthme n’est pas toujours aisé et les définitions de cette affection souvent descriptives ce qui ne facilite pas les prises de décisions (R. Louis). Les critères d’évaluation sont nombreux et demandent à être hiérarchisés pour être mieux utilisés (C. Taillé). Ces patients sont soit en difficulté vis-à-vis des traitements proposés pour de nombreuses raisons et ils sont qualifiés d’inobservants (L-P. Boulet), soit ils souffrent d’un asthme réellement sévère pour lequel les mécanismes physiopathologiques (I. Vachier) et génétiques (I. Siroux) sont spécifiques et les ressources thérapeutiques actuelles sont insuffisantes.*

Ces asthmatiques difficiles nécessitent une réflexion et une prise en charge spécifique. Ils ont souvent des "problèmes psychologiques" (L. Halimi), ils inquiètent leurs proches et leur qualité de vie est largement altérée. Actuellement, leur mauvais contrôle entraîne souvent la majorité des soins urgents de l'asthme.

■ *Les coûts directs, indirects et intangibles sont ainsi très élevés et rendent toute amélioration potentiellement coût-efficacité (C. Chouaid). Ce concept d'asthme difficile nous paraît toujours un préalable majeur avant de parler d'asthme sévère qui finalement pourrait apparaître comme une maladie orpheline.*

Cette étape de la prise en charge nécessite une évaluation initiale (A. Bourdin). Cette démarche passe par une réassurance autour du diagnostic positif de l'asthme. Puis on apprécie l'appréciation des facteurs favorisants (allergie A. Magnan, allergie alimentaire éventuelle G. Dutau, et environnement F. De Blay) et associés (rhinosinusite A. Didier, reflux gastroœsophagien P. Berger et des comorbidités M. Gouitaq). Il se pose aussi la question des relations de l'asthme sévère avec l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (I. Tillie) et les vascularites hyperéosinophiliques (G. Garcia).

■ *Au final, une amélioration du contrôle de l'asthme passe par un abord personnalisé de la situation avec une éducation adaptée en partenariat (C. Leroyer), l'optimisation des thérapeutiques actuelles et la mise en place d'innovations thérapeutiques dont il convient d'apprécier le bien fondé et de fixer les objectifs (M. Aubier). Dans ce contexte, un suivi méticuleux et la proposition d'entrer dans des essais cliniques en partenariat avec leurs interlocuteurs médicaux habituels (médecins généralistes et spécialistes) apparaît comme une solution intéressante.*

■ *Nous espérons qu'au terme de la lecture de cet ouvrage, tous les soignants seront plus à l'aise avec cette notion d'asthme difficile permettant une optimisation de la reconnaissance de ces patients et un traitement plus adapté. Nous remercions sincèrement tous les auteurs d'avoir mis leur expertise au service de ce travail.*

1

L'asthme difficile : une physiopathologie spécifique

Isabelle Vachier

L'asthme difficile représente un groupe hétérogène de situations cliniques ce qui correspond intuitivement à des mécanismes physiopathologiques peu spécifiques et variables. En effet il existe des phénotypes de patients variables auxquels certains mécanismes physiopathologiques sont reliés.

■ La persistance d'un infiltrat cellulaire inflammatoire dans les voies aériennes, malgré une prise en charge médicamenteuse dite optimale avec parfois une corticothérapie orale, est une des caractéristiques de l'asthme sévère. Des phénotypes d'asthme éosinophiliques et/ou neutrophiliques ont été décrits, avec parfois un phénotype dit "paucigranulocytaire" caractérisé par une inflammation minimale voire absente (1-3). Ce phénotype pourrait faire intervenir une inflammation distale prédominante non accessible aux méthodologies utilisées jusqu'à aujourd'hui pour l'exploration des voies aériennes (analyse des biopsies endobronchiques proximales et analyse de l'expectoration induite ou spontanée) (4).

■ Certains facteurs qui contrôlent cette infiltration de cellules inflammatoires ont été identifiés, mais leur implication n'est pas toujours claire. L'IL-5 et l'éotaxine sont les principaux médiateurs qui conduisent à l'attraction, la survie et l'activation des éosinophiles dans les voies aériennes, mais il n'est pas encore démontré que ces médiateurs sont augmentés dans l'asthme sévère comparé à l'asthme léger. De plus, les études cliniques ont démontré l'efficacité de ces traitements avec des anti-IL-5 sur la diminution de l'attraction des éosinophiles vers la lumière bronchique, cependant les effets sur les éosinophiles tissulaires et les bénéfices cliniques de ces traitements dans l'asthme « tout venant » ne sont pas toujours évidents (5, 6).

■ Les LTB₄, IL-8, MIP-1 α , et TNF- α sont des médiateurs qui conduisent à l'attraction des neutrophiles et à l'augmentation des molécules d'adhésions sur les cellules endothéliales (7, 8). L'expression de ces marqueurs est augmentée dans les formes sévères de l'asthme, et un traitement qui bloquerait leurs effets pourrait donc limiter leur recrutement et conduirait à observer une efficacité clinique potentielle (9). Le récepteur à l'EGF est un marqueur de stress des cellules épithéliales, il est aussi augmenté avec la sévérité de la maladie (10) et il contribue à l'attraction des neutrophiles (11).

■ Si l'asthme a longtemps été présenté comme une maladie médiée par les lymphocytes de type Th2, on suggère plus volontiers aujourd'hui que seulement 50 % des asthmatiques présentent un vrai profil Th2 (12). L'implication d'un profil Th1 et de phénomène d'immunité innée sont de plus en plus décrits en particulier dans l'asthme sévère (13). Il semblerait que les patients asthmatiques les plus sévères soient justement ceux qui présentent cette hétérogénéité "non Th2" (14). Des essais thérapeutiques anti-cytokines issues des Th2 sont actuellement en cours comme avec l'anti IL-4 (15) ou l'anti-IL-13 (16).

La persistance de l'inflammation dans l'asthme sévère peut aussi s'expliquer par un déficit des mécanismes endogènes qui résolvent cette inflammation. On commence à mieux comprendre ces mécanismes depuis une dizaine d'années et des pistes thérapeutiques peuvent en résulter (17).

Les interactions cellulaires dans le métabolisme des éicosanoïdes conduisent à la formation de médiateurs lipidiques bioactifs appelés lipoxines :

- qui sont diminués dans l'asthme sévère (8) ;
- qui présentent des propriétés anti-inflammatoires (18, 19) et
- diminuent l'hyperactivité bronchique (20).

■ Le développement de petites molécules analogues qui mimeraient ces effets a montré *in vitro* des effets potentiels (21). D'autres médiateurs spécialisés dans la résolution de l'inflammation (résolvines, protectines, maresines) sont par ailleurs décrits mais leurs implications potentielles dans l'asthme sévère restent encore à démontrer (22).

Les prostaglandines comme la PGE2 a des effets bronchodilatateurs et anti-inflammatoires avec donc une action bronchoprotectrice (23). La PGD2, sécrétée par les mastocytes, présente des effets pro-inflammatoires via son récepteur CRTH2. Le développement actuel d'antagonistes du récepteur CRTH2 peut donc présenter un progrès thérapeutiques (24).

■ La non-réponse aux corticoïdes (ou réponse partielle) est très variable dans l'asthme sévère et dépend des phénotypes, le traitement des asthmatiques éosinophiliques avec des fortes doses de corticoïdes est toujours efficace (25) alors que les asthmatiques non éosinophiliques répondent beaucoup moins bien (26). La nécessité de l'utilisation de fortes doses de corticoïdes inhalés voire de corticoïdes oraux supporte le concept que l'asthme sévère est une pathologie potentiellement au-delà des bronches proximales.

Enfin les cellules inflammatoires ne sont pas les seules responsables des difficultés de contrôle de l'asthme. Les cellules épithéliales (27), le muscle lisse bronchique (28) et les changements structuraux des voies aériennes, aussi bien proximales (29) que distales (30), sont largement impliqués dans l'histoire naturelle de la maladie. Ces anomalies persistantes des structures de la paroi bronchique sont appelées remodelage bronchique. Ce remodelage comprend des phénomènes d'altération

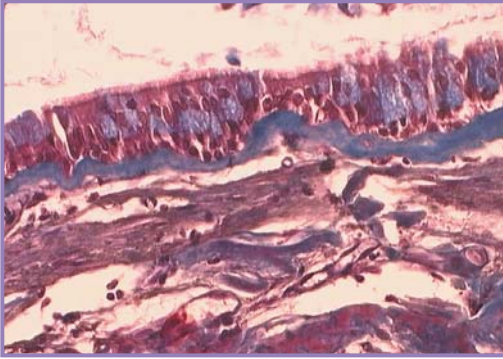


Photo1 :

de l'épithélium avec une hyperplasie des cellules à mucus, de fibrose sous-épithéliale avec modification de la matrice extracellulaire, d'hypertrophie des cellules musculaires lisses bronchiques et d'une hyperplasie des vaisseaux sanguins, des nerfs et des glandes de la sous-muqueuse bronchique. Ces phénomènes sont peut-être les conséquences d'un processus de réparation mal maîtrisé, en particulier dans l'asthme sévère, en relation avec la persistance d'une inflammation chronique.

■ Il est certainement nécessaire de bien caractériser le phénotype des patients afin de prédire une réponse thérapeutique. La difficulté actuelle de la caractérisation de ce phénotype est d'une part l'impact de la pression thérapeutique chez les sujets asthmatiques sévères (notamment avec des fortes doses de corticoïdes systémiques qui présentent des effets secondaires délétères) et la difficulté d'accessibilité au compartiment plus distal des voies aériennes. Les avancées technologiques en particulier par l'imagerie thoracique vont permettre un accès plus facile à la structure des voies aériennes distales et donc permettre des études longitudinales.

D'autre part, la connaissance de la physiopathologie devrait permettre de développer des biomarqueurs qui permettront une évaluation plus objective de ces phénotypes d'asthme sévère.

Une recherche translationnelle forte est encore nécessaire afin de mieux comprendre les mécanismes qui contribuent à cette augmentation de l'inflammation ou à ce déficit en sa résolution.

Références

1. Simpson JL, Scott RJ, Boyle MJ, Gibson PG. Differential proteolytic enzyme activity in eosinophilic and neutrophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172(5):559-65.
2. Wenzel S. Mechanisms of severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2003; 33(12):1622-8.
3. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006; 368(9537):804-13.
4. Benayoun L, Druilhe A, Dombret MC *et al*. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(10):1360-8.

5. Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I *et al.* A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176(11):1062-71.
6. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B *et al.* Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009;360(10):973-84.
7. Howarth PH, Babu KS, Arshad HS, *et al.* Tumour necrosis factor (TNF α) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax* 2005; 60(12):1012-8.
8. Vachier I, Bonnans C, Chavis C *et al.* Severe asthma is associated with a loss of LX4, an endogenous anti-inflammatory compound. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115(1):55-60.
9. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor- α blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179(7):549-58.
10. Puddicombe SM, Polosa R, Richter A *et al.* Involvement of the epidermal growth factor receptor in epithelial repair in asthma. *Faseb J.* 2000; 14(10):1362-74.
11. Hamilton LM, Torres-Lozano C, Puddicombe SM *et al.* The role of the epidermal growth factor receptor in sustaining neutrophil inflammation in severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2003; 33(2):233-40.
12. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF *et al.* T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180(5):388-95.
13. Berry MA, Hargadon B, Shelley M *et al.* Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med.* 2006; 354(7):697-708.
14. Levine SJ, Wenzel SE. Narrative review: the role of Th2 immune pathway modulation in the treatment of severe asthma and its phenotypes. *Ann Intern Med.* 2010; 152(4):232-7.
15. Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R *et al.* Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet* 2007; 370(9596):1422-31.
16. Singh D, Kane B, Molfino NA *et al.* A phase 1 study evaluating the pharmacokinetics, safety and tolerability of repeat dosing with a human IL-13 antibody (CAT-354) in subjects with asthma. *BMC Pulm Med.* 2010; 8:10:3.
17. Chanez P, Bonnans C, Chavis C, Vachier I. 15-lipoxygenase: a Janus enzyme? *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002; 27(6):655-8.
18. Bonnans C, Gras D, Chavis C *et al.* Synthesis and anti-inflammatory effect of lipoxins in human airway epithelial cells. *Biomed Pharmacother.* 2007; 61(5):261-7.
19. Bonnans C, Vachier I, Chavis C *et al.* Lipoxins are potential endogenous antiinflammatory mediators in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165(11):1531-5.
20. Levy BD, De Sanctis GT, Devchand PR *et al.* Multi-pronged inhibition of airway hyper-responsiveness and inflammation by lipoxin A(4). *Nat Med.* 2002; 8(9):1018-23.
21. Levy BD, Lukacs NW, Berlin AA *et al.* Lipoxin A4 stable analogs reduce allergic airway responses via mechanisms distinct from CysLT1 receptor antagonism. *Faseb J.* 2007; 21(14):3877-84.
22. Bannenberg G, Serhan CN. Specialized pro-resolving lipid mediators in the inflammatory response: An update. *Biochim Biophys Acta;* 2010;1801(12):1260-73.
23. Huynh ML, Malcolm KC, Kotaru C *et al.* Defective apoptotic cell phagocytosis attenuates prostaglandin E2 and 15-hydroxyeicosatetraenoic acid in severe asthma alveolar macrophages. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172(8):972-9.

2

L'asthme difficile : une génétique spécifique

Valérie Siroux, Christophe Pison, Isabelle Pin

L'asthme est un syndrome multifactoriel dans lequel sont impliqués des facteurs génétiques et environnementaux qui interagissent entre eux. La recherche génétique dans l'asthme et l'allergie est devenue intensive dans les 20 dernières années grâce aux progrès de la génétique épidémiologique et de la génétique moléculaire. L'asthme difficile, tel que récemment défini par le consortium U-Biopred (1), a très peu été étudié dans le cadre de la recherche de facteurs génétiques du fait de la difficulté d'appliquer cette définition en épidémiologie et de sa faible prévalence. En revanche des études génétiques ont été conduites sur différents marqueurs de sévérité et/ou contrôle de l'asthme (niveau de symptômes, fonction respiratoire, parfois exacerbation et rarement traitement antiasthmatiques de fond). Ce chapitre concerne donc la génétique de l'asthme difficile, mais surtout de l'asthme sévère. Dans quelle mesure les facteurs génétiques de la susceptibilité à l'asthme et à l'asthme difficile/sévère sont partagés ou spécifiques demeure une question importante (Figure 1).

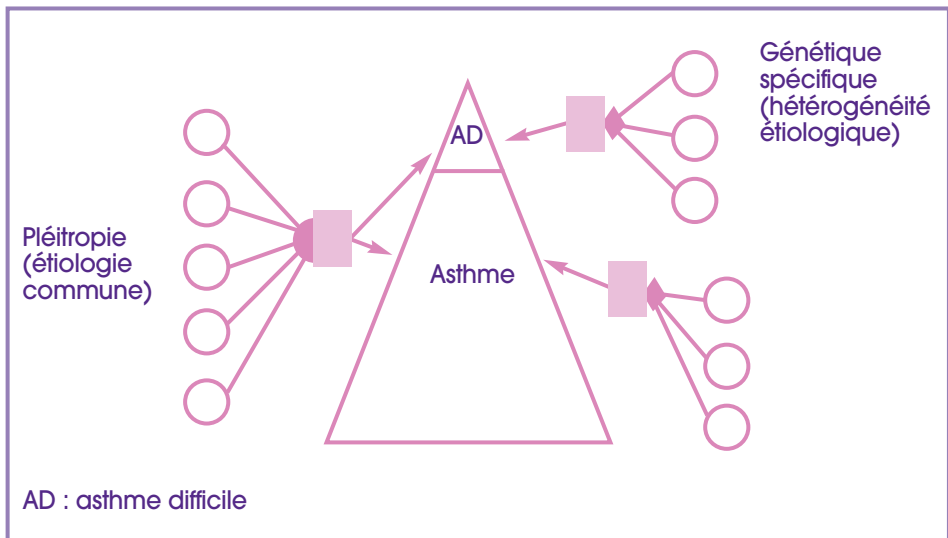


Figure 1 : Génétique dans l'asthme difficile selon l'hypothèse de facteurs génétiques partagés ou spécifiques avec l'asthme (d'après réf 19).

Épidémiologie génétique : quelques rappels

Les différentes techniques d'épidémiologie génétique applicables dans les maladies complexes à composante génétique sont résumées dans la figure 2. Il existe deux types d'approche :

■ **Stratégie candidate**, basée sur des études d'association de polymorphismes situés sur des gènes a priori candidats compte tenu de leur fonction ;

■ **Stratégie exploratoire**, basée soit sur des analyses de liaison génétique à partir de marqueurs génétiques appelés microsatellites, permettant de mettre en évidence des régions du génome où seraient localisés des gènes impliqués dans l'asthme, soit, plus récemment, basée sur des études d'association pangénomique (*Genome-Wide Association Studies, GWAS*). En effet, avec les avancées technologiques qui ont permis le génotypage de centaines de milliers de variants génétiques (*single-nucléotides polymorphisms, SNP*), les GWAS sont apparus dans la recherche génétique des maladies complexes, telles que l'asthme (2). Une telle approche présente l'avantage de pouvoir identifier de nouveaux facteurs génétiques sans hypothèse *a priori*.

La composante génétique de l'asthme

La ressemblance familiale de l'asthme a été largement décrite dans la littérature et des études de jumeaux ont montré une héritabilité d'approximativement 60 %. Plusieurs régions du génome ont été largement répliquées dans les études de liaisons génétiques (2p, 4q, 5q31-33, 6p24-21, 11q13-21, 12q21-24, 13q12-14, 16q21-23 et 19q) (3). Par une approche de clonage positionnel, en augmentant le nombre de marqueurs génétiques dans les régions candidates, 9 gènes de susceptibilités dans l'asthme ont été identifiés (*ADAM33, GPRA, PHF11, DPP10, HLA-G, CYFIP2, SFRS8, IRAK-M, PCDH1*). En revanche, seule une partie de ces gènes ont été répliqués par des études ultérieures (4) et la fonction de ces gènes reste largement inconnue. Par ailleurs, il y a aujourd'hui plus de 600 études d'association génétique qui effectuent des recherches sur l'association entre des polymorphismes sur plus de 200 gènes a priori candidats dans l'asthme compte tenu de leur fonction, et des phénotypes de maladies allergiques (5). Parmi ces gènes, seuls 43 ont été répliqués au moins une fois (6) et 14 gènes (*ADRB2, IL4R, HLA-DRB1, HLA-DQB1, IL13, CD14, TNF, FCER1B, IL4, ADAM33, STAT6, IL10, GSTP1 and LTA*) ont été répliqués dans au moins 10 études indépendantes (7).

Plus récemment, des GWAS ont permis d'identifier de nouveaux loci dans l'asthme (SNPs dans la région 17q21, 5q23, 9q21.31, dans le gène phosphodiesterase 4D (PDE4D)) (2). Un GWAS sur l'asthme conduit dans le cadre du consortium GABRIEL incluant 10 000 asthmatiques et 13 000 témoins recrutés dans le cadre de 19 études européennes, canadiennes et australiennes a permis de confirmer le rôle de plusieurs gènes dans l'asthme (*IL1RL1/IL18R1, HLA-DQ, SMAD3, IL2RB*) et le rôle

spécifique de variants dans la région ORM DL3/GSDMB dans l'asthme de l'enfant (8). Au total bien que le rôle de facteurs génétiques dans la maladie asthmatique soit bien établi, les variants génétiques identifiés à ce jour confèrent un risque faible de susceptibilité à l'asthme et expliquent seulement une faible proportion de l'agrégation familiale (5, 6).

La composante génétique de l'asthme difficile

L'hypothèse de l'implication de facteurs génétiques dans une pathologie se fonde sur des études mettant en évidence **une composante héréditaire et en pratique un excès de cas familiaux**. Il n'existe pas de telles études sur l'asthme difficile, mais l'implication de facteurs génétiques dans la sévérité de l'asthme a été suggérée par une étude réalisée chez des jumeaux montrant une corrélation significative de la sévérité de l'asthme chez les paires monozygotes mais non chez les paires dizygotes (9). À notre connaissance à ce jour une seule étude, basée sur les données de l'étude cas-témoin et familiale EGEA (Étude épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme), a porté sur la ressemblance familiale de la sévérité de l'asthme (10). Dans cette étude, la sévérité de l'asthme du proposant asthmatique (évaluée par un score de symptômes, le VEMS et la prise de corticoïdes dans l'année) était associée à la sévérité de l'asthme des apparentés asthmatiques mais pas à la prévalence de l'asthme parmi les apparentés. Bien que ces résultats nécessitent d'être confirmés, ils suggèrent le rôle de facteurs familiaux (environnement partagé et/ou facteurs génétiques) spécifiques de la sévérité de la maladie.

Peu d'études de liaison génétique de la sévérité de l'asthme ont fait l'objet de publication. Un criblage du génome, utilisant des microsatellites, a été effectué dans 110 familles avec au moins 2 germains asthmatiques (n = 508) de l'étude EGEA (11). Un signal de liaison génétique était mis en évidence dans la région 2p23 avec le score de sévérité d'asthme évalué en combinant des données cliniques et de traitement ($p = 0,002$). Cette région n'était pas mise en évidence avec l'asthme dans cette étude, suggérant ainsi une composante génétique spécifique associée à la sévérité de l'asthme.

À notre connaissance, aucune étude d'**association génétique entre des polymorphismes sur des gènes candidats** et l'asthme difficile n'a été publiée. En revanche, compte tenu de leur rôle dans l'inflammation, l'immunité innée ou adaptative, le remodelage ou la réponse au traitement, une cinquantaine de gènes candidats ont été étudiés en association avec la sévérité de l'asthme. Les phénotypes de sévérité d'asthme utilisés étaient fortement hétérogènes, souvent basés sur des critères de contrôle (symptômes, consommation de β_2 mimétiques de courte durée d'action, fonction ventilatoire) mais rarement associés à des données de traitement. Seul un petit nombre d'entre eux a fait l'objet de répliation

dans au moins une étude : *ADRB2*, *IL4*, *IL4R*, *RANTES*, *TBXAR2*, *YLKL40*, *ADAM33*, *IL13*, *IL12B*. Pour certains de ces gènes, tel que le récepteur du $\beta 2$ adrénérgique (*ADRB2*) pour lequel une méta-analyse confirme une association entre le polymorphisme Gly16Arg et l'asthme nocturne et la sévérité de l'asthme, mais pas la susceptibilité à l'asthme ou à l'HRB (12), les résultats rapportés dans la littérature plaident pour une génétique spécifique de l'asthme difficile. En revanche, pour d'autres gènes, tels que *IL4* et *IL4R* dont des polymorphismes génétiques ont été associés à la fois à l'asthme et à l'asthme sévère, les études actuelles sont plutôt en faveur d'une génétique partagée entre l'asthme et l'asthme difficile. Pour la plupart des autres gènes, des études supplémentaires sont nécessaires afin de conclure à leur rôle spécifique dans l'asthme difficile.

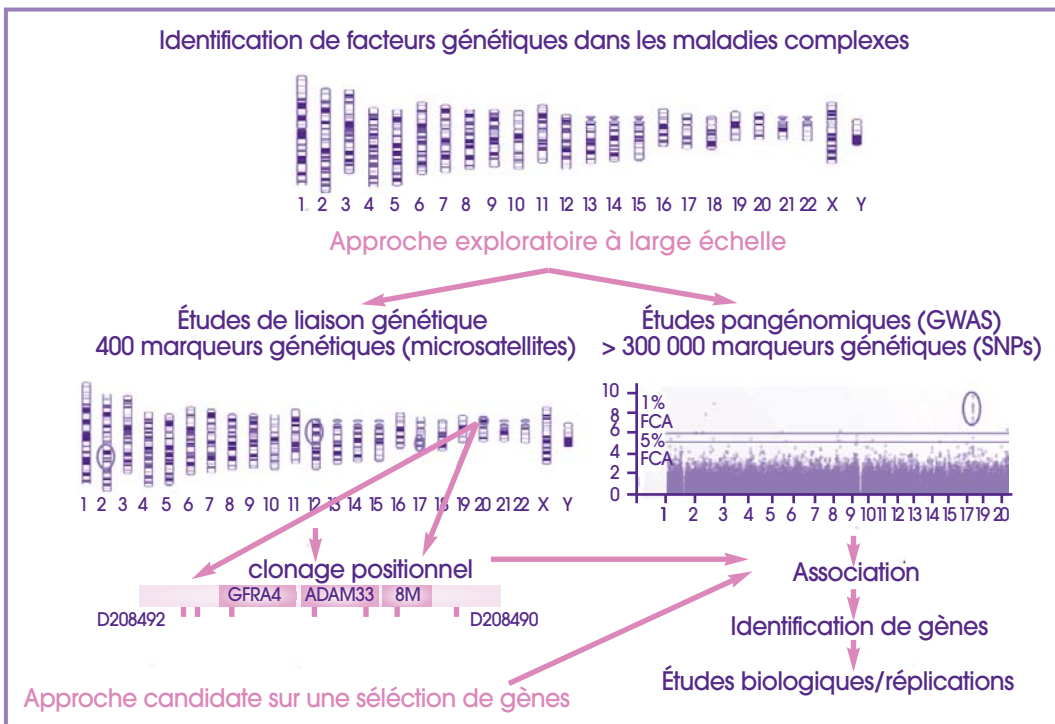


Figure 2 : Approches pour l'identification de facteurs génétiques dans les maladies complexes à composante génétique (d'après réf 19).

■ **Les études pharmacogénétiques**, permettant d'étudier les gènes impliqués dans la réponse aux traitements anti-asthmatiques, sont d'un intérêt particulier dans l'asthme difficile/réfractaire. Après des études initiales rétrospectives et de faible taille ayant fait suspecter un rôle du polymorphisme Gly16Arg du gène *ADRB2* dans la réponse aux $\beta 2$ mimétiques, de grandes études prospectives portant sur de larges populations et/ou des traitements de longue durée de $\beta 2$ mimétiques de longue durée d'action (BLA) avec ou sans corticoïdes inhalés ont infirmé ce résultat initial.

Ces études ne retrouvent aucune différence de réponse aux BLA utilisés seuls ou en association avec des corticoïdes inhalés selon le génotype Gly16Arg de *ADRB2* (13, 14).

Pour les antileucotriènes, une des illustrations les plus probantes de l'intérêt de la pharmacogénétique vient d'une étude montrant que la réponse à un inhibiteur de la 5-lipoxygénase pouvait être modifiée par des polymorphismes du promoteur du gène codant pour cet enzyme (*ALOX5*), l'allèle mineur de ce polymorphisme entraînant une moindre transcription du gène et une diminution de production de l'enzyme, pouvant expliquer la moindre efficacité de l'antagoniste (15).

Les corticoïdes inhalés représentent actuellement le traitement majeur de l'asthme. Cependant, compte tenu de leur mode d'action et de leur métabolisme complexes impliquant de nombreux gènes *a priori* candidats, peu d'études pharmacogénétiques sont disponibles. Les premiers résultats montrent que certains SNPs et haplotypes du gène codant pour le *Corticotropin releasing factor receptor type 1 (CRHR1)*, régulateur majeur de la synthèse des glucocorticoïdes, sont associés à une augmentation de la réponse du VEMS après quelques semaines de traitement par corticoïdes inhalés (16).

Récemment plusieurs gènes codant pour des composés du récepteur aux glucocorticoïdes ont été étudiés dans une large population d'asthmatiques ; seuls des polymorphismes situés dans le gène *STIP1* étaient associés à la fois à la fonction respiratoire de base et à la réponse au traitement à 4 et 8 semaines (17). Mais on ne sait pas si ces SNPs sont fonctionnels. Enfin, il est important que ces résultats soient répliqués dans de larges études prospectives pour être confirmés et évaluer plus précisément l'importance de l'effet de ces polymorphismes.

À notre connaissance, un seul **GWAS** a été conduit dans une population de sujets présentant un asthme sévère ou difficile à traiter (18). L'étude portait sur 473 sujets asthmatiques recrutés dans la cohorte TENOR (asthmes sévères ou difficiles à traiter d'après le médecin) et 1 892 témoins de la population générale. Plusieurs SNPs dans la région *RAD50-IL13* sur le chromosome 5q31.1 étaient associés à l'asthme. Bien qu'un SNP sur *RAD50* montrait la plus forte association avec l'asthme, la corrélation entre les SNPs sur *RAD50* et *IL13* ne permettait pas d'identifier clairement leur effet respectif. La région *HLA-DR/DQ* sur le chromosome 6p21.3 était aussi associée à l'asthme dans cette étude. Les gènes *IL13*, *HLA-DQB1* et *HLA-DRB1* ont par ailleurs largement été répliqués dans la susceptibilité à l'asthme (7). Outre le potentiel rôle de *RAD50* qui nécessite d'être confirmé, ce premier GWAS sur l'asthme difficile n'a pas permis de mettre en évidence des facteurs génétiques spécifiques de l'asthme difficile.

Conclusion

Les études génétiques sur l'asthme difficile sont très peu nombreuses. Celles qui concernent l'asthme sévère souffrent d'un manque de réplication et n'ont pas permis à ce jour d'identifier clairement des facteurs génétiques associés à l'asthme sévère. Les données actuelles de la littérature indiquent que tant des facteurs génétiques partagés avec la susceptibilité à l'asthme que des facteurs génétiques spécifiques sont potentiellement impliqués dans l'asthme sévère/difficile. Une approche pluridisciplinaire dans le cadre de larges consortiums internationaux devrait permettre d'aborder adéquatement cette question de la génétique de l'asthme difficile et de ces interactions avec des facteurs environnementaux surement capitaux.

