

Prise en charge des patients

Symptômes asthmatiques réfractaires au traitement

Thomas Rothe, Jörg Leuppi et les membres du «Groupe de travail Asthme» de la Société Suisse de Pneumologie

Dans la pratique clinique quotidienne, l'objectif visant à juguler les symptômes asthmatiques à l'aide d'un traitement conforme aux recommandations n'est souvent pas atteint. L'article qui suit a pour but de faciliter l'identification des adultes ayant des symptômes asthmatiques réfractaires au traitement et présente également les options qui s'offrent à eux.

Introduction

La première version des recommandations internationales sur l'asthme (GINA [1]), publiée en 1995, a laissé aux lecteurs le sentiment que les symptômes asthmatiques pouvaient être contrôlés avec efficacité grâce à un traitement conforme aux recommandations. Il n'est cependant pas rare que cet objectif ne soit pas atteint dans la pratique clinique quotidienne [2]. En 2004, Bateman et al. ont publié l'étude GOAL [3], qui a montré que même dans le cadre d'un protocole d'étude, et en dépit d'une dose élevée de préparation combinée à base de corticoïde inhalé (CSI) et de bêta-agoniste de longue durée d'action (LABA) (correspondant au parler 4 des recommandations GINA), jusqu'à 30% des cas n'atteignaient pas un contrôle suffisant de l'asthme.

Phénotypes courants de l'asthme

Dans l'idéal, le traitement de l'asthme devrait s'orienter en fonction du phénotype individuel. L'analyse de cluster de Haldar et al. [4] a identifié trois phénotypes essentiels de l'asthme: Premièrement, un grand groupe se composait de patients atteints «d'asthme allergique à début précoce», avec concordance de l'intensité de l'inflammation éosinophile des voies respiratoires avec les symptômes asthmatiques. Ces symptômes sont l'expression de l'hyperréactivité bronchique (HRB) des voies respiratoires. Deuxièmement, un groupe atteint «d'asthme éosinophilique à début tardif», pour lequel les réactions à médiation IgE (immunoglobuline E) à l'encontre des allergènes exogènes ne jouent aucun rôle ou seulement un rôle secondaire, a pu être identifié. Haldar et al. ont nommé ce phénotype *inflammatory predominant type*. Dans certains de ces cas, l'HRB et les symptômes typiques de l'asthme sont presque totalement absents. En raison



d'une tuméfaction d'origine inflammatoire croissante de la muqueuse bronchique, se développe une obstruction non réversible par bêta-agonistes avec une dyspnée d'effort consécutive, qui se différencie clinique-



Thomas Rothe

ABPA	Aspergillose bronchopulmonaire allergique
ACOS	Asthma COPD overlap syndrome
ACT	Asthma Control Test (test du contrôle de l'asthme)
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
BA	Bêta-agoniste
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CSI	Corticoïdes inhalés
DEP	Débit expiratoire de pointe
FeNO	Fraction expirée d'oxyde nitrique
GINA	Global Initiative of Asthma (recommandations internationales sur l'asthme)
HRB	Hyperréactivité bronchique
LABA	Long acting beta agonist (bêta-agoniste de longue durée d'action)
RGO	Reflux gastro-oesophagien
SABA	Short acting beta agonist (bêta-agoniste de courte durée d'action)
SCS	Syndrome de Churg-Strauss
VCD	Vocal cord dysfunction (dysfonctionnement des cordes vocales)
VEMS	Volume expiratoire maximal seconde

ment fondamentalement de l'asthme d'effort. Ce troisième phénotype de l'asthme, qui avait été décrit pour la première fois par Turner-Warwick [5] comme *drifter's type of asthma*, peut ressembler à une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). La mise en évidence d'une éosinophilie sanguine et d'une fraction expirée d'oxyde nitrique (FeNO) élevée aide à conclure à une inflammation éosinophilique des voies respiratoires. Un traitement oral à base de cortisone à haute dose sur plusieurs jours, d'env. 40 mg par jour d'équivalent de prednisolone, permet bien souvent d'atteindre une normalisation du volume expiratoire maximal seconde (VEMS).

L'étude de Haldar ainsi que l'analyse de cluster de Moore et al. [6] comprenaient un groupe avec «asthme tardif non atopique chez les femmes en surpoids». Mal-

gré des symptômes asthmatiques marqués, aucune recrudescence de cellules inflammatoires (asthme paucigranulocytaire) n'est notée au niveau endobronchique. Ces patientes ne répondent que de manière limitée au traitement par corticoïdes. L'administration de corticoïdes à haute dose augmente cependant le risque d'une prise de poids supplémentaire et de développement d'un diabète cortico-induit.

Afin d'identifier le phénotype de l'asthme propre à un patient, une anamnèse détaillée de l'asthme et des allergies ainsi qu'un diagnostic des allergies et un contrôle de la valeur de FeNO sont nécessaires. Si cette dernière n'indique pas d'inflammation éosinophilique, l'analyse d'un crachat induit ou éventuellement une biopsie de la muqueuse bronchique est judicieuse pour déterminer le type cellulaire prédominant au sein de l'inflammation bronchique. En plus de l'éosinophilie, il arrive de constater une inflammation neutrophilique. L'évolution de «l'asthme neutrophilique» avec le temps est souvent instable [7]. Cela peut être l'expression d'une consommation de nicotine, d'une infection chronique, par ex. par *Chlamydia pneumoniae*, ou résulter d'une corticothérapie à haute dose administrée sur le long cours pour traiter une inflammation majoritairement éosinophilique.

