

# LA VIGNETTE THÉRAPEUTIQUE DE L'ÉTUDIANT

## Quand l'asthme se révèle

R. LOUIS (1), F. SCHLEICH (2)

**RÉSUMÉ :** L'asthme est une maladie chronique des voies aériennes, extrêmement fréquente, dont le diagnostic est souvent confondu avec celui d'une simple bronchite. La démonstration d'une variabilité excessive du calibre bronchique est essentielle au diagnostic. Une fois celui-ci posé et dès lors que la maladie s'exprime par des symptômes pluri-hebdomadaires, le traitement d'entretien repose, en première intention, sur les corticoïdes inhalés à faibles doses, accompagnés d'une prise à la demande d'un aérosol de  $\beta_2$ -mimétique à action rapide. En plus du traitement pharmacologique, il est crucial d'éduquer le malade pour renforcer l'adhérence au traitement.

**MOTS-CLÉS :** *Asthme - Diagnostic - Traitement - Corticoïdes inhalés - Education -  $\beta_2$ -mimétique*

### WHEN ASTHMA STARTS

**SUMMARY :** Asthma is a frequent chronic inflammatory disease which is often mistaken for simple bronchitis. The diagnosis is based on the association of symptoms and excessive airway calibre variability. When symptoms are present more than once a week, it is recommended to give low dose inhaled corticoids as a maintenance treatment together with, as needed, rapid acting  $\beta_2$  agonist. In addition it is crucial to provide the patient with an education on the disease to reinforce adherence to the treatment.

**KEYWORDS :** *Asthma - Diagnosis - Treatment - Inhaled corticoids - Education -  $\beta_2$  agonist*

### INTRODUCTION

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des bronches associée à une hyper-réactivité bronchique non spécifique qui touche environ 5% de la population générale. Il débute souvent, mais pas toujours, dans l'enfance. Il est, dans la majorité des cas, associé à l'atopie, cette prédisposition génétique à se sensibiliser à des aéro-allergènes de l'environnement par la production d'IgE spécifiques. Toutefois, au moins 1/4 des asthmes ne reconnaissent pas d'origine allergique. D'autres facteurs que les allergènes favorisent l'émergence de symptômes chez les sujets présentant une hyperréactivité bronchique non spécifique. Le traitement de l'asthme repose essentiellement sur la prise régulière d'un traitement de maintenance à base de corticoïdes inhalés (1). Ce traitement doit cependant être souvent réévalué et réajusté en fonction de l'état clinique. La prise en charge thérapeutique de l'asthme en Belgique a récemment été codifiée par un arrêté royal datant du 15 octobre 2008 qui s'appuie, en grande partie, sur le consensus international GINA (Global INitiative for Asthma) (2).

### VIGNETTE CLINIQUE

Une femme de 49 ans, légère fumeuse (5-10 cigarettes/j), se plaint depuis 3 mois d'une toux persistante, plutôt sèche, associée à une certaine limitation de ses capacités respiratoires. En effet, elle décrit un essoufflement inhabituel lors de la montée des escaliers ou lorsqu'elle presse le pas. Les variations de température extérieure, l'inhalation de fumée ou le rire intense accentuent la

symptomatologie. Les symptômes se manifestent quotidiennement, mais pas la nuit. Le début de ceux-ci est apparu progressivement et n'est pas survenu dans un contexte hyperthermique. Il n'y a pas de pyrosis. Il existe une sensation de nez bouché sans écoulement ni prurit, avec un trouble de l'odorat. L'examen clinique du médecin traitant est banal. Il a fait réaliser une radiographie du thorax qui s'est révélée normale. Une visite chez le cardiologue n'a montré aucune anomalie significative.

La patiente n'a pas d'antécédent particulier, si ce n'est une légère dysthyroïdie corrigée par de l'Elthyron<sup>®</sup> 50  $\mu$ g/J.

Le médecin traitant décide de référer la patiente à un pneumologue.

