



Asthme sévère

R. KHELAFI

Service de pneumologie B (ex EFR) CHU Béni Messous Alger

Résumé

L'asthme sévère constitue pour les soignants une priorité de prise en charge. Il concerne moins de 10 % de la population totale des asthmatiques et son impact altère profondément la vie quotidienne des patients. Le caractère sévère d'un asthme est affirmé à la suite d'une bonne application des recommandations de prise en charge, d'une bonne observance thérapeutique, du contrôle des facteurs aggravants et après avoir éliminé les diagnostics différentiels. Par ailleurs, il est bien établi que l'asthme sévère n'est pas une entité unique mais regroupe de nombreux phénotypes très différents les uns des autres nécessitant un traitement adaptée aux caractéristiques des patients.

Mots clés : Asthme sévère ; Contrôle, Facteurs aggravants, Phénotypes, traitement

Abstract

Severe asthma is one for caregivers support priority. It covers less than 10% of the total population of asthmatics and its impact profoundly affects the daily lives of patients. The severe nature of asthma is affirmed after a proper application of the support for recommendations of good adherence, control of aggravating factors and after eliminating the differential diagnoses. Moreover, it is well established that severe asthma is not a single entity but includes many very different phenotypes of each other requiring treatment tailored to patients' characteristics.

Keywords: Severe Asthma; Control, aggravating factors, Phenotypes, treatment

1. Introduction

L'asthme est défini cliniquement par la présence d'une obstruction intermittente des voies aériennes habituellement réversible sous bronchodilatateurs. Sur le plan histologique, la paroi des voies aériennes (VA) est caractérisée, chez les asthmatiques, par un processus inflammatoire chronique associant des polynucléaires éosinophiles, des mastocytes et des cellules T. Il existe également des anomalies de l'épithélium et un remodelage des VA associant une hyperplasie des cellules caliciformes, un épaississement du muscle lisse et une fibrose sous-épithéliale (1).

La majorité des patients souffre d'asthme léger ou modéré, bien contrôlé par le traitement de référence, notamment par le recours régulier à des corticostéroïdes inhalés, combinés à des beta-2-agonistes inhalés de courte ou longue durée d'action. Cependant, il existe un sous-groupe de patients asthmatiques chez qui même des doses élevées de ces médicaments

échouent à contrôler la maladie. Ces patients sont classés comme ayant un asthme sévère. Ils représentent un peu moins de 10% de l'ensemble des asthmatiques (2).

2. Définition

L'asthme sévère est défini selon le groupe de travail de l'American Thoracic Society par des critères liés à l'expression de la maladie et à des critères liés à la charge thérapeutique. Deux critères majeurs dominant (3) :

-Traitement de corticostéroïdes oraux $\geq 50\%$ du temps

-Un traitement à fortes doses de corticoïdes inhalés ($\geq 1\ 200$ mg de beclométasone ou équivalent).

La présence d'au moins un de ces critères majeurs est associée à la présence d'au moins deux critères mineurs, constituant ainsi un tableau d'asthme non contrôlé malgré un traitement conforme aux recommandations du GINA (4) :

-Besoin d'un traitement quotidien par des beta-agonistes de longue durée d'action, de la théophylline ou des antileucotriènes,

-Traitement additionnel quotidien par bêta-2-agonistes de longue durée d'action, antileucotriènes ou théophylline,

-Symptômes nécessitant la prise quasi quotidienne de bronchodilatateurs bêta-2-agonistes d'action rapide,

-Trouble ventilatoire obstructif permanent (VEMS $< 80\%$ de la valeur prédite, variabilité du débit expiratoire de pointe $> 20\%$),

-Visite en urgence au moins une fois par an, au moins trois cures courtes de corticoïdes oraux annuelles,

-Détérioration rapide lors d'une baisse de moins de 25 % du traitement par corticoïdes oraux ou inhalés,

-Antécédents d'événement d'asthme aigu grave

3. Diagnostic

Le diagnostic d'asthme sévère est posé à partir d'un diagnostic d'asthme confirmé par la présence de symptômes caractéristiques de l'asthme, associés à l'observation objective d'une obstruction réversible des voies aériennes après l'administration de bronchodilatateurs à courte durée d'action et/ou de corticostéroïdes sur une courte période, et d'une hyperréactivité des voies aériennes quand l'examen est tolérable par les patients (4). En outre, les diagnostics différentiels doivent être envisagés et éliminés autant que possible.