Références

1. Bel EH, Sousa A, Fleming L *et al.* Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax* 2010; (Epub ahead of print).
2. Swarr DT, Hakonarson H. Unraveling the complex genetic underpinnings of asthma and allergic disorders. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2010; 10(5): 434-42.
3. Wills-Karp M, Ewart SL. Time to draw breath: asthma-susceptibility genes are identified. *Nat Rev Genet.* 2004; 5(5): 376-87.
4. Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes Immun.* 2006; 7(2): 95-100.
5. Postma DS, Koppelman GH. Genetics of asthma: where are we and where do we go? *Proc Am Thorac Soc.* 2009; 6(3): 283-7.
6. Weiss ST, Raby BA, Rogers A. Asthma genetics and genomics 2009. *Curr Opin Genet Dev.* 2009; 19(3):279-82.
7. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(3):169-182.
8. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F *et al.* A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med.* 2010; 363(13):1211-21.
9. Sarafino EP, Goldfedder J. Genetic factors in the presence, severity, and triggers of asthma. *Arch Dis Child.* 1995; 73(2):112-6.
10. Pin I, Siroux V, Cans C *et al.* Familial resemblance of asthma severity in the EGEA study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165(2):185-9.
11. Bouzigon E, Siroux V, Dizier MH *et al.* Scores of asthma and asthma severity reveal new regions of linkage in EGEA study families. *Eur Respir J.* 2007; 30(2):253-9.
12. Contopoulos-loannidis DG, Manoli EN, Ioannidis JP. Meta-analysis of the association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115(5):963-72.
13. Bleecker ER, Nelson HS, Kraft M *et al.* Beta2-receptor polymorphisms in patients receiving salmeterol with or without fluticasone propionate. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181(7):676-87.

14. Wechsler ME, Kunselman SJ, Chinchilli VM *et al.* Effect of β 2-adrenergic receptor polymorphism on response to longacting β 2 agonist in asthma (LARGE trial): a genotype-stratified, randomised, placebo-controlled, crossover trial. *The Lancet* 2009; 374(9703):1754-64.
15. Drazen JM, Yandava CN, Dube L *et al.* Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat Genet.* 1999; 22(2):168-170.
16. Tantisira KG. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids. *Human Molecular Genetics* 2004; 13(13):1353-59.
17. Hawkins GA, Lazarus R, Smith RS *et al.* The glucocorticoid receptor heterocomplex gene STIP1 is associated with improved lung function in asthmatic subjects treated with inhaled corticosteroids. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009; 123(6):1376-1383.e1377.
18. Li X, Howard TD, Zheng SL *et al.* Genome-wide association study of asthma identifies RAD50-IL13 and HLA-DR/DQ regions. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2):328-35.
19. Kauffmann F, Dizier M-H, Pin I *et al.* Epidemiological Study of the Genetics and Environment of Asthma, Bronchial Hyperresponsiveness, and Atopy. Phenotype Issues *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156:S123-S129.

3

Épidémiologie de l'asthme difficile, réfractaire, sévère

Chantal Raheison-Semjen

En l'état actuel des connaissances, il n'existe pas de définition consensuelle de la sévérité de l'asthme en épidémiologie respiratoire.

Si les symptômes respiratoires constituent la pierre angulaire des études analysant la sévérité de l'asthme, l'utilisation de scores composites intégrant la fréquence des symptômes, la mesure de la fonction respiratoire, le recours aux soins, l'importance du traitement, et le retentissement sur la qualité de vie, est actuellement privilégiée.

Pour déterminer la prévalence de l'asthme sévère, plusieurs sources de données sont actuellement disponibles.

L'étude ISAAC (*International Study of Allergies and Asthma in Childhood*) avait pour objectif de déterminer la prévalence et la sévérité de l'asthme de l'enfant (6-7 ans) et de l'adolescent (13-14 ans) à partir d'un questionnaire validé, standardisé et traduit dans différentes langues. Ce questionnaire comporte plusieurs items :

- le nombre de crises de sifflements au cours des 12 derniers mois ;
- le nombre de crises de sifflements au cours des 12 derniers mois avec réveils nocturnes ;
- et le nombre de crises de sifflements au cours des 12 derniers mois avec trouble de la parole.

Il est communément admis de considérer comme sévère un enfant qui aurait plus de 4 crises de sifflements au cours des 12 derniers mois, ou qui aurait plus d'un réveil nocturne par semaine, ou qui aurait eu au moins une crise empêchant l'élocution. Cette définition est basée sur une étude majeure montrant que la combinaison de ces trois items était mieux corrélée à la mortalité par crise d'asthme (données par pays) et aux hospitalisations pour asthme. Cette analyse a été faite pour la phase internationale d'ISAAC-I dans les années 90, et pour la phase internationale d'ISAAC-III faite 10 ans après. La corrélation était plus élevée entre asthme sévère définie par questionnaire et les admissions à l'hôpital chez les 13-14 ans ($r = 0,73$) (1).

Cette étude internationale a porté sur 798 685 adolescents âgés de 13-14 ans (97 pays) et 388 811 enfants âgés de 6-7 ans (61 pays) entre 2000 et 2003 (2).

La prévalence de l'asthme sévère varie de 0 % (Inde) à 20,3 % au Costa Rica chez les 6-7 ans. Chez les 13-14 ans, elle varie de 0,1 % (Inde) à 16 % (Costa Rica).

Si on rapporte la prévalence à l'ensemble des participants, la prévalence de l'asthme sévère est estimée à 6,9 % chez les 13-14 ans (tous pays confondus). Parmi les adolescents ayant eu des sifflements au cours des 12 derniers mois, la fréquence de l'asthme sévère peut être estimée à 20 %.

Parallèlement à la prévalence des sifflements au cours des 12 derniers mois qui concerne 14,1 % des adolescents dans le monde, la prévalence de l'asthme sévère a été retrouvée dans les pays d'influence anglosaxonne (11,2 %), mais fait nouveau, élevée en Amérique Latine (7,2 %) et également en Afrique (9 %), avec une association significative avec le faible niveau de revenus du pays (selon le revenu national brut).

En France, en 2000 chez les enfants âgés de 9-11 ans asthmatiques issus de l'étude ISAAC-II, (n = 7798) avec la même méthodologie la prévalence de l'asthme modéré et sévère a été estimée à 12,8 % selon la classification GINA (3).

La prévalence de l'asthme avec plus de 4 crises de sifflements au cours des 12 derniers mois variait de 1,3 % (Clermont-Ferrand) à 2,9 % à Bordeaux.

La prévalence des sifflements nocturnes variait de 0,3 % à Marseille à 1,1 % (Créteil). Enfin, la prévalence des crises graves avec gêne lors de l'élocution variait de 0,4 % (Marseille) à 0,9 % (Reims et Créteil).

Trois enquêtes nationales ont été réalisées en milieu scolaire (4) : 1 675 enfants 11-14 ans, 7 104 enfants de CM2 et 7 284 enfants de classe de troisième en utilisant le questionnaire standardisé ISAAC et la même approche méthodologique. La prévalence de l'asthme actuel chez l'enfant en France est actuellement de 9 %. La prévalence de l'asthme avec plus de 4 crises de sifflements au cours des 12 derniers mois variait de 2,4 % à 3,4 % en fonction de l'âge. Entre 0,3 et 0,5 % des enfants ont été réveillés par une crise nocturne en moyenne une fois par semaine. Enfin, environ 1% des enfants avaient eu une crise d'asthme sévère accompagnée d'une gêne à la parole.

Chez les adultes, Liard et coll. a pour la première fois proposé une classification épidémiologique de la sévérité de l'asthme à partir des recommandations internationales du GINA (5). Dans un échantillon de 4 362 patients suivis par des pneumologues, la sévérité de l'asthme a été évaluée par un score composite associant la fréquence des symptômes, la fonction respiratoire et le traitement prescrit. Cette approche a été validée par l'évaluation de la sévérité par le pneumologue, les admissions hospitalières et les visites aux urgences.

En France, en 2000 l'étude du CREDES a estimé la fréquence de l'asthme sévère à 6 % (6) à partir des symptômes et du traitement, sans données de fonction respiratoire, parmi les sujets considérés comme asthmatiques.

L'European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) est l'autre vaste enquête épidémiologique internationale représentative de la population générale (sélection sur les listes électorales) qui a concerné les 20-44 ans initialement en 1992 (questionnaire, mesure la fonction respiratoire, test à la métacholine, tests cutanés).

Mille cent treize asthmatiques ont été identifiés à partir d'une population de 14 000 adultes. L'évaluation de la sévérité de l'asthme a été faite par un score quantitatif prenant en compte en plus des critères habituels les hospitalisations et les visites aux urgences (7). L'asthme sévère concernait 20 % des asthmatiques, allant de 15 % en Europe du Sud, à 28 % en Australie et Nouvelle-Zélande.

Dans le cadre de cette même cohorte, les sujets ont été revus 10 ans après, et nous avons voulu évalué l'évolution de la sévérité de l'asthme au cours du temps en appliquant deux méthodes distinctes, l'une adaptée du GINA et utilisée précédemment par Liard *et al.* (5), et l'autre méthode appelée Score de Ronchetti prenant en compte les hospitalisations et visites aux urgences (8).

La prévalence de l'asthme sévère variait de 13,5 % par la méthode GINA à 15,4 % en utilisant le score de Ronchetti. Lors du suivi, 69 % des hommes à 53 % des femmes ayant un asthme modéré à sévère initialement étaient encore au même palier de sévérité 10 ans après (9).

Les données épidémiologiques actuelles ne permettent pas d'approcher avec précision la prévalence de l'asthme difficile, réfractaire sévère. Elles ne permettent pas non plus d'apprécier l'hétérogénéité clinique des phénotypes d'asthme difficile vus en pratique clinique. Cependant, les données disponibles permettent d'avoir une estimation de la proportion de patients ayant un asthme sévère, parmi lesquels certains auront un asthme difficile, réfractaire et d'autres non. Les données de mortalité (10) montre une diminution en 2004 du nombre de décès en France métropolitaine dont la cause principale était l'asthme (n = 1 099 décès), avec un taux brut de 1,8 décès pour 100 000 habitants, exception faite des départements et territoires d'outre-mer. Il est pour l'instant difficile de mettre en relation sur le plan épidémiologique, les décès et la sévérité de l'asthme.

L'analyse des données de mortalité et des hospitalisations à travers l'Europe a fait l'objet d'un rapport (11) et montre que la mortalité par asthme varie en fonction des pays. Le Royaume-Uni reste le pays d'Europe où le taux de mortalité infantile en rapport avec l'asthme est le plus élevé. Entre 0 et 15 ans, le taux de décès est plus élevé chez les garçons, et devient plus élevé chez les femmes entre 20 et 44 ans. Un autre indicateur pour prendre en compte l'impact de l'asthme difficile, pourrait être la prise en compte des réadmissions hospitalières pour asthme (12).

L'analyse des cohortes longitudinales (13) ne permet pas de transposer l'hétérogénéité clinique de l'asthme sévère à l'épidémiologie, car souvent dans ces cohortes historiques, la prise en compte de la thérapeutique était souvent inexistante. Toutefois, l'histoire naturelle de l'asthme semble suggérer que la majorité des asthmes difficiles a débuté au cours des premières années de vie et que le déficit ventilatoire obstructif observé à l'âge adulte s'est constitué dans l'enfance (14). Le rôle des facteurs environnementaux en dehors du tabac et des allergènes reste encore mal connu, même si l'on sait que l'interaction entre la

prédisposition génétique et l'environnement a probablement un rôle important dans l'expression des phénotypes d'asthme. L'utilisation des *clusters* dans des études longitudinales avec prise en compte de la définition de l'asthme difficile en pratique clinique, pourrait permettre d'affiner l'évaluation épidémiologique de l'asthme difficile, réfractaire sévère en population générale à l'avenir. Le maintien d'un système de surveillance dans le cadre de la veille sanitaire est plus que souhaitable pour les années à venir.

Appellation	Suivi	Paramètres étudiés
Tucson	Naissance à 22 ans	Phénotypes cliniques, fonction respiratoire, atopie
Dunedin	Naissance à 32 ans	Poids de naissance
Melbourne	9 ans-26 ans	Atopie, fonction respiratoire, tabac, HRB
Melbourn Atopy Cohort Study	2 ans-7 ans	Atopie personnelle et familiale
Alspac study	Naissance-7 ans	Atopie et HRB à 18 mois
EGEA	Enfants moins de 16 ans	IgE totales, éosinophilie

Tableau I : Principales cohortes longitudinales.

Atopie familiale, asthme maternel
Atopie personnelle, dermatite atopique
Déficit ventilatoire précoce : à 6 ans prédiction d'un déficit ventilatoire à 16 ans, voire à 22 ans
Déficit ventilatoire précoce : à 9 ans prédiction d'un déficit ventilatoire à 26 ans
Asthme ayant débuté avant l'âge de 4 ans et associé à 8 ans à un déficit ventilatoire
Hyperréactivité bronchique à 6 ans
Sensibilisation à <i>Alternaria</i> , acariens
Petit poids de naissance, perte de poids entre la naissance et 3 ans
Tabagisme passif
Tabagisme actif à l'adolescence
Facteurs hormonaux : ménopause précoce
Surcharge pondérale

Tableau II : Facteurs potentiellement décrits comme étant liés à la sévérité de l'asthme.

Références

1. Anderson HR, Gupta R, Kapetanakis V *et al.* ISAAC Steering Committee. International correlations between indicators of prevalence, hospital admissions and mortality for asthma in children. *Int J Epidemiol.* 2008 Jun; 37(3):573-82.
2. Lai CK, Beasley R, Crane J *et al.* International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009 Jun; 64(6):476-83.
3. Annesi-Maesano I, Kalaboka S, Piau JP. L'asthme est-il toujours une maladie toujours potentiellement mortelle ? *Presse Med.* 2008 ; 37 : 107-115.
4. Delmas MC, Guignon N, Leynaert B *et al.* Prevalence of asthma among children in France). *Arch Pediatr.* 2009 Sep; 16(9):1261-9.
5. Liard R, Leynaert B, Zureik M *et al.* Using Global Initiative for Asthma guidelines to assess asthma severity in populations. *Eur Respir J.* 2000 Oct; 16(4):615-20.
6. Com-Ruelle L, Crestin B, Dumesnil S. L'asthme en France selon les stades de sévérité. Paris : CREDES ; 2000 Rapport n° 1290.
7. Zureik M, Neukirch C, Leynaert B *et al.* European Community Respiratory Health Survey. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. *BMJ.* 2002 Aug 24; 325(7361):411-4.
8. Ronchetti R, Indinnimeo L, Bonci E *et al.* Asthma self-management programmes in a population of Italian children: a multicentric study. Italian Study Group on Asthma Self-Management Programmes. *Eur Respir J.* 1997 Jun; 10(6):1248-53.
9. Raheison C, Janson C, Jarvis D *et al.* Evolution of asthma severity in a cohort of young adults: is there any gender difference? *PLoS One.* 2009 Sep 25; 4(9):e7146.
10. Tual S, Godard P, Piau JP *et al.* Asthma-related mortality in France, 1980-2005: decline since the last decade. *Allergy* 2008 May; 63(5):621-3. No abstract available.
11. Lung and Asthma Information agency. <http://www.laia.ac.uk/pubs/sevasth.pdf>.
12. Delmas MC, Marguet C, Raheison C *et al.* Readmissions to hospital for asthma in France, 2002-2005. *Rev Mal Respir.* 2009 Sep; 26(7):751-8.
13. Panettieri RA Jr, Covar R, Grant E *et al.* Natural history of asthma: persistence versus progression-does the beginning predict the end? *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Mar; 121(3):607-13.
14. De Blic J. Asthme sévère : particularités pédiatriques. *Rev Fr Allergol.* 2006; 46:142-144.

4

L'asthme difficile est non contrôlé mais que représente le contrôle de l'asthme ?

Arnaud Bourdin, Philippe Godard

L'asthme est difficile du point de vue du patient ou plus souvent du point de vue du couple patient-médecin lorsque la prise en charge conduit à une situation d'échec. Mais que signifie l'échec ? Il peut s'agir de mésentente entre différents personnels de santé sollicités qui ne vont pas parvenir à la complémentarité imaginée mais plutôt au conflit (d'avis, de compréhension, de propositions thérapeutiques par exemple).

Le plus fréquemment, l'échec est essentiellement considéré comme un échec médical dans la conception de la maladie par le praticien en charge du patient. L'échec est alors vu sous l'angle des paramètres de santé habituels dans l'asthme, et en particulier l'absence de contrôle associé à des exacerbations, des hospitalisations, des traitements lourds ou trop lourds. Ce n'est pas nécessairement le cas. L'asthme difficile est le paradigme du mauvais contrôle de l'asthme et incite donc à la réflexion sur les enjeux de la prise en charge de cette maladie chronique.

Mais que représente le contrôle de l'asthme (1, 7) ?

Le contrôle peut faire appel à plusieurs notions qui ne sont pas forcément liées. Du point de vue de l'asthme, les différentes définitions du contrôle font appel à l'intensité ou la fréquence avec laquelle les symptômes sont ressentis par le patient, sur une période de temps relativement limitée et récente, de l'ordre de 2 à 4 semaines ou entre deux consultations.

Du point de vue du patient, le contrôle ou maîtrise peut faire appel à la capacité de rester maître de la situation, en demeurant le principal acteur et décideur de la situation, ne convenant pas forcément à l'opinion du soignant (persistance des symptômes).

Ainsi, un patient peut percevoir qu'il contrôle la situation, par exemple en étant capable de maîtriser la récurrence ou l'intensité de symptômes en utilisant des traitements de secours en grande quantité, évitant le recours à un professionnel de santé. Il pourra alors déclarer le contrôle de la maladie comme acceptable, ce qui ne sera pas le cas du point de vue du médecin.

Dans l'asthme, on utilise un vocabulaire spécifique dédié à des échelles de temps différentes (Figure 1).

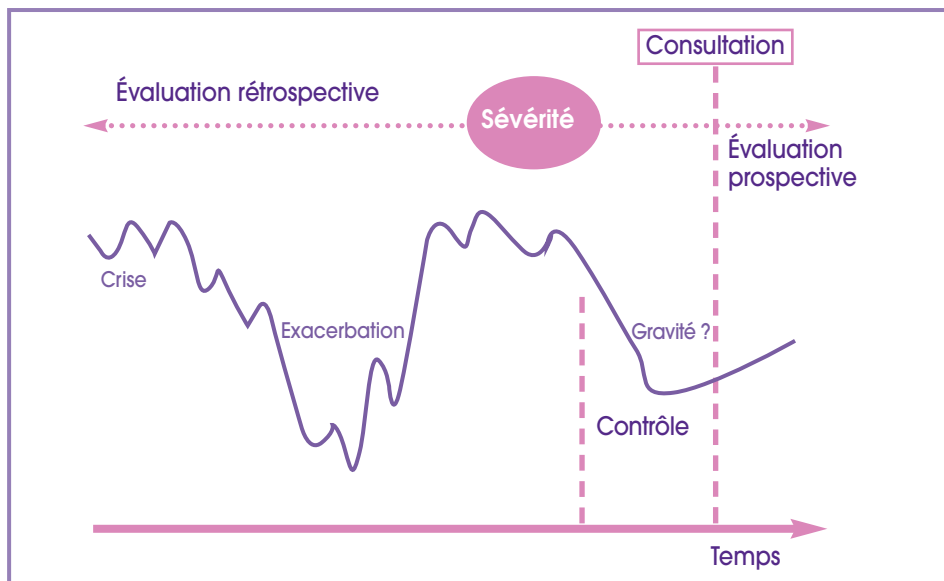


Figure 1 : *Evaluation des événements dans le suivi de l'asthme.* Chanez P. *Severe asthma in adults: what are the important questions?* JACI 2007.

Ainsi, le terme de "crise d'asthme", longtemps utilisé, fait référence à des symptômes de brève durée variables et spécifiques d'un patient à l'autre. La toux, les sibilants, la dyspnée, et souvent l'expectoration, la pesanteur thoracique, font références à ces situations souvent reliés à l'utilisation des traitements de secours (bronchodilatateurs de court délai d'action).

Lorsque ces symptômes ont une durée de plus 48 heures, sans retour à un état de base, on parle d'**exacerbation**. Elles sont en général liées à une absence ou une interruption d'un traitement anti-inflammatoire.

Chez les enfants, elles sont d'origine virale dans 80 % des cas, elles imposent le plus souvent un recours inopiné aux soins, chez le médecin ou aux urgences le plus souvent, mais parfois aussi chez l'infirmière, le pharmacien, etc.

La sévérité des exacerbations est généralement quantifiée par le changement de traitement qu'elle engendre. Le recours à une corticothérapie systémique supérieure à trois jours, une hospitalisation pour asthme avec critères de gravité sont généralement considérés comme des marqueurs d'exacerbations graves.

L'acmé des exacerbations associée à des signes de gravité respiratoire, hémodynamique voire neurologique, conduit à parler d'**asthme aigu grave**.

Les symptômes de brève durée, la prise de traitement de secours, les réveils nocturnes, la perception de sibilances, la limitation dans les activités quotidiennes sont des événements plus difficiles à retrouver de manière fiable à l'interrogatoire,

et on essaie d’approcher cette progression sur une échelle de temps relativement courte (2). On parle du contrôle clinique de l’asthme, que l’on exprime simplement à partir de différents items (Tableau I).

Asthme	Contrôle optimal (tout au long du suivi)	Contrôle acceptable (à n’importe quel moment du suivi)	Contrôle inacceptable
Symptômes diurnes	Aucun (≤ 2 /semaine)	> 2 /semaine	3 composants ou plus de l’asthme partiellement contrôlé quelque soit le moment dans le suivi
Limitations des activités	Aucune	Quelqu’elle soit	
Symptômes/ réveils nocturnes	Aucun	Quelqu’il soit	
Recours aux traitements de secours	Aucun (≤ 2 /semaine)	> 2 /semaines	
Fonction respiratoire (DEP ou VEMS)	Normal	< 80 % de la meilleure valeur personnelle si elle est connue	
Exacerbations	Aucune	1 / an	1 quelque soit le moment

Tableau I : *Appréciation du contrôle de l’asthme selon GINA (3).*

Depuis presque 20 ans, on estime que le niveau de contrôle d’un patient asthmatique représente la diminution voire la disparition des symptômes obtenue grâce au traitement.

Plus récemment, il a été proposé d’intégrer dans cette notion de contrôle clinique la notion du risque futur, basée sur les exacerbations, le déclin accéléré de la fonction respiratoire et les effets secondaires potentiellement inacceptables des traitements (2).

La notion de sévérité doit bien être distinguée de celle de contrôle. En effet, on ne jugera de la sévérité d’un asthme sur une période de temps plus longue - au moins six voire plutôt 12 mois, en faisant référence à la difficulté ou non d’acquiescer et de maintenir le contrôle (4).

Le contrôle fait donc appel à la perception par le patient de l’intensité et de la fréquence de symptômes sur une période de 2 à 4 semaines. Cette durée a été choisie de manière relativement empirique, basée essentiellement sur la fidélité de la mémoire. Certains y associent la mesure de la fonction respiratoire par le

VEMS ou le débit expiratoire de pointe. Ceci apporte une nouvelle dimension, mesurée de manière objective cette fois, exprimée en pourcentage de la meilleure valeur connue pour un patient donné. Cet élément n'est pas accessible à tous (notamment en médecine générale qui pourtant prend en charge environ 95 % des asthmatiques). Il n'est interprétable que dans le contexte d'un patient connu, parfaitement caractérisé, et dont le phénotype a été identifié au mieux.

Ainsi, le contrôle de l'asthme représente l'intensité des symptômes perçus par le patient dans la période précédant la consultation, plus ou moins étoffé le contrôle de la mesure de la fonction respiratoire et du risque futur.

On peut le mesurer au moyen de scores composites regroupés dans certains outils simples d'utilisation, mais qui sont utilisables dans le cadre d'un suivi prospectif, et en référence à des seuils de significativité clinique (1). Les plus utilisés sont l'*Asthma Control Questionnaire* (ACQ) (5) et l'*Asthma control test* (ACT) (6) (Tableau II).

1. En moyenne au cours des 7 derniers jours, vous êtes vous réveillé(e) la nuit à cause de votre asthme.
(0 : jamais à 6 : je n'ai pas pu dormir à cause de votre asthme)
2. En moyenne au cours des 7 derniers jours, comment ont été vos symptômes d'asthme le matin au réveil.
(0 : aucun symptôme à 6 : symptômes très sévères)
3. En général, au cours des 7 derniers jours, vous êtes vous senti(e) limité(e) dans vos activités à cause de votre asthme
(0 : pas limitée du tout à 6 : complètement limité)
4. En général au cours des 7 derniers jours, avez-vous été essoufflé à cause de votre asthme ?
(0 : pas essoufflé à 6 : extrêmement essoufflé)
5. En général au cours des 7 derniers jours, avez-vous noté des sifflements quand vous respirez (0 jamais à 6 tout le temps).
6. En moyenne au cours des 7 derniers jours, combien de bouffées de produit inhalé « à la demande » (bronchodilatateur d'action rapide comme la ventoline) avez-vous prise par jour ?
(0 : aucune à 6 : plus de 16 bouffées la plupart des jours).
7. Compléter par le personnel soignant
8. VEMS % valeur théorique
(0 > 95 % à 6 < 50 % par rapport aux valeurs théoriques)

Tableau II : *Asthma Control Questionnaire* (ACQ)

■ Au cours des 4 dernières semaines, les symptômes de l'asthme (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillé(e) la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ?
1 : 4 nuits ou plus par semaine à 5 : jamais

■ Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous utilisé votre inhalateur de secours ou pris un traitement par nébulisation (par exemple, salbutamol, terbutaline) ?
1 : 3 fois par jour ou plus à 5 : jamais

■ Comment évalueriez-vous votre asthme au cours des 4 dernières semaines ?
1 : Pas contrôlé du tout à 5 totalement contrôlé.

Résultats : 5 à 20 : asthme non contrôlé ; 20 à 25 asthme : contrôlé.

Tableau III : Test de contrôle de l'asthme (ACT).

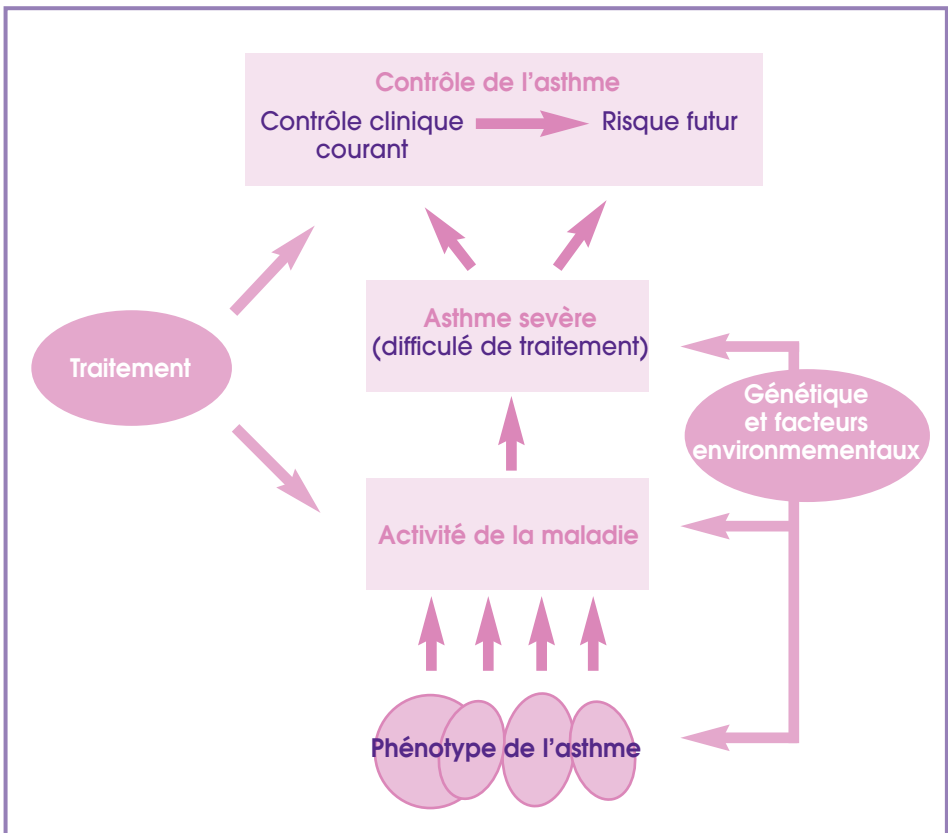


Figure 2 : Une proposition intégrative de la notion de contrôle. D'après (2).

Conclusion

Le contrôle de l'asthme est une notion différente de la sévérité, même s'il existe bien entendu un certain chevauchement conceptuel (Figure 2). Le non contrôle permanent caractérise l'asthme difficile. Il interroge la prise en charge, impose de se référer aux raisons de la difficulté, intégrant la notion d'échec avec ce que cela suggère sur l'hétérogénéité de perception des symptômes, l'éducation du patient (en termes d'adéquation entre la situation et la réponse thérapeutique adoptée, et d'observance), ainsi que la contribution potentielle des comorbidités.

Références

1. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED *et al.* 2009. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 180(1):59-99.
2. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP *et al.* A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008; 32(3):545-54.
3. Global Initiative for Asthma (GINA). Date last updated. 2009. Global Strategy for Asthma Management and Prevention.
4. Cockcroft D W, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98(6 Pt 1):1016-8.
5. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH *et al.* Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J.* 1999; 14(4):902-7.
6. Nathan R A, Sorkness CA, Kosinski M *et al.* Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113(1):59-65.
7. ANAES, Afssaps. 2004. Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents. Service des recommandations professionnelles de l'ANAES.

5

Quand l'asthme est difficile et que ce n'est pas de l'asthme : faire le diagnostic positif est-il une gageure ?

Renaud Louis, Maité Manise, Florence Schleich

Diagnostic de l'asthme

Le diagnostic d'asthme est traditionnellement basé sur la conjonction de symptômes respiratoires et de la démonstration d'une variabilité excessive du calibre bronchique sur une période de temps donnée. Les symptômes souvent incriminés sont la toux, la dyspnée, l'oppression thoracique et les sifflements. Ils sont banals en pneumologie mais leur caractère résolutif et récurrent et leur expression souvent nocturne sont évocateurs d'un asthme. La variabilité excessive du calibre bronchique peut se démontrer soit par une réversibilité du VEMS à l'inhalation de ≤ 2 agoniste (12 % de la valeur de base et 200 ml ou 9 % des valeurs prédites), soit par une réactivité bronchique accrue à l'égard d'un médiateur bronchoconstricteur (concentration en histamine ou méthacholine pour faire chuter le VEMS de 20 % < 8-16 mg/ml). On admet aussi qu'une variation du VEMS de 12 % de la valeur de base (et 200 ml) quelques semaines après une cure de corticoïdes inhalés ou systémiques permet aussi de faire le diagnostic d'asthme (1).