L'examen clinique montre un indice de masse corporelle à 24 kg/m<sup>2</sup>, une pression artérielle à 140/70 mmHg, une fréquence cardiaque à 80/min avec un rythme régulier; il n'y a pas de tirage, la fréquence ventilatoire est de 18/min et l'auscultation pulmonaire ne révèle aucun bruit adventice. La saturation de l'hémoglobine en O<sub>2</sub> est à 98%.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires montrent des valeurs spirométriques normales avec un VEMS (Volume Expiré Maximum par Seconde) à 89% des valeurs prédites et une CVF (Capacité Vitale Fonctionnelle) à 102% des valeurs prédites. L'indice de Tiffeneau est à 72%. La capacité de diffusion est mesurée à 112% des valeurs prédites.

Un test de provocation à la métacholine démontre une hyperréactivité bronchique non spécifique avec une concentration de métacholine causant une chute du VEMS de 20%

(1) Professeur, Chef de Service, (2) Assistante, Service de Pneumologie, CHU de Liège.

(PC20M) à 0,56 mg/ml (largement inférieure à 16 mg/ml).

Les tests cutanés ne révèlent aucune sensibilisation à un aéro-allergène classique.

Une analyse des expectorations montre une élévation des éosinophiles à 10% et le taux de monoxyde d'azote (NO) exhalé est accru à 65 ppb.

La biologie montre un hémogramme et une formule hémoleucocytaire normaux et une absence de syndrome inflammatoire. Le taux d'IgE totales est accru à 338 KU/L.

Un examen oto-rhino-laryngologique démontre une polypose nasale.

Un diagnostic d'asthme non atopique non contrôlé associé à une polypose nasale est posé. Un traitement est proposé. La patiente se verra prescrire du Flixotide Diskus® 100 µg 2x24h comme traitement de maintenance et du Ventolin® MDI 100 µg à la demande en fonction des sensations d'oppression respiratoire. Du Nasonex® 50µg, 1 pulvérisation dans chaque narine/24h, est proposé en raison de la symptomatologie d'obstruction nasale. On lui conseille vivement d'arrêter de fumer.

La patiente sera revue en consultation 3 mois plus tard. La symptomatologie bronchique a bien régressé et la patiente obtient un excellent score de 22 au questionnaire d'évaluation de contrôle de l'asthme ACT (Asthma Control Test; scores possibles allant de 5 à 25). Par ailleurs, la sensation d'obstruction nasale s'est atténuée et l'odorat s'est rétabli. La patiente a arrêté de fumer.

## LES QUESTIONS

1. Pourquoi suspecter un asthme ?
2. Comment diagnostiquer un asthme ?
3. Quel traitement initier ?
4. Comment proposer une prise en charge globale ?

## LES RÉPONSES

### 1. POURQUOI SUSPECTER UN ASTHME ?

L'asthme doit être suspecté chez tout patient se plaignant de toux chronique associée à une gêne respiratoire et dont la radiographie du thorax est normale. Plaide aussi en faveur d'un asthme, le fait que la patiente rapporte des symptômes d'obstruction nasale. L'association d'une rhinosinusopathie et d'un asthme est extrêmement fréquente puisqu'on estime que 70 à 80% des asthmatiques sont porteurs de ce type d'affec-

tion chronique (3). De façon intéressante, le lien entre ces deux pathologies est encore plus marqué chez les personnes non atopiques que chez les atopiques. Il n'est pas rare qu'un asthme débute vers la cinquantaine chez les femmes à l'approche de la ménopause. Ces asthmes n'ont bien souvent pas de base allergique et peuvent être associés à une polypose nasale.

Les principaux autres diagnostics à écarter, dans le cadre d'une toux chronique avec radiographie thoracique normale, sont le reflux gastro-oesophagien, le coulage postérieur, la bronchite chronique tabagique et la bronchite chronique à éosinophiles.

### 2. COMMENT DIAGNOSTIQUER UN ASTHME ?

Le diagnostic d'asthme ne peut être posé que sur la conjonction d'une symptomatologie évocatrice, associée à des anomalies fonctionnelles respiratoires attestant d'une fluctuation des débits expiratoires, comme cela a été stipulé dans l'arrêté royal du 15 octobre 2008. Dans le cas présent, les valeurs spirométriques de base sont normales avec une valeur du VEMS de 89% des valeurs prédites. Dans ces conditions, le test de bronchodilatation n'est pas le test le plus sensible et il est préférable de réaliser un test de provocation bronchique à la méthacholine. La PC20M est clairement inférieure au seuil de 16mg/ml démontrant la présence d'une hyper-réactivité bronchique non spécifique qui permet de confirmer le diagnostic d'asthme (4).