Symptômes asthmatiques non contrôlés en dépit d'un traitement intensif

En cas d'asthme contrôlé, les symptômes asthmatiques ne surviennent que rarement et les activités de la vie quotidienne ne sont qu'occasionnellement limitées. Le degré du contrôle actuel de l'asthme s'évalue à l'aide de différents procédés:

- 1) Les questions GINA portant sur le contrôle de l'asthme (tab. 1), basées sur des symptômes asthmatiques ciblés de la semaine passée et sur un VEMS actuel. Le VEMS actuel doit être comparé au «meilleur VEMS individuel». Chez chaque patient asthmatique, ce paramètre devrait être déterminé dans une phase stable de l'asthme ou bien après un traitement intensif par corticoïdes.
- 2) Le test du contrôle de l'asthme (*Asthma Control Test*, ACT®) [8], qui recense les symptômes des 4 dernières semaines et qui est disponible dans de nombreuses langues.
- 3) Le contrôle du débit expiratoire de pointe (DEP). Un contrôle suffisant de l'asthme est atteint lorsque la variabilité quotidienne du DEP est inférieure à 20% (dans l'idéal 10%).

Une variabilité du DEP augmentée est souvent détectée en cas de contrôle insuffisant de l'asthme. Il est dans ce cas nécessaire d'intensifier le traitement sur le long

Tableau 1: Critères du contrôle de l'asthme selon les recommandations GINA.

Symptômes / signes de l'asthme	Asthme contrôlé (tous les critères remplis)	Asthme partiellement contrôlé (réponse positive)	Asthme non contrôlé
Symptômes diurnes	Jamais (ou moins de 2 fois par semaine)	>2 fois par semaine	Au moins trois critères de l'asthme partiellement contrôlés
Limitations des activités dues à l'asthme	Non	Limitations existantes	
Symptômes nocturnes dus à l'asthme (toux, dyspnée)	Non	Peuvent survenir	
Besoin de traitement de secours	Non (max. 2 fois par semaine)	>2 fois par semaine	
Fonction pulmonaire (VEMS ou DEP)	Normale	<80% de la meilleure valeur personnelle (si connue) ou des valeurs normales	

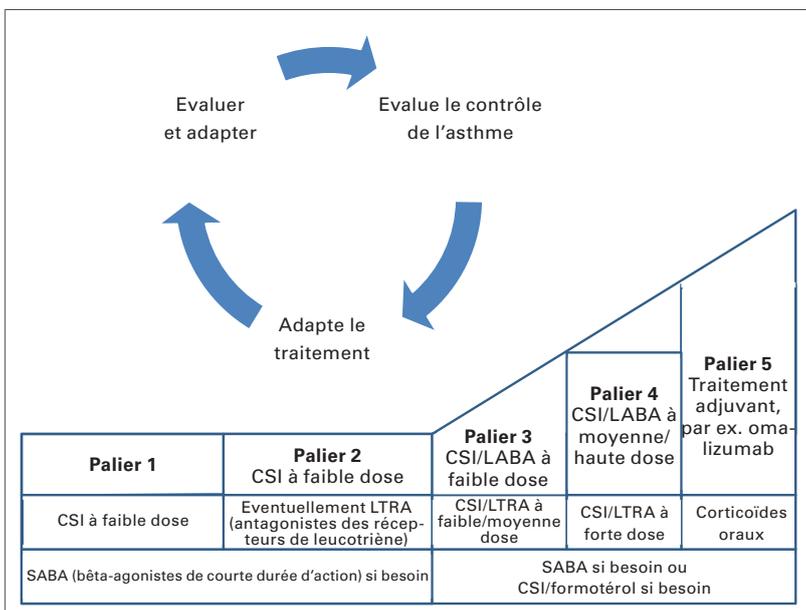


Figure 1: Paliers thérapeutiques GINA du traitement de l'asthme.

terme. Même en cas d'asthme bien contrôlé, des infections virales des voies respiratoires [9] ou une exposition à des allergènes peuvent conduire à une perte du contrôle de l'asthme. En cas d'exacerbation, une brève corticothérapie à haute dose est requise. Il est ensuite souvent possible de contrôler à nouveau l'asthme avec le dosage médicamenteux précédent. La réduction de la dose de corticoïdes [10], lorsque la dose seuil de corticoïdes nécessaire individuellement n'est pas atteinte, se présente comme une autre cause d'exacerbations. Dans ce cas, la dose du traitement par corticoïdes doit être augmentée au-delà du seuil de manière prolongée. Si un contrôle de l'asthme suffisant n'est toujours pas atteint malgré un renforcement du traitement asthmatique conforme aux paliers 4 et 5 des recommandations GINA (fig. 1), un examen approfondi est nécessaire afin de cibler la raison pour laquelle les symptômes sont réfractaires au traitement. Les patients souffrent d'une qualité de vie diminuée [11], risquent des exacerbations fatales de même que des effets indésirables liés aux médicaments utilisés, et engendrent des frais médicaux élevés. Les investigations nécessaires doivent se dérouler en coopération avec un spécialiste.