Pourquoi le diagnostic de l'asthme difficile est-il une gageure ?

Le diagnostic d'asthme difficile est souvent tardif. Il est parfois malaisé de faire un diagnostic d'asthme dans la mesure où la réponse à la question "Est-ce vraiment de l'asthme ?" n'est pas toujours simple. En effet, les critères classiques retenus pour un diagnostic de l'asthme ne sont pas toujours rencontrés au moment de la réévaluation et les données historiques se confondent avec un diagnostic définitif pour le patient et ses médecins sans réellement de preuves. Ainsi chez les sujets avec un remodelage bronchique conduisant à une obstruction fixée, la réversibilité aux β_2 mimétiques est souvent médiocre.

Dans ces cas, il est aussi souvent contre-indiqué, pour des raisons de sécurité, et non pertinent, pour des raisons physiologiques, de pratiquer un test de provocation. Il faut alors parfois rechercher dans le dossier clinique des preuves anciennes de

réversibilité. Quand la réversibilité du VEMS au β 2mimétique est médiocre il arrive que la réponse à une cure de corticoïdes oraux soit spectaculaire. Ceci démontre la persistance d'une sensibilité aux corticoïdes pour autant que le médicament soit administré par voie systémique. Certains asthmes sévères n'ont néanmoins plus la réversibilité habituelle aux β 2mimétiques, et aux corticoïdes.

Quels nouveaux éléments peuvent contribuer à soutenir le diagnostic ?

Les critères classiques n'étant pas toujours présents il est nécessaire de s'appuyer sur des éléments évocateurs. L'existence de caractéristiques démographique et inflammatoire traditionnellement associées à l'asthme telles que l'atopie ou l'hyperéosinophilie circulante sont alors considérées comme des éléments évoquant le diagnostic.

Toutefois la proportion de patients allergiques parmi les asthmes réfractaires est généralement inférieure à celle retrouvée chez les asthmes légers à modérés mais reste supérieure à 50 % (1, 2). Une proportion élevée d'asthmes réfractaires à composante allergique est sensibilisée aux moisissures, ce qui est très différent de ce que l'on observe dans l'asthme léger à modéré.

L'aspergillose bronchopulmonaire allergique est une forme particulière d'asthme sévère. Elle se définit par la présence d'un asthme sévère associé à des tests cutanés positifs et des IgE spécifiques positives pour l'aspergillus. L'éosinophilie circulante est généralement intense et le taux total d'IgE sérique très élevé. On retrouve aussi dans la majorité des cas des précipitines contre *Aspergillus fumigatus*. La mise en évidence d'aspergillus à l'analyse des expectorations est fréquente mais intermittente chez un même sujet. Cette forme d'asthme s'accompagne volontiers d'anomalies radiologiques. Celles-ci peuvent soit transitoires et caractérisées soit par des infiltrats fugaces ou des atélectasies obstructives par bouchon muqueux, soit permanente et caractérisées par des broncheectasies proximales (3).

Le tabagisme actif semble être plus rarement observé que dans la population générale ou chez les asthmatiques plus légers. Selon une enquête récente en Grande Bretagne la proportion de fumeurs actifs dans l'asthme en général, l'asthme difficile ou l'asthme sévère est proche de 6 % mais 30 % ont un passé tabagique (2).

Il est admis que la mesure des paramètres inflammatoires bronchiques est utile dans l'évaluation clinique d'un asthme sévère. L'analyse cellulaire des expectorations induites révèle souvent une élévation de la fraction granulocytaire. La mesure des proportions relatives des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles a d'ailleurs stimulé le concept de phénotype inflammatoire de l'asthme (4).

L'hyperéosinophilie des expectorations dans un asthme difficile indique une modification de la sensibilité à l'action des corticoïdes ou un problème

d'observance thérapeutique, car normalement ces traitements sont efficaces pour maîtriser cette inflammation éosinophilique. Toutefois, la persistance d'une hyperéosinophilie des expectorations laisse présager qu'un surcroît de traitement par corticoïdes, et en particulier par voie systémique, permettra de réduire les symptômes et d'améliorer le calibre bronchique (5) et de réduire les exacerbations (6).

Le monoxyde d'azote exhalé (FENO) est un marqueur acceptable de l'intensité de l'inflammation éosinophilique (7). Parmi les asthmes sévères, il semble que ceux présentant une valeur élevée de monoxyde d'azote (NO) exhalé (> 35 ppb) sont les mêmes qui manifestent la plus grande instabilité et fréquentent le plus souvent les services d'urgence (8). Le NO alvéolaire, reflet de l'inflammation distale, pourrait, davantage que le NO bronchique, être associé à l'asthme sévère (9, 10).

Certains asthmes réfractaires sont toutefois non éosinophiliques, certains d'entre eux étant neutrophiliques. Une hyperneutrophilie conjuguée à une hyperéosinophilie des expectorations se retrouve généralement dans les asthmes sévères qui ont une obstruction bronchique irréversible marquée avec des valeurs de VEMS < 65 % des valeurs prédites (11).

L'endoscopie bronchique permet la réalisation de biopsie bronchique et une analyse histopathologique. C'est l'examen de choix pour apprécier le remodelage bronchique qui caractérise souvent les asthmes sévères (12). On y trouvera traditionnellement un épaissement de la membrane basale, une hyperplasie des cellules caliciformes et surtout une hypertrophie des muscles lisses. L'analyse de l'épaisseur de la membrane basale lors d'une biopsie bronchique semble être un bon élément discriminant l'asthme sévère de la BPCO (13).

Le remodelage peut aussi être apprécié par l'imagerie thoracique et en particulier par le scanner thoracique. L'asthme sévère, en dehors de l'ABPA, est souvent caractérisé par des petites anomalies parmi lesquelles un épaissement des parois et une légère dilatation des lumières bronchiques (14).

Enfin, il est aussi fréquent que des diagnostics d'asthme difficile soient erronément posés, les pathologies sous-jacentes étant en réalité d'une autre nature. C'est le cas des bronchectasies, des dysfonctions de cordes vocales, des syndromes d'hyperventilation, des bronchiolites oblitérantes ou encore de certains cas de BPCO se manifestant chez des sujets jeunes (15). Le médecin doit parfois savoir entreprendre une attitude de déescalade thérapeutique lorsqu'il pense que le diagnostic a été erronément posé. Dans cette entreprise le clinicien pourra s'aider d'une évaluation régulière des symptômes, des marqueurs inflammatoires bronchiques et des tests fonctionnels.

Conclusion

Faire un diagnostic d'asthme chez un asthmatique difficile n'est pas toujours aisé. Cela suppose une observation clinique attentive sur une période de plusieurs mois conjuguée à des investigations détaillées incluant imagerie morphologique (fibroscopie et radiologie moderne) et mesure de l'inflammation bronchique.

Références

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NIH publication no. 02-3659. Updated from NHLBI/WHO Workshop Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention issued January, 1995. 2002. Ref Type: Generic.
2. Heaney LG, Brightling CE, Menzies-Gow A *et al.* Refractory asthma in the UK: cross-sectional findings from a UK multicentre registry. *Thorax* 2010; 65:787-94.
3. Patterson K, Strek ME. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2010; 7:237-44.
4. Louis, R. Severe asthma: how can we differentiate phenotypes? *Swiss Med. Wkly.* 2009;139:274-277.
5. ten Brinke A, Zwiderman AH, Sterk PJ *et al.* "Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids. *Am.J Respir. Crit Care Med.* 2004; 170:601-5.
6. Green RH, Brightling CE, McKenna S *et al.* Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 360:1715-21.
7. Schleich FN, Seidel L, Sele J *et al.* Exhaled nitric oxide thresholds associated with a sputum eosinophil count 3% in a cohort of unselected patients with asthma. *Thorax* 2010; 65:1039-44.
8. Dweik RA, Sorkness RL, Wenzel S *et al.* Use of exhaled nitric oxide measurement to identify a reactive, at-risk phenotype among patients with asthma. *Am. J Respir. Crit Care Med.* 2010; 181:1033-41.
9. Berry M, Hargadon B, Morgan A *et al.* Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir. J.* 2005; 25:986-91.
10. Brindicci C, Ito K, Barnes PJ, Kharitono SA. Differential flow analysis of exhaled nitric oxide in patients with asthma of differing severity. *Chest* 2007;131:1353-62.
11. Moore, WC, Meyers DA, Wenzel SE *et al.* Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am.J Respir. Crit Care Med.* 2010; 181:315-23.
12. Wenzel, S. Severe asthma in adults. *Am. J Respir. Crit Care Med.* 2005; 172:149-60.
13. Bourdin A, Neveu D, Vachier I *et al.* Specificity of basement membrane thickening in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119:1367-74.
14. Paganin F, Seneterre E, Chanez P *et al.* Computed tomography of the lungs in asthma: influence of disease severity and etiology. *Am. J Respir. Crit Care Med.* 1996;153:110-4.
15. Heaney LG, Robinson DS. Severe asthma treatment: need for characterising patients. *Lancet* 2005; 365:974-6.

6

Quand l'asthme est difficile : une simple question d'environnement ?

Frédéric de Blay, Cindy Barnig

L'asthme difficile peut être défini comme un asthme non contrôlé malgré une prise en charge optimale. Celle-ci ne se résume pas à un traitement médicamenteux mais elle comprend aussi l'éducation thérapeutique et l'adaptation de l'environnement. Dans ce chapitre, nous reprendrons les données de la littérature rapportant les liens entre l'environnement intérieur, extérieur et professionnel et le contrôle de l'asthme.

Environnement intérieur

■ Rôle des allergènes

Une population de 1 132 asthmatiques adultes a été divisée en 3 groupes selon la sévérité de leur asthme : valeur du VEMS, nombre d'épisodes d'exacerbation, nombre d'admissions aux urgences pour exacerbation et prise de corticoïdes par voie inhalée ou orale lors des 12 mois précédents (1). Dans le groupe des moins sévères (n = 584), 70 % présentait moins de deux épisodes d'exacerbation, contrairement aux 335 sujets du groupe le plus sévère pour lesquels 70 % avaient plus de six épisodes d'exacerbation. La sensibilisation aux allergènes d'acariens était significativement plus élevée pour les sujets du groupe le plus sévère (OR : 1,48).

Si la sensibilisation aux allergènes d'acarien est un facteur de sévérité de l'asthme par lui-même, le rôle de l'exposition aux acariens est démontré si elle aggrave l'asthme chez des sujets sensibilisés aux acariens. Ainsi, parmi 405 asthmatiques adultes, les patients sensibilisés aux acariens présentaient un risque plus élevé d'exacerbations comparativement aux sujets non sensibilisés. De plus, l'exposition à des concentrations supérieures à 10 µg de Derf1 par gramme de poussières était un facteur de risque d'exacerbations chez les sujets sensibilisés (OR de 7,94).

En ce qui concerne les allergènes de chat, l'exposition et la sensibilisation à cet allergène augmentent le risque de symptômes avec un OR de 4,2. Notre expérience clinique personnelle nous a permis d'observer que les deux décès par asthme que nous avons connus, sont survenus chez des patientes jeunes sensibilisées au chat et qui ont été exposées aux allergènes de chat dans les heures qui ont précédées leur décès par asthme.

Ce risque accru d'épisode d'asthme non contrôlé (recours à un traitement par corticothérapie et de visite en urgence) en raison d'une exposition à l'allergène chez des sujets qui y sont sensibilisés a été observé chez des patientes, adultes, sensibilisées et exposées aux allergènes de blattes (OR : 6,8) par rapport aux sujets non sensibilisés. De même, le risque d'hospitalisation pour asthme est 1,27 à 3,4 fois plus élevé chez les enfants qui associent une sensibilisation et une forte exposition aux blattes (2). Une augmentation du risque de visite non programmée (OR : 2,1) et d'hospitalisation (OR : 36,6) pour asthme était observée parmi 127 enfants de 4,4 ans sensibilisés et exposés à l'allergène majeur de souris.

En ce qui concerne les moisissures, la présence de *Cladosporium* et d'*Alternaria* dans l'habitat est un facteur de risque de sévérité de l'asthme chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte avec une augmentation du risque d'exacerbation d'asthme (OR à 1,52), chez des sujets présentant un doublement des concentrations dans l'habitat de *Cladosporium* sur un intervalle de 12 mois (3). De même, la présence d'un taux élevé d'*Alternaria* dans l'environnement domestique augmentait le risque d'exacerbation d'asthme dans les 12 mois précédents (OR 1,52). Enfin, un argument soulignant le rôle des allergènes dans la sévérité de l'asthme est la baisse significative des jours sans symptômes de 19 %, de jours de classe manqués pour asthme (- 20 %) et des visites aux urgences (- 13,6 %) dans deux études multicentriques regroupant plus de 1 100 enfants asthmatiques modérés à sévères grâce à l'éviction globale des allergènes et du tabac (4, 5).

■ Tabac et polluants chimiques de l'habitat

→ *Le tabagisme actif* est un facteur de sévérité de l'asthme chez l'adulte comme l'a bien souligné l'étude EGEA (6).

→ *Le tabagisme passif*, quant à lui, le tabagisme du conjoint chez l'adulte et de la mère chez l'enfant sont des facteurs de risque de sévérité de l'asthme. De même, certains polluants chimiques de l'habitat sont connus pour aggraver l'asthme allergique tels que le dioxyde d'azote (NO₂), le formaldéhyde et certains composés organiques volatils (COV) en conjonction avec les allergènes (7).

Environnement extérieur

■ Allergènes

Lors des pics polliniques, il a été observé une recrudescence des exacerbations et des hospitalisations pour crise d'asthme. Ainsi, une association significative entre l'augmentation atmosphérique des taux de pollens de graminées à Madrid entre 1995 et 1998, et le nombre de visites aux urgences pour exacerbations d'asthme a été retrouvée (8). Au Canada, lors des pics polliniques, l'augmentation journalière du nombre d'hospitalisations pour exacerbation serait de 3 % pour les pollens de graminées et de 2,9 % pour les pollens de divers arbres.

Après un orage, des "épidémies" d'asthme sont régulièrement rapportées (9). Elles sont liées à l'inhalation d'allergènes polliniques, notamment les graminées présents dans de nombreuses particules de faible taille liées à la rupture des grains de pollen. De plus, après un épisode d'orage, plusieurs "épidémies" d'asthme ont été mises en relation avec l'augmentation conjointe du contenu atmosphérique des moisissures (9).

Par ailleurs, l'exposition à de fortes concentrations à *Alternaria alternata* et chez des asthmatiques sensibilisés à cet allergène augmente de façon considérable le risque de décès par asthme aigu grave (OR : 20) (10).

■ Pollution chimique

Près de 150 études se sont intéressées à l'effet à court terme de la pollution extérieure sur les exacerbations de l'asthme. Ainsi, il est désormais admis chez l'enfant et l'adulte, le rôle déclencheur de la pollution extérieure (l'ozone (O₃), le dioxyde d'azote (NO₂), le dioxyde de soufre (SO₂), les particules) dans l'apparition d'exacerbation d'asthme (11).

Environnement professionnel

On considère que 10 % des asthmes sont d'origine professionnelle. L'étude EGEA a démontré le rôle des expositions professionnelles dans la sévérité de l'asthme. Ainsi, des liens entre asthme sévère ayant débuté à l'âge adulte et exposition aux agents professionnels de haut poids moléculaires ont été trouvés (OR : 3,7 ; IC: 1,3-11), de faible poids moléculaires (OR : 4,4 ; IC : 1,9-10) incluant les produits de nettoyage (OR : 7,2 ; IC : 1,3-39) (6).

Conclusion

À la lumière de toutes ces données, il convient lors de la prise en charge d'un asthme difficile d'avoir toujours à l'esprit le rôle de l'environnement allergénique et non allergénique, intérieur, extérieur et professionnel aussi bien dans l'asthme avec un terrain atopique que l'asthme dit intrinsèque.

Références

1. Lewis SA, Weiss ST, Platts-Mills TA *et al.* The role of indoor allergen sensitization and exposure in causing morbidity in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165:961-6.
2. Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M *et al.* The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med.* 1997; 336:1356-1363.
3. Zureik M, Neukirch C, Leynaert B *et al.* Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: Cross sectional study from european community respiratory health survey. *BMJ.* 2002; 325:411-414.
4. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS *et al.* Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med.* 2004; 351:1068-1080.
5. 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. *Am J Public Health* 2005; 95:652-659.
6. Siroux V, Oryszczyn MP, Varraso R *et al.* Environmental factors for asthma severity and allergy: Results from the egea study. *Rev Mal Respir.* 2007; 24:599-608.
7. Casset A, de Blay F. Health effects of domestic volatile organic compounds. *Rev. Mal. Respir.* 2008; 25:475-485.
8. Tobias A, Galan I, Banegas JR. Non-linear short-term effects of airborne pollen levels with allergenic capacity on asthma emergency room admissions in madrid, spain. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:871-878.
9. Pulimood TB, Corden JM, Bryden C *et al.* Epidemic asthma and the role of the fungal mold *alternaria alternata*. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120:610-617.
10. O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP *et al.* Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med.* 1991; 324:359-363.
11. Pénard-morand C, Annesi-Maesano I. Maladie allergiques respiratoires et pollution atmosphérique extérieure. *Rev Mal Resp.* 2008; 25:1013-1026.

7

Quand l'asthme est difficile : est-ce un patient qui ne prend pas son traitement ?

Louis-Philippe Boulet

Pour la majorité des personnes asthmatiques, l'obtention d'une maîtrise (contrôle) adéquate de l'asthme requiert la prise régulière d'une médication de fond, idéalement associée à des mesures environnementales appropriées, une évaluation régulière des critères de contrôle et un suivi médical et éducatif adéquat (1-3). Il arrive cependant fréquemment que ces recommandations ne soient pas suivies et que l'asthme résulte en des symptômes incommodants, une fonction pulmonaire sous-optimale et une consommation de soins d'urgence accrue (4, 5).

Un patient peut parfois sembler souffrir d'un asthme sévère ou réfractaire, mais qu'il ne s'agisse simplement que d'un asthme mal contrôlé par un traitement inadéquat. C'est ici qu'intervient la notion d'asthme difficile. À cet effet, une étude sur 182 patients adultes a démontré que plus du tiers des patients avec un asthme soi-disant réfractaire prenaient moins de 50 % de la dose de corticostéroïde inhalée prescrite et que la majorité (88 %) admettaient finalement avoir une faible adhésion au traitement, bien qu'ils aient eu un déni initial (6). Une autre étude avait démontré également une faible adhésion au traitement chez 22 % de 57 enfants avec asthme difficile (7).

■ Une forte proportion d'asthmes est difficile en raison d'une prise insuffisante ou inappropriée de médication de fond. Les termes fidélité, adhérence, "compliance", "observance" et "adhésion" sont fréquemment utilisés pour décrire le degré de conformité entre la prise d'un traitement et les recommandations du prescripteur, et tel que le soulignent Lamouroux et coll (8), il est important de s'entendre sur la signification exacte de ces termes (9). Il semble préférable d'utiliser le terme "adhésion thérapeutique", car il réfère à "la dimension attitudinale de l'observance thérapeutique ; il renvoie aux facteurs pouvant intervenir sur le comportement d'observance (9)" en plus, pour plusieurs, d'inclure les aspects d'acceptation, compréhension et persévérance au traitement (Figure 1).

Ce qui est considéré comme une adhésion suffisante varie selon les auteurs entre 60 et 100 % des prises recommandées, quoiqu'une valeur de 80 % ou plus est généralement considérée appropriée (10).

Acceptation	Le patient accepte de prendre la médication.
Compréhension	Le patient comprend le rôle et le mode d'utilisation du traitement (dosage, horaire, technique de prise,...).
Observance	Prise du traitement tel que recommandé.
Persévérance	Persistence de prise adéquate de la médication pour la période recommandée.

Figure 1 : Adhésion au traitement (d'après L-P Boulet).

Pour ce qui est de la prévalence de non-adhésion à la prise de corticostéroïdes inhalés (CSI), médication essentielle au contrôle de l'asthme, elle varie selon les études entre 1 et 93 % des adultes et 25 à 100 % des enfants, la moyenne étant généralement inférieure à 50 % de prise par rapport à la prescription (10, 11).

■ Nous avons précédemment décrit différents types de non-adhérence aux CSI, lorsqu'elle est évaluée par l'utilisation d'un aérosol-doseur électronique, chez des patients avec asthme ancien requérant un traitement de fond régulier avec ce type de médicament (12) ; environ 25 % des patients prenaient leur traitement tel qu'il était prescrit, 25 % en prenaient le double, 25 % ne prenaient aucune dose ; enfin le reste des patients ne le prenaient que lors d'aggravation. La non-adhésion peut être involontaire, en raison d'oubli, d'un traitement trop complexe, ou de facteurs externes.

Elle peut également être volontaire et résulter d'un choix raisonné, souvent par crainte d'effets indésirables trop importants par rapport aux effets bénéfiques espérés, en raison de la complexité du traitement, d'interférence avec les activités de la vie, ou encore parce que le patient considère qu'il n'est pas nécessaire de prendre la médication ou qu'il peut réduire ses doses afin de les adapter à ses besoins (13). Dans ce dernier cas, le patient peut avoir raison de le faire, mais il doit bien connaître les critères de contrôle et ajuster de façon cohérente le traitement, pour les atteindre. À titre d'exemple, Donnelly et coll. ont interviewé 128 parents d'enfants australiens souffrant d'asthme et ont déterminé qu'une minorité de parents comprenait le mode d'action des médicaments (14).

Causes et conséquences de la non-adhérence

Pour ce qui est des causes de la non-adhérence, elles sont multiples. Elles sont associées aux caractéristiques du patient et des soins, à l'environnement, à des facteurs socio-économiques, et parfois à la présence de conditions associées, telles que décrites au tableau I.

Il est important d'identifier les facteurs sur lesquels on peut intervenir afin d'améliorer l'adhérence et d'ajuster ces interventions aux besoins de l'individu.

À cet effet, nous avons précédemment observé une grande prévalence de préjugés et incompréhensions en regard des CSI, particulièrement pour ce qui est du risque d'effets secondaires et de la possibilité d'une réduction de l'effet du traitement (15). Parfois, la présence d'effets secondaires locaux (dysphonie, candidose bucco-pharyngée) est associée à une réduction de prise du CSI (16). Dans ces deux dernières situations, le médecin n'avait pas parlé des effets secondaires possibles et le patient n'avait pas posé de questions à ce sujet.

■ Facteurs reliés au patient

- Oubli / troubles de la mémoire / déni de la maladie
- Mauvaise compréhension des instructions sur la médication
- Mauvaise compréhension des parents de la médication de l'enfant
- Perception inadéquate du contrôle ou de la sévérité de la maladie
- Éducation insuffisante du patient sur la prescription et le plan thérapeutique
- Craintes et préjugés en regard de la médication et de ses effets
- Mauvaise compréhension du rôle de la médication
- Préjugés ou incompréhension des effets secondaires possibles
- Croyances personnelles, facteurs culturels et psychosociaux
- Adolescence - conflits familiaux

■ Facteurs reliés aux soins de santé

- Formation insuffisante des personnes soignantes sur le traitement de la maladie et l'éducation du patient
- Consultation rapide - manque de temps - communication insuffisante entre le patient (et sa famille) et le personnel soignant
- Incapacité de modifier le comportement des patients non-adhérents
- Accès insuffisant à la médication et aux soins

■ Facteurs reliés au traitement

- Traitement trop complexe
- Durée prolongée
- Doses fréquentes
- Effets secondaires
- Utilisation de médecine alternative

■ Facteurs économiques

- Coûts / priorités

■ Facteurs reliés à des conditions associées

- Poly-pharmacologie
- Crainte d'effets néfastes sur d'autres conditions

Tableau I : Facteurs impliqués dans la non-adhésion (d'après L-P Boulet).

Il est également important de tenir compte des croyances et divers aspects culturels pouvant influencer la prise des traitements. Enfin, les facteurs psychologiques sont à rechercher dans ces situations (17, 18). Quoique dans certains cas, une réduction des prises de médication pour l'asthme est justifiée, très souvent une adhésion insuffisante résultera en un asthme mal contrôlé et une utilisation accrue de soins d'urgence (5, 10, 18).

Mesure de l'adhérence au traitement

La détection de la non-adhésion est difficile à mettre en évidence et il n'y a pas de profil spécifique du patient "non-adhérent". Plusieurs méthodes sont disponibles pour identifier la prise du traitement, mais la plupart sont imparfaites et ne reflètent pas toujours la réalité. Les agendas quotidiens, la mesure du nombre de prises ou la pesée des inhalateurs surestiment souvent la prise alors que les relevés de prescriptions du pharmacien ou l'utilisation de monitoring électronique semblent apporter des résultats plus fiables quoique plus complexes et coûteux (10, 19).

Situations particulières

La non-adhésion est particulièrement importante à identifier chez l'adolescent ou la personne âgée. Dans le cas de ces derniers, les troubles de mémoire, la polypharmacie et les nombreuses comorbidités peuvent influencer la prise de la médication. Une étude portant sur 117 sujets asthmatiques âgés de 65 à 102 ans a démontré que seulement 9 % et 21 % de ceux-ci présentaient une excellente adhésion au traitement selon respectivement l'échelle modifiée de Morisky et une échelle visuelle analogue (20). Les patients avec un asthme réellement sévère peuvent également présenter des difficultés d'adhésion au traitement; en effet, ils doivent prendre plusieurs médicaments, sont affectés par de nombreuses comorbidités et démontrent une prévalence de dépression et d'anxiété plus importante en plus d'être plus affectés par les coûts en soins de santé (21).

Comment améliorer la conformité avec la prescription ?

Parmi les interventions proposées pour améliorer l'adhésion au traitement, on retrouve la simplification du traitement et les interventions éducatives offertes par le médecin ou un éducateur spécialisé. Ces dernières doivent inclure la discussion d'un plan d'action sur la conduite à tenir lors d'exacerbations de l'asthme et le suivi des symptômes, parfois associé à la mesure ambulatoire du débit de pointe (10, 22, 23). D'autres méthodes telles le support téléphonique, les aides-mémoire ou le monitoring de l'adhésion par appareils électroniques ou via internet ont été récemment proposés (10). Les groupes de soutien peuvent également aider.

La compréhension et la perception des traitements diffèrent souvent entre les patients et les médecins, et des échanges pourraient permettre d'améliorer l'adhésion. À ce propos, les techniques de "décision partagée" s'appuient sur le concept qu'il est nécessaire que le patient et le médecin ou l'équipe de soins puissent échanger sur les risques et les bénéfices du traitement et déterminer quelle serait la conduite à tenir optimale dans cette situation (24). L'entrevue motivationnelle est également une méthode possiblement utile dans ce contexte (25). Des recherches additionnelles sont requises cependant pour déterminer quelles sont les meilleures stratégies pour améliorer l'adhésion au traitement selon les caractéristiques des individus et s'attaquer aux facteurs principaux de non-adhérence pour chaque personne en particulier (26).

Conclusion

Pour toute personne qui semble souffrir d'un asthme difficile, une adhésion insuffisante au traitement doit être suspectée. Cette dernière doit être documentée afin d'offrir les mesures appropriées pour la corriger.

Références

1. Bateman ED *et al.* Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J.* 2008; 31: 143-78.
2. Loughheed MD, Lemièrre C, Dell SD, Boulet LP *et al.* Canadian Thoracic Society Asthma Management Continuum—2010 Consensus Summary for children six years of age and over, and adults. *Can Respir J.* 2010;17:15-24.
3. Chung KF, Godard P, Adelroth E, *et al.* Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. European Respiratory Society. *Eur Respir J.* 1999;13:1198-208.
4. Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. *Chest* 2006;130(1 Suppl):65S-72S.
5. Osman LM, Hyland ME. Adherence and self-management. In: Gibson PG, Wood-Baker R, Abramson M, Volmink J, Hensely M, Costabel U, editors. Evidence-based respiratory medicine. *Blackwell* 2005;91-106.
6. Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG. The Prevalence of Non-adherence in Difficult Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:817-22.
7. Ranganathan SC, Payne DN, Jaffe A, McKenzie SA. Difficult asthma: defining the problem. *Pediatr Pulmonol.* 2001;31:114-20.
8. Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. Compliance, therapeutic observance and therapeutic adherence: what do we speak about? *Rev Mal Respir.* 2005; 22:31-4.
9. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL. Compliance in health care. Baltimore, MD: *Johns Hopkins University Press*; 1979.
10. Foster JM, Lavoie KL, Boulet LP. Treatment Adherence and Psychosocial factors in Severe Asthma. *European Respiratory Society Monograph* (sous presse)

11. Williams LK, Joseph CL, Peterson EL, *et al.* Patients with asthma who do not fill their inhaled corticosteroids: a study of primary nonadherence. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120(5):1153-9.
12. Lacasse Y, Archibald H, Ernst P, Boulet LP. Patterns and determinants of compliance with inhaled steroids in adults with asthma. *Can Respir J.* 2005; 12:211-7.
13. Bender B, Boulet LP, Chaustre I, *et al.* "Adherence to long-term therapies: Evidence for action". Chapter VII : Asthma. World Health Organization (WHO). April 2003; 47-58.
14. Donnelly JE, Donnelly WJ, Thong YH. Inadequate parental understanding of asthma medications. *Ann Allergy.* 1989; 62:337-41.
15. Boulet LP. Perception of the role and potential side effects of inhaled corticosteroids among asthmatic patients. *Chest* 1998; 113:587-92.
16. Fitzgerald JM, Chan CK, Holroyde MC, Boulet LP. The CASE survey: patient and physician perceptions regarding asthma medication use and associated oropharyngeal symptoms. *Can Respir J.* 2008;15:27-32.
17. Halimi L, Vachier I, Varrin M, *et al.* Interference of psychological factors in difficult-to-control asthma. *Respir Med.* 2007;101:154-61.
18. ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AAM, *et al.* Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J.* 2005; 26:812-8.
19. Ghiculescu RA. Therapeutic drug monitoring: which drugs, why, when and how to do it. *Aust Prescr.* 2008; 31:42-4.
20. Bozek A, Jarzab J. Adherence to asthma therapy in elderly patients. *Asthma.* 2010;47:162-5.
21. Non Carlstrom L, Castro M. Severe asthma: what makes it so hard to manage? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9:393-400.
22. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD000011.
23. Gallefoss F, Bakke PS. How does patient education and self-management among asthmatics and patients with chronic obstructive pulmonary disease affect medication? *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:2000-5.
24. Wilson SR, Strub P, Buist AS, *et al.* Better Outcomes of Asthma Treatment (BOAT) Study Group. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:566-77.
25. Schmaling K, Blume A, Afari N. A randomized controlled pilot study of motivational interviewing to change attitudes about adherence to medications for asthma. *J Clin Psych Med. Settings* 2001; 8:167-72.
26. Apter AJ, Boston RC, George M, *et al.* Modifiable barriers to adherence to inhaled steroids among adults with asthma: it's not just black and white. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(6):1219-26.