Si ce diagnostic ne pose que peu de problème chez un patient qui consulte pour la première fois non traité, souvent jeune allergique et décrivant des symptômes cliniques très classiques, il n'en est pas de même chez un patient non contrôlé avec un traitement antiasthmatique important dont il semble être dépendant (5). Les réponses cliniques et fonctionnelles respiratoires aux bronchodilatateurs et aux corticoïdes sont souvent plus faibles et la cortico résistance peut être présente chez ces patients.

Par ailleurs, lorsque le diagnostic d'asthme sévère est



confirmé, de nombreux facteurs peuvent contribuer au non contrôle de la maladie. Parmi ces facteurs on note :

3.1. Les facteurs environnementaux

Une exposition persistante à un allergène peut induire et pérenniser l'inflammation des voies aériennes qui a le potentiel d'augmenter la sévérité de l'asthme (6). La contribution d'une exposition à un agent sensibilisant professionnel doit toutefois être envisagée et des mesures d'éviction immédiates doivent être proposées pour éviter l'aggravation de l'asthme, lorsque le lien avec l'agent a été correctement établi (7). Le tabagisme contribue au développement et aux manifestations d'un asthme sévère ; les fumeurs asthmatiques sont plus symptomatiques, souffrent d'exacerbations plus fréquentes et plus sévères et nécessitent des soins en urgence plus souvent ; ils ont une réponse amoindrie aux corticostéroïdes et une détérioration plus rapide de leur fonction pulmonaire (8). Par conséquent, des stratégies d'encouragement à l'arrêt du tabac représentent un aspect important de la prise en charge d'un asthme sévère.

3.2. Comorbidités et facteurs aggravants de l'asthme sévère

Les comorbidités sont souvent associées à un asthme sévère. Parmi les facteurs associés aux exacerbations fréquentes, on peut citer :

3.2.1. Intolérance à l'aspirine

L'association de manifestations rhino sinusiennes importantes, d'un asthme souvent déclenché par la prise d'aspirine et l'existence de manifestations extra thoraciques sont en faveur de ce diagnostic. Dans l'asthme aigu grave nécessitant une ventilation mécanique en réanimation, la proportion de patients intolérants à l'aspirine est grande (9). L'hypothèse

d'anomalies au niveau des leucotriènes avec expression accrue de la LTC₄ synthase a été confirmée dans des biopsies bronchiques de patients intolérants à l'aspirine (10). Ces patients

pourraient bénéficier des traitements par des inhibiteurs de synthèse ou des antagonistes de récepteurs des sulfidoleucotriènes (11).

3.2.2. Rhino sinusites

Des affections des voies aériennes supérieures telles que les rhinites allergiques ou non allergiques sont fréquemment observées en association avec l'asthme et ont été considérées comme des facteurs qui influencent l'évolution de l'asthme.

Les patients avec une rhinite sont souvent une hyperréactivité bronchique et le traitement du nez permet souvent de diminuer cette hyperréactivité. Ces arguments impliquent un traitement spécifique des rhino sinusites chroniques chez les asthmatiques sévères (12).

3.2.3. Reflux gastro oesophagien

Le reflux gastro-oesophagien est un facteur potentiel d'asthme incontrôlé mais l'absence fréquente d'amélioration

après son traitement laisse à penser que sa contribution à la sévérité de l'asthme est très variable d'un patient à l'autre (13).

3.2.4. Obésité

La prévalence de l'obésité est croissante et a été associée à un asthme sévère (14). De nombreuses études ont démontré qu'une perte de poids était associée à un meilleur contrôle de l'asthme et une diminution de sa sévérité. Le lien entre l'obésité et l'asthme sévère semble être plus évident chez les femmes et des influences hormonales pourraient être en jeu. Par ailleurs, la cause de l'amélioration du contrôle d'un asthme chez des asthmatiques cliniquement obèses après une perte de poids reste à déterminer : il s'agirait d'une conséquence directe de la perte de poids ou d'une amélioration du syndrome d'apnée du sommeil associée ou d'autres comorbidités.

3.2.5. Asthme prémenstruel

L'aggravation des symptômes d'asthme en période prémenstruelle a été observée chez presque 40 % des patientes asthmatiques. Il existe de nombreuses théories hormonales de l'asthme, mais à l'heure actuelle la relative insensibilité aux glucocorticoïdes des épisodes les plus graves plaide en faveur d'interactions entre hormones sexuelles et glucocorticoïdes (15).