Deux questions se posent alors:

- 1) S'agit-il vraiment d'un asthme, ou plutôt d'un syndrome mimant un asthme?
- 2) S'il s'agit bien d'asthme, existe-t-il des facteurs aggravants qui le rendent difficile à contrôler?

Syndromes pouvant mimer un asthme

Dysfonctionnement des cordes vocales

Le dysfonctionnement des cordes vocales (*vocal cord dysfunction*, VCD) représente une obstruction dynamique inspiratoire du larynx qui peut à la fois s'apparenter à un asthme ou bien le compliquer [12]. Il sur-

vient parfois à la suite d'un reflux gastro-œsophagien (RGO) ou d'une sinusite chronique accompagnée d'un écoulement postérieur. Le VCD a également été décrit dans le cadre d'un trouble de conversion.

Asthma COPD overlap syndrome

La mise à jour GINA de 2014 a nouvellement utilisé l'expression *Asthma COPD overlap syndrome* (ACOS) (syndrome de chevauchement asthme-BPCO) [13]. Cela explique pourquoi divers patients présentant des maladies chroniques obstructives des voies respiratoires et des symptômes asthmatiques ne répondent pas de manière adéquate à un traitement antiasthmatique. Cette condition doit être identifiée comme un ACOS, et non être diagnostiquée, à tort, comme un asthme sévère.

Aspergillose

La survenue d'une aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA), soit une sensibilisation complexe à *Aspergillus fumigatus*, qui est caractérisée par une hypersensibilité médiée par les cellules T contre l'aspergillus en plus des anticorps IgE et IgG allergènes-spécifiques, peut compliquer un asthme préexistant. Outre un prick-test positif, un test RAST/CAP (*Radio Allergo Sorbent/Carrier-Polymer-System*) permet de mettre en évidence la présence d'anticorps IgE sériques contre *Aspergillus fumigatus*. Le système Phadia-CAP m3 est adapté au dépistage. La mise en évidence d'IgE allergènes-spécifiques contre *Aspergillus fumigatus* 4 et 6 (m221 et m222) présente une grande spécificité et sensibilité pour la présence d'une ABPA. En outre, un taux d'IgE totales élevé (>1000 UI) et la mise en évidence de bronchectasies centrales par une CT-scanner à haute résolution s'avèrent nécessaires pour la pose du diagnostic [14].

Granulomatose éosinophilique

La granulomatose éosinophilique avec polyangéite, aussi dénommée syndrome de Churg-Strauss (SCS) et touchant également le parenchyme pulmonaire, comporte souvent une importante phase de latence durant laquelle seuls les symptômes d'un asthme hautement éosinophilique sévère sont présents, jusqu'à la mise en évidence d'une vasculite des années plus tard [15].

Alvéolite allergique exogène

L'alvéolite allergique extrinsèque, aussi dénommée pneumopathie d'hypersensibilité, est une affection pulmonaire restrictive touchant l'interstice pulmonaire. Par exemple, chez les patients atteints de la maladie du poumon de fermier, la profession engendre le dépôt d'importantes quantités de particules fines (également au niveau des bronches). Une obstruction bron-

Tableau 2: Facteurs de complication de l'asthme.

- Tabagisme actif et passif
- Exposition à des irritants non spécifiques des voies respiratoires (par ex. sur le lieu de travail)
- Technique d'inhalation insuffisante
- Observance thérapeutique insuffisante (en particulier avec les CSI)
- Exposition continue à des allergènes (allergènes connus ou inconnus, également au travail)
- Reflux gastro-œsophagien
- Rhino-sinusite chronique
- Infections fréquentes des voies respiratoires
- Dysfonctionnement des cordes vocales
- Hyperventilation (<i>dysfunctional breathing</i>)

chique peut alors se développer et éventuellement s'apparenter à un asthme [6].

Mucoviscidose

Chez l'adulte jusqu'à environ 40 ans, et en cas de symptômes bronchiques réfractaires au traitement, il convient de prendre en considération la fibrose kystique lors du diagnostic différentiel.

Asthme difficile à contrôler

Le tableau 2 dresse une liste des facteurs capables de compliquer un asthme de manière à rendre son contrôle suffisant impossible. Les facteurs les plus fréquents devraient être recherchés dès la consultation au cabinet du médecin de famille. Une technique d'inhalation insuffisante peut être évitée si le patient est incité à apporter son inhalateur lors de chaque contrôle, et à en démontrer l'utilisation. Les questions ouvertes portant sur la présence d'angoisses en rapport avec la maladie chronique ou les médicaments

utilisés permettent souvent d'obtenir des indications sur une observance thérapeutique insuffisante, notamment lors de l'utilisation de corticoïdes. En raison de l'attachement émotionnel que lui porte le patient ou sa famille, le chat domestique, identifié comme l'allergène responsable, reste souvent à l'intérieur du logement, sans que le patient ne le mentionne précisément. Un contrôle adéquat de l'asthme peut également être entravé par des allergènes inconnus (incluant des agents nocifs inhalés non spécifiques), entre autres présents sur le lieu de travail.