8

Quand est l'asthme est difficile : est-ce l'asthmatique qui a des difficultés psychologiques ?

Laurence Halimi

Un statut difficile

Le vocabulaire médical est difficilement accessible au profane en bonne santé. Nous savons aussi qu'une proportion non négligeable des propos médicaux prononcés lors des consultations échappe complètement aux personnes malades, alors en situation de fragilité (1). Par contre, certains mots du lexique médical font trace et restent indélébiles. Il y a quelques années à peine, nous pouvions encore entendre, dans des espaces psychologiques, des personnes atteintes d'asthme dire : *"on m'a dit que je suis psychosomatique"*, traduisant là, parfois avec inquiétude, révolte ou une certaine jouissance, une partie du discours de leurs médecins. Aujourd'hui, ce discours a évolué : *"je suis titré "asthme difficile"* et le Dr X m'a dit : *"on patine sur votre cas"*, ou encore *"il paraît que mon cas est difficile"*, témoignant ainsi d'un cheminement dans la terminologie médicale.

L'usage du terme "difficile" ou "psychologique" pour qualifier l'asthme n'est pas anodin, et en fait, aucun d'eux n'est vraiment récent. L'épithète "difficile" est d'une certaine façon redondante, puisque le mot asthme" issu du grec ancien, *via* le latin *asthma* signifie déjà "respiration difficile". Curieusement, le terme "asthme" prend, au XV^e siècle, le sens figuré "angoisse, souci", glissant là du difficile au psychologique. Et "angoisse", du latin *angustus*, pour "étroit, resserrement", conservera jusqu'au XVI^e siècle le sens de "gêne de la respiration"^{***}. En sanskrit aussi, *ank* ou "angoisse" signifie "étouffer". Jusqu'au milieu du XIX^e siècle, l'asthme est considéré comme une maladie nerveuse, *asthma nervosa*, apparentée à l'épilepsie ou présentée comme névrose des bronches. Cette théorie est abandonnée à la découverte des phénomènes allergiques, puis, au cours du XX^e siècle, avec l'émergence de la psychanalyse et des différents courants psychosomatiques, l'étiologie émotionnelle apparaît dans le lexique médical, en écho au discours des sujets : *"à la moindre angoisse, je fais une crise..."*. Le langage médical revient donc aujourd'hui au "difficile", à ce qui ne se laisse pas contrôler et maîtriser. Mais l'incertitude médicale étant mal supportée, dire à une personne que son asthme est difficile à traiter a des répercussions psychologiques.

* Tous les extraits de discours sont issus d'entretiens psychologiques menés avec des personnes atteintes d'un asthme difficile.

**Le Larousse.

L'asthme difficile : une relation difficile ?

La définition actuelle de l'asthme difficile comprend non seulement la présence de comorbidités, l'éventualité d'un diagnostic différentiel ou encore la mise en échec de la science actuelle, mais aussi la présence potentielle de facteurs psychiques ou la mise en cause de l'adhésion thérapeutique (2). Il est donc implicitement admis que l'homme malade n'est pas réductible à un processus physiopathologique troublé, et le psychologique est ainsi maintenant intégré dans le difficile. Dans ce nouveau contexte, il est cependant fréquent de trouver des études qui, au final, essaient de différencier l'asthme difficile de l'asthmatique dit "difficile", dans une tentation de faire la part des responsabilités, celle de la science médicale ou de l'individu malade, car non-compliant ou dépressif. La question se pose alors de savoir pour qui l'asthme est difficile : le médecin ou la personne malade ? Et en écho, de savoir quelle est l'angoisse propre à la médecine.

■ Avant de conclure à la sévérité de l'asthme d'une personne, les pneumologues passent par une étape "asthme difficile" et un suivi d'une année pour connaître leur patient (2, 3). Au plan clinique, c'est donc au cours de cette année que les éventuelles problématiques psychologiques sont abordées. Les individus qui ont un asthme dit difficile sont à l'évidence des individus qui souffrent et qui sont en difficulté.

La frontière entre "avoir un asthme difficile" et "être un asthmatique difficile" est parfois ténue. Ces patients sont parfois décrits par les soignants comme étant manipulateurs, exaspérants, pénibles, chronophages, exigeants, difficiles ou "psy" : *"oh non, pas lui, pas aujourd'hui !"*. Leurs comportements de santé seraient inadéquats, l'éducation thérapeutique essentielle (4). Il est en fait possible qu'ils soient tout à fait "normaux", avec des préoccupations et des traits de caractère qui s'exacerbent, en raison de la sévérité de l'asthme ou des difficultés de la vie. Ce qui revient à supposer que ce sont les soignants qui seraient en difficulté, car ils gèrent à la fois "l'émotion et l'inflammation" (5). Mais quand patients et soignants sont tous deux en difficulté, on peut raisonnablement présumer que c'est la relation qui est difficile. Il s'agit alors de prévenir et dépasser les conflits relationnels pour que, par exemple, le nomadisme des uns ne réponde pas à la démission thérapeutique des autres.

La question du symptôme

Dans le cadre de l'asthme difficile, il est donc pertinent d'interroger la littérature sur les facteurs psychologiques accompagnants ou aggravants aussi bien dans l'asthme léger que modéré et sévère. Cette littérature est très abondante, mais souvent divergente. Les croyances de contrôle en santé, les stratégies pour faire face à la maladie, les troubles psychopathologiques sont très étudiés (6, 7) et, parmi eux, les troubles anxiodépressifs sont fréquemment pointés. La dépression

et l'anxiété, toutes formes confondues, concerneraient respectivement de 25 à 50 % et de 20 à 35 % de patients souffrant d'asthme modéré et sévère (8, 9).

Les individus asthmatiques sévères, concernés par des troubles anxiodépressifs importants, ont des hospitalisations plus fréquentes, des séjours hospitaliers plus longs, plus souvent recours aux soins d'urgence que la population asthmatique générale (10). Quand l'anxiété est forte, la perception des symptômes d'asthme peut déclencher une attaque de panique et l'attaque de panique avoir en retour un effet bronchoconstricteur (11).

Les sujets anxieux et les sujets asthmatiques montrent d'ailleurs des similitudes dans des comportements défensifs : les uns évitent les situations induisant l'anxiété, les autres évitent les situations pouvant causer un bronchospasme. Inversement, d'autres chercheurs trouvent un effet bénéfique à l'anxiété des personnes asthmatiques, via une augmentation de la perception des symptômes (12, 13). Une distorsion perceptivo-cognitive serait donc caractéristique des individus à l'humeur instable, attentifs à leurs symptômes jusqu'à les amplifier et consulter davantage. Mais il s'agirait peut-être plus d'un lien à la détresse que d'un lien à la maladie (14, 15). Cet état a un effet rebond sur la prise en charge de l'asthme : les médecins ont tendance à prescrire de plus fortes doses de médicaments aux sujets les plus anxieux (16). Il est vraisemblable que les pneumologues développent une attitude défensive vis-à-vis des troubles anxiodépressifs, car la pathologie dépressive parasite le traitement de la maladie respiratoire et qu'elle ne relève pas de leur centre d'intérêt premier.

Malgré leur abondance, les études quantitatives ne donnent finalement que peu de clefs pour la clinique dans l'asthme difficile, tant leurs conclusions sont pragmatiques ou contradictoires. De plus, les référentiels de la médecine et de la psychologie sont radicalement différents vis-à-vis du symptôme. Pour les uns, il est à éradiquer avec un traitement ; pour les autres, il n'est pas considéré comme un déficit, mais comme une autothérapie. Dès lors, la guérison n'est pas envisagée de la même façon.

Dans le domaine psychique, il n'y a pas d'état optimum et fixe à atteindre. Le bénéfice existe dès lors qu'est prise en compte la dimension subjective du sujet adressant une demande ou une plainte. Inversement, l'objectif du pneumologue sera la diminution des exacerbations, un taux d'hospitalisations réduit, un VEMS stable ou amélioré, une bonne qualité de vie et donc un meilleur contrôle de l'asthme. Il est légitime et nécessaire de croiser ces deux perspectives avec les désirs et croyances des personnes asthmatiques, avec ce qu'ils en disent.

Dans une recherche sur l'asthme difficile, et dans le cadre d'un entretien psychologique à visée de recherche, les personnes asthmatiques percevaient l'asthme comme une gêne, un handicap ou un accident, non pas comme une maladie qui se soignerait (17).

Médicalement, l'asthme est défini comme une affection inflammatoire des voies aériennes, mais il n'y a pas d'asthme sans la personne qui vit la maladie asthmatique.

La psychosomatique définit le trouble psychosomatique comme un trouble somatique dont la dimension psychologique est prééminente dans sa survenue et dans son évolution (18, 19).

Se pencher sur la signification de l'asthme pour un individu ou d'une succession de crises sous forme d'asthme amène à aller au-delà d'une infection, d'une inflammation ou d'une allergie. Cela renvoie à une histoire, à une structure : *"si je vous ai parlé de ça, que j'ai perdu ma fille, c'est que je pense qu'il y a une relation avec l'asthme."* *"C'est vrai que je n'ai pas eu une enfance heureuse, ma mère nous a abandonnés petits. Pour moi, elle ne me voulait pas parce que j'étais malade : « toi, dégage !". "Mon ex-mari avait honte. Quand je toussais et qu'on était au restaurant, il fallait que je sorte. Des fois, la nuit à coup de pieds, il me disait : "sors", c'est sûr que ça n'a pas dû arranger notre mariage."* *"Je n'ai pas pu garder mon emploi parce que j'étais tout le temps absente, c'était crise sur crise, ils m'ont demandé de donner ma démission."*

À l'hôpital, la difficulté de l'asthme pour le patient et/ou le médecin implique souvent une rencontre avec un psychologue hospitalier. Les insomnies, l'angoisse nocturne, la peur du manque d'air, l'histoire de chaque crise, la fatigue sont évoquées par la quasi-totalité des personnes. Ces hommes et femmes sont profondément affectés par la prise de poids, la limitation étroite de leurs activités. Ils se sentent dévalorisés, et vieux avant l'âge.

La dépression semble effectivement jouer un rôle étiologique ou accompagnateur (17). Dans cet espace-temps, la maladie donne lieu à une mise en mots inédite pour la plupart des individus, et les événements de vie passés et présents sont mis en sens. Les deuils, les ruptures, le chômage, une enfance douloureuse sont longuement et spontanément abordés. Souvent, la toux s'apaise pendant l'entretien, le temps de s'exprimer, pour reprendre dans le bureau du médecin, comme pour signifier que cette manifestation somatique est aussi un système de défense et d'expression.

L'homme asthmatique qui a des difficultés psychologiques est une question d'écoute globale. Sa double particularité doit co-exister pour chaque praticien, pneumologue et psychologue, pour ne pas le scinder en deux et ne pas risquer de le figer au-delà d'une année dans le statut complexe de l'asthme difficile.

Références

1. Roter DL, Hall JA, Katz NR. Relations between physicians' behaviors and analogue patients' satisfaction, recall, and impressions. *Med care* 1987; May; 25(5): 437-51.
2. Chanez P, Vachier I, Bourdin A, Halimi L, Godard P. Asthme difficile. *Presse Med.* 2006;35: 497-506.

3. Bush, A., Saglani, S. Management of severe asthma in children. *Lancet* 2010 ; 4;376(9743):814-25.
4. Verkleij M, van de Griendt EJ, Kaptein AA, *et al.* Behavioral Problems in Children and Adolescents with difficult asthma to treat. *J Asthma* 2010; (Epub ahead of print).
- 5- Pujet, J.C., & Couteheuse, C. 1997. L'autogestion des crises d'asthme, mythes et réalités.
- 6-Peters TE, Fritz GK. Psychological considerations of the child with asthma. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2010;19(2): 319-33
- 7- Halimi, L., Pry, R., Godard, G. *et al.* Severe asthma and adherence: longitudinal assessment of psychological aspects. *J Psychosom Res.* 2010;69(4): 331-40. *Med et Hyg.* 55, 1180-1185.
- 8- Vamos, M., and J. Kolbe. Psychological factors in severe chronic asthma. *Aust N Z J Psychiatry* 1999;33(4):538-44.
- 9- Valença, A., R. Falcao, R. Freire, *et al.* The relationship between the severity of asthma and comorbidities with anxiety and depressive disorders. 2006;28(3):206-8.
- 10- ten Brinke, A., M. E. Ouwerkerk, A. H. Zwinderman, *et al.* Psychopathology in patients with severe asthma is associated with increased health care utilization. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163(5):1093-6.
- 11- Carr, R. E., P. M. Lehrer, and S. M. Hochron. Predictors of panic-fear in asthma. *Health Psychol.* 1995;14(5):421-6.
- 12- Rushford N., Tiller JW., Pain MC. Perception of natural fluctuations in peak flow in asthma: clinical severity and psychological correlates. *J Asthma* 1998;35: 251-9.
- 13- Steptoe A., Vögele C. Individual differences in the perception of bodily sensations: the role of trait anxiety and coping style. *Behav Respir Ther.* 1992;30: 597-607.
- 14- Bruchon-Schweitzer, M. Psychologie de la santé. Modèles, concepts et méthodes. *Dunod* 2002 ; Paris.
- 15- Fischer, G. N., and N. G. Tarquinio. Les concepts fondamentaux de la psychologie de la santé. *Dunod* 2006; Paris.
- 16- Centanni, S., F. Di Marco, F. Castagna, *et al.* Psychological issues in the treatment of asthmatic patients. *Respir Med.* 2000; 94(8):742-9.
- 17- Halimi, L., Vachier, I., Varrin, M., *et al.* Interference of psychological factors in difficult-to-control asthma. *Respir Med.* 101, 154-61.
- 18- Marty, P., M'uzan (de), M., & David, C. (1963). L'investigation psychosomatique. 2007; Paris: *Presses Universitaires de France.*
- 19- Marty, P. Psychosomatique et psychanalyse. *Revue Française de Psychanalyse.* 1990;54, 615-24.

9

Quand l'asthme est difficile : il faut regarder le nez

Alain Didier

Les pathologies chroniques rhino-sinusiennes telles que les rhinites allergiques et non allergiques, les sinusites et polyposes, font partie des facteurs favorisants les plus fréquents chez l'asthmatique (1). Ainsi, la fréquence de la rhinite allergique dans l'asthme est évaluée à près de 80 % dans le document ARIA qui fait référence dans le domaine des liens rhinite et asthme (2).

Plusieurs études confirment que la présence d'une rhinite allergique chez l'asthmatique s'accompagne d'un moins bon contrôle de l'asthme : symptômes quotidiens, exacerbations : un recours plus fréquent aux soins d'urgence et aux hospitalisations (3, 4).

Chez les sujets asthmatiques porteurs d'une rhinite associée, la consommation de soins médicaux est également plus élevée que chez les asthmatiques n'ayant pas d'atteinte ORL (4, 5). Il est donc licite devant un asthmatique difficile par définition non contrôlé d'apprécier cette atteinte rhinosinusienne de façon systématique.

Ces données, qui sont en faveur du rôle aggravant de l'atteinte ORL sur le maintien d'un mauvais contrôle de l'asthme, sont confortées par l'observation, dans plusieurs études, que l'application d'un traitement spécifique de la rhinosinusite a un impact favorable sur le contrôle de l'asthme. C'est ainsi que plusieurs analyses certes rétrospectives de cohortes ou des études cas/contrôle, ont montré un impact favorable de la prise en charge thérapeutique d'une rhinite sur le recours aux soins d'urgence et sur les hospitalisations pour asthme (6, 7).

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'aggravation de l'asthme par l'existence d'une pathologie ORL chronique :

- obstruction nasale favorisant l'inhalation en grande quantité de polluants, d'air froid, d'allergènes et autres irritants, pouvant contribuer à majorer l'hyperreactivité bronchique (HRB) ;
- réflexe nasobronchique toujours hypothétique chez l'homme ;
- diffusion de médiateurs de l'inflammation à partir de la sphère nasale soit par voie aérienne, soit par réabsorption systémique (8, 9).

En faveur de cette hypothèse on notera que l'administration d'un traitement par voie systémique ayant une action sur des médiateurs de l'inflammation des voies aériennes permet d'améliorer de façon parallèle le contrôle de l'asthme et de la rhinite (10,11).

En situation d'asthme difficile, la recherche et le traitement d'une atteinte ORL est donc une piste prometteuse à évoquer pour expliquer les difficultés de contrôle.

Quels examens pratiquer pour rechercher l'atteinte nasale chez l'asthmatique difficile ?

La recherche d'une atteinte ORL chez un asthmatique difficile repose avant tout sur l'interrogatoire. Celui-ci doit s'attacher à rechercher les signes habituels de rhinite ou de rhinosinusite : rhinorrhée, obstruction nasale, éternuement, prurit nasal. Il est important de faire préciser, les signes oculaires éventuellement associés (prurit oculaire, larmoiements, œil rouge) ainsi que d'éventuels troubles de l'olfaction. La présence d'une obstruction nasale permanente associée à une anosmie doit faire évoquer et rechercher une polypose nasosinusienne. Le retentissement sur la qualité de vie de la pathologie ORL doit être systématiquement recherché notamment en termes de troubles du sommeil, de somnolence diurne, de retentissement sur les activités de la vie quotidienne (2).

Dans le cadre du diagnostic d'une rhinosinusite chez l'asthmatique, la spécificité, la sensibilité et les valeurs prédictives des symptômes ORL ont été évaluées (12). L'absence de symptôme ORL a une excellente valeur prédictive négative de l'existence d'une atteinte ORL, alors que la présence des symptômes permet de confirmer la présence d'une atteinte ORL mais sans permettre de différencier le type exact de pathologie (rhinite, sinusite ou polypose nasale).

Quelle est la place de l'examen clinique nasal chez l'asthmatique mal contrôlé ou difficile ?

Les indications et l'intérêt de la réalisation d'une rhinoscopie antérieure systématique n'ont pas été évalués chez les patients asthmatiques. Elle peut être facilement effectuée au cabinet avec un otoscope muni d'un spéculum nasal. La réalisation de cet examen, qui paraît souhaitable en cas de symptômes à l'interrogatoire, nécessite un minimum de pratique et de formation de la part du praticien qui l'effectue.

Lorsqu'il est réalisé, cet examen permet d'apprécier la présence de sécrétions nasales et leur aspect, le caractère inflammatoire et œdémateux ou non de la muqueuse nasale et bien sûr la présence éventuelle de polypes dans les fosses nasales.

Y a-t-il une place pour l'imagerie dans l'évaluation de l'atteinte nasale d'un asthme difficile ?

■ Les radiographies simples des sinus n'ont aucun intérêt dans les pathologies rhinosinusiennes chroniques.

La tomodensitométrie sinusienne est beaucoup plus performante. Néanmoins, il paraît difficile de recommander la prescription en première intention d'une tomodensitométrie sinusienne chez un asthmatique. Cet examen paraît plus logiquement indiqué lorsqu'il existe des anomalies à l'examen endoscopique ORL (Figure 1).

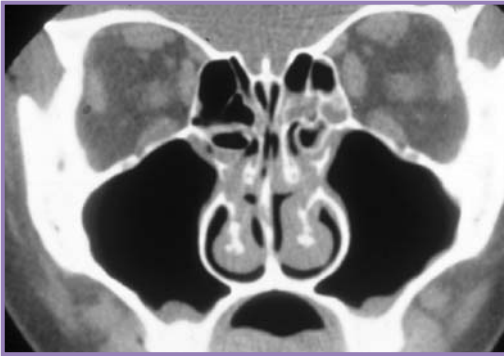


Photo 1 : TDM sinus coupe coronale : opacités ethmoïdales partielles. réf ?

Les recommandations asthme et allergie de la Société de Pneumologie de Langue Française émises en 2007 vont dans ce sens et stipulent qu'il n'y a pas d'indication en première intention pour la réalisation d'une imagerie des sinus chez l'asthmatique (13).

Quand faut-il demander un avis spécialisé ORL ?

Il n'y a pas de recommandation précise en la matière. Néanmoins en présence d'un asthme difficile un avis spécialisé ORL paraît souhaitable au moins dans deux situations :

- chaque fois qu'il existe un doute diagnostique sur la pathologie ORL présentée par le patient (polypose nasale, par exemple) ;
- et surtout chaque fois que le patient présente une symptomatologie rhinologique résistante aux traitements de première ligne (corticoïdes locaux et/ou antihistaminiques).

Conclusion

Les atteintes ORL, rhinite allergique ou non, sinusite, polyposse nasale sont les facteurs favorisants les plus fréquemment associées à l'asthme difficile. Leur recherche doit être systématique par l'interrogatoire et l'examen clinique. Un avis spécialisé ORL peut être utile pour préciser le diagnostic du type d'atteinte ORL et définir la prise en charge la mieux adaptée. Le traitement de l'atteinte ORL est susceptible de permettre une amélioration du contrôle de l'asthme sans avoir à majorer le traitement spécifique de l'asthme.

Références

1. Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur respir J.* 2009; 33:897-906.
2. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE *et al.* Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Sep; 126(3):466-76.
3. Bousquet J, Gaujris S, Kocevar VS *et al.* Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy. *Clin Exp Allergy.* 2005 Jun; 35(6):723-7.
4. Price D, Zhang Q, Kocevar VS *et al.* Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults. *Clin Exp Allergy.* 2005 Mar; 35(3):282-7.
5. Thomas M, Kocevar VS, Zhang Q *et al.* Asthma-related health care resource among asthmatic children with and without concomitant allergic rhinitis. *Pediatrics* 2005 Jan; 115(1):129-34.
6. Crystal-Peters J, Neslusan C, Crown WH, Torres A. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalisations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109:57-62.
7. Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109:636-42.
8. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Jun; 111(6):1171-83.
9. Borish L. Allergic rhinitis: Systemic inflammation and implication for management. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112:1021-31.
10. Korn D, Van den Brande P, Potvin E, *et al.* Efficacy of add-on montelukast in patients with non-controlled asthma: a Belgian open-label study. *Curr Med Res Opin.* 2009 Feb;25(2):489-97
11. Humbert M, Boulet LP, Niven RM, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Omalizumab therapy: patients who achieve greatest benefit for their asthma experience greatest benefit for rhinitis. *Allergy* 2009 Jan;64(1):81-4.
12. Raheison C, Montaudon M, Stoll D *et al.* SPLF Working Group "Nez-Bronches". How should nasal symptoms be investigated in asthma? A comparison of radiologic and endoscopic findings. *Allergy* 2004 Aug; 59(8):821-6.
13. Wallaert B, Kouzan S, Leroyer C *et al.* Quelle est la place de l'examen Clinique chez l'asthmatique allergique. *Rev Mal Respir.* 2007 Oct; 24:7S34-40.

10

Quand l'asthme est difficile : il faut penser au reflux gastro-œsophagien

Patrick Berger, J. Manuel Tunon de Lara

L'asthme et le reflux gastro-œsophagien (RGO) sont fréquemment associés. Des études épidémiologiques ont en effet montré que 59 % des asthmatiques présentent des symptômes de RGO et ce pourcentage atteint 75 % dans l'asthme difficile (1).

Il était classique de considérer le RGO comme un facteur favorisant et/ou aggravant de l'asthme avec comme conséquence la nécessité de traiter le RGO de tous les patients asthmatiques présentant un RGO. En effet, des études anciennes réalisées chez l'animal puis chez l'homme montraient les effets délétères de perfusion acide dans l'œsophage sur la fonction respiratoire, mais ces effets n'ont pas été confirmés ultérieurement (2).

En revanche, il semble qu'une telle perfusion acide majore l'hyperréactivité bronchique muscarinique chez l'asthmatique (2) avec comme corollaire une perte du contrôle de l'asthme. Cependant, des données contradictoires issues d'essais cliniques randomisés testant l'efficacité de traitements anti-reflux chez l'asthmatique sont venues troubler ces certitudes (3). De plus, une méta-analyse issue des bases de données Cochrane n'a pas permis de conclure à l'intérêt du traitement anti-reflux pour contrôler l'asthme et ceci a été confirmé récemment par une étude randomisée sur plus de 400 patients asthmatiques non contrôlés (4).

Quoi de neuf dans la physiopathologie du RGO chez l'asthmatique ?

La fréquente association de l'asthme et du RGO pourrait être due à l'asthme lui-même. En effet, sur le plan théorique l'asthmatique en crise présente une pression pleurale très négative, ce qui augmente le gradient de pression transdiaphragmatique, facilitant *de facto* le RGO (3). Toujours sur le plan théorique, la distension pulmonaire, fréquente dans l'asthme du fait d'une atteinte des petites voies aériennes, pourrait également altérer la fonction diaphragmatique et faciliter le RGO. Ces hypothèses ont été confirmées par des études physiopathologiques chez l'asthmatique, où l'induction d'un bronchospasme, par une inhalation de métacholine, induisait un RGO *via* l'augmentation des épisodes de relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage (5).

De tels épisodes œsophagiens étaient prévenus par le traitement du bronchospasme par un agoniste β 2-adrénergique. Ainsi, l'optimisation du contrôle de l'asthme devrait aussi permettre une meilleure prise en charge du RGO et éviter de rentrer dans un cercle vicieux où l'asthme et le RGO s'aggravent mutuellement.

Pourquoi rechercher un RGO dans l'asthme difficile ?

Dans les études ne retrouvant aucun bénéfice statistique à l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dans la prise en charge de l'asthme, il apparaît pour certains auteurs, qu'un sous-groupe de malades puisse en fait en tirer profit. Par exemple, Littner *et al.* ont retrouvé un effet d'autant plus important que les asthmatiques nécessitaient plus d'un traitement antiasthmatique (6). De façon similaire, Kiljander *et al.* identifiaient un sous-groupe d'asthmatiques répondeurs aux IPP comme ceux présentant des symptômes nocturnes et nécessitant des β 2-mimétiques de longue durée d'action (7). Ainsi, l'asthme difficile pourrait représenter ce sous-groupe d'asthmatiques pouvant bénéficier d'un traitement par IPP.

En revanche, pour Mastrorarde *et al.*, il n'existe pas de sous-groupe d'asthmatiques dont le contrôle bénéficie d'un traitement par IPP (4). Cependant, dans cette étude, seuls 40 % des asthmatiques présentaient un RGO acide. Ainsi, le traitement anti-reflux dans l'asthme difficile devrait être systématique si le RGO est confirmé par une exploration fonctionnelle de l'œsophage. Cependant, il n'existe aucun argument dans la littérature pour imposer le choix d'un IPP particulier ou d'une double dose, même si son usage est habituel et recommandé par nos confrères gastro-entérologues. Quant à la chirurgie, elle reste anecdotique limitée aux échecs des traitements médicamenteux par IPP. Lorsqu'elle est réalisée, elle permet d'améliorer le contrôle de l'asthme impliquant une diminution des symptômes et de l'utilisation des médicaments de secours chez sept à neuf asthmatiques opérés sur dix (3). Il s'agit cependant d'études non contrôlées et d'un traitement lourd dont la morbidité/mortalité opératoire doit être pris en compte avant toute décision thérapeutique.

Comment rechercher un RGO ?

L'interrogatoire est toujours nécessaire. Il recherche classiquement un pyrosis voir des régurgitations mais l'absence de signe clinique est fréquente notamment chez les asthmatiques (3). Il n'existe pas d'étude, dans la littérature chez l'asthmatique, évaluant la valeur diagnostique d'un test aux IPP sur ces symptômes. De plus, la négativité d'un tel test n'exclue pas la présence d'un authentique RGO (8).

La fibroscopie œsophagienne ne permet de confirmer le diagnostic de RGO qu'en cas d'œsophagite, ce qui représente tout de même 40 % des asthmatiques (9). Il s'agit cependant d'un examen qui reste relativement agressif et qui peut être négatif.

La pH-métrie œsophagienne quant à elle, est moins agressive et permet le suivi du pH œsophagien sur 24 h. Le recueil systématique des symptômes (respiratoires et digestifs) pendant le monitoring permet d'évaluer les corrélations entre reflux et symptômes. Grâce à l'utilisation de deux sondes œsophagiennes, elle permet le diagnostic des RGO distaux chez 80 % des asthmatiques (10), alors que la prévalence des RGO proximaux est plus sujet à controverse (3). Cependant, la pH-métrie œsophagienne sera négative lors de RGO dits "non acides". Dans ce cas, seule l'impédance-métrie œsophagienne permettra le diagnostic. L'interprétation de ce dernier examen n'est pas standardisée pour un usage en routine et il reste actuellement limité à des centres hyperspécialisés.

Conclusion

Au total, l'association de l'asthme et du RGO est complexe et fait intervenir des processus physiopathologiques dans les deux sens. En effet, le RGO peut aggraver l'hyperréactivité bronchique chez l'asthmatique et donc dégrader son contrôle, mais l'asthme lui-même peut induire un RGO. Si l'utilisation de traitements anti-acides contre le RGO est sujet à controverse, il est probable qu'un sous groupe d'asthmatiques et notamment les asthmes difficiles puissent en bénéficier. En pratique, après la clinique, la pHmétrie œsophagienne doit être systématiquement discutée dans le bilan initial de l'asthme difficile.

Références

1. Leggett, J. J., B. T. Johnston, M. Mills, *et al.* Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma: relationship to asthma outcome. *Chest* 2005; 127(4):1227-31.
2. Wu, D. N., Y. Tanifuji, H. Kobayashi, K. *et al.* Effects of esophageal acid perfusion on airway hyperresponsiveness in patients with bronchial asthma. *Chest* 2000; 118(6):1553-6.
3. Galmiche, J. P., F. Zerbib, and S. Bruley des Varannes. Review article: respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27(6):449-64.
4. Mastrorarde, J. G., N. R. Anthonisen, M. Castro, *et al.* Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med.* 2009; 360(15):1487-99.
5. Zerbib, F., O. Guisset, H. Lamouliatte, A *et al.* Effects of bronchial obstruction on lower esophageal sphincter motility and gastroesophageal reflux in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166(9):1206-11.
6. Littner, M. R., F. W. Leung, E. D. Ballard, *et al.* Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. *Chest* 2005; 128(3):1128-35.
7. Kiljander, T. O., S. M. Harding, S. K. Field, M. R. *et al.* Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173(10):1091-7.
8. Irwin, R. S. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129(1 Suppl):80S-94S.
9. Sontag, S. J., T. G. Schnell, T. Q. Miller, *et al.* Prevalence of oesophagitis in asthmatics. *Gut* 1992; 33(7):872-6.
10. Harding, S. M., M. R. Guzzo, and J. E. Richter. 24-h esophageal pH testing in asthmatics: respiratory symptom correlation with esophageal acid events. *Chest* 1999; 115(3):654-9.