### 3. QUEL TRAITEMENT INITIER ?

Dans le cas présent, il est licite de débiter le traitement par une petite dose de corticoïdes inhalés comme proposé dans les recommandations du GINA (Tableau I). La patiente s'est vue prescrire la dose de 200 µg/24h de fluticasone (Flixotide Diskus®) et l'utilisation ponctuelle, si nécessaire, de salbutamol (Ventolin®) en aérosol doseur à 100 µg pour soulager une phase d'oppression intercurrente. D'autres alternatives étaient possibles, comme par exemple du budésonide à la dose de 400 µg/24h (Pulmicort TH® ou Miflonide Aerolizer®) ou encore de la béclo-métasone à 200 µg/24h administrée sous forme de fines particules (Qvar®) (Tableau II). Conseil doit être donné de rincer la bouche après chaque utilisation de corticoïdes inhalés afin de réduire l'incidence des effets secondaires locaux (Tableau III). Ceux-ci restent néanmoins assez rares aux doses faibles prescrites dans le cas présent. Les effets systémiques des corticoïdes inhalés n'apparaissent que pour des doses clairement plus élevées telles que 800 µg de budé-

TABLEAU I. APPROCHE DU TRAITEMENT DE L'ASTHME PAR PALIERS

Asthme intermittent	Asthme persistant				
Etape 1	Etape 2	Etape 3	Etape 4	Etape 5	Etape 6
SABA	ICS dose faible	ICS dose faible + LABA	ICS dose moyenne + LABA	ICS dose forte + LABA	ICS dose forte + LABA + corticoïde oral
	<b>Alternatives</b>	<b>Alternatives</b>	<b>Alternatives</b>	<b>ET</b>	<b>ET</b>
Anticholinergique à courte durée d'action	Cromoglycate LTRA Théophylline	ICS dose moyenne  ICS dose faible + LTRA  ICS dose faible + Théophylline	ICS dose moyenne + LTRA  ICS dose moyenne + Théophylline	envisager omalizumab	envisager omalizumab

\* Les abréviations correspondent à la terminologie anglaise. SABA : Agoniste  $\beta$  à courte durée d'action. LABA : Agoniste  $\beta$  à longue durée d'action. ICS : Corticostéroïdes inhalés. LTRA : Antagonistes des récepteurs aux leucotriènes.

TABLEAU II. CORTICOSTÉROÏDES INHALÉS, SEULS OU COMBINÉS À UN  $\beta_2$ -MIMÉTIQUE DE LONGUE DURÉE D'ACTION

Corticostéroïdes inhalés	Nom déposé	Dosage	Remboursement	Dose faible	Dose moyenne	Dose élevée
Béclométasone dipropionate	Beclophar®	100, 200 et 400 $\mu$ g	B a posteriori	200 - 500	> 500 - 1000	> 1000 - 2000
Béclométasone dipropionate	Qvar®	50 et 100 $\mu$ g	B a posteriori	200 - 500	> 500 - 1000	> 1000 - 2000
Budésonide	Pulmicort TH®	50 et 200 $\mu$ g	B a posteriori	200 - 400	> 400 - 800	> 800 - 1600
Budésonide	Miflonide®	200 $\mu$ g	B a posteriori	200 - 400	> 400 - 800	> 800 - 1600
Fluticasone	Flixotide® aérosol doseur	50 et 250 $\mu$ g	B a posteriori	100 - 250	> 250 - 500	> 500 - 1000
Fluticasone	Flixotide Diskus®	100, 250 et 500 $\mu$ g	B a posteriori	100 - 250	> 250 - 500	> 500 - 1000
<b>Associations <math>B_2</math>-mimétiques - corticoïdes</b>						
Béclométasone + formotérol	Inuvair®	100/6 $\mu$ g	B a posteriori	200 - 500	> 500 - 1000	> 1000 - 2000
Budésonide + formotérol	Symbicort TH®	160/4,5, 320/9 $\mu$ g	B a posteriori	200 - 400	> 400 - 800	> 800 - 1600
Fluticasone + salmétérol	Seretide Diskus®	100/50, 250/50, 500/50 $\mu$ g	B a posteriori	200 - 400	> 400 - 800	> 800 - 1600
Fluticasone + salmétérol	Seretide® aérosol doseur	50/25, 125/25, 250/25 $\mu$ g	B a posteriori	100 - 250	> 250 - 500	> 500 - 1000