Le tabagisme réduit l'effet des corticoïdes oraux [17] et inhalés [18] en cas d'asthme. L'hyperventilation psychogène survient fréquemment chez les asthmatiques, et ceux qui en sont souvent victimes ont des difficultés à la distinguer d'une obstruction bronchique [19].

L'identification des facteurs pouvant compliquer l'asthme et le rendre ainsi difficile à contrôler est pour les patients essentielle, et nécessite le concours du spécialiste. La prévention et le traitement de ces facteurs de complication doivent conduire à un contrôle suffisant de l'asthme. Si de tels facteurs ne sont pas identifiés ou traités, il faut considérer la présence d'«asthme sévère».

Définition de l'asthme sévère

En présence de symptômes asthmatiques réfractaires au traitement, avec un diagnostic d'asthme confirmé, et en l'absence de facteurs éliminables compliquant le contrôle de l'asthme dans le cadre des investigations (fig. 2), il faut s'attendre à un «asthme sévère». Les critères de la présence d'un asthme sévère ont été récemment définis dans un document de consensus [20]. L'asthme sévère concerne aussi bien les patients présentant des symptômes persistants (malgré un traitement adéquat) que ceux dont l'asthme est contrôlé sous ce traitement mais qui perdent le contrôle de l'asthme en cas de réduction de la dose. Par traitement adéquat, il est fait référence aux paliers thérapeutiques 4 et 5 des recommandations GINA, qui comprennent un traitement par CSI à haute dose plus des bêta-agonistes à action prolongée et/ou corticoïdes oraux sur >6 mois. Le tableau 3 établit la liste de ce qu'il faut comprendre par «haute dose» pour les CSI.

L'asthme sévère et le contrôle de l'asthme n'appartiennent pas au même registre! Un patient souffrant d'asthme sévère et nécessitant, en plus d'un traitement par CSI/bêta-agonistes à action prolongée, une dose quotidienne de prednisolone 10 ou 20 mg, peut ainsi présenter une absence de troubles, une fonction pulmonaire normale et en conséquence un bon contrôle de son asthme.

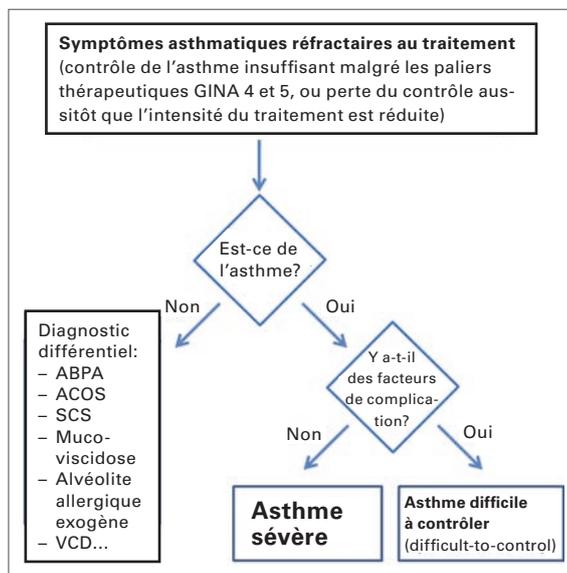


Figure 2: Algorithme en cas de symptômes asthmatiques réfractaires au traitement.

Tableau 3: Critères de «dose élevée» pour les stéroïdes topiques (CSI).

CSI	Dose-seuil en µg, considérée comme «dose élevée»
Dipropionate de béclométhasone (BDP)	≥2000
HFA-BDP (hydrofluoroalcane-dipropionate de béclométhasone)	≥1000 (Autohaler®)
Budésonide	≥1600
Ciclésionide	≥320
Propionate de fluticasone	≥1000
Furoate de mométasone	≥800

A l'inverse, s'il n'est pas traité et donc non contrôlé, un asthme léger peut induire des symptômes sévères. Étant donné que la définition de l'asthme sévère comporte le terme «contrôle de l'asthme», une définition plus précise de ce dernier s'impose. On parle d'«asthme non contrôlé» lorsqu'un des critères suivants est rempli:

- 1) Contrôle insuffisant des symptômes (moins de 20 points lors de l'ACT)
- 2) Exacerbations sévères fréquentes (au moins 2 corticothérapies systémiques à haute dose d'une durée de plus de trois jours au cours de l'année passée)
- 3) Exacerbations sévères, c.-à-d. au moins un séjour stationnaire en soins aigus ou traitement en soins intensifs avec ou sans ventilation mécanique
- 4) Après une courte interruption des bêta-agonistes (en fonction de la durée d'action de la préparation utilisée), le VEMS est inférieur à 80% de la meilleure réponse individuelle (ou des valeurs normales du VEMS) et le rapport VEMS/CV (CV: capacité vitale) se trouve en-dessous du 5^e percentile = *lower limit of normal*. Cette limite correspond à environ 88% de la valeur normale de VEMS/CV.

Pourquoi un asthme devient-il sévère?

A ce jour, cette question n'a toujours pas trouvé de réponse définitive. Une réaction allergique à des allergènes exogènes ne semble toutefois pas être le facteur principal définissant le degré de sévérité. Il pourrait en être autrement dans des pays comme le Royaume-Uni ou les Pays-Bas, où des concentrations d'acariens domestiques parfois dix fois plus élevées qu'en Suisse sont mesurées dans les habitations.