3.2.5. Facteurs psychologiques

La dépression, l'anxiété et les problèmes comportementaux peuvent être préjudiciables au contrôle de l'asthme. Il n'existe pas de profil psychologique clair associé à un asthme sévère, bien que les perturbations psychologiques soient plus fréquentes chez les asthmatiques sévères (16). Les formes plus sévères de désordres psychologiques et des véritables maladies psychiatriques n'ont pas été associées de façon définitive à un asthme sévère (17).

3.2.6. Observance thérapeutique

L'observance est souvent sous-optimale chez les patients asthmatiques (18). Chez les enfants et les adolescents, le contrôle médiocre de l'asthme a été associé à une adhérence insuffisante au traitement de corticostéroïdes. L'observance est un sujet clé mais l'évaluation optimale et la prise en charge de l'observance médiocre restent des défis importants dans l'asthme sévère.

4. Détermination du phénotype dans l'asthme sévère

Au cours de la dernière décennie, il a été de plus en plus admis que l'asthme sévère, ainsi que l'asthme en général, étaient des affections très hétérogènes et que l'asthme sévère n'était pas qu'une seule maladie mais bien une affection hétérogène représentée par différents phénotypes

4.1. Phénotype clinique selon l'âge de survenue

Actuellement, il est bien établi qu'il existe des différences entre l'asthme sévère de l'enfant et celui de l'adulte est



l'inversion du sex ratio. L'asthme sévère de l'enfant concerne majoritairement les garçons alors qu'il y a une prédominance féminine pour l'asthme sévère de l'adulte (19). Les données concernant la fonction ventilatoire sont plus contradictoires, certaines études tendant à démontrer qu'une obstruction bronchique significative n'est pas exceptionnelle au cours des asthmes sévères de l'enfant (20). Dans ce domaine il est probable que le facteur déterminant est davantage la durée d'évolution de la maladie que l'âge de début (23). Néanmoins l'apparition d'un asthme chez l'adulte est associée à un risque élevé d'obstruction bronchique persistante surtout en l'absence de marqueur d'atopie (21-22), ce qui suggère un rôle primordial concernant le type d'inflammation bronchique.

4.2. Phénotype avec obstruction bronchique permanente

L'asthme se présente comme une affection ayant perdu une de ces caractéristiques, c'est-à-dire sa réversibilité après corticothérapie ou bronchodilatateurs (23). Le déclin de la fonction respiratoire est accéléré chez l'asthmatique et pourrait donc après une longue évolution aboutir à une obstruction persistante (24).

4.3. Phénotype exacerbateurs fréquents

Les exacerbations font partie intégrante de la maladie asthmatique et interviennent dans l'évaluation de la sévérité de la maladie au même titre que les symptômes ou la mesure de la fonction ventilatoire. Les causes classiques d'exacerbation sont l'exposition aux allergènes, les difficultés d'observance, la présence de comorbidités (en particulier le tabagisme) et les infections respiratoires notamment les viroses de la sphère ORL. Si tous les asthmatiques, quelle que soit leur sévérité, peuvent en présenter avec une fréquence plus ou moins élevée, un sous groupe de patients paraît particulièrement exposé à ce risque (25). L'existence d'une susceptibilité génétique aux infections virales ou bactériennes pourrait être une des particularités de ce phénotype (25).

4.4. Phénotypes inflammatoires de l'asthme

La possibilité d'évaluer l'inflammation bronchique de l'asthmatique par différentes techniques invasives ou non (biopsies bronchiques, expectoration induite, NO exhalé, condensats de l'air exhalé) a permis une nouvelle approche phénotypique des différentes facettes de l'asthme sévère (26). Il existe deux types d'inflammation dans l'asthme sévère, celle à éosinophilie (PNE), caractérisé par des exacerbations fréquentes mais une bonne sensibilité aux corticoïdes, et celle à polynucléaires neutrophiles (PNN) ou non éosinophilique résistant aux corticoïdes et évoluant vers une obstruction bronchique (27-28). Sans oublier qu'un certain nombre de patients ont à la fois des PNE et des PNN dans leur bronche ou au contraire un taux bas de ces deux types de cellules (29).

5. Stratégies de prise en charge

Il est important d'avoir une stratégie diagnostique et

thérapeutique en face d'un patient présentant un asthme sévère. Tout d'abord cette démarche doit s'inscrire dans la durée. Ce suivi permet de mieux connaître les patients, de juger de la réalité de l'observance, d'identifier et de prendre en compte des facteurs aggravants et ou intriqués notamment :

- la lutte contre les facteurs irritants/allergisants inhalés environnementaux;
- la prise en charge d'un facteur aggravant (rhino sinusite, reflux gastro oesophagien, syndrome d'apnée du sommeil, surpoids...)
- la prise en charge effective du tabagisme actif.