TABLEAU III. EFFETS SECONDAIRES DES CORTICOSTÉROÏDES INHALÉS (CSI) ET DES  $\beta_2$ -MIMÉTIQUES

Corticostéroïdes inhalés	Remarque
Inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire et insuffisance surrénalienne	Risque plus élevé avec inhalateur de poudre. Dose faible à modérée: pas de changement significatif des taux de cortisol plasmatique de 24h, du cortisol urinaire et de la réponse au test ACTH (1, 2)
Métabolisme osseux : - Stimulation des ostéoclastes - Inhibition des ostéoclastes	Risque d'ostéoporose si doses élevées CSI Retard de croissance chez l'enfant
Toxicité oculaire : - Cataracte - Glaucome	
Atrophie cutanée	
Effets secondaires locaux : - Bronchospasme - Dysphonie - Candidose oropharyngée - Pharyngite - Réflexe de toux	Diminués si : - Taille particules < 5 $\mu\text{m}$ - Activation dans l'organe cible (bronches) - Rinçage de bouche - Aérosol Turbohaler®
$\beta_2$ -mimétiques	Remarque
Tremblements musculaires Tachycardie Palpitations Agitation, insomnie Hypokaliémie Tolérance (perte d'efficacité)	Lors de l'utilisation de hautes doses de $\beta_2$ -mimétiques inhalés ou lors d'une prise orale  Lors de l'utilisation de $\beta_2$ -mimétiques IV Diminution de la protection contre le bronchospasme Tolérance atténuée lors de la prise concomitante de CSI

sonide ou 1.000  $\mu\text{g}$  de fluticasone, prescrites sur des périodes prolongées. La prescription d'emblée d'une combinaison corticoïdes inhalés +  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action n'est pas justifiée ici dans la mesure où il n'y a pas de déficit spirométrique ni de symptôme nocturne. La prescription d'un anti-leucotriène par voie orale (Singulair® 10 mg/24H) est une alternative aux corticoïdes inhalés, mais son pouvoir anti-inflammatoire bronchique est nettement inférieur à celui des corticoïdes inhalés, même à doses faibles. La théophylline à effet retard (Xanthium® ou Theolair®) et le cromoglycate (Lomudal®), moins efficaces, ne sont plus guère utilisés en monothérapie. En effet, le premier a l'inconvénient d'exiger des contrôles sanguins et le second nécessite 3 à 4 prises en aérosols par jour pour couvrir l'ensemble du nyctémère.

Dans ce cas particulier, la patiente présente une inflammation bronchique réputée cortico-sensible (éosinophilie des expectorations et taux élevé de NO exhalé), ce qui rend probable une excellente réponse rapide à la corticothérapie inhalée (5, 6).

#### 4. COMMENT PROPOSER UNE PRISE EN CHARGE GLOBALE ?

Outre le traitement pharmacologique, la patiente doit recevoir une éducation au sujet de sa maladie et des objectifs de traitement ainsi qu'une explication claire sur la façon d'utiliser ses aérosols (inhalateur à poudre, aérosol doseur). Ainsi, elle doit être avertie que sa maladie est chronique et que son expression fluctuera au gré de l'exposition à des irritants respiratoires (tabac, polluants particuliers, ozone...) (7), au gré des infections virales des voies respiratoires supérieures (7), des états de stress ou de l'évolution de la polyposse nasale (8). L'éducation du patient est une véritable composante du traitement dans la mesure où il est établi qu'elle améliore le contrôle de la maladie (9). A ce sujet, le sevrage tabagique doit devenir un objectif de santé prioritaire dans la mesure où la cigarette réduit l'efficacité des corticoïdes dans l'obtention du contrôle de l'asthme. Chez la personne asthmatique en particulier, il est bien admis que le tabac rend le contrôle symptomatique plus difficile à obtenir et précipite l'évolution vers

la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (10).