L'asthme sévère est plus fréquent chez les patients atteints d'asthme tardif, hautement éosinophilique, associé à une «sinusite chronique hyperplasique à éosinophiles», des polypes nasaux et une anosmie sensible aux corticoïdes. Chez ces patients, on trouve une intolérance à l'acide acétylsalicylique (AAS) ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (maladie de Widal, triade de Samter) dans jusqu'à 40% des cas. A l'inverse, les allergies surviennent moins fréquemment qu'en cas d'asthme à début précoce [21].

Plus de 30% des Suisses sont atopiques, c'est-à-dire qu'ils présentent au moins une réaction positive lors d'un prick-test de routine réalisé avec les principaux allergènes locaux inhalés. Seule la moitié de cette population souffre d'une maladie allergique [22]. Pour l'autre moitié, la sensibilisation mise en évidence est «latente». En conséquence, il convient de considérer que la mise en évidence d'une sensibilisation ne prouve pas que l'existence de l'asthme soit provoquée par une réaction allergique exogène. Dans le cadre des prochaines

études, Sally Wenzel a exigé une définition plus précise de l'asthme allergique, qui ne doit pas uniquement se baser sur la mise en évidence d'une atopie [23].

La réponse réduite aux corticoïdes à des doses thérapeutiques est une caractéristique fréquente de l'asthme sévère. C'est une observation régulière en cas d'asthme neutrophilique. Cependant, même en cas d'asthme éosinophilique, qui en soi répond bien aux stéroïdes, l'effet thérapeutique s'avère parfois insuffisant, ce qui entraîne une élévation du degré de sévérité de l'asthme. Les corticoïdes dont la demi-vie est plus longue peuvent bien souvent parer à cet effet insuffisant [24]. Le tabagisme, le tabagisme passif intensif ainsi que l'exposition à la fumée ou aux agents nocifs irritants inhalés sur le lieu de travail réduisent également la réponse aux corticoïdes.

De la même manière, l'asthme doit être défini comme sévère chez les personnes présentant des exacerbations fréquentes et sévères. Ces personnes peuvent être considérées comme un phénotype à part entière de l'asthme [25]. Les facteurs causaux doivent être identifiés chez chaque patient. Les exacerbations sont plus fréquentes en présence des comorbidités suivantes: sinusite chronique, reflux gastro-œsophagien, infections virales et récidivantes des voies respiratoires, apnée obstructive du sommeil et importants facteurs de stress psychosociaux [26].

Traitement de l'asthme sévère

Le traitement de l'asthme devrait toujours être basé sur le schéma par paliers des recommandations GINA (fig. 1). Chez les patients chez lesquels un asthme sévère a été diagnostiqué, il convient de vérifier régulièrement l'adhérence médicamenteuse et la technique d'inhalation.

L'éducation du patient, qui contient une initiation à l'autogestion et la remise d'un plan d'action personnalisé écrit, permet au patient de reconnaître précocement une exacerbation et d'y réagir de façon autonome. Une évolution sévère peut ainsi souvent être prévenue. Les exacerbations aiguës se caractérisent par une augmentation brutale des symptômes asthmatiques, par une diminution du VEMS ou du DEP avec une absence de réversibilité suite à l'administration de bêta-agonistes, et par un besoin croissant en bêta-agonistes de secours [27].

Ainsi, une surveillance du DEP peut être utile pour le patient afin de reconnaître une exacerbation. Toutefois, des facteurs tels que l'éparpillement des valeurs sur l'axe des x (jours) ou sur l'axe des y (valeurs mesurées de DEP) influencent déjà à eux seuls l'identification visuelle d'une baisse significative du DEP [28]. Mal-

heureusement, lorsqu'un protocole de mesure du DEP est utilisé, une exacerbation est souvent uniquement diagnostiquée après un délai allant jusqu'à 48 heures après la survenue des premiers symptômes asthmatiques [29]. La prise en compte à la fois des symptômes et des valeurs de DEP semble améliorer la détection des exacerbations significatives [30]. Dans tous les cas, il est nécessaire que les patients atteints d'asthme sévère aient à leur disposition des corticoïdes oraux afin de pouvoir réagir immédiatement en cas d'exacerbation, y compris en cas d'absence de leur domicile.

En cas de légère augmentation des symptômes asthmatiques, il peut être suffisant de quadrupler la dose de corticoïdes inhalés [31]. Néanmoins, toutes les préparations combinées ne permettent pas de procéder à une telle augmentation de la dose, car le bêta-agoniste de longue durée d'action qu'elles contiennent s'en trouverait trop fortement dosé. Alternativement, le nouveau traitement par paliers GINA préconise, en cas d'asthme sévère, d'utiliser comme traitement de réserve une association de budésonide (corticoïde) et de formotérol (bêta-agoniste de longue durée d'action) au lieu du bêta-agoniste de secours. Il est ainsi possible d'allonger le délai jusqu'à la prochaine exacerbation significative [32]. Dans la plupart des cas, et avant tout en cas de baisse rapide du DEP, l'administration d'une dose d'attaque de corticoïde par voie orale durant au minimum 3 jours, à hauteur de 40–60 mg d'équivalent prednisone par jour, est néanmoins indiquée. Ce traitement d'attaque est poursuivi jusqu'à ce que la meilleure valeur individuelle de VEMS après administration d'un bêta-agoniste soit à nouveau atteinte. A ce moment-là, la variabilité du DEP sera encore élevée et les symptômes seront encore exacerbés, en tant que reflet d'une hyperréactivité bronchique accrue. Ces manifestations ne doivent néanmoins pas être traitées par corticoïdes oraux, mais en augmentant transitoirement la dose de corticoïde inhalé [33]. Une diminution progressive des corticoïdes oraux n'est pas nécessaire tant que le traitement d'attaque n'a pas excédé une durée de 8 jours [34]. Chez les patients pour lesquels la prise quotidienne de corticoïdes oraux est indispensable pour conserver un contrôle suffisant de l'asthme, il convient de rechercher la dose la plus faible ayant une action anti-inflammatoire suffisante. A cet effet, il est utile de réaliser des contrôles du VEMS, de la FeNO [35] et de la numération des éosinophiles dans un crachat induit [36].