Quant au traitement pharmacologique de l'asthme, l'adaptation des doses d'un traitement quotidien est essentiellement basée sur la corticothérapie inhalée. Au dessus d'une dose journalière de 1000 mg de dipropionate de béclométhasone (environ 800 mg de budésonide ou 500 mg de fluticasone), l'effet dose-réponse moyen est peu marqué. Une réponse favorable peut toutefois être observée, justifiant un essai à la posologie maximale recommandée (2000 mg de dipropionate de béclométhasone ou équivalent), au prix d'effets secondaires locaux plus fréquents (30).

La prescription régulière de bronchodilatateurs bêta-2-agonistes d'action rapide peut entraîner une perte de leur efficacité. À l'inverse, face à une surconsommation, un meilleur contrôle de l'asthme a pu être observé en parallèle à une réduction progressive de la dose quotidienne de ces bronchodilatateurs (31).

La prescription de tiotropium n'a pas l'autorisation de mise sur le marché et n'est pas intégrée dans les recommandations.

La prescription de macrolides au long cours, chez les patients asthmatiques est une autre option qui a fait l'objet d'essais cliniques, sans avoir actuellement l'autorisation de mise sur le marché (32). Les bénéfices potentiels des macrolides résident non seulement dans leurs propriétés antibiotiques, mais aussi dans leur pouvoir anti-inflammatoire et leur capacité à restaurer l'efficacité des corticoïdes. Une PCR positive pour *Chlamydia pneumoniae* ou *Mycoplasma pneumoniae* est un critère d'inclusion employé dans certaines études et dont la présence permet d'isoler un sous-groupe potentiellement répondeur.

L'omalizumab, anticorps monoclonal humanisé qui se fixe au fragment Fc des immunoglobulines E circulants, entravant leur fixation sur les mastocytes et les polynucléaires basophiles et la libération des médiateurs de l'inflammation. Sa prescription nécessite un contexte atopique (tests cutanés et/ou Ig E spécifiques positifs pour un allergène per annuel), un taux d'Ig E totaux entre 30 et 1500 UI/mL chez l'adulte (1300 chez l'enfant de plus de six ans) et une optimisation de la prise en charge selon le pallier 4 des recommandations GINA.

Parmi les nombreuses approches thérapeutiques en cours d'évaluation, plusieurs ciblent les patients asthmatiques non contrôlés sous traitement usuel et dans le but d'épargner les corticostéroïdes oraux :

- Lebrikizumab : anticorps monoclonal de type Ig4 humanisé qui se fixe à l'interleukine 13 (IL-13), cytokine qui peut être retrouvée en concentration élevée chez certains patients



présentant un asthme non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée et/ou systémique (33); le produit est disponible par voie sous-cutanée en injection mensuelle. Un des effets de l'IL-

13 réside dans la production de périostine, protéine impliquée dans le remodelage bronchique.

-Masitinib : inhibiteur de tyrosine kinase, en agissant sélectivement sur les récepteurs c-kit et PDGF, a un impact potentiel sur l'activité des mastocytes et sur le remodelage bronchique (34).

- Mépolizumab est un anticorps monoclonal anti-interleukine 5 (IL-5) qui inhibe sélectivement les processus inflammatoires médiés par les polynucléaires éosinophiles (35). Le produit est délivré en perfusion mensuelle.

-la thermoplastie bronchique constitue une approche non pharmacologique originale qui vise, via un cathéter introduit lors d'une fibroscopie bronchique (trois séances) à délivrer une

énergie sous forme de radiofréquence dans les voies aériennes (jusqu'à 3 mm de diamètre), dans le but de réduire la masse musculaire lisse bronchique (36).

6. Conclusion

Le diagnostic d'asthme sévère est fait chez les patients présentant un asthme réfractaire, difficile à contrôler malgré une réévaluation approfondie du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique. Des facteurs qui peuvent influencer le contrôle de l'asthme, tels que les expositions environnementales, les comorbidités, l'observance thérapeutique doivent être reconnus et pris en charge avant de confirmer le diagnostic d'asthme sévère.

La détermination du phénotype de l'hétérogénéité de l'asthme sévère améliorera la compréhension