L'objectif thérapeutique devra être discuté avec le patient avec lequel un partenariat sera développé. Il s'agira de tenter d'obtenir un contrôle adéquat de la maladie grâce à une hygiène de vie et à un traitement pharmacologique minimum. Le contrôle de l'asthme permettra de maintenir une qualité de vie satisfaisante. Il existe aujourd'hui des questionnaires validés qui permettent d'évaluer le niveau de contrôle de l'asthme. C'est notamment le cas de l'ACT (11) utilisé lors de la visite de réévaluation dans le cas décrit ci-dessus. Le traitement pharmacologique devra être adapté en fonction de l'expression clinique de la maladie. Ainsi, s'il s'avérait que l'asthme devient non contrôlé en raison, par exemple, d'une période de pollution prolongée ou d'une infection virale, il faudrait envisager de passer à l'étape suivante de traitement, à savoir une combinaison de corticoïdes inhalés et de  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action et même, le cas échéant, d'augmenter la dose des corticoïdes inhalés, celle-ci pouvant aller jusqu'à 1.000  $\mu\text{g}$  de fluticasone ou 1.600  $\mu\text{g}$  de budésonide/24h.

#### ENSEIGNEMENT DU CAS

L'asthme se révèle souvent par une histoire de toux chronique que les patients attribuent à une «bronchite». Le diagnostic est posé grâce à la conjonction des symptômes et d'une anomalie fonctionnelle respiratoire comme le stipule l'arrêté royal du 15/10/2008. Dans le cas présent, un test de provocation bronchique a été nécessaire étant donné les valeurs normales de la fonction respiratoire de base, ce qui est le cas dans la majorité des asthmes vus en pratique courante. Face à un asthme nouvellement diagnostiqué et persistant, il est logique de débiter par une dose faible de corticoïdes inhalés et de réévaluer le patient dans les 3 mois. Sauf si le patient est d'emblée extrêmement symptomatique avec des plaintes nocturnes fréquentes ou une fonction respiratoire de base altérée, l'utilisation d'une combinaison corticoïdes inhalés,  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action, n'est pas nécessaire d'emblée. Il est aussi important de bien attirer l'attention sur le caractère chronique de la maladie asthmatique, ce qui nécessite de la part du temps la prise d'un traitement d'entretien *ad vitam*. En cela, le traitement d'entretien de l'asthme est fondamentalement différent de la cure d'antibiotiques utilisée ponctuellement pour traiter une infection bronchique bactérienne. Qui dit chronicité de la maladie dit évidemment suivi médical régulier

et établissement d'un partenariat entre le patient et le médecin traitant. L'éducation doit favoriser la bonne observance thérapeutique.

#### CONCLUSION

L'asthme est une pathologie extrêmement fréquente pour laquelle les traitements pharmacologiques sont souvent d'une efficacité remarquable. Pour que celle-ci se matérialise, il faut néanmoins consacrer du temps à l'éducation du malade pour permettre à celui-ci de comprendre sa pathologie et d'adhérer à son traitement.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. Louis R, Bury T, Radermecker M.— Notes thérapeutiques. Traitement médicamenteux chronique de l'asthme. *Rev Med Liege*, 1994, **49**, 429-430.
2. 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.
3. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P.— Links between rhinitis and asthma. *Allergy*, 2003, **58**, 691-706.
4. Louis R, Corhay JL, Bury T, Radermecker MF.— L'hyperréactivité bronchique non spécifique : données épidémiologiques et signification clinique. *Rev Med Liege*, 1993, **48**, 213-219.
5. Berry M, Morgan A, Shaw DE, et al.— Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax*, 2007, **62**, 1043-1049.
6. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al.— Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, **172**, 453-459.
7. Dougherty RH, Fahy JV.— Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. *Clin Exp Allergy*, 2009, **39**, 193-202.
8. Hens G, Hellings PW.— The nose gatekeeper and trigger of bronchial disease. *Rhinology*, 2006, **44**, 179-187.
9. Janson SL, McGrath KW, Covington JK, et al.— Individualized asthma self-management improves medication adherence and markers of asthma control. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, **123**, 840-846.
10. Gusbin N, Garzaniti N, Louis R.— Asthme et tabac. *Rev Med Liege*, 2006, **61**, 81-86.
11. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al.— Development of the asthma control test : a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, **113**, 59-65.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. R. Louis, Service de Pneumologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.