Indépendamment du phénotype de l'asthme, en cas de rhinosinusite concomitante, celle-ci doit être traitée de manière adéquate. En cas d'asthme allergique, l'utilisation de corticoïdes topiques nasaux peut réduire l'ampleur de l'hyperactivité bronchique [37]. En cas de

sinusite chronique hyperplasique à éosinophiles, le recours à des corticoïdes nasaux à haute dose permet en partie de prévenir une nouvelle récurrence des polypes et ainsi, de préserver l'odorat. Les patients présentant une intolérance à l'AAS ressentent souvent une amélioration significative des symptômes nasaux après une désensibilisation à l'AAS [38, 39], qui a parfois aussi des effets positifs sur l'asthme.

Tout particulièrement en cas d'asthme sévère, il est essentiel d'adapter le traitement en fonction du phénotype de l'asthme. En cas d'asthme allergique, trois options thérapeutiques principales sont possibles: mesures d'éviction des allergènes [40], immunothérapie allergénique [41] et traitement par anticorps anti-IgE (omalizumab) [42]. L'immunothérapie a uniquement été évaluée en cas d'asthme léger à modéré. Le traitement par omalizumab doit être prescrit par un spécialiste et il présuppose que le taux d'IgE totales soit compris dans des valeurs spécifiques. Ce traitement est uniquement remboursé par la caisse maladie en cas de sensibilisation perannuelle.

Avant la mise en œuvre de l'une des trois options, il convient de vérifier si l'asthme est entretenu par une réaction IgE-médiée, autrement dit si la sensibilisation mise en évidence est «cliniquement pertinente» ou uniquement «latente». En cas d'allergie aux pollens et de sensibilisation à un animal que le patient ne côtoie que rarement, l'anamnèse allergique ciblée se révèle probante. Par contre, un patient ayant des symptômes asthmatiques résiduels sous traitement par corticoïde inhalé/bêta-agoniste de longue durée d'action ne se rend bien souvent plus clairement compte qu'il fait une réaction allergique aux acariens domestiques ou à un animal domestique avec lequel il est pratiquement tout le temps en contact. Dans ce cas de figure, une «éviction allergénique à visée diagnostique», par ex. dans le cadre d'un séjour en altitude [43], peut apporter de la clarté. Une diminution spontanée successive des symptômes asthmatiques en cas d'éviction allergénique de même que la réduction de la FeNO ou l'augmentation de la VEMS sans changement du traitement confirment l'actualité clinique de la sensibilisation. Lorsqu'il est impossible de se faire une opinion précise quant à la pertinence clinique d'une sensibilisation dans le cadre d'un asthme sévère, il est possible d'entreprendre une tentative de traitement par omalizumab durant 6 mois.

Une tentative de traitement par montélukast s'avère judicieuse en particulier chez les patients présentant une intolérance à l'AAS [44].

En cas d'asthme léger et modéré, il n'y a souvent pas de courbe dose-effet constante entre l'ampleur de l'inflammation et la dose de corticoïde inhalé utilisée, ce qui

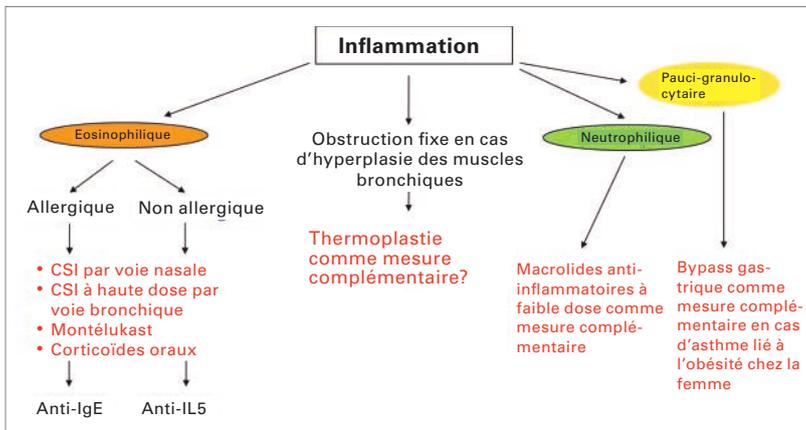


Figure 3: Traitement différentiel de l'asthme sévère.