11

Quand l'asthme est difficile : est-ce un asthme compliqué d'une vascularité de Churg et Strauss ?

Gilles Garcia

Il faut évoquer de principe une vascularite de Churg et Strauss devant tout asthme difficile, associé à une hyperéosinophilie > 1 500/mm³. Le syndrome de Churg et Strauss (SCS) est une vascularite granulomateuse nécrosante qui touche les artères et les veines de petits calibres associée à la présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). Il s'agit d'une affection rare dont la prévalence est estimée à environ 10 par million d'habitants. Cette prévalence augmente nettement dans la population des patients asthmatiques traités (1). Le SCS touche des sujets de tout âge et de la même manière les deux sexes, avec une fréquence maximale entre 30 et 50 ans.

Le contexte clinique

Lanham *et al.* ont décrit une histoire naturelle classique en 3 phases du syndrome de Churg et Strauss SCS (2). Les prodromes sont marqués par l'apparition d'un asthme, souvent associé à une atteinte sinusienne, dont la sévérité s'intensifie progressivement, nécessitant parfois un recours à une corticothérapie orale prolongée. La seconde phase est caractérisée par une hyperéosinophilie sanguine (souvent > 1 500/mm³) et tissulaire entraînant des symptômes respiratoires et extraréspiratoires. Puis s'installe rapidement une vascularite systémique qui définit le SCS. La vascularite systémique apparaît en moyenne $8,9 \pm 10,8$ ans après le début des symptômes d'asthme.

■ Manifestations respiratoires

L'asthme est au premier plan (3). Il est quasi constant et précède quasiment toujours la vascularite. Il s'agit d'un asthme tardif, après 30 ans, et le contrôle des symptômes est souvent difficile à obtenir. Peu de temps avant l'apparition des premières manifestations de la vascularite on observe une amélioration spectaculaire des symptômes d'asthme, qui passent au second plan dès l'installation des symptômes cliniques de vascularite.

Des anomalies radiologiques thoraciques s'associent à l'asthme dans 40 à 70 % des cas. Elles sont non spécifiques, mais l'association d'infiltrats alvéolaires localisés non systématisés, d'un asthme et d'une hyperéosinophilie est très évocatrice d'un

SCS. Ces opacités régressent spontanément et sont liées à l'infiltration éosinophile du parenchyme pulmonaire. L'hémorragie alvéolaire est une manifestation sévère mais rare qui semble corrélée à la présence d'ANCA anti-MPO (anti-myéloperoxydase) (4). L'atteinte pleurale est rare.

■ Manifestations neurologiques

Une neuropathie périphérique est très fréquente et très évocatrice du diagnostic. Il s'agit d'une multinévrite distale prédominant aux membres inférieurs (l'atteinte la plus fréquente est celle du nerf sciatique poplité externe). L'atteinte du système nerveux central est rare mais est un facteur de mauvais pronostic.

■ Manifestations cutanées

Elles sont présentes dans 40 à 70 % des cas (3). Elles sont polymorphes et relèvent de deux mécanismes distincts : la vascularite ou les granulomes extravasculaires. Le *purpura* vasculaire est observé chez 30 % des patients. Les nodules sous-cutanés sont également présents chez un tiers des patients. La biopsie et l'examen anatomopathologique des lésions cutanées sont importants pour établir le diagnostic de vascularite nécrosante.

■ Manifestations cardiaques

L'atteinte cardiaque est la première cause de mortalité au cours du SCS. Elle concerne 15 à 55 % des patients (3). Il s'agit le plus souvent d'une atteinte myocardique ou d'une atteinte péricardique. Elle est plus fréquente chez les patients n'ayant pas d'ANCA. L'atteinte du myocarde entraîne une insuffisance cardiaque sévère d'installation rapide.

■ Manifestations digestives

L'atteinte digestive est fréquente et représente un facteur de mauvais pronostic. Il s'agit d'une infiltration à polynucléaires éosinophiles diffuse de tout le tractus digestif. Les symptômes les plus fréquents sont des douleurs abdominales (30 à 60 % des patients), des nausées, des vomissements, une diarrhée. Les perforations ou les hémorragies digestives sont des éléments cliniques de mauvais pronostic.

■ Autres manifestations cliniques

L'atteinte rénale est rare mais de mauvais pronostic. Il s'agit le plus souvent d'une néphropathie glomérulaire segmentaire et focale fréquemment associées à la présence d'ANCA. L'atteinte ORL entraîne une sinusite maxillaire ou une polyposé naso-sinusienne chez environ 70 % des patients (3).

Les examens complémentaires

L'hyperéosinophilie sanguine est quasiment toujours supérieure à 1 000/mm³. Elle se normalise rapidement après l'instauration du traitement. Les ANCA sont présents chez 35 à 40 % des patients. Il s'agit presque constamment d'ANCA anti-MPO (4).

Un syndrome inflammatoire marqué est souvent présent (80 % des cas) de même qu'une élévation non spécifique des IgE totales (3).

Les autres examens complémentaires sont, bien sur, fonction de l'atteinte clinique. Une radiographie de thorax est systématique. La présence d'infiltrats justifie la réalisation d'un scanner thoracique. Une fibroscopie bronchique avec lavage bronchiolo-alvéolaire (LBA) peut mettre en évidence une alvéolite à polynucléaires éosinophiles ou une hémorragie alvéolaire. L'atteinte neurologique périphérique est confirmée par un électromyogramme qui confirme l'atteinte axonale de type mononévrite multiple. L'atteinte du système nerveux central nécessite une IRM cérébrale. L'atteinte cardiaque justifie un ECG, une échographie cardiaque voire une IRM cardiaque pour confirmer l'aspect de myocardite. Les biopsies cutanées sont également importantes pour confirmer la vascularite nécrosante et l'infiltrat riche en PE.

Le diagnostic

Il est avant tout clinique. La présentation clinique est relativement stéréotypée. Le patient présente un asthme difficile associé à une hyperéosinophilie le plus souvent dans un contexte d'altération de l'état général. Il n'existe pas de critères diagnostiques du SCS définitivement reconnus. Le déclenchement d'un SCS peut également survenir au décours de la baisse rapide ou un sevrage brutal de la corticothérapie orale instaurée pour obtenir le contrôle des symptômes d'asthme. Les plus utilisés sont les critères de Lanham (Encadré 1) (2), ceux de l'*American College of Rheumatology (ACR)* (Encadré 2) (5) et ceux de Chapel Hill (Encadré 3) (6). Les critères de Lanham sont largement utilisés pour le diagnostic de SCS (sensibilité et spécificité de 95 %). Les critères de l'ACR s'appliquent à des patients chez qui le diagnostic de vascularite est déjà confirmé histologiquement. La présence de 4 des 6 critères permet de retenir le diagnostic de SCS chez un patient présentant une vascularite avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 99,7 %.

■ Critères

- Asthme
- Hyperéosinophilie > 1 500/mm³ ou > 10 % des leucocytes totaux
- Signes de vascularite systémique touchant au moins 2 organes extrapulmonaires
- Sensibilité : 95% et spécificité : 95%

■ Critiques (avantages et inconvénients)

- Critères cliniques sans nécessité d'une preuve histologique de vascularite.
- Ignore les rares formes sans asthme initial.
- L'hyperéosinophilie, qui est un critère diagnostique majeur, est labile et peut disparaître très vite dès l'instauration d'un traitement et notamment une corticothérapie orale.

Encadré 1 : Définition du syndrome de Churg et Strauss (1984) (2).

■ Critères

- Asthme
 - Éosinophilie sanguine > 10 %
 - Mono ou polyneuropathie
 - Infiltrats pulmonaires labiles
 - Douleur ou opacité sinusienne
 - Présence d'éosinophiles extravasculaires à la biopsie
- Chez un sujet atteint de vascularité documentée, la présence de 4 des 6 critères permet le diagnostic de syndrome de Churg et Strauss avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 99,7%.

■ Critiques (avantages et inconvénients)

- Critère de classification des vascularites ne pouvant pas être utilisés comme critères diagnostiques de syndrome de SCS
- Pré-requis d'une lésion histologique de vascularite

Encadré 2 : Définition du syndrome de Churg et Strauss (ACR 1990) (5).

■ Critères

- Asthme
- Éosinophilie sanguine
- Vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre
- Inflammation de l'appareil respiratoire riche en polynucléaires éosinophiles et inflammation de l'appareil respiratoire riche en granulomes

■ Critiques (avantages et inconvénients)

- Critères de classification des vascularites qui ne peuvent servir de critères diagnostiques de syndrome de SCS
- Prérequis d'une lésion histologique
- Les granulomes sont rarement mis en évidence au niveau du poumon

Encadré 3 : Définition du syndrome de Churg et Strauss, Conférence de consensus de Chapel Hill (1994).

Il semble qu'il existe deux phénotypes clinique. Une forme sans vascularite systémique et sans ANCA avec éventuellement une atteinte myocardique et une forme avec vascularite systémique, sans atteinte myocardique, et des ANCA anti-MPO positifs. Le titre des ANCA ne semble pas corrélé à l'évolution du SCS et leur valeur diagnostique reste à confirmer. L'éosinophilie sanguine est en revanche un bon marqueur évolutif et toute réascension du taux de polynucléaires éosinophiles doit faire craindre une rechute. Guillevin *et al.* ont identifié 5 facteurs associés à un pronostic péjoratif, l'élévation de la créatinine (>140 µmol/l), une protéinurie (> 1 mg/j), une atteinte sévère du tractus digestif, une atteinte du myocarde et une atteinte du système nerveux central (7).

Les diagnostics à éliminer

L'association d'un asthme difficile et d'une hyperéosinophilie sanguine limite les diagnostics différentiels. On peut retenir trois diagnostics qui surviennent tous les trois en dehors de tout contexte de vascularite : la pneumonie éosinophilique chronique, l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique ou un asthme hyperéosinophile le plus souvent cliniquement sévère. Les autres diagnostics d'éosinophilie pulmonaire sont rarement associés à un asthme.

Le traitement

La corticothérapie orale est très efficace dans la prise en charge du SCS à la posologie de 1 mg/kg/jour. Les bolus de méthylprednisolone sont habituellement administrés à la posologie de 15 mg/kg/j pendant 1 à 3 jours. Ils sont souvent utilisés à la phase initiale des vascularites systémiques sévères, particulièrement en cas de menace immédiate du pronostic vital ou à la phase d'extension d'une polyneuropathie, en raison de leur efficacité rapide. La posologie des corticoïdes est diminuée de 5 mg tous les 10 jours jusqu'à la moitié de la posologie initiale. Celle-ci est alors maintenue pendant trois semaines puis diminuée de 2,5 mg tous les 10 jours jusqu'à une posologie de 15 mg par jour. Une baisse plus progressive est alors nécessaire à raison d'une diminution d'1 mg tous les 10 jours jusqu'au sevrage. Néanmoins, il est souvent impossible d'interrompre complètement les corticoïdes en raison de symptômes résiduels qui nécessitent une corticothérapie d'entretien par voie générale (5 à 10 mg par jour). L'ostéoporose cortisonique doit être prévenue par une activité physique régulière, une alimentation riche en calcium, une supplémentation vitamino-calcique, et un bisphosphonate si la corticothérapie orale est prolongée plus de 3 mois à plus de 7,5 mg/j.

Références

1. Martin RM, Wilton LV, Mann RD. Prevalence of Churg-Strauss syndrome, vasculitis, eosinophilia and associated conditions : rétrospective analysis of 58 prescription-event monitoring cohort studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1999; 8:179-89.
2. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia : a clinical approach to the churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1984; 63:65-81.
3. Noth I, Streck ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet* 2003; 361:587-594.
4. Watts R, Lane S, Hanslik T *et al.* Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007; 67:222-227.
5. Masi AT, Hunder GG, Lie JT *et al.* The American College of Rheumatology: criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990; 33:1094-1100.
6. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K *et al.* Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994; 37:187-192.
7. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M *et al.* Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome : a prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75:17-28.

12

Quand l'asthme est difficile : est-ce une mycose bronchopulmonaire allergique ?

Isabelle Tillie-Leblond, Alexis Cortot

Aspergillus a la capacité, chez certains asthmatiques ayant des facteurs prédisposants (génétiques notamment), de générer à la fois une réactivité de type IgE mais aussi IgG. Cette réaction immune d'hypersensibilité survient le plus souvent lorsque le diagnostic d'asthme est déjà connu. À ce titre, l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) peut être considérée comme une comorbidité associée à l'asthme.

L'ABPA doit être évoquée chez un patient asthmatique lorsqu'il existe une hyperéosinophilie (au-delà de 1 000/1 500 éléments/mm³), des symptômes atypiques tels que des douleurs thoraciques, des expectorations chroniques parfois marquées de sang, des infiltrats, des atélectasies ou des bronchectasies ou encore face à un asthme qui devient difficile à contrôler, corticodépendant...(1, 2). C'est donc une situation à évoquer de façon systématique en présence d'un asthme difficile en particulier dans un "climat d'hyperéosinophilie".

L'ABPA est une réaction complexe d'hypersensibilité vis-à-vis d'aspergillus. L'ABPA survient chez des patients asthmatiques ou atteints de mucoviscidose, non immunodéprimés. L'inhalation de spores est suivie du développement d'hyphes aspergillaires avec induction d'une réponse lymphocytaire T (Th2 CD4+) et la production d'anticorps.

En résumé, l'hypersensibilité en jeu est IgE médiée (type I) et IgG médiée (type III). Ces phénomènes mènent à des épisodes d'inflammation et d'obstruction bronchique sévères pouvant mener à terme à une destruction tissulaire avec l'apparition de bronchectasies. Un faisceau d'arguments est à la base du diagnostic de cette affection chez l'asthmatique et comprend l'association de plusieurs critères cliniques, biologiques et radiologiques. Chez l'adulte, le pronostic à long terme de la maladie est bon dans les stades débutants, mais son évolution et sa progression entre différents stades ne sont toujours pas bien comprises.

Physiopathologie

Des tests cutanés positifs pour *Aspergillus* chez des sujets asthmatiques ne reflètent la présence d'une ABPA que dans un faible pourcentage de cas (3), même s'il existe une sensibilisation plus fréquente aux moisissures, *aspergillus* et autres, chez les asthmatiques sévères comparés aux autres stades.

Les mécanismes à l'origine d'une aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) semblent complexes avec divers facteurs intriqués :

■ Facteurs génétiques

Les molécules (HLA)-DR (DR2 et DR5 surtout) seraient associées à une susceptibilité à développer une ABPA. Des polymorphismes de la région du collagène de la protéine A2 du surfactant pulmonaire et des mutations au niveau du gène CFTR pourraient être impliquées dans la prédisposition au développement de l'ABPA.

■ Environnement

La pré-activation de l'épithélium bronchique chez l'asthmatique, la sécrétion d'enzymes protéolytiques par *aspergillus* et l'activation des cellules endothéliales (sécrétion d'interleukine (IL6 et IL8), sont quelques éléments qui façonnent l'environnement dans lequel *Aspergillus fumigatus* colonise les voies respiratoires pouvant favoriser ainsi le développement de l'ABPA.

Sur le plan histologique, l'ABPA se caractérise par une inflammation bronchique avec un infiltrat d'éosinophiles, de lymphocytes, de plasmocytes, un épaissement de la membrane basale, des lésions épithéliales avec impaction mucoïde bronchique. Des hyphes aspergillaires peuvent éventuellement être vues dans la lumière bronchique avec une absence d'envahissement de la muqueuse.

Caractéristiques cliniques et stades (4)

Selon Patterson (5), l'ABPA progresse en cinq stades. Selon Kumar (6), les patients souffrant d'une ABPA pourraient être divisés en trois groupes : ABPA avec une sérologie positive, ABPA avec des bronchectasies centrales et ABPA avec des bronchectasies centrales et autres anomalies radiologiques. Le groupe ABPA "séropositif" peut être considéré comme une forme moins agressive ou un stade débutant.

Diagnostic

Le diagnostic d'ABPA est fait par un faisceau de critères bien caractérisés (absence de test individuel pour établir le diagnostic). Huit critères ont été définis, certains étant déterminants (Tableau I). Une réactivité cutanée immédiate vis-à-vis d'*Aspergillus fumigatus* est presque systématique, tandis qu'une réactivité retardée n'est observée que dans 16 à 33 % des cas.

- Asthme
- Tests cutanés positifs envers *Aspergillus fumigatus* en lecture immédiate
- IgE totales élevées (> 1 000 ng/ml)
- IgE spécifiques envers *Aspergillus fumigatus*
- Présence d'anticorps précipitants envers *Aspergillus fumigatus*
- Éosinophilie sanguine
- Infiltrats pulmonaires
- Bronchectasies proximales

Encadré 1 : Critères diagnostiques dans l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (4, 5).

Une éosinophilie au niveau du sang ou des expectorations peut être observée au diagnostic ou lors des exacerbations en absence de corticoïdes. Elle peut s'élever jusqu'à 3 000 éléments/mm³.

Aspergillus fumigatus est présent dans seulement 50 % des cas dans les expectorations.

Les tests les plus pertinents sont les dosages des IgE totales sériques, des IgG et IgE spécifiques d'*Aspergillus fumigatus* et d'anticorps précipitants. L'importance des anticorps spécifiques est fonction du traitement, de l'âge et du stade de l'ABPA. Le taux d'IgE totales sériques diminue chez les patients atteints d'ABPA après un traitement par corticoïdes, généralement dans les 2 mois après initiation.

Dans l'ABPA sans bronchectasie chez un patient asthmatique, les critères suivants sont suffisants pour conforter le diagnostic : un taux d'IgE totales sériques élevé, une réactivité cutanée immédiate vis-à-vis d'*Aspergillus fumigatus*, la présence d'IgE et d'IgG spécifiques d'*Aspergillus fumigatus*. Les infiltrats pulmonaires, l'hyperéosinophilie sérique et des taux importants d'anticorps précipitants sériques vis-à-vis d'*Aspergillus fumigatus* peuvent faciliter le diagnostic d'une ABPA (7). Ces derniers critères peuvent être labiles et masqués par une corticothérapie. Plusieurs autres critères peuvent être pris en considération tels que la présence de moules bronchiques ou la présence d'*aspergillus* au niveau des expectorations.

Le développement d'antigènes recombinants (2) permet l'identification d'IgE spécifiques à l'ABPA. Dans ce contexte technique prometteur, rAsp f4 et f6, surtout, semblent pouvoir identifier une ABPA avec une sensibilité et une spécificité importantes. À titre d'information, rAspf1 et rAspf3 sont reconnues par des anticorps contre des patients asthmatiques sensibilisés à *A. fumigatus*. À ce jour, aucun antigène recombinant ne permet de différencier un asthme sensibilisé à *A. fumigatus* d'une ABPA.

Plusieurs travaux montrent des tests cutanés vis-à-vis de multiples moisissures plus fréquemment positifs chez les asthmatiques sévères (selon la définition du GINA) comparés à des asthmatiques légers à modérés. On ne sait pas à ce jour l'impact de ces sensibilisations sur les différents paramètres de contrôle et de sévérité de l'asthme, hormis pour l'asthme aigu grave après exposition massive à *Alternaria*.

Lorsqu'il y a une sensibilisation (IgE sériques spécifiques, test cutané positif) à *A. fumigatus*, sans précipitines, ou IgG (ELISA) spécifiques, on parle d'asthme aspergillaire. Dans ce cas, un traitement par antifongique n'est pas recommandé. On ne connaît pas la proportion de patients ni les facteurs qui interviennent dans le passage vers une ABPA.

Radiologie

D'après les images obtenues par radiographie et tomodensitométrie thoraciques, les anomalies peuvent être labiles ou fixées. Les lésions labiles associent les infiltrats, les impactions mucoïdes et l'atélectasie. Les lésions fixées sont dominées par les bronchectasies (Figure 1), surtout présentes au niveau des lobes supérieurs et avec la particularité d'avoir une topographie centrale, mais pas de manière exclusive. Elles sont cylindriques pour la plupart, exceptionnellement kystiques ou variqueuses. Sont aussi décrites des rétractions segmentaires ou lobaires, des lésions de fibrose.

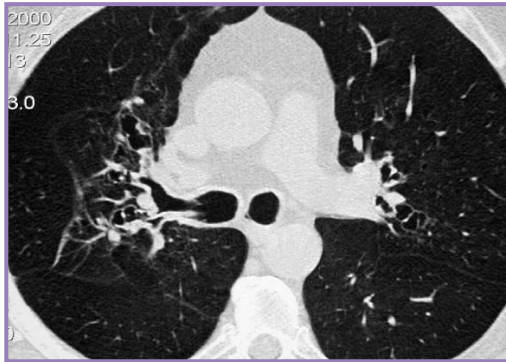


Photo 1 : Présence de bronchectasies proximales, bilatérale (photo I. Tillie).

Fonction respiratoire

La fonction respiratoire est importante lors du diagnostic et du suivi ou lors des signes d'exacerbation, mais ne peut être utilisée seule dans l'évaluation de la réponse au traitement. Des réductions des volumes ou de la diffusion pulmonaires sont observées lors d'exacerbations et chez des patients en stade de fibrose. L'obstruction est majorée lors d'exacerbations. La réversibilité du trouble ventilatoire obstructif est moins fréquente et moins importante dans l'ABPA, comparée à celle des patients asthmatiques. Le diagnostic d'ABPA ne peut être retenu qu'au cours de la mucoviscidose et de l'asthme.

Traitement

Le traitement de l'ABPA a pour objectif principal le contrôle des exacerbations et la prévention de la destruction pulmonaire.

Deux traitements ont été classiquement utilisés pour leur efficacité dans cette affection : les corticoïdes et les antifongiques (8, 9).

■ **Les corticoïdes** sont très efficaces aux stades aigus ou lors des exacerbations et sont administrés provisoirement et dégressivement pendant une période de 16 semaines à raison de 0,5 mg/kg (études chez les adultes). Selon les études, dose et période de traitement varient, sans qu'on ait un niveau de preuve précis. Les patients avec une exacerbation aiguë répondent aux corticoïdes. Les corticoïdes ne sont pas utilisés sur le long terme sauf dans l'asthme corticodépendant (stade IV), où la dose minimale devra être recherchée associée aux précautions nécessaires sur le point de vu métabolique et de croissance. Les corticoïdes sont également proposés en stade IV de la maladie, mais avec une efficacité décevante. Ce stade de la maladie est caractérisé par un pronostic réservé, avec infections récurrentes et apparition d'une insuffisance respiratoire.

La mesure du taux d'IgE totales est utile pour suivre l'évolution thérapeutique chez certains patients. Le taux d'IgE totales est élevé pendant la phase aiguë ou l'exacerbation, et diminue lentement sur une période de 6 semaines. Au stade de fibrose, le pronostic et le traitement ressemblent à ceux de la mucoviscidose avec une importante destruction bronchique et une colonisation par des germes comme *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*. La réponse aux corticoïdes est limitée à ce stade.

Le contrôle du traitement se fait par un suivi clinique rapproché (fièvre, hémoptysies, douleur thoracique, expectorations...). Des dosages répétés des IgE totales sont également utiles afin de définir la valeur de base du patient et dépister une éventuelle aggravation ou exacerbation de la maladie. Ce dosage est recommandé toutes les 6 à 8 semaines après le diagnostic pendant la première année qui suit le diagnostic en prenant en compte qu'une augmentation de 100 % de la valeur de base des IgE est suggestive d'une exacerbation.

■ **Bilan minimal chez un asthmatique difficile à la recherche d'une ABPA**

- L'éosinophilie sanguine
- Les IgE sériques spécifiques d'*Aspergillus fumigatus*
- Les IgG sériques spécifiques d'*Aspergillus fumigatus*
- Les IgE totales sériques

Les épreuves fonctionnelles respiratoires doivent également être contrôlées régulièrement, et doivent suggérer une exacerbation lors d'anomalies comme une réduction des volumes pulmonaires, de la diffusion ou de la tolérance à l'effort physique. Si le patient ne présente pas de nouvelle exacerbation dans les 6 mois qui suivent le traitement, on le considère en rémission (stade II).

Références

1. Tonnel AB, Tillie-Leblond I. Refractory asthma: diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Presse Med.* 2008;37:161-6.
2. Tillie-Leblond I, Tonnel AB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy* 2005;60:1004-13.
3. Marchand E, Verellen-Dumoulin C, Mairesse M, *et al.* Frequency of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations and 5T allele in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 2001;119:762-7.
4. Greenberger PA, Patterson R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and the evaluation of the patient with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;81:646-50.
5. Patterson R, Greenberger PA, Radin RC, Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. *Ann Intern Med.* 1982; 96:286-91.
6. Kumar R. Mild, moderate, and severe forms of allergic bronchopulmonary aspergillosis: a clinical and serologic evaluation. *Chest* 2003; 124:890-2.
7. Backman KS, Zull D, Patterson R. Diagnostic complexity in a patient with asthma, pulmonary infiltrates, and eosinophilia. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995;75:391-400.
8. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, *et al.* A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med.* 2000; 342: 756-62.
9. Wark PAB, Hensley MJ, Saltos N, *et al.* Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: 952-7.
10. Kanu A, Patel K. Treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in CF with anti-IgE antibody (omalizumab) *Pediatr Pulmonol.* 2008 Nov 13;43:1249-51.

13

Que penser du rôle des allergènes dans l'asthme difficile ?

Antoine Magnan, Anais Pipet

Dans la démarche standardisée obligatoire dans la stratégie de prise en charge de l'asthme difficile, la prise en compte des facteurs favorisant et déclenchant est essentielle. Parmi ces facteurs, les allergènes sont en première ligne dans l'asthme dit allergique, c'est-à-dire chez un patient dont les tests cutanés pour les allergènes de l'environnement sont positifs. Dans ce chapitre, nous verrons quel est l'évidence de la responsabilité des allergènes dans l'asthme difficile, puis nous évoquerons l'hypothèse de l'existence d'allergènes méconnus dans l'asthme difficile dit "non allergique".

Le rôle des allergènes dans l'asthme difficile chez l'atopique

La conférence d'experts de la SPLF sur le rôle de l'allergie dans l'asthme avait fait le point sur cette question en 2007 (1), en mettant clairement en évidence la relation directe existant entre allergie et contrôle de l'asthme.

Une façon simple d'appréhender la question est de prendre les exacerbations comme le stade ultime du mauvais contrôle et de regarder la relation entre exacerbation et allergie. Si l'on met à part l'effet de l'exposition à un allergène connu qui, de la même manière lors d'un test de provocation spécifique, va induire des symptômes caractéristiques régressifs à l'arrêt de l'exposition, les exacerbations sont indirectement mises en évidence dans les enquêtes épidémiologiques par le recours aux urgences et les hospitalisations.

Chez l'enfant, les sensibilisations aux allergènes de l'environnement augmentent le risque d'hospitalisation pour asthme (2). Chez l'adulte, les sensibilisations aux moisissures semblent être au premier plan : Black *et al.* dans une étude portant sur 137 patients, ont montré une relation entre le risque d'hospitalisation en soins intensifs pour asthme et les sensibilisations aux moisissures (3).

Dans l'étude ECRHS, la sensibilisation aux acariens et aux moisissures est plus importante lorsque les exacerbations sont plus fréquentes, ce qui n'est pas le cas pour les sensibilisations au pollen et au chat (4), peut être parce que l'exposition aux allergènes correspondants n'était pas prise en compte. En effet, la relation entre sensibilisation à un allergène et symptômes d'asthme ne prouve pas une relation de cause à effet entre l'exposition à cet allergène et le déclenchement des symptômes.

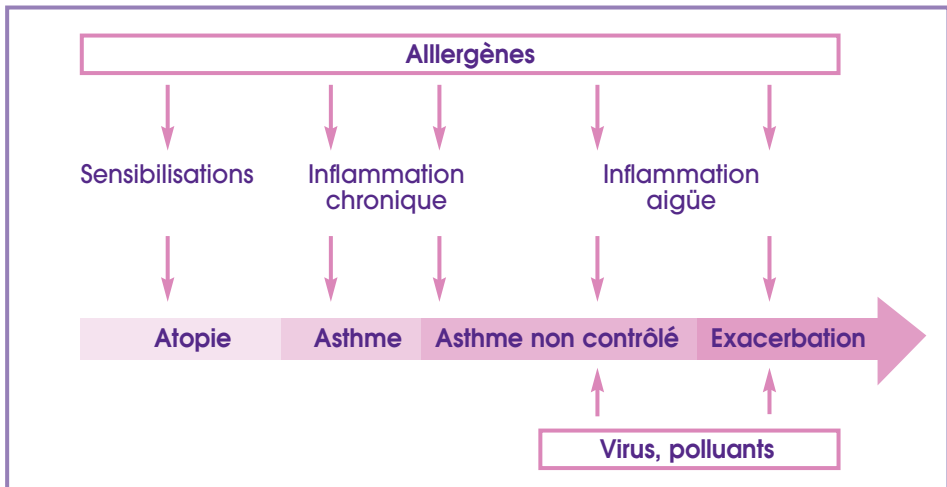


Figure 1 : Histoire naturelle de l'asthme allergique.

En effet, c'est lorsque l'on prend en compte l'exposition aux allergènes que la relation entre allergie et risque d'exacerbation est la plus convaincante. Ainsi on retrouve une augmentation du risque de visite aux urgences pour asthme lorsqu'il existe une sensibilisation et une exposition à la blatte et au chat (5, 6). De façon encore plus claire, le risque d'exacerbation augmente chez les patients sensibilisés et exposés aux acariens ou au chat par rapport aux sujets non exposés non sensibilisés (7), avec des odds ratio respectifs de 7,94 et 4,65. Les allergènes alimentaires peuvent également être en cause dans le risque d'asthme mortel. Ainsi dans une étude suédoise reprenant l'histoire clinique de 34 patients morts par asthme entre 1994 et 2003, l'allergie alimentaire a été retrouvée dans 30 % des cas (8). Les aliments en cause étaient le plus souvent l'arachide, le soja et l'amande.