Correspondance:
 Dr Thomas Rothe
 FA Innere Medizin
 Pneumologie FMH
 Psychosomatik SAPP
 Schlafmedizin SGSSC
 Chefarzt Innere Medizin
 und Pneumologie
 Zürcher Höhenklinik Davos
 CH-7272 Davos Clavadel
 thomas.rothe[at]zhd.ch

signifie que des doses élevées ne sont souvent pas plus efficaces que des doses modérées. En cas d'asthme éosinophilique sévère, il a en revanche pu être montré qu'il était possible de réduire l'usage des corticoïdes oraux en cas d'administration d'une dose élevée de ciclesonide [45] en aérosol-doseur, avec une très bonne technique d'inhalation (inspiration très lente, blocage prolongé de la respiration), ou en cas de traitement inhalé par budésonide sous forme liquide avec nébulisation au moyen d'un appareil informatisé moderne de ventilation en pression positive intermittente (Akita®) [46].

Les traitements d'épargne des corticoïdes, comme ceux utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde, ont été évalués à de multiples reprises dans le passé. Le méthotrexate n'est pas préconisé dans les recommandations actuelles de l'ERS/ATS. Un anticorps anti-IL5 (mépilizumab) devrait être commercialisé en 2016. Il est attendu de cette substance qu'elle réduise la fréquence des exacerbations [47] et le besoin de corticoïdes oraux [48] chez les patients souffrant d'asthme hyperéosinophilique.

L'essentiel pour la pratique

- L'évaluation des symptômes asthmatiques réfractaires au traitement devrait être réalisée en collaboration avec un pneumologue. Les étapes suivantes sont utiles dans ce contexte:
- Confirmer le diagnostic d'asthme et identifier les facteurs qui compliquent l'asthme, le rendant difficile à traiter (*difficult-to-control*).
- Différencier l'asthme sévère d'un asthme plus léger non contrôlé. A cet effet, une surveillance attentive et prolongée de l'adhérence est nécessaire.
- Déterminer si un asthme sévère est suffisamment contrôlé ou non contrôlé.
- Déterminer dans la mesure du possible le phénotype de l'asthme. A cet effet, il convient de réaliser un bilan allergologique et de déterminer si les sensibilisations identifiées sont «cliniquement pertinentes» ou uniquement «latentes».

En cas d'asthme neutrophilique, après exclusion d'un tabagisme au moyen du dosage de la carboxyhémoglobine (COHb) dans la gazométrie sanguine, l'administration à long terme de macrolides à faible dose permet souvent d'améliorer le contrôle de l'asthme [49]. Indépendamment de leurs propriétés antibiotiques, les macrolides exercent également des effets anti-inflammatoires sur l'inflammation neutrophilique de la muqueuse. Cette option thérapeutique devrait uniquement être prescrite par un spécialiste en raison du risque de développement de résistances.

Chez les femmes en surpoids souffrant d'asthme pauci-granulocytaire débutant à l'âge adulte, une perte de poids conséquente grâce à un by-pass gastrique entraîne une amélioration du contrôle de l'asthme. Cela ne vaut pas pour les femmes obèses souffrant d'asthme atopique [50].

La thermoplastie, qui consiste à délivrer de l'énergie par voie endoscopique avec une diminution consécutive du volume de la couche musculaire bronchique, est utilisée depuis 5 ans en cas d'asthme sévère. Elle peut réduire la fréquence des exacerbations [51]. A l'heure actuelle, il n'est cependant toujours pas clair quels patients s'y prêtent le mieux. Tant que cette question n'aura pas été clarifiée, il est judicieux de ne recourir à la thermoplastie que dans le cadre d'un protocole d'étude.

En cas de carence en vitamine D, une réduction significative des exacerbations asthmatiques a été constatée après une supplémentation ayant permis d'obtenir une élévation des concentrations sériques de vitamine D [52]. En raison des corticoïdes utilisés, il convient de surveiller la survenue d'effets indésirables potentiels en cas d'asthme sévère. Un traitement prophylactique par vitamine D/calcium ainsi que des ostéodensitométries régulières sont indiqués.

La figure 3 fournit un aperçu des options disponibles dans le cadre d'un traitement adapté en fonction du phénotype de l'asthme.

Membres du groupe de travail asthme

Dr Thomas Rothe (Président), Prof Dr Pierre-Olivier Bridevaux, Dr Christine Eich-Wanger, Prof Dr Jürg Leuppi, Frau Franca Meyer, PD Dr med David Miedinger, PD Dr Alexander Möller, Prof Laurent P. Nicod, Dr Geneviève Nicolet-Chatelain, PD Dr Alain Sauty, Prof Dr Claudia Steurer-Stey

Disclosure statement

Les deux auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts financier ou personnel en rapport avec cet article.

Références

La liste complète et numérotée des références est disponible en annexe de l'article en ligne sur www.medicalforum.ch.