De façon indépendante de l'existence de sensibilisations, une relation entre le risque d'exacerbation et l'exposition à des allergènes tels que les blattes, les chats, les pollens et les moisissures a été démontré dans plusieurs études (5, 9, 10).

Ainsi, il existe bien une relation claire entre l'allergie et la survenue des symptômes d'asthme lorsque l'exposition à l'allergène est démontrée, ce qui est logique. C'est là que le champ de l'éviction des allergènes doit être recommandée, même si le niveau de preuve de son efficacité reste limité en raison de la difficulté à réaliser une éviction suffisante vis-à-vis d'allergènes tenaces et ubiquitaires comme les acariens (11).

■ Y a-t-il une responsabilité des allergènes lors des exacerbations provoquées par d'autres agents, tels que les virus par exemple ?

Les infections à rhinovirus sont reconnues comme la cause principale des exacerbations dans l'asthme, qu'il soit allergique ou non (12). Ainsi les rhinovirus occasionnent des exacerbations d'asthme chez les asthmatiques mais pas chez les non asthmatiques chez lesquels ils induisent un coryza. Quelles sont les conditions pour qu'un virus entraîne une crise d'asthme ? Essentiellement la présence d'une

inflammation chronique des bronches de type allergique. En effet, la meilleure prévention des exacerbations est la corticothérapie inhalée, qui permet de réduire l'inflammation bronchique spécifique de l'asthme. Celle-ci comporte typiquement une infiltration des bronches par les éosinophiles, ce qui correspond à une réaction dite Th2, caractéristique de l'allergie de type I. D'ailleurs, la présence d'éosinophiles dans les bronches est reconnue comme un facteur de risque important d'exacerbation (13, 14). C'est ainsi que le risque d'hospitalisation pour une exacerbation d'origine virale augmente chez les sujets sensibilisés et exposés à l'allergène, et par conséquent a priori porteurs d'une inflammation sous-jacente provoquée par l'allergène (15, 16)

Ce rôle de l'inflammation allergique préalable à l'exacerbation d'origine virale est bien démontré *in vivo* chez l'animal. En effet chez la souris, la réponse inflammatoire et bronchique lors d'une infection par rhinovirus est bien plus importante s'il existe une inflammation préalable due à un allergène comme l'ovalbumine (17).

Ce concept de l'inflammation chronique sous-jacente provoquée et entretenue par une exposition chronique aux allergènes de l'environnement chez les sujets atopiques et faisant le lit des exacerbations peut s'appliquer aux exacerbations d'origine virale, mais aussi à l'effet des irritants comme les polluants atmosphériques ou le tabac, et même aux exacerbations d'origine allergique, d'autant plus importantes qu'il existe déjà une inflammation sous-jacente (18). Il est possible de l'étendre aux symptômes de brève durée qui surviennent en réponse à des stimuli variés, incluant les irritants, les allergènes eux-mêmes, mais aussi des facteurs déclenchant moins spécifiques comme le stress ou les émotions. C'est ici à nouveau plaider pour l'éviction des allergènes, et la prise continue d'un traitement anti-inflammatoire qui en faisant disparaître l'inflammation chronique sous-jacente, préviendra au mieux exacerbations et symptômes de brève durée.

Rôle possible des allergènes dans l'asthme difficile non atopique

L'origine de l'inflammation à éosinophiles que l'on retrouve dans l'asthme non allergique est inconnue. Pourtant les taux d'IgE circulants sont parfois élevés chez l'asthmatique non atopique. Cela a clairement été montré par les premières grandes cohortes américaines (19), avec un risque d'asthme d'autant plus important que les IgE circulantes sont élevées. Plus récemment dans la cohorte SARP, le taux d'IgE circulantes a été retrouvé identique quel que soit le stade de sévérité de l'asthme (20). Cette relation entre IgE et asthme, qu'il soit atopique ou non, a bien été mise en évidence par l'"*intrinsic asthma study*", menée à Londres dans les années 1990 (21). C'est ainsi que non seulement il a été montré que l'expression des récepteurs aux IgE était identique *in situ* dans les deux types d'asthmes, mais de plus la synthèse locale d'IgE a été démontrée de façon équivalente.

La production d'IgE est *a priori* liée au risque allergique. Nous proposons que dans certains cas les IgE spécifiques des allergènes de l'environnement puissent ne pas

être détectables en périphérie, et nous évoquerons ci-dessous la responsabilité de certains allergènes non protéiques ou d'origine microbienne.

■ IgE spécifiques indétectables ?

L'exposition aux allergènes peut être un facteur de risque d'exacerbation d'asthme même en l'absence de sensibilisation (6). Cela suggère que dans certains cas les allergènes puissent jouer un rôle dans l'asthme difficile, même lorsque les tests cutanés et les dosages d'IgE spécifiques sont négatifs. En effet, la réaction inflammatoire de type allergique est due classiquement à la dégranulation en présence de l'allergène des cellules effectrices recouvertes d'IgE spécifiques. Ces IgE ne sont pas circulantes et l'absence d'IgE circulantes ne prouve donc pas l'absence d'allergie. De même les pricks tests, même s'ils sont très sensibles, peuvent être pris en défaut lorsque les mastocytes recouverts d'IgE spécifiques sont surtout présents dans les bronches et pas tant sous la peau. De même le risque d'exacerbation est augmenté lors des pics polliniques et en fonction de la présence de moisissures dans l'air y compris pour des sujets non sensibilisés (9, 10). Des faux négatifs des pricks tests pourraient éventuellement être rattrapés par la réalisation d'intradermo réactions ou la réalisation de tests de provocation spécifique par voie nasale ou bronchique. Ces tests ne sont cependant pas recommandés chez l'asthmatique mal contrôlé.

■ Allergie aux allergènes non protéiques : exemple de l'asthme professionnel

Cette présence des IgE dans l'asthme quel qu'en soit le type laisse penser que des allergènes non détectables par les tests cutanés puissent être en cause dans l'asthme dit intrinsèque. Cela est assez fortement suggéré par l'existence d'authentiques allergènes non protéiques, pour lesquels la relation entre exposition et symptômes est au moins aussi évidente que dans l'asthme atopique. Il s'agit par exemple de certains asthmes professionnels pour lesquels les allergènes sont des composés chimiques de bas poids moléculaires comme des acides (isocyanates, persulfates, acrylates...) (22) ou des métaux (nickel) (23).

De façon particulièrement illustrative, soulignons l'existence d'asthmes professionnels au nickel associés à un eczéma de contact à ce métal (23), dans un contexte de négativité des tests cutanés usuels. Ces asthmes professionnels aux agents de bas poids moléculaires sont le plus souvent des asthmes difficiles dont la prise en charge, notamment sur le plan social, est ardue. C'est insister ici sur la nécessité absolue de rechercher un asthme d'origine professionnelle devant tout asthme difficile. Il peut s'agir d'un authentique asthme professionnel ou d'un asthme aggravé par le travail chez un asthmatique connu.

Allergie aux microorganismes ?

L'importance d'une infection latente est souvent relevée dans l'asthme sévère non atopique. Cette infection latente pourrait dans certains cas expliquer l'efficacité remarquable des macrolides au long cours. Plusieurs publications récentes relèvent

la présence d'IgE spécifiques de certains microorganismes. C'est ainsi que la présence d'IgE spécifiques d'un super antigène du staphylocoque a été relevée dans l'asthme sévère réfractaire (24). Chez 109 patients porteurs d'asthme sévère réfractaire comparés à 101 sujets asthmatiques non sévères, le taux moyen d'IgE spécifiques pour les entérotoxines du staphylocoque était trois fois plus élevé chez les premiers, avec une relation entre ce taux d'IgE et la fonction respiratoire.

Dans une autre étude récente, le groupe de PG Holt (25) a dosé dans une large population de 1 380 adolescents les IgE spécifiques des entérotoxines du *Staphylococcus aureus*, du *Staphylococcus pneumoniae* et d'*Haemophilus influenzae*. Les taux d'IgE anti-staphylocoque étaient plus élevés chez l'asthmatique. Ce n'était pas le cas cependant des IgE dirigées contre les deux autres pathogènes. De façon très importante, si le taux d'IgE anti-staphylocoque était plus élevé chez l'atopique, une relation était mise en évidence en analyse multivariée entre ce taux d'IgE et l'hyperréactivité bronchique chez les sujets non atopiques.

Conclusion

La responsabilité des allergènes dans l'asthme difficile est ainsi évidente chez les sujets atopiques, avec une responsabilité particulière de l'exposition aux moisissures. Mais au-delà, l'allergie est en cause dans bien des cas d'asthme dits non allergiques : lorsque les allergènes sont plus rares, professionnels ou alimentaires, ou lorsque les tests disponibles ne suffisent pas à les détecter. L'allergie est présente enfin, même lors des exacerbations virales, en étant responsable de l'inflammation sous-jacente nécessaire au déclenchement des signes cliniques.

Références

1. Tillie-Leblond I, Magnan A, Pauli G *et al.* French Speaking Pneumology Society; French Society of Allergology and Clinical Immunology; French Society of Occupational Medicine; Asthma-Allergy association. Asthma and allergy: short texts and recommendations of the expert conference of the French Speaking Pneumology Society (SPLF), in partnership with the French Society of Allergology and Clinical Immunology (SFAIC), the French Society of Occupational Medicine (SFMT) and the "Asthma-Allergy" association. *Respir Med.* 2008; 102:1483-93.
2. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS *et al.* Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114:1282-7.
3. Black PN, Udy AA, Brodie SM. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. *Allergy* 2000; 55:501-4.
4. Zureik M, Neukirch C, Leynaert B *et al.* European Community Respiratory Health Survey. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European
5. Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S *et al.* IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116:744-9.

6. Lewis SA, Weiss ST, Platts-Mills TA *et al.* The role of indoor allergen sensitization and exposure in causing morbidity in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165:961-6.
7. Gehring U, Bischof W, Fahlbusch B *et al.* House dust endotoxin and allergic sensitization in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Oct 1; 166(7):939-44. Erratum *in: Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167:91.
8. Bergström SE, Boman G, Eriksson L *et al.* Asthma mortality among Swedish children and young adults, a 10-year study. *Respir Med.* 2008; 102:1335-41.
9. Tobias A, Galan I, Banegas JR. Non-linear short-term effects of airborne pollen levels with allergenic capacity on asthma emergency room admissions in Madrid, Spain. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:871-8.
10. Dales RE, Cakmak S, Judek S *et al.* Influence of outdoor aeroallergens on hospitalization for asthma in Canada. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113:303-6.
11. Bobb C, Ritz T, Rowlands G, Griffiths C. Effects of allergen and trigger factor avoidance advice in primary care on asthma control: a randomized-controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2010; 40:143-52.
12. Papadopoulos NG, Xepapadaki P, Mallia P *et al.* Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. A GA2LEN and InterAirways document. *Allergy* 2007; 62:457-72.
13. Miranda C, Busacker A, Balzar S *et al.* Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113:101-8.
14. Green RH, Brightling CE, McKenna S *et al.* Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1715-21.
15. Green RM, Custovic A, Sanderson G *et al.* Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ.* 2002; 324:763.
16. Murray CS, Poletti G, Keadze T *et al.* Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax* 2006; 61:376-82.
17. Bartlett NW, Walton RP, Edwards MR *et al.* Mouse models of rhinovirus-induced disease and exacerbation of allergic airway inflammation. *Nature Med.* 2008; 14:199-204.
18. Bötturi K, Langelot M, Lair D *et al.* Preventing asthma exacerbations: what are the targets? *Pharmacol and therap.* 2011, sous presse.
19. Sears MR, Burrows B, Flannery EM *et al.* Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med.* 1991; 325:1067-71.
20. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D *et al.* National Heart, Lung, Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119:405-13.
21. Humbert M, Menz G, Ying S *et al.* The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunol Today.* 1999; 20:528-33.
22. Hémerly ML, Florent F, Tarodo P, Demoly P. Asthme chez un magasinier de l'industrie cosmétique. *Rev Fr Allerg Immunol Clin.* 2005; 45:320-3.
23. Spinelli V, Boniface S, Lehucher-Michel MP *et al.* L'asthme au nickel. *Rev Fr Allerg Immunol Clin.* 2005; 45:103-107
24. Kowalski ML, Cieslak M, Perez-Novo CA *et al.* Clinical and immunological determinants of severe/refractory asthma (SRA): association with Staphylococcal superantigen-specific IgE antibodies. *Allergy* 2011; 66: 32-38.
25. Hollams EM, Hales BJ, Bachert C *et al.* Th2-associated immunity to bacteria in teenagers and susceptibility to asthma. *Eur Respir J.* 2010; 36:509 -516.

14

Quand l'asthme est difficile : il faut penser aux allergies alimentaires

Guy Dutau

L'expérience professionnelle montre que l'allergie alimentaire peut être l'un des facteurs de mauvais contrôle de l'asthme caractéristique de l'asthme difficile en particulier chez un jeune allergique. Le diagnostic d'allergie alimentaire peut être aisé si les symptômes d'asthme ou l'exacerbation coïncide avec une prise alimentaire. La rentabilité d'une recherche systématique d'allergie alimentaire dans l'asthme difficile est une question non résolue et non recommandée au delà de l'anamnèse et de tests cutanés. L'asthme en particulier sévère est un facteur de gravité d'une réaction allergique alimentaire surtout si l'asthme est non contrôlé. Il s'agit potentiellement d'un facteur favorisant l'asthme aigu grave et il convient de respecter une éviction sans faille.

Comment évoquer le diagnostic d'allergie alimentaire ?

Le diagnostic est facile devant une exacerbation d'asthme après un repas ou une prise alimentaire. Il est bien sûr difficile, et c'est le cas le plus fréquent si l'anamnèse est négative ou si un allergène alimentaire peu commun est impliqué, ce qui pose la question de la recherche systématique d'une allergie alimentaire devant un asthme difficile, question qui, à notre connaissance, n'a pas été résolue par des études spécifiques parues dans la littérature.

Si l'on opte pour une recherche systématique de l'allergie alimentaire, la démarche diagnostique sera celle d'une allergie alimentaire en général : interrogatoire policier, tenue d'un journal alimentaire sur 1 à 2 semaines, prick tests cutanés d'allergie utilisant principalement les aliments frais, dosages d'IgE sériques spécifiques dirigées contre les allergènes ayant entraîné des réactions positives ou même douteuses, utilisation des dosages d'IgE contre certains allergènes de recombinaison dans des situations qu'il n'est pas possible de détailler ici (polysensibilisations, réactions croisées). Au vu de ces résultats, un second interrogatoire complémentaire sera nécessaire pour préciser le rôle de certains ingrédients rares ou difficiles à identifier : épices et condiments, produits diététiques, sulfites pouvant être utilisés comme additifs ou conservateurs (conserves, fruits de mer).

Le rôle des colorants et additifs souvent incriminés par le public est à notre avis largement surestimé. Pour mémoire, dans l'étude de Young *et al.* (1), la prévalence de l'allergie aux additifs est très faible (0,026 à 0,040 %) dans la population générale, alors que celle des allergies alimentaires est beaucoup plus élevée (autour de 4 %). Dans une étude récente chez 26 patients atteints de rhinite allergique, d'asthme, d'urticaire ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, le test de provocation oral (TPO) en double aveugle (35 mg de tartrazine ou de placebo) n'a pas entraîné ou précipité le moindre symptôme cutané, respiratoire ou cardiovasculaire (2). Même si un groupe plus important aurait été nécessaire pour détecter des changements mineurs ou modérés, ces résultats sont en accord avec 3 études bien menées déjà publiées dans la littérature (2).

Si un aliment est soupçonné, le diagnostic sera établi par les méthodes classiques de diagnostic de l'allergie alimentaire incluant le TPO si le contrôle de l'asthme le permet. Dans ce contexte d'asthme difficile, l'éviction d'un aliment soupçonné est justifiée. Le résultat sera apprécié sur la possibilité d'amélioration du contrôle après éviction.

Sévérité de l'association "asthme et allergie alimentaire"

L'asthme fait partie du tableau des anaphylaxies graves par allergie alimentaire. Inversement, l'allergie alimentaire est, à elle seule, un facteur de risque d'hospitalisations pour asthme aigu grave (*a fortiori* chez des patients atteints d'asthme difficile).

Asthme : facteur de risque d'allergie alimentaire grave

Des anaphylaxies graves ou mortelles par allergie alimentaire ont été décrites chez des sujets dont l'asthme était le plus souvent non contrôlé. À l'époque, les auteurs ne précisent pas si ces asthmes étaient difficiles ou non, mais la lecture des études fait penser que certains l'étaient. Bien qu'elles ne traitent pas spécifiquement de l'asthme difficile, ces publications ont été référencées pour le lecteur intéressé car elles nous semblent constituer des pièces importantes de ce dossier (3-8).

En 2007, Pumphrey et Gowland ont analysé les caractéristiques des décès par anaphylaxie alimentaire entre 1999 et 2006 (7, 8).

■ **Dans la première étude** (7), l'absence ou l'insuffisance de traitement de fond par les corticostéroïdes inhalés, la nécessité de prendre souvent des β 2-stimulants d'action rapide et courte, et la fréquence des exacerbations d'un asthme préexistant (ces deux derniers éléments pouvant témoigner d'un asthme difficile) étaient des facteurs de risque associés au décès chez les patients atteints d'allergie alimentaire.

■ **Au cours de la seconde étude** (8), le constat fut identique puisque 43 sujets sur 48 (89,6 %) avaient besoin d'un traitement antiasthmatique. Chez les 32 patients

dont l'état de santé était connu le jour du décès, 10 (32 %) avaient une exacerbation de leur asthme, d'intensité variable, ce qui confirme que l'asthme sévère (éventuellement difficile à traiter) est bien un important facteur de risque de décès par allergie alimentaire (8).

Les auteurs concluent qu'en 7 ans d'observation, les facteurs de risque de décès par allergie alimentaire sont :

- l'utilisation "accrue" de salbutamol ;
- un asthme mal contrôlé par les corticoïdes inhalés ;
- des exacerbations d'asthme (8).

Allergie alimentaire : facteur de risque d'asthme aigu grave

La relation entre l'asthme et les allergies alimentaires doit être abordée de façon inverse, en se posant la question de savoir si l'allergie alimentaire n'est pas un facteur de risque, d'asthme aigu grave, et de morbidité accrue par asthme. Une requête sur le moteur de recherche PubMed concernant "*Difficult asthma and food allergy*" ou "*Difficult asthma due to food allergy*" fournit 54 articles en date du 16 mars 2011. Aucun de ces articles ne comporte de données spécifiques. C'est pourquoi, l'étude cas/témoins de Roberts *et al* (9) est intéressante à résumer, même si elle ne concerne pas uniquement l'asthme difficile.

Ces auteurs ont comparé 19 enfants (13 garçons), âgés en moyenne de 10 ans (1-16 ans), admis en unité de soins intensifs pour asthme aigu grave ayant nécessité une ventilation artificielle, à 38 témoins (2 témoins par patient) qui avaient présenté une exacerbation sans risque vital. À l'issue d'une étude statistique basée sur la méthode des Odds ratio (OR), les facteurs favorisant l'asthme aigu grave furent les suivants : allergie alimentaire (OR : 8,58 (1,85-39,71)), syndrome des allergies multiples défini par plus de 3 allergies (OR : 4,42 (1,17-16,71)), début de l'asthme au cours de la première année (OR : 6,48 (1,36-30,85)), admissions fréquentes pour asthme (OR : 14,2 (1,77-113,59)) (9). Ces dernières pourraient, au moins pour certaines, témoigner d'un asthme difficile, mais les auteurs ne le précisent pas (9).

À la suite de l'analyse multivariée, il ne restait que deux facteurs indépendants de risque d'asthme mortel : l'allergie alimentaire (OR : 9,85 (1,04-93,27)) et les admissions fréquentes pour asthme (OR 5,89 (1,06-32,61)) (9) qui, elles aussi, pourraient témoigner d'un asthme difficile, notion cependant non précisée par les auteurs. D'autres études fournissent des résultats comparables (10-12).

Conclusion

Les enfants ou adolescents asthmatiques atteints d'allergie alimentaire constituent une population cible pour une prise en charge plus agressive de l'asthme (11). De même, l'allergie alimentaire perçue par les patients asthmatiques est associée à une évolution plus défavorable et à une morbidité accrue de l'asthme chez les adultes (12).

À notre connaissance, il n'existe pas d'étude portant sur les relations entre l'allergie alimentaire et l'asthme difficile stricto sensu. Il n'existe pas d'autre alternative que de rechercher l'allergie alimentaire au cours de l'asthme difficile. Dans la mesure où cette éventualité nous paraît relativement faible au vu de la fréquence des autres facteurs déclenchants d'asthme difficile (d'une part) et de la difficulté des investigations allergologiques dans ce contexte (d'autre part), la recherche d'une allergie alimentaire au cours de l'asthme difficile nous paraît préférable au cas par cas que de façon systématique.

Références

1. Young E, Patel S, Stoneham M, *et al.* The prevalence of reaction to food additives in a survey population. *J Roy Coll Physicians Lond.* 1987;21:241-7.
2. Pestana S, Moreira M, Olej B. Safety of ingestion of yellow tartrazine by double-blind placebo controlled challenge in 26 atopic adults. *Allergol et Immunopathol.* 2010; 38 (3):142-6.
3. Yunginger JW, Sweeney Y, Sturmer WQ *et al.* Fatal food-induced anaphylaxis. *JAMA* 1988; 260:1450-2.
4. Sampson HA, Mendelsson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med.* 1992; 327:380-4.
5. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107 (1):191-3.
6. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 107(1):1016-8.
7. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1144-50.
8. Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119(4):1018-9.
9. Roberts G, Lack G. Food allergy and asthma : what is the link? *Paediatr Respir Rev.* 2003; 4(3):205-12.
10. Simpson AB, Glutting J, Yousef E. Food allergy and asthma morbidity in children. *Pediatr Pulmonol.* 2007; 42(6):489-95.
11. Vogel NM, Katz HT, Lopez R, Lang DM. Food allergy is associated with potentially fatal childhood asthma. *J Asthma* 2008; 45(10):862-6.
12. Berns SH, Halm EA, Sampson HA *et al.* Food allergy as a risk factor for asthma morbidity in adults. *J Asthma* 2007; 44(5):377-81.

15

Premier contact
avec un asthmatique difficile*Arnaud Bourdin*Une démarche de compréhension,
ou comment bien comprendre la démarche initiale

L'asthme difficile est souvent le fait d'un asthmatique difficile. Cette situation est source d'échecs : pour le patient lui-même, son entourage et ses soignants. Ces échecs entraînent souvent une lassitude de toutes les parties conduisant parfois à des pertes de confiance et à un nomadisme médical bien compréhensible. Le nomadisme médical est donc une conséquence inhérente à la difficulté de prise en charge, une réponse à un constat d'échec dans le contrôle de la maladie. Même s'il est probablement salutaire de lutter contre le nomadisme médical, notamment du point de vue de la maîtrise des coûts liés à la santé, il convient cependant de bien en comprendre les raisons. Elles apparaissent parfois bien avant la première consultation, parfois plus tard.

- Le sentiment d'échec fait douter du praticien jusque là en charge du patient, de son diagnostic parfois, de ses explications, et donc de ses traitements.
- Le sentiment d'échec fait également douter le médecin de son patient, de son observance, de son implication dans la prise en charge optimale de la maladie chronique (maîtrise de l'environnement, sevrage tabagique, par exemple).

Aussi, la démarche de l'asthmatique difficile lors d'un premier contact peut relever de deux processus :

- un besoin de réassurance, "deuxième avis" sollicité par le patient, son entourage et ses soignants ;
- un besoin plus profond de créer une relation humaine différente, parfois en sollicitant une prise en charge pluridisciplinaire dédiée (1, 2) (psychologue, infirmière, nutritionniste, kinésithérapeute).

Lorsque ces raisons ne sont pas clairement exposées lors de l'entretien initial, il faut certainement éclaircir la situation pour bien appréhender toutes les dimensions de la difficulté, les attentes et les domaines de déception passés afin d'établir un diagnostic précis. Le renouveau du dialogue est probablement la base du premier contact avec un asthmatique souffrant d'un asthme difficile.

La différence de contrôle entre les études et la vraie vie

Alors que près de 90 % des patients ont pu atteindre un contrôle au moins acceptable dans l'étude GOAL (3), on sait que dans la vraie vie il en est bien différemment, avec des chiffres beaucoup plus proches de 50 %. Dans cette même étude GOAL, cependant, on notera que les patients n'étant pas parvenus au contrôle sont restés dans cette situation à un an (4). Ceci suggère que l'asthme difficile est resté un diagnostic "d'épouvantail", représenté par ces patients ne parvenant pas à "rentrer dans le moule".

La démarche doit donc commencer par répondre à la question : pourquoi l'asthme est difficile ?

■ **Du point de vue du patient** : symptômes intenses, effets secondaires inacceptables des traitements, exacerbations récurrentes, hospitalisations.

■ **Du point de vue du médecin** : fonction respiratoire anormale et/ou déclinante, recours inopinés aux soins, non contrôle permanent, fréquence des exacerbations, effets secondaires des traitements.

Retracer un historique attaché à la réalité

Une évaluation rétrospective doit être faite, la plus précise possible, confrontant idéalement les données objectives et subjectives. Ceci pour authentifier la réalité des épisodes, leur fréquence, leur intensité et permet de construire avec le patient un objectif de prise en charge raisonnable et consistant, basé sur des critères objectifs et vérifiables, et dans lequel il puisse se retrouver.

Construire un objectif avec le patient

C'est probablement l'étape la plus importante de cette première consultation. La grande synthèse qui vient d'être réalisée, au sens de la maladie chronique, va permettre de proposer par ce regard extérieur encore assez dénué d'affect, des objectifs paraissant raisonnables et compréhensibles aux yeux du patient. Cela peut par exemple être de diminuer la dose totale de stéroïdes sur une période de temps donnée, le nombre d'exacerbations, le recours inopiné aux soins, par exemple. Le choix de critères de jugement plus subjectifs (dyspnée par exemple) ou multifactoriels (absentéisme par exemple) est sans doute plus aléatoire.

Le choix *a priori* d'une période de temps fixée pour accomplir le travail nécessaire pour atteindre ces objectifs, et un terme où sera faite l'évaluation objective et prospective de l'accomplissement partiel ou total des objectifs fixés permet de poser les bases des consultations ultérieures.

Poser des questions clefs

Ainsi, dans l'esprit de cette démarche de compréhension, le non contrôle habituellement caractéristique de la situation doit se faire poser 4 questions :

■ Celle du diagnostic (5)

Ce qui ne répond pas au(x) traitement(s) de l'asthme n'est pas de l'asthme ? Il faudra reprendre un processus clinique pas à pas visant à éliminer les diagnostics différentiels (Encadré 1), fondé sur l'évaluation clinique initiale du premier contact. Même si le diagnostic initial n'était pas le bon, la situation médicale du patient dans sa maladie chronique n'empêche pas de poursuivre les objectifs fixés initialement, peut-être même d'autant plus facilement que la prise en charge thérapeutique spécifique n'a pu que s'améliorer avec la modification du diagnostic.

■ Diagnostic

EFR complètes, épreuve d'effort, test d'hyperréactivité bronchique non spécifique, arguments pour un Syndrome de Churg et Strauss, une ABPA, recherche de mucoviscidose.

■ Diagnostic différentiel

Endoscopie bronchique, ORL (dysfonction des cordes vocales), polysomnographie, examens cardiologiques, TDM coupes millimétriques, recherche de bronchiolite oblitérante...

■ Facteurs précipitants

Intolérance à l'aspirine et aux AINS, atopie, reflux gastroœsophagien, stress, recrudescence prémenstruelle, etc.

■ Facteurs associés

Rhinosinusite chronique, tabagisme, dilatation des bronches, syndrome dépressif, traits de personnalité particulier (*locus of control*, alexithymie).

■ Observance

Établir un Bilan Éducatif Partagé ; organiser une séance spécifique d'éducation thérapeutique du patient.

■ Champs d'application

Environnement, prise de traitement, plan d'action, gestion de la crise, recours aux soins, relaxation, éducation à l'effort, réadaptation à l'effort, etc.

Encadré 1 : Éléments clefs de la démarche de prise en charge pour le praticien.

D'après Pascal Chanez. *Severe asthma in adults what are the important questions*. JACI 2007.

■ Celle de l'observance (6, 7)

Inobservance volontaire ou involontaire (par exemple par mésusage des traitements inhalés), absence d'éviction de facteurs précipitant évidents, sont des éléments à prendre en compte dès le début. Éviter le conflit sur ces points lors du premier contact est probablement une clef de réussite ultérieure. Le recours à une équipe spécialisée

pluridisciplinaire est ici fondamental. (Infirmières, correspondant en ETP pour la santé, psychologue, nutritionniste diététicien, conseil en environnement intérieur, kinésithérapeute, tabacologue).