Photo de couverture

© Stuart Key | Dreamstime.com

Literatur / Références

- 1 Global Initiative of Asthma (www.ginasthma.org)
- 2 Leuppi JD, Steurer-Stey C, Peter M et al. Asthma control in Switzerland: a general practitioner based survey. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 2159-66
- 3 Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al., Can guideline-defined asthma control be achieved? The GOAL Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836-44
- 4 Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 218-224
- 5 Turner-Warwick M. On observing patterns of airway obstruction in chronic asthma. *Br J Dis Chest* 1977; 71: 73-86
- 6 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
- 7 Al Samri MR, Benedetti A, Préfontaine D et al. Variability of sputum inflammatory cells in asthmatic patients receiving corticosteroid therapy: a prospective study using multiple samples. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1161-63
- 8 www.asthmacontroltest.com
- 9 Busse WW, Lemanske Jr RF, Gern JE. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet* 2010; 376: 826-34.
- 10 Thamrin C, Taylor DR, Jones SL et al. Variability of lung function predicts loss of asthma control following withdrawal of inhaled corticosteroid treatment. *Thorax* 2011; 65: 403-8
- 11 Dockrell M, Partridge MR, Valovirta E. The limitations of severe asthma: the results of a European survey. *Allergy* 2007; 62: 134-41
- 12 Greenberger PA, Grammar LC. Pulmonary disorders, including vocal cord dysfunction. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 248-54.
- 13 Hardin M, Cho M, McDonald ML et al. The clinical and genetic features of COPD Asthma Overlap Syndrome. *Eur Respir J* 2014; 44: 341-50
- 14 Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 2009; 135: 805-26
- 15 Churg A, Brallas M, Cronin SR, et al. formes frustes of Churg Strauss syndrome. *Chest* 1995; 108: 320-3
- 16 Lalancette M, Carrier G, Laviolette M et al. Farmer's lung: Lung-term outcome and lack of predictive value of BAL fibrosing factors. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 216-21
- 17 Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1308-11
- 18 Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002; 57: 226-30
- 19 Thomas M, McKinley RK, Freeman E, et al. Prevalence of dysfunctional breathing in patients treated for asthma in primary care: cross sectional survey. *BMJ* 2001; 322: 1098-100.
- 20 Chung KF, Wenzel SE, Brozek I et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-73
- 21 Amelink M, de Groot JC, de Nijs SB et al. Severe adult-onset asthma: A distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 336-41
- 22 Wüthrich B, Schindler C, Leuenberger P et al. Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106: 149-56
- 23 Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*. 2006; 368: 804-13
- 24 tenBrinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, et al. Refractory eosinophilic airway inflammation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 601-5.
- 25 Kupczyk M, ten Brinke A, Sterk PJ et al. Frequent exacerbators – a distinct phenotype of severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 212-21
- 26 tenBrinke A, Sterk PJ, Masclee AA, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005; 26: 812-8
- 27 Reddel HK, Barnes DJ. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *Eur Respir J*. 2006; 28: 182-99
- 28 Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax* 2004; 59: 922-5
- 29 Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ et al. Exacerbations of asthma. A descriptive study of 425 severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 594-9
- 30 Honkoop PJ, Taylor DR, Smith AD et al. Early detection of asthma exacerbations by using action points in self-management plans. *Eur Respir J* 2013; 41: 53-9
- 31 Osborne J, Mortimer K, Hubbard RB et al. Quadrupling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 598-602
- 32 Rabe KF, Atienza T, Magyar P et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006; 368: 744-53
- 33 Woolcock AJ. Use of corticosteroids in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1989; 85: 975-82
- 34 Karan RS, Pandhi P, Behera D et al. A comparison of non-tapering prednisolone in acute exacerbation of asthma involving use of the low-dose ACTH test. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40: 256-62
- 35 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. *AJRCCM* 2010; 181: 1033-41

- 36 Green RH, Brightling CE, McKenna S et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1715-21
- 37 Stelmach R, do Patrocinio T, Nunes M et al. Effect of treating allergic rhinitis corticosteroids in patients with mild-to-moderate persistent asthma. *Chest* 2005; 128: 3140-7
- 38 Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 180-6.
- 39 Ledford DK, Wenzel SE, Lockey RF. Aspirin or other NSAID exacerbated asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2: 653-7
- 40 Platts-Mills TA, Tovey ER, Mitchel EB, et al. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982; 2: 675-8
- 41 Wang L, Yin J, Fadel R et al. House dust mite sublingual immunotherapy is safe and appears to be effective in moderate, persistent asthma. *Allergy* 2014; 69: 1181-8
- 42 Garcia G, Magnan A, Chiron R et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, non-atopic asthma. *Chest* 2013; 144 : 411-9
- 43 Rothe T. Allergy and asthma exacerbation. *Respirology* 2011; 16: 378-9
- 44 Dahlen SE, Malmström K, Nizankowska E, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leuko--triene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 9-14
- 45 Bateman E, Karpel J, Casale T et al. Ciclesonide reduces the need for oral steroid use in adult patients with severe, persistent asthma. *Chest* 2006; 129: 1176-87
- 46 Vogelmeier C, Kardos P, Hofmann T et al. Nebulised budesonide using a novel device in patients with oral steroid-dependent asthma. *Eur Respir J* 2014 [Epub ahead of print]
- 47 Ortega HG, Liu MC, Pavord ID et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1198-207
- 48 Bel EH ; Wenzel SE, Thompson PF et al. Oral glucocorticoid sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1189-97
- 49 Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, et al. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177: 148-55
- 50 Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 508-15
- 51 Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS et al. Bronchial thermoplasty: long-term safety and effectiveness in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132 :1295-302
- 52 Castro M, King TS, Kunselman SJ et al. Effect of vitamin D₃ on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 2083-91