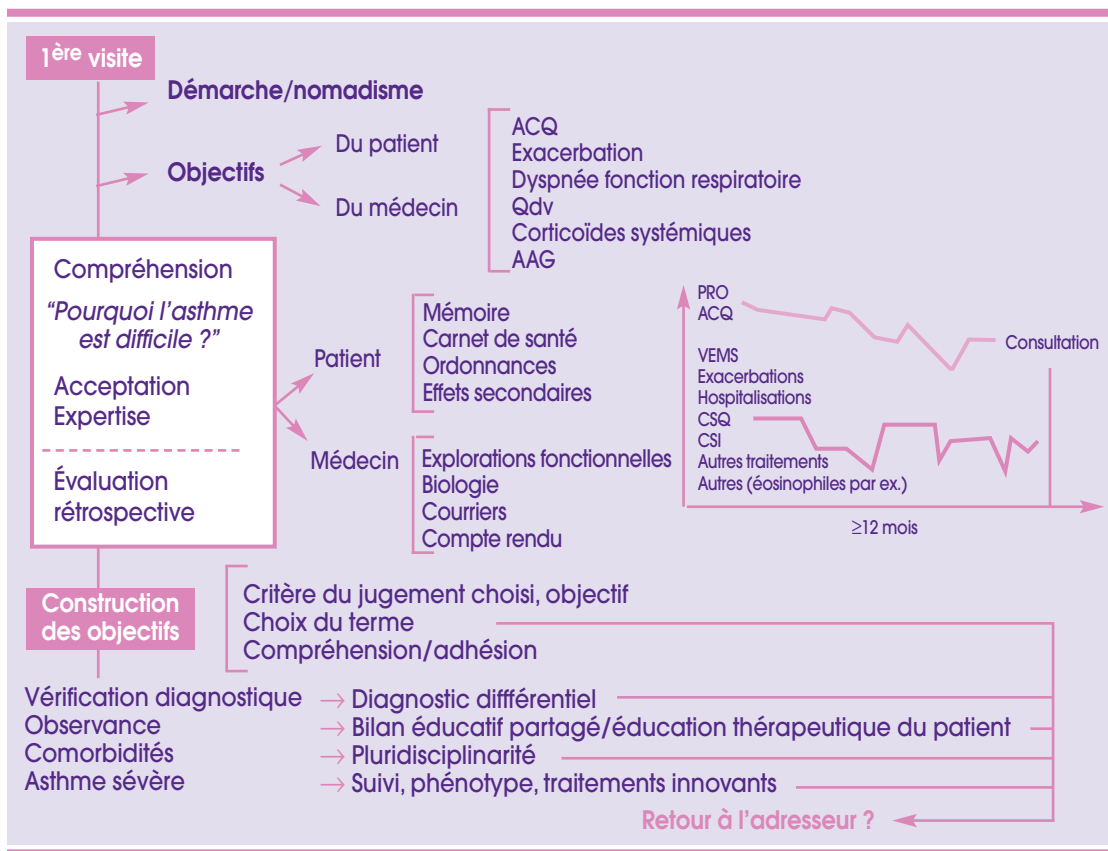
■ **La question des comorbidités**

L'asthme peut être difficile du fait de comorbidité(s) majeure(s), responsable(s) de l'intensité inacceptable des symptômes, ou bien compliquant la prise en charge thérapeutique de l'asthme.

Elles doivent être très systématiquement recherchées, et avoir des interlocuteurs privilégiés (soignants médecins ou non sensibilisés à ce cadre nosologique est d'une aide appréciable).

■ **La question de l'asthme sévère**

Après cette démarche assez longue et rigoureuse, et que tous les indicateurs semblent effectivement confirmer la sévérité d'une maladie, la compréhension de cette sévérité doit permettre de dresser un phénotype du profil biologique qui sous-tend cette sévérité et ainsi proposer de nouvelles orientations thérapeutiques ciblées, bien souvent encore dans le cadre d'études de recherche clinique.



Encadré 2 : Proposition de structuration pour un premier contact avec un asthme difficile. PRO = patient related outcome = objectifs du patient ; ACQ = contrôle selon Juniper ; CSO = dose de corticoïdes par voie générale, burst ; CSI = dose quotidienne de corticoïdes inhalés.

Références

1. Chung, K. F., P. Godard, E. Adroth, J. *et al.* Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. European Respiratory Society. 1999; *Eur Respir J.* 13(5):1198-208.
2. Currie, G. P., J. G. Douglas, and L. G. Heaney. Difficult to treat asthma in adults. 2009; *BMJ* 338:b494.
3. Bateman, E. D., H. A. Boushey, J. *et al.* Pedersen. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. 2004; *Am J Respir Crit Care Med.* 170(8):836-44.
4. Bateman, E. D., J. Bousquet, W. W. Busse, *et al.* Stability of asthma control with regular treatment: an analysis of the Gaining Optimal Asthma control (GOAL) study. 2008; *Allergy* 63(7):932-8.
5. Chanez, P., and P. Godard. Is difficult asthma still clinically meaningful? 2006; *Eur Respir J.* 28(5):897-9.
6. Halimi, L., I. Vachier, M. Varrin, P. *et al.* 2007. Interference of psychological factors in difficult-to-control asthma. *Respir Med.* 101(1):154-61.
7. Gamble, J., M. Stevenson, E. McClean, and L. G. Heaney. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. 2009; *Am J Respir Crit Care Med.* 180(9):817-22.

16

Asthme difficile : quels sont les critères de jugement ?

Camille Taillé

On connaît les objectifs du pneumologue et les recommandations de prise en charge de l'asthme en 2011 : obtenir un contrôle optimal, évalué sur l'importance des symptômes de brève durée, les exacerbations et la fonction respiratoire (1). On connaît aussi les difficultés pour y arriver. On a en revanche parfois plus de mal à évaluer le réel niveau de contrôle de la maladie. Un certain nombre d'outils sont actuellement à notre disposition pour faciliter l'évaluation du contrôle de l'asthme. L'asthme difficile est défini par un contrôle inacceptable, au mieux sub-optimal, malgré un traitement adéquat. Dans ce contexte, une évaluation "objective" du contrôle est souhaitable.

Critères cliniques et scores de contrôle

Il est loin le temps où l'on considérait que le simple "comment va votre asthme ?", certes convivial, suffisait à obtenir une évaluation du contrôle de la maladie. Il n'y a pas de doute que la perception du patient ne correspond pas toujours aux attentes du praticien et que les définitions du contrôle de l'asthme sont souvent très différentes entre médecin et patient. L'examen physique ne permet d'apprécier l'obstruction bronchique que de manière ponctuelle et instantanée dans le cadre d'une exacerbation. De plus, les sibilances auscultatoires sont peu spécifiques. Il peut sembler aisé d'évaluer entre deux consultations des événements relativement marquants comme le nombre d'exacerbations ou la prise de corticoïdes oraux, bien qu'ils fassent appel à la mémoire. En revanche, il est plus difficile d'évaluer les symptômes de brève durée, par définition plus variables et plus labiles dans le temps. Les scores de contrôle sont intéressants dans cette indication.

Plusieurs scores ont été développés dans cette indication : *Asthma Control Questionnaire (ACQ)*, *Asthma Control Test® (ACT)*, *Asthma Therapy Assessment Questionnaire (ATAQ)*, *Asthma Control Scoring System (ACSS)*... (2) mais seuls l'ACT et l'ACQ ont été traduits en français (cf. question 4). Ils évaluent, en 5 à 8 items assez proches des critères retenus dans le GINA, les symptômes au cours de la semaine ou du mois précédent. Ils sont d'utilisation simple chez les malades n'ayant pas de difficultés de langage ; des versions adaptées aux enfants ont été développées.

En revanche, ces scores, dont aucun ne semble supérieur aux autres, n'évaluent pas toujours la fonction respiratoire, ni les exacerbations ou le degré d'inflammation bronchique. Ils ne permettent donc pas à eux seuls d'apprécier le contrôle global de la maladie telle que recommandé par le GINA (2).

Critères spirométriques

Un des objectifs du traitement de l'asthme selon le GINA est de maintenir une fonction respiratoire optimale pour le patient. Un autre objectif est d'en prévenir le déclin (appréciation du risque futur), même si les déterminants du déclin accéléré qui touche certains patients (3) restent encore assez flous, et si les thérapeutiques anti-inflammatoires semblent dans l'ensemble assez peu efficaces quand l'obstruction est installée. Compte tenu de la discordance entre les symptômes perçus par le patient et le degré d'obstruction bronchique évalué par le VEMS ou le débit expiratoire de pointe (DEP) (4, 5), il convient de mesurer régulièrement la fonction respiratoire. Il est démontré que l'évaluation de la sévérité de la maladie par le pneumologue basée sur les symptômes, est peu fiable, mais améliorée par les données spirométriques (6).

La mesure du DEP est un outil intéressant, quoique jugé souvent astreignant par les patients, pour l'autoévaluation au domicile et la reconnaissance précoce des exacerbations, notamment chez les patients percevant mal leur obstruction. En revanche, il est insuffisant pour évaluer le déclin de la fonction respiratoire, car il sous estime le degré de l'obstruction chez les patients les plus sévères (7). La seule surveillance fonctionnelle par le DEP pourrait conduire à une mauvaise appréciation de la sévérité de la maladie et à des adaptations thérapeutiques inadaptées. Il paraît donc raisonnable d'effectuer une spirométrie au cours du suivi, à un rythme qui serait guidé par le degré de contrôle de la maladie et les modifications du traitement.

La place de l'évaluation de la distension thoracique chez l'asthmatique reste l'objet de débats, mais est peut-être intéressante dans le cadre de l'asthme sévère. En effet, la présence d'une distension (augmentation du rapport volume résiduel/capacité pulmonaire totale) semble être associée au mauvais contrôle de l'asthme, et notamment la survenue d'exacerbations (8, 9). D'autre part, la présence d'une distension est corrélée à la dyspnée et non au degré d'obstruction bronchique. Le lien entre distension et atteinte des voies aériennes distales est vraisemblable bien qu'il n'ait pas été formellement confirmé. L'impact des traitements sur la distension reste à préciser chez l'adulte.

Marqueurs d'inflammation

Il est très séduisant d'imaginer pouvoir adapter les doses de corticoïdes inhalés à la persistance ou non d'une inflammation à éosinophiles, afin de pouvoir réduire le

nombre d'exacerbation et d'améliorer le contrôle de l'asthme. Un certain nombre d'études se sont intéressés au développement de stratégies d'adaptation du traitement inhalé en fonction du nombre d'éosinophiles dans l'expectoration induite, du taux de NO exhalé (FeNO) (10). Il faut rappeler cependant que le FeNO n'est pas un reflet direct de l'inflammation éosinophile et qu'il est élevé par exemple chez les atopiques sans signes respiratoires (11) et modifié par un certain nombre de facteurs comme le tabac (12).

Une méta-analyse récente (10) met en évidence le rôle bénéfique d'une stratégie basée sur l'analyse cytologique de l'expectoration induite, qui permet de réduire significativement le nombre d'exacerbations chez les adultes en se fondant sur un maintien permanent des éosinophiles à moins de 3 %. Une stratégie basée sur la mesure du FeNO permettrait de réduire la dose de stéroïdes inhalés chez l'adulte, mais sans aucun effet sur le nombre d'exacerbations, le VEMS ou les scores de symptômes.

L'utilisation de l'expectoration induite peut donc sembler intéressante, notamment dans le cadre d'un asthme sévère, mais sa faisabilité (longueur de la technique) reste un frein à son utilisation en routine en dehors de certains centres spécialisés. L'expectoration induite permet en outre de mettre en évidence le sous-groupe de patients, souvent sévères, caractérisés par l'absence d'éosinophilie dans les voies aériennes, chez qui l'augmentation de la corticothérapie est probablement inutile et pour qui d'autres stratégies doivent être développées.

Le suivi du FeNO chez l'adulte s'est répandue relativement rapidement, grâce à l'apparition d'appareils portables très simples d'utilisation, en dépit de leur coûts et de bénéfices finalement modestes pour l'instant. Sa place spécifique dans la prise en charge de l'asthme sévère reste à définir mais il pourrait être utile pour apprécier l'observance thérapeutique, en particulier vis-à-vis de la corticothérapie inhalée dans l'asthme difficile.

Qualité de vie

Il serait faux de réduire un asthmatique à l'équation (contrôle + VEMS +/- expectoration induite). Il est très important d'évaluer la qualité de vie des patients, même si celle-ci est bien corrélée au degré de contrôle de l'asthme. Ne pas méconnaître les angoisses, la dépression, les troubles du sommeil, le retentissement sur la vie familiale et professionnelle... permet aussi parfois de comprendre pourquoi l'asthme est difficile, certains problèmes d'observance ou de suivi, qui nécessitent une prise en charge spécifique (éducative, psychologique...), plus qu'une augmentation de la corticothérapie inhalée. Des scores de qualité de vie spécifiques à l'asthme ont été développés (AQLQ, AQLQS, miniAQLQ) (13), dont certains en format électronique (miniAQLQ). Leur longueur (15 items pour la version "mini") en limite cependant l'utilisation en routine.

Conclusion

Chez l'asthmatique difficile, le contrôle doit être évalué de façon régulière et objective sans négliger le point de vue du patient. L'utilisation des scores de contrôle et de qualité de vie doit être systématique, sans oublier la spirométrie. L'analyse de la cytologie de l'expectoration induite apporte des éléments importants pour la caractérisation phénotypique du type d'inflammation, pour juger de l'observance de la corticothérapie, et proposer des traitements ciblés.

Références

1. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, *et al.* Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Nov; 126(5):926-38.
2. Halbert RJ, Tinkelman DG, Globe DR, Lin SL. Measuring asthma control is the first step to patient management: a literature review. *J Asthma.* 2009 Sep; 46(7):659-64.
3. Lange P, Parner J, Vestbo J, *et al.* A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med.* 1998 Oct 22; 339(17):1194-200.
4. Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G *et al.* Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med.* 1994 May 12;330(19):1329-34.
5. Kerstjens HA, Brand PL, de Jong PM *et al.* Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax.* 1994 Nov; 49(11):1109-15.
6. Osborne ML, Vollmer WM, Pedula KL *et al.* Lack of correlation of symptoms with specialist-assessed long-term asthma severity. *Chest* 1999 Jan; 115(1):85-91.
7. Sawyer G, Miles J, Lewis S, Fitzharris P. Classification of asthma severity: should the international guidelines be changed? *Clin Exp Allergy* 1998 Dec; 28(12):1565-70.
8. in't Veen JC, Beekman AJ, Bel EH, Sterk PJ. Recurrent exacerbations in severe asthma are associated with enhanced airway closure during stable episodes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Jun; 161(6):1902-6.
9. Sorkness RL, Bleecker ER, Busse WW *et al.* Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J Appl Physiol.* 2008 Feb; 104(2):394-403.
10. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ *et al.* A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2010 Oct 11 (article en ligne).
11. Franklin PJ, Turner SW, Le Souef PN, Stick SM. Exhaled nitric oxide and asthma: complex interactions between atopy, airway responsiveness, and symptoms in a community population of children. *Thorax* 2003 Dec; 58(12):1048-52.
12. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Apr 15; 171(8):912-30.
13. Juniper EF, Buist AS, Cox FM *et al.* Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999 May; 115(5):1265-70.

17

Comment traiter un asthme difficile ?

Michel Aubier

Le traitement de l'asthme difficile est en fait le principal enjeu de ces patients. Il convient au terme de la réévaluation du diagnostic, de l'observance thérapeutique y compris l'utilisation des dispositifs d'inhalation, et de la prise en charge des facteurs favorisants et des comorbidités, de proposer une stratégie nouvelle. Celle ci repose sur l'optimisation des traitements existants et disponibles. Si le diagnostic d'asthme sévère est acquis, il convient de proposer à ces patients, selon leur phénotype, la biothérapie indiquée dans l'asthme sévère allergique non contrôlé ou en absence d'efficacité ou pour des phénotypes non allergiques, de leur proposer des essais de recherche clinique thérapeutique. En effet, il est souhaitable que ces stratégies innovantes soient évaluées de façon rigoureuse avant d'être proposées aux pneumologues.

Les asthmes difficiles peuvent engager le pronostic vital par la survenue d'exacerbations, mais aussi le pronostic fonctionnel à long terme, car la répétition des exacerbations favorise le développement d'un trouble ventilatoire obstructif (TVO) plus ou moins réversible. Ils représentent la plus grande part des coûts liés à la maladie, qui sont liés essentiellement aux traitements, aux exacerbations, aux hospitalisations et à l'absentéisme professionnel (2).

La prise en charge de ces asthmatiques reste, malgré les progrès thérapeutiques de ces vingt dernières années, un exercice spécifique, avec un résultat souvent jugé non satisfaisant par le patient et le médecin. La prise en charge thérapeutique doit s'appuyer sur une démarche systématique, afin de prescrire le traitement adapté aux phénotypes et d'en évaluer son efficacité à partir d'objectifs établis *a priori*.

La pierre angulaire du traitement de l'asthme difficile est la corticothérapie inhalée à fortes doses associée à des β_2 mimétiques de longue durée d'action (3). Les corticostéroïdes inhalés (CSI) diminuent la mortalité et les hospitalisations des asthmes sévères (2). Le recours à des β_2 courte durée d'action, éventuellement en nébulisation, est fonction de la fréquence et de l'intensité des symptômes. Les corticoïdes seront prescrits en cas d'exacerbations sévères à des doses suffisantes (0,5 à 1 mg/kg) idéalement en cures courtes (5 à 10 jours).

Ce n'est que dans un second temps, après une période de suivi (au moins 6 mois) permettant d'affirmer qu'il s'agit bien d'un asthme difficile non contrôlé et que le traitement des facteurs favorisants et des comorbidités (RGO, rhinosinusite, syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS), etc.) a été instauré, qu'une escalade thérapeutique sera envisagée.

Les objectifs de cette dernière sont, sans doute d'obtenir le contrôle de l'asthme, mais aussi de limiter la consommation de corticostéroïdes par voie générale. En effet, La corticothérapie par voie générale au long cours doit rester exceptionnelle et sera toujours réévaluée en terme d'efficacité et d'effets secondaires. Cette attitude thérapeutique largement répandue en pratique clinique n'est pas fondée sur des preuves.

Parmi les traitements proposés, les anciens immunosuppresseurs par analogie aux maladies inflammatoires rhumatismales ou intestinales, n'ont pas prouvé leur efficacité et sont sources d'effets indésirables parfois sévères (2).

Ce sont donc actuellement les biothérapies qui sont essentiellement utilisées (10). Ainsi, dans certains types d'asthme sévères non contrôlés, un traitement anti-IgE peut être utilisé.

Plusieurs autres molécules sont en cours d'évaluation et devraient être bientôt disponibles dont des anticorps monoclonaux anti IL-5.

Pour les patients dont l'inflammation bronchique est plutôt à neutrophiles, les anti-TNF ont été préconisés. Les dernières études n'ont pas montré clairement son efficacité. Il semble néanmoins qu'un sous-groupe de patients très sévères puisse en bénéficier, celui-ci nécessitant encore d'être mieux caractérisé.

Une alternative pour ces patients est l'utilisation de macrolides à faibles doses, notamment chez ceux qui présentent une inflammation à neutrophiles, mais les utilisations sont actuellement disparates et les essais confirmant leur efficacité et leur tolérance manquent.

De nombreuses autres biothérapies dirigées contre des cytokines impliquées dans l'inflammation et les remaniements structuraux suspectés dans l'asthme (anti IL-13, IL-4, etc.) sont en cours d'évaluation.

Clairement ces traitements seront prescrits "sur mesure" en fonction du phénotype clinique, fonctionnel mais surtout inflammatoire du patient. La recherche de biomarqueurs biologiques prédictifs de leur efficacité constitue donc un des défis de ces prochaines années pour le traitement des asthmes sévères.

Ces biothérapies doivent être prescrites avec un contrat d'objectif initial et évaluées après un traitement de 6 mois et arrêtées en l'absence d'effets positifs sur le contrôle de l'asthme.

Ils resteront des traitements d'exception du fait de leur coût et l'absence de recul de tolérance sur le long terme. Leur prescription relèvera initialement d'un milieu très spécialisé avec une prise en charge spécifique en concertation avec les médecins habituels de ces patients. La durée de la poursuite de ces traitements et leur impact sur l'histoire naturelle de la maladie asthmatiques sont les enjeux de la connaissance future en asthmologie.

Conclusion

Traiter un asthme difficile nécessite une démarche systématique. Il faut prescrire un traitement le mieux adapté au phénotype en particulier inflammatoire. Il est vraisemblable que les suivis de cohortes d'asthme sévères Américaines et Européennes vont, en permettant de définir des meilleurs phénotypes cliniques et biologiques de ces patients, améliorer leur prise en charge en précisant le type de biothérapie le plus adapté. L'enjeu de ces traitements est non seulement de contrôler l'asthme mais aussi d'interférer avec l'histoire naturelle pour en modifier la sévérité et le pronostic.

Références

1. Busse WW and Lemanske RF, Jr. *Asthma. N Engl J Med.* 2001;344: 350-62.
2. Holgate ST and Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet* 2006;368: 780-93.
3. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J.* 2008 Jan; 31(1):143-78.
4. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma : current understanding, recommendations, and answered questions. *Am J respir Crit Care Med.* 2000;162:2431-51.
5. Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, et al. Systematic assessment of difficult-to-treat-asthma. *Eur Respir J.* 2003; 22:478-83.
6. Heaney LG, Conway E, Kelly C, et al. Predictors of therapy resistant asthma : outcome of a systematic evolution protocol. *Thorax* 2000; 58:561-6.
7. Gamble J, Stevenson M, Mc Lean E, Heaney LG. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. 2009; 180:817-22.
8. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119: 405-413).
9. Dweik RA, Sorkness RL, Wenzel S, et al. Use of exhaled Nitric Oxide measurement to identify a reactive, at risk phenotype among patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 81:1033-41)
10. Morjaria JB, Proiti M, Polosa R. Stratified medicine in selecting biologics for the treatment of severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11:58-63).
+ Innovate M. Humbert allergy
+ Wenzel et al antiTNF AJRCCM 2009

<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> ← Réduction Charge thérapeutique Augmentation → </div>						
		Palier 1	Palier 2	Palier 3	Palier 4	Palier 5
Éducation du patient Contrôle des facteurs environnementaux						
β 2-agoniste d'action rapide à la demande						
Option de traitement de fond*	Aucun	Choisir une seule option	Choisir une seule option	Ajouter une ou plusieurs options	Ajouter une ou les 2 options	
		Faible dose de CSI	Faible dose de CSI + β2 LDA	Moyenne ou forte dose de CSI + β2 LDA	Corticoïde oral (la dose la plus faible)	
		Antileucotriène	Moyenne ou forte dose CSI	Antileucotriène	Traitement anti-IgE	
			Faible dose de CSI + antileucotriène	Théophylline retard		
			Faible dose de CSI + théophylline retard			

Tableau I : Prise en charge de l'asthme (enfants > 5 ans, adolescents et adultes). Ajuster le traitement en fonction du niveau de contrôle de l'asthme jusqu'au traitement minimal efficace (GINA) (2).

* : les options de traitement de fond recommandées en 1^{re} intention sont dans les cases orangées.

18

Quel est le rôle de l'éducation thérapeutique ?

Christophe Leroyer, Claudie Haxaire, Rémy Amouroux

La personne présentant un asthme difficile représente une cible privilégiée pour l'éducation thérapeutique, en particulier du fait de la fréquence des problèmes d'observance thérapeutique : le guide disponible sur le site de la Haute Autorité de Santé souligne qu'une "attention particulière doit être portée aux patients porteurs d'un asthme sévère ou mal contrôlé et aux patients à risque d'asthme aigu grave" (1). Le défaut d'observance n'est pas le seul facteur potentiellement associé à une perte de contrôle de l'asthme ; les études ont notamment souligné l'impact psychologique et les expositions délétères (tabagisme, irritants, allergènes)(2). L'éducation dans ce contexte particulier est elle pour autant efficace, et peut on préconiser une approche particulière ?

Efficacité de la démarche face à un asthme difficile

L'analyse des caractéristiques des patients inclus dans les programmes éducatifs publiés ne permet pas toujours d'identifier la proportion de patients répondant à la définition d'un asthme difficile (3). Les programmes basés au sein d'un hôpital, parfois en connexion avec le service d'urgence afin d'accueillir les personnes ayant été prises en charge pour asthme aigu grave, ont potentiellement inclus de tels patients.

Une revue de littérature récente portant sur les interventions éducatives a ciblé l'asthme difficile (4). Les critères de sélection étaient multiples : mention explicite du terme ou indication de facteurs fréquemment associés à l'asthme difficile.

Les études sont également hétérogènes en termes de contenus des programmes. Parmi les 61 essais randomisés repérés, seuls 17 (six chez l'adulte) étaient classés comme ayant "probablement" inclus des patients présentant un asthme difficile. La méta-analyse suggère un impact favorable sur les hospitalisations en urgence, à la fois chez l'enfant (RR, 0,64 ; IC 95 %, 0,46-0,89) et chez l'adulte (RR, 0,57 ; IC 95 % 0,34-0,93). Dans l'avenir, le suivi de cohortes de patients présentant un asthme difficile devrait enrichir ces données.

Approche éducative proposée dans l'asthme difficile

L'absence de consensus sur les programmes éducatifs gêne leur lisibilité, donc leur implantation. Si s'appuyer sur un modèle conceptuel appliqué et évalué peut paraître difficile pour les soignants, le danger est bien en revanche de "réinventer la roue", comme le suggère l'analyse des études publiées (5). Une mise en lumière des concepts qui sous-tendent ces programmes peut faciliter les choix, les échanges et les comparaisons. Ces concepts sont empruntés leurs lignes directrices à trois disciplines des sciences humaines : l'anthropologie de la santé, la pédagogie et la psychologie sociale.

L'anthropologue questionne la relation de confiance traditionnelle patient-soignant et met en perspective les points de vue du patient sur sa maladie asthmatique avec le savoir académique et les objectifs des soignants. En effet, le malade chronique a acquis un savoir d'expérience à propos de sa maladie qui le met en position de négocier avec ses soignants : au-delà de la contradiction fréquente, l'objectif devient celui d'atteindre une certaine concordance entre les points de vue, d'autant plus complexe ici que le patient fait l'expérience d'un parcours d'asthme difficile, émaillé d'exacerbations, d'examen complémentaires et de propositions thérapeutiques variées.

Dans cette négociation, l'approche anthropologique rend attentif au contexte dans lequel l'expérience de la maladie est vécue, et suscite l'expression des difficultés quotidiennes économiques, organisationnelles tout autant que culturelles, qui font obstacle aux soins. Ce contexte et ces obstacles que le malade ne pense pas à dire, voire qu'il n'ose pas révéler, apparaissent au détour des récits de maladie que recueillent plus volontiers des échanges sur le mode des "bilans éducatifs partagés", terme que B. Sandrin-Berton préfère à "diagnostic éducatif" qui évoque par trop l'interrogatoire clinique, peu propice au déploiement de récits (6, 7).

Pour le pédagogue, les connaissances antérieures, adaptées ou erronées sont fondamentales ; leur mise en évidence est un préalable à l'acquisition de connaissances ultérieures qui fonderont les compétences futures. Dans les deux cas, la démarche est "centrée sur le patient/apprenant". Le bilan éducatif partagé est élaboré sur le contenu de ces échanges.

L'information est au second plan, idéalement délivrée en fonction du stade de progression du patient. L'objectif d'autonomie du patient est compris comme sa capacité à, face à une situation donnée, rechercher les ressources adaptées (internes ou externes - en particulier le recours aux soins).

En pratique, le choix du mode d'interaction avec le patient est guidé par l'objectif affiché de la séance éducative ; la réunion d'un groupe de personnes asthmatiques, dans une perspective éducative, est alors considérée comme pertinente si les personnes rassemblées font face à une tâche complexe, qu'ils ne pourraient résoudre seuls : on est loin dans ce cadre du modèle d'une réunion d'information sur tel ou tel point de la pathologie et de sa prise en charge.

Le psychologue propose des modèles qui décrivent le fonctionnement psychologique induit par la maladie chronique. Ces modèles permettent d'affiner les modalités de prise en charge. Une première approche, qui s'inspire de la psychologie clinique et de la psychanalyse, applique le concept du deuil à la maladie chronique (deuil du corps sain, de soi, d'une vie normale...). Des "étapes" du deuil ont ainsi été décrites à partir d'enquêtes auprès de patients (refus et isolement, irritation, marchandage, dépression et acceptation)(8); cette analyse est pertinente dans le contexte d'une maladie grave, potentiellement mortelle.

Un autre point de vue, issu de la psychologie de la santé, s'appuie notamment sur le modèle transactionnel du stress et sur la notion de "coping" (9). Le stress est entendu comme un processus incluant le stimulus, les réactions de l'individu et la relation entre la personne et l'environnement ; le "coping" représente l'ensemble des efforts cognitifs et comportementaux destinés à maîtriser, réduire ou tolérer les exigences internes ou externes qui menacent ou excèdent les ressources d'une personne : en pratique, on distingue le coping centré sur l'émotion, sur le problème et sa résolution, ou encore centré sur le soutien social.

D'autres variables, comme le concept du "locus" ou lieu de contrôle, interne (dépendant de soi) ou externe (dépendant de facteurs extérieurs) ont été exploré chez les personnes asthmatiques : chez les patients présentant un asthme difficile, une tendance à privilégier un locus de contrôle externe a été suggérée (10). C'est enfin dans le champ de la psychologie de la santé qu'à été formulé le modèle des changements dans les comportements de santé, familier des pneumologues et tabacologues sous la forme du cycle de Prochaska et Di Clemente.

En pratique, et de manière tout à fait cohérente à la lumière des concepts évoqués plus haut, les essais randomisés donnent globalement deux directions majeures : une stratégie privilégiant l'information est définitivement considérée comme inefficace ; à l'opposé, les programmes éducatifs centrés sur la personne et fondés sur l'autogestion, avec en particulier un plan d'action écrit et personnalisé offrent les meilleurs résultats (11, 12).

Dans le cas de l'asthme difficile, le caractère incontournable d'une prise en charge rapprochée a facilité l'implantation de programmes structurés, souvent animés par les équipes pneumologiques. La constitution d'une équipe pluridisciplinaire, regroupant selon les cas diététiciens, infirmiers, kinésithérapeutes, médecins, pharmaciens, psychologues et tabacologues est une constante.

Le "programme éducatif" préétabli (nombre et contenu des séances...) s'assouplit dans le contexte du suivi au long cours de ces patients présentant un asthme difficile. Les moyens de communication actuels (téléphone, SMS, Internet...) facilitent une interactivité rapide. Les associations de patients asthmatiques devraient être amenées à jouer un rôle croissant à tous les stades de ces programmes (élaboration, participation, évaluation), à l'image d'initiatives développées dans d'autres affections

chroniques (pathologie HIV, diabète...). Plus qu'une évaluation standardisée des résultats observés, l'investissement dans un champ de recherche pluridisciplinaire permet de mieux appréhender la complexité de la prise en charge de ces personnes asthmatiques.

Prise en charge de l'asthme difficile	Enjeux éducatifs
<p>Considérer les diagnostics différentiels (BPCO, dysfonction des cordes vocales...)</p> <p>Questionner l'observance</p> <p>Évaluer l'impact des comorbidités éventuelles</p> <p>Sevrer du tabac Contrôler les facteurs déclenchant</p> <p>D'après GINA et Bousquet 2010 (2)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Adapter l'éducation thérapeutique à chaque personne asthmatique grâce au diagnostic éducatif. 2. Se mettre d'accord avec le patient sur les compétences qui lui sont les plus utiles à acquérir (sécurité, autonomie). 3. Proposer au patient des activités éducatives construites dans le temps de manière programmée : information orale renforcée par une information écrite, apprentissage à l'autogestion de l'asthme, application pratique, aide psychosociale. 4. Evaluer les réussites, les difficultés de mise en œuvre par le patient dans sa vie quotidienne. D'après HAS 2001 (1)

Tableau I : Les enjeux de prise en charge de l'asthme difficile face aux enjeux éducatifs.

Références

1. ANAES. éducation thérapeutique du patient asthmatique adulte et adolescent. Haute Autorité de Santé. 2001 (updated 2001; cited); Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_271954/education-therapeutique-du-patient-asthmatique-adulte-et-adolescent.
2. Bousquet PJ, Bachert C, Canonica GW *et al*. Uncontrolled allergic rhinitis during treatment and its impact on quality of life: a cluster randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Sep; 126(3):666-8 e1-5.
3. Halimi L, Bourdin A, Mahjoub BA, Godard P. Treatment education for patients with asthma. *Presse Med*. 2009 Dec; 38(12):1788-96.
4. Smith JR, Mugford M, Holland R *et al*. A systematic review to examine the impact of psycho-educational interventions on health outcomes and costs in adults and children with difficult asthma. *Health Technol Assess*. 2005 Jun; 9(23):iii-iv, 1-167.
5. Clark NM, Partridge MR. Strengthening asthma education to enhance disease control. *Chest* 2002 May; 121(5):1661-9.
6. Sandrin Berthon B, Carpentier PH, Quere I, Satger B. Partnering with patients to reflect on the conceptual design of a therapeutic patient education programme. *Santé Publique*. 2007 Jul-Aug; 19(4):313-22.
7. Fournier C, Mischlich D, d'Ivernois JF *et al*. Towards promotion, structuring and acknowledgement of patient education activities in France. *Patient Educ Couns*. 2001 Jul; 44(1):29-34.
8. Kübler-Ross E. Les derniers instants de la vie. Genève: Labor et fides. 1975.
9. Lazarus RF, S. Stress, Appraisal and Coping. New York: Springer; 1984.
10. Halimi L, Chanez P. Patient-centred asthma education in the emergency department: the case against. *Eur Respir J*. 2008 May; 31(5):922-3.
11. Couturaud F, Launay C, Leroyer C. The education of asthma patients: proven effectiveness. *Rev Prat*. 2005 Jun 30; 55(12):1337-8.
12. Couturaud F, Proust A, Frachon I *et al*. Education and self-management: a one-year randomized trial in stable adult asthmatic patients. *J Asthma* 2002 Sep; 39(6):493-500.

19

Quel est le rôle des comorbidités ?

Marion Gouitaa

D'une façon générale, la notion de co-morbidité est un concept relativement récent initialement développé en médecine interne mais dont l'importance a rapidement pu être soulignée y compris en pneumologie. Il s'agit d'une maladie chronique différente de la maladie initiale et nécessitant une thérapeutique continue selon des modalités bien précises. Cette notion est centrale dans la prise en charge et l'évaluation de l'asthme difficile (1). En effet, sa prise en compte permet une meilleure évaluation du diagnostic, du pronostic et des stratégies thérapeutiques dans l'asthme. Ce concept permet d'envisager les relations cliniques et physiopathologiques et le retentissement social des différentes maladies chroniques.

Cependant, ce concept de comorbidités clairement défini ne fait pas l'unanimité dans le domaine de l'asthme. En effet, la littérature fait nettement apparaître une difficulté sémantique et une confusion dans l'utilisation des termes entre comorbidités, facteurs favorisants et facteurs aggravants.

La présence ou non de comorbidités influence considérablement l'évaluation et l'appréciation du contrôle de l'asthme ainsi que les choix thérapeutiques. Nous savons que certaines comorbidités sont susceptibles également d'influencer le niveau de sévérité de l'asthme avec potentiellement un niveau de contrôle plus difficile ou impossible à obtenir. Certaines de ces comorbidités sont associées à des phénotypes différents d'asthme.

C'est ainsi que certaines comorbidités psychiatriques ou des facteurs de stress (2) peuvent être associés à des phénotypes particuliers d'asthme dit "exacerbateurs fréquents". On comprend alors aisément que cela aura un impact sur la pression thérapeutique. La relation avec l'observance thérapeutique vient immédiatement à l'esprit dans ce contexte.

Par ailleurs, certains symptômes indûment attribués à l'asthme vont venir perturber l'obtention des critères du contrôle de l'asthme alors que ces derniers peuvent être l'expression clinique de comorbidités, telle que la toux secondaire à un reflux gastro-œsophagien (RGO). En d'autres termes, des symptômes de brève durée viennent s'intriquer et rendent parfois difficile l'obtention d'un niveau de contrôle satisfaisant. Il en découlera une escalade thérapeutique inappropriée vis-à-vis de l'asthme par une interprétation erronée de la symptomatologie alors que l'attitude adéquate serait la prise en charge thérapeutique de cette comorbidité.

Devant un asthme difficile, il faut d'une part affirmer pour chaque patient les comorbidités éventuelles et les traiter selon les recommandations thérapeutiques. Le retentissement sur le contrôle de l'asthme sera apprécié dans un second temps et ne fait pas partie initialement de la démarche thérapeutique.

Ainsi les comorbidités, les plus fréquemment associés à l'asthme sont les maladies chroniques les plus fréquentes dans la population générale : HTA, maladies cardiovasculaires, diabète, obésité, thyroïdopathies. Cependant, certaines comorbidités que sont le syndrome d'apnée obstructif du sommeil (SAOS) (3, 4), des pathologies psychiatriques incluant le syndrome d'hyperventilation et le RGO ont également un lien fort avec l'asthme difficile.

Enfin, certaines de ces comorbidités sont directement liées aux traitements de l'asthme et en particulier secondaires à la corticothérapie systémique : cataracte, ostéoporose, insuffisance surrénalienne, obésité, diabète cortico-induit, élastolyse cutanée...

La prévalence de certaines de ces comorbidités est particulièrement élevée dans l'asthme sévère (5). Ainsi selon Wenzel l'asthme sévère est plus souvent associé à une histoire d'hypersensibilité aux AINS à une rhinosinusite alors que l'atopie chez ces patients est moins présente (6). Cependant, le principe du continuum des voies aériennes vient souligner qu'il s'agit, plutôt que de véritables comorbidités, de maladies partageant le même processus physiopathologique. La littérature est source de confusion dans ce domaine.

En d'autres termes, il existe une grande difficulté à séparer diagnostics différentiels de l'asthme, facteurs favorisants et comorbidités. Nous avons choisi de traiter des maladies concomitantes (comorbidités fréquentes dans la population générale : pathologies cardiovasculaires...), des comorbidités en relation étroite avec le traitement de l'asthme (cortico-induites dont le diabète, l'ostéoporose) ou dont le lien semble fort d'un point de vue épidémiologique (Tableau I).

Les asthmatiques déclarent plus de maladies chroniques associées que les non asthmatiques (7). La majorité des patients asthmatiques rapportent des symptômes évocateurs de RGO mais la relation entre sévérité de l'asthme et présence d'un RGO est difficile à établir. Ainsi la présence de signes cliniques de RGO est significativement associée à un taux d'hospitalisations plus élevé dans l'étude de

Comorbidités fréquentes	Comorbidités en lien avec la thérapeutique
Athérosclérose de la femme	Diabète
RGO	Obésité
Obésité	Ostéoporose
SAOS	Cataracte
Pathologies psychiatriques	Élastolyse cutanée
	Insuffisance corticotrope

Tableau I : Comorbidités de l'asthme difficile.

Diette *et al.* (8) par rapport à un groupe d'asthmatiques asymptomatiques sur le plan digestif. En revanche, les traitements par inhibiteur de la pompe à protons ne sont pas toujours synonymes d'un meilleur contrôle de l'asthme.

On trouve également dans l'étude de Soriano (7) des atteintes plus fréquentes de maladies cardiovasculaires dans la population asthmatique et en particulier plus d'angine de poitrine. Ceci est également sous-tendu dans d'autres études où l'asthme de diagnostic tardif est associé à un risque de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral et d'athérosclérose carotidienne uniquement dans la population féminine (9, 10). Cette augmentation de risque cardiovasculaire chez la femme asthmatique survient indépendamment d'autres facteurs de risque tels que le tabagisme, l'indice de masse corporelle et l'activité physique (11).

En l'état actuel des connaissances, les mécanismes physiopathologiques permettant d'expliquer la prédisposition à l'athérosclérose dans la population féminine asthmatique dont le diagnostic est tardif, ferait intervenir une réponse inflammatoire chronique commune à ces deux maladies. Ainsi certaines leucotriènes sont impliquées dans la pathogénèse de ces deux maladies. Un facteur hormonal oestrogénique fortement présent à la puberté vient largement moduler la libération de cytokines inflammatoires et des leucotriènes. L'asthme en période ménopausique concernerait des femmes particulièrement sensibles aux effets modulateurs des estrogènes dans la réponse inflammatoire. Ainsi l'incidence de l'asthme dans la population féminine serait soumise aux variations des taux d'oestrogènes à des périodes charnières (puberté et ménopause).

Si le lien entre asthme de la femme et comorbidités cardiovasculaires semblent se préciser, peu d'études voire aucune ne permettent de déterminer d'une part l'influence de ces pathologies cardiovasculaires sur l'histoire naturelle de l'asthme, et d'autre part le lien de causalité éventuel avec la sévérité ou la difficulté à contrôler l'asthme. Par ailleurs, il est aussi plausible que les thérapeutiques de l'asthme jouent leurs propres rôles dans la concurrence de ces pathologies cardiovasculaires avec potentiellement un effet aggravant mais pour certains auteurs aussi un effet protecteur (11).

Dans le même sens, l'asthme pourrait également favoriser l'obésité par la prise de corticoïdes oraux et la perte d'activité physique. Cependant les données actuelles sont aussi en faveur d'un rôle de l'obésité dans le développement de l'asthme. Les mécanismes sont complexes et restent très incertains. L'obésité, dont la prévalence est croissante, est fortement associée à l'augmentation de la prévalence de l'asthme et particulièrement parmi les femmes obèses. Le lien entre obésité et asthme sévère est très présent chez les femmes faisant interférer probablement des facteurs hormonaux. Il a également été démontré que l'obésité augmente l'hyperréactivité des voies aériennes et est associée à une diminution de la réponse aux corticoïdes inhalés (12). Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas bien connus mais font probablement intervenir des facteurs mécaniques ainsi que des phénomènes

inflammatoires systémiques. En effet, les changements mécaniques liés à l'IMC et à la graisse abdominale pourraient entraîner une augmentation de l'hypoxie systémique et une aggravation de l'hypoxie des adipocytes contribuant ainsi à une inflammation systémique venant aggraver les pathologies préexistantes (13). Cependant, bien que l'incidence de l'asthme et le recours à des soins de santé soient plus importants chez les asthmatiques en surpoids, l'obésité ne semble pas affecter directement la sévérité de l'asthme.

L'ensemble des études s'accorde sur le bénéfice d'une perte de poids en termes d'amélioration du contrôle de l'asthme, d'amélioration des symptômes et de diminution de la pression thérapeutique. Une explication possible de l'efficacité de la perte de poids sur le contrôle de l'asthme est l'amélioration d'un syndrome d'apnées du sommeil associé. Le mécanisme par lequel le SAOS est un facteur de mauvais contrôle de l'asthme serait entre autre une majoration du collapsus des voies aériennes (14). Mais il est possible également que l'inflammation des voies aériennes supérieures et l'inflammation systémique fréquemment retrouvées dans le SAOS jouent leur rôle. Quoiqu'il en soit l'influence du SAOS sur la sévérité de l'asthme n'est pas évidente. En effet, le traitement par pression positive continue n'influence pas le niveau de réactivité bronchique mais permet une amélioration de la qualité de vie (15). C'est dans ce sens que le SAOS est à envisager systématiquement dans la prise en charge de l'asthme difficile au même titre que le diabète chez les asthmatiques obèses.

En effet, le lien asthme et diabète de type 2 est complexe et les études sont parfois contradictoires mais des études récentes ont montré chez l'enfant et l'adulte obèse asthmatique une augmentation du risque d'insulinorésistance par rapport aux obèses non asthmatiques(16). Ainsi devant ce tableau associant asthme, obésité et diabète de type 2, le traitement doit prioritairement cibler l'obésité qui semble être le dénominateur commun, dans le but d'améliorer à la fois le diabète et le contrôle de l'asthme.

Par ailleurs, il ne faut pas négliger la responsabilité de la thérapeutique anti-asthmatique dans les comorbidités de l'asthme difficile. En effet, cette dernière et particulièrement la corticothérapie systémique mais aussi topique est source de diabète, d'ostéoporose, de fracture, de cataracte, de troubles trophiques cutanés ou musculosqueletique. On comprend alors aisément outre le retentissement sur la qualité de vie, la difficulté à prendre en charge ces asthmatiques dans une réflexion "bénéfice / risque" permanente. Il paraît alors légitime de se poser la question suivante : n'est-ce pas la thérapeutique qui rend l'asthme difficile ?

La question qui en découle est de savoir si cette volonté médicale de contrôler l'asthme en utilisant des thérapeutiques non dénuées d'effets secondaires avec des critères de contrôle précis, n'est pas anxiogène pour le patient asthmatique. Chaque patient ayant sa propre histoire, cette exigence médicale peut être ressentie de façon très différente d'un sujet à l'autre avec potentiellement un sentiment

d'échec pour le patient. Ainsi dans la littérature, les liens entre pathologies psychiatriques et asthme sont forts et en particulier les troubles anxieux, les symptômes dépressifs et les troubles paniques sont plus fréquents chez les asthmatiques que dans la population générale. Ceci est particulièrement vrai chez les asthmatiques sévères plus anxieux et dépressifs avec souvent une perte de confiance vis à vis des soignants. Ces troubles psychiatriques peuvent d'une part déclencher des symptômes d'asthme et surtout altérer la perception que les patients ont de ces symptômes. Cette mauvaise perception des symptômes peut être source d'erreur thérapeutique et de mauvaise observance. Il est donc indispensable de diagnostiquer avec des outils adaptés et de traiter de façon appropriée ces troubles psychiatriques dans l'asthme difficile, ce d'autant qu'ils représentent un facteur de risque de recours aux services d'urgences et d'hospitalisation (17).

Ainsi la prise en charge de ces troubles peut permettre l'amélioration du contrôle de l'asthme. Cependant même si le lien est fort entre anxiété, trouble panique et asthme supposant que les symptômes d'asthme sont potentiellement anxiogènes, il ne faut pas négliger la possibilité de maladies psychiatriques à part entière (dépression, syndrome d'hyperventilation) au même titre que dans la population non asthmatique. Une récente étude taïwanaise (18) étudiant le risque de maladies atopiques dans une population de schizophrènes a mis en évidence un excès de risque d'asthme dans cette population contrairement à la rhinite et l'urticaire soulignant l'hypothèse de phénomènes physiopathologiques communs et l'intérêt de nouvelles études. Quoi qu'il en soit, méconnaître ou négliger des pathologies psychiatriques peut priver certains patients d'une prise en charge psychothérapeutique adaptée. Il est difficile pour un médecin de reconnaître son échec et de faire appel à un autre thérapeute et inconsciemment, il est plus simple pour le médecin de rendre responsable le patient des difficultés de prise en charge, la mise en échec étant potentiellement anxiogène pour le médecin lui même.

Conclusion

Les comorbidités influent nettement sur l'histoire de l'asthmatique contribuant à l'asthme difficile, d'une part parce qu'elles modifient son phénotype et son histoire naturelle et enfin et surtout parce qu'elles interfèrent avec le contrôle de l'asthme (obésité par exemple) et peuvent modifier la réponse au traitement. L'asthme est difficile surtout si les comorbidités ne sont pas correctement évaluées et traitées. De la même façon, ces éléments communs entre asthme et certaines comorbidités (dyspnée, toux) modifient le contrôle et favorisent une surmorbidity liée à l'asthme sans raison. C'est pourquoi, face à un asthme difficile, il faut toujours apprécier, diagnostiquer et traiter ces comorbidités selon les règles de l'art et rechercher leur participation à la perte de contrôle de l'asthme. Traiter les comorbidités pour contrôler l'asthme est donc un enjeu majeur de la prise en charge de l'asthme difficile.

Références

1. Magnan A. Difficult asthma: a standardized procedure. *Revue française d'allergologie* 49 (2009) S49-S52
2. Lavoie KL, Bacon SL, Barone S, *et al.* What's worse for asthma control and quality of life: depressive disorders, anxiety disorders, or both. *Chest* 2006; 130:1039-47.
3. Boulet LP. Influence of co morbid conditions on asthma. *Eur. Respir. J.* 2009; 33(4), 897-906.
4. Ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA *et al.* Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur. Respir. J.* 26(5), 812-8 (2005).
5. Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, *et al.* Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1337-48.
6. Wenzel SE, Busse WW, the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program, Severe asthma: lessons from the Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:14-21
7. Soriano J.B., Visick G.T., Muellerova H., *et al.* "Patterns of Comorbidities in Newly Diagnosed COPD and Asthma in Primary Care". *Chest* 2005 ; Oct; 128(4) : 2099-107
8. Diette GB, Krishnan JA, Dominici F, *et al.* Asthma in older patients. Factors associated with hospitalization. *Arch Intern Med.* 2002; 162:1123-32.
9. Stephen Onufrak , Jerome Abramsona, Viola Vaccarino : Adult-onset asthma is associated with increased carotid atherosclerosis among women in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Atherosclerosis* 195 (2007) 129-137
10. Stephen J. Onufrak, Jerome L *et al.* Relation of Adult-Onset Asthma to Coronary Heart Disease and Stroke. *Am J Cardiol.* 2008; 101:1247-52
11. Carlos A. Camargo Jr, Graham Barr, *et al.* Prospective Study of Inhaled Corticosteroid Use, Cardiovascular Mortality, and All-Cause Mortality in Asthmatic Women. *Chest* 2008 September; 134(3): 546-551.
12. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, *et al.* influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J.* 2006; 27: 495-503.
13. Lung Function Impairment and Metabolic Syndrome The Critical Role of Abdominal Obesity. Nathalie Leone¹, Dominique Courbon¹, Frederique Thomas *et al.* *Am J Respir Crit Care Med.* Vol 179. 509-516, 2009
14. Alkhalil M, M.D., Schulman E, M.D., Getsy J, M.D. Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Asthma: What Are the Links? *Journal of Clinical Sleep Medicine*, Vol.5, No. 1, 2009
15. Lafond C, Seriès F, Lemièrre C. Impact of CPAP on asthmatic patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2007; 29: 307-11
16. Gulcan E, Bulut I, Toker A, Gulcan A. Evaluation of glucose tolerance status in patients with asthma bronchiale. *J Asthma.* 2009 Mar; 46(2):207-9.
17. Wainwright NW, Surtees PG, Wareham NJ, Harrison BD. Psychosocial factors and incident asthma hospital admissions in the EPIC-Norfolk cohort study. *Allergy* 2007; 62:554-60.18
18. Yi-Hua Chen a, Hsin-Chien Lee b,c, Heng-Ching Lin d, Prevalence and risk of atopic disorders among schizophrenia patients: A nationwide population based study. *Schizophrenia Research* 108 (2009) 191-196

20

L'asthme difficile : l'approche pharmacoéconomique

Christos Chouaïd

À l'heure où l'on observe une augmentation rapide de la prévalence de l'asthme en France, et dans un contexte où les dépenses de santé atteignent des limites difficilement supportables au niveau collectif, l'asthme difficile constitue une importante préoccupation en raison de son impact en termes de qualité de vie, de morbi-mortalité et de coûts (1). Les coûts dans ce domaine sont liés à la sévérité de la maladie, au niveau du contrôle mais aussi aux comorbidités associés à ces asthmes (2-4).

Coûts des asthmes difficiles

Par an, en moyenne, en France, le coût médical global de la prise en charge d'un patient asthmatique est de 722 €. Ce coût augmente avec le degré de sévérité de la maladie (Tableau I) et le niveau de contrôle (Tableau II). Ces coûts varient d'un facteur 1 à 10 en fonction du niveau de contrôle. Les médicaments représentent 58 à 75 % des coûts selon les stades et les corticoïdes inhalés sont le premier poste de dépenses médicamenteuses (4). L'hospitalisation est un facteur majeur des coûts : 2,2 % de la population est hospitalisée et est responsable de 23,5 % de la dépense totale (4).

Les coûts les plus élevés concernent naturellement les asthmes sévères et non contrôlés. Dans une étude récente portant sur une large cohorte de patients asthmatiques (32 163), selon les données cliniques et d'évolution 4,7% (n = 1 518) étaient des asthmes sévères et parmi eux 17,4 % (n = 264) étaient considérés comme non contrôlés (5, 6). Ces patients mal contrôlés avaient des coûts 3 fois plus élevés que les asthmes sévères contrôlés, avec un surcoût de 300 euros par an pour les médicaments et de 700 euros pour ceux qui nécessitaient une hospitalisation (5, 6).

Une partie importante de ces coûts est liée aux nombres d'exacerbations et à la gravité de celles-ci. Les patients ayant eu moins une exacerbation par an ont un coût annuel de prise en charge multiplié d'un facteur 3 à 5 par rapport aux patients ayant un asthme de même sévérité mais sans exacerbation (4, 7).

	CREDES (13)	Van Ganse (14)	Godard (15)	El Hasnaoui (16)
Règle de définition du niveau de sévérité	GINA 2002 (signes cliniques + niveau de traitement)	GINA 1995 + niveau de traitement corticoïde	Antécédents de symptômes ayant nécessité un traitement par $\beta 2$ agonistes et d'exacerbation, niveau de traitement et tests respiratoires. Validation par des experts indépendants	GINA sans précision
Perspectives	Sociétales	Non précisée	Non précisée	Non précisée
Coûts considérés	Coûts médicaux directs hors exam.compl. Consultations hospitalières, Cures thermales	Coûts médicaux directs limités aux traitements, Consultations aux médecins généralistes, Passages aux urgence et hospitalisations	Coûts directs médicaux ambulatoires y compris exam. complémentaires et transports mais hors urgences et cures thermales	Coûts directs médicaux y compris exam. complémentaires, Cures thermales Hospitalisations
Intermittent	198 €	-	263 €	268 €
Persistant léger	443 €	559 €	686 €	540 €
Persistant modéré	764 €	984 €	1 196 €	686 €
Persistant sévère	1 535 €	772 €	2 782 €	1 444 €
Consommation médicale chez le patient asthmatique et non liée à l'asthme			360 € indépendamment du stade de sévérité	

Tableau I : Coût annuel par patient selon la sévérité dans différentes études.

Le coût d'une exacerbation est significativement lié :

- à l'âge,
- aux comorbidités,
- à la gravité de l'exacerbation,
- à la réponse au traitement,
- et à la prise en charge par un spécialiste.

Il dépend aussi des modalités de l'organisation de soins, variant significativement en fonction des pays (7) et du lieu de prise en charge (plus élevé dans les hôpitaux généraux par rapport aux centres universitaires).

Le rapport coût-efficacité des traitements de l'asthme difficile

Il est lié à la capacité de ces traitements à diminuer le nombre d'exacerbations. Dans l'asthme persistant, le rapport coût-efficacité est favorable pour les associations fixes CSI-BAL par rapport à des doses élevées de corticostéroïdes inhalés (CSI) et des CSI-BAL en un seul inhalateur ou dans deux dispositifs séparés (8, 9). Globalement il existe une équivalence, entre les différents CSI commercialisés et entre les différentes associations fixes lorsqu'elles sont comparées les unes aux autres. Chez les patients nécessitant une CSI en traitement de fond, plusieurs analyses ont montré que la stratégie CSI en traitement de fond et à la demande permet une diminution de la dose totale de CSI utilisée et une diminution des coûts des médicaments et des coûts globaux par rapport à la stratégie fixe (9).

	Van Ganse (14)	Resalis (17)	Vervloet (18)
Règle de définition du niveau de contrôle	Algorithme prenant en compte les symptômes et le niveau d'utilisation des $\beta 2$ agonistes sur 14 jours	Critères s'inspirant du Consensus Canadien de 1999	Questions proches de celles du questionnaire ACT
Perspectives	Non précisée	Sociétales	Non précisée pour la France
Coûts considérés	Coûts médicaux directs limités aux traitements, consultations aux médecins généralistes, passages aux urgences et hospitalisations	Coûts médicaux directs et indirects (avant mise en place du programme prévu par le réseau)	Coûts directs relatifs à la consommation totale, programmée ou non programmée de soins médicaux
Bon contrôle/contrôle optimal	550 €] 611 €	≈ 200 €
Contrôle intermédiaire/satisfaisant	746 €		≈ 500 €
Mauvais contrôle	1 451 €		1 439 €

Tableau II : Coût annuel par patient selon le niveau de contrôle dans les différentes études (ACT : Asthma Contrôle Test).

Le rapport coût-efficacité des stratégies non médicamenteuses

La surveillance journalière par débit mètre de pointe est une action efficace en réduisant le nombre et la sévérité des exacerbations (10). De même, des données, certes parcellaires, montrent que la mise en place de plans d'actions dans les asthmes difficiles est probablement coût efficace (10).

Le traitement des facteurs associés, favorisants et des comorbidités, associées à l'asthme est un apport important (11). En cas de rhinite associée à l'asthme, il est prouvé d'une part que la consommation des soins est plus importante par rapport aux asthmatiques sans rhinites et d'autre part que le traitement spécifique de cette rhinite permet de réduire les coûts globaux.

De même, le traitement des pathologies associées (sinusite, RGO, infections respiratoires, affections dermatologiques) diminue le nombre d'exacerbations et donc les dépenses. La perte de poids chez les patients asthmatiques améliore le contrôle de la maladie, ainsi que les paramètres fonctionnels et le nombre d'exacerbations (12).

Des études prospectives, avec un volet économique sont en cours, pour déterminer l'impact d'un programme de coaching comprenant en particulier activités physiques et amaigrissement par rapport à une prise en charge habituelle. Enfin, l'accessibilité aux soins des personnes les plus défavorisées, ayant un asthme difficile est probablement aussi très coût efficace.

Conclusion

Les données de la littérature semblent concorder pour estimer qu'un meilleur contrôle de la maladie asthmatique diminue les coûts liés à l'asthme de manière significative. Ces actions concernent le traitement de la maladie asthmatique, mais aussi la prise en charge des comorbidités et des éléments qui permettent une meilleure observance et une prévention des exacerbations. Les stratégies de prise en charge développées dans l'asthme difficile semblent donc économiquement fondées.

Références

1. Meng YY, Babey SH, Hastert TA *et al.* Uncontrolled asthma means missed work and school, emergency department visits for many Californians. Policy Brief UCLA Cent Health Policy Res 2008;1-8.
2. Richardson LP, Russo JE, Lozano P *et al.* The effect of comorbid anxiety and depressive disorders on health care utilization and costs among adolescents with asthma. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:398-406.
3. Breekveldt-Postma NS, Erkens JA, Aalbers R *et al.* Extent of uncontrolled disease and associated medical costs in severe asthma--a PHARMO study. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:975-83

4. Chouaid C, Vergnenegre A, Vandewalle V, *et al.* Les coûts de l'asthme en France : une analyse économique utilisant un modèle de Markov. *Rev Mal Respir.* 2004; 21:493-9
5. Accordini S, Bugiani M, Arossa W, *et al.* Poor control increases the economic cost of asthma. A multicentre population-based study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006;141:189-98.
6. Schwenkglenks M, Lowy A, Anderhub H, Szucs TD. Costs of asthma in a cohort of Swiss adults: associations with exacerbation status and severity. *Value Health* 2003; 6:75-83.
7. Lane S, Molina J, Plusa T. An international observational prospective study to determine the cost of asthma exacerbations (COAX). *Respir Med.* 2006; 100:434-50.
8. Shepherd J, Rogers G, Anderson R, Main C, *et al.* Systematic review and economic analysis of the comparative effectiveness of different inhaled corticosteroids and their usage with long-acting beta2 agonists for the treatment of chronic asthma in adults and children aged 12 years and over. *Health Technol Assess.* 2008; 12:iii-iv, 1-360.
9. Vergnenegre A, Godard P, Atsou K, Chouaid C. Corticoïdes inhalés dans l'asthme : une analyse médico économique des essais cliniques. *Rev Mal Respir.* 2008; 25:375-89.
10. Willems DC, Joore MA, Hendriks JJ, *et al.* Cost-effectiveness of self- management in asthma: a systematic review of peak flow monitoring interventions. *Int J Technol Assess Health Care* 2006; 22:436-42.
11. Polisena J, Tam S, Lodha A, Laporte A, *et al.* An economic evaluation of asthma action plans for children with asthma. *J Asthma* 2007; 44:501-8.
12. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, *et al.* Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *Br Med J.* 2000; 320:827-32.
13. Crédes. Les déterminants du coût médical de l'asthme en Île-de-France. Biblio n° 1397 Novembre 2002 Paris
14. Van Ganse E, Laforest L, Pietri G, *et al.* Persistent asthma: disease control, resource utilisation and direct costs. *Eur Respir J.* 2002;20:260-7.
15. Godard P, Chanez P, Siraudin L, *et al.* Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. *Eur Respir J* 2002;19:61-7
16. El Hasnaoui A, Martin J, Salhi H, Doble A. Validation of the Asthma Control Test questionnaire in a North African population. *Respir Med.* 2009 Dec;103 Suppl 2:S30-7.
- 17 Resalis Reseau Asthme. Protocole d'évaluation médico-économique. Dossier destiné au Conseil d'Orientation des Filières et Réseaux de Soins. REES
18. Vervloet D, Rolland C. Coûts de l'asthme. *Rev Mal Respir.* 2005 Apr;22(2 Pt 3):4S16-8

ÉDITÉ PAR PHASE 5 - ACHEVÉ D'IMPRIMER EN JUILLET 2011 EN FRANCE

Tous droits de reproduction et d'adaptation réservés pour tous pays

Photo couverture : BSIP

© Phase 5 2011 - ISBN : 978-2-35546-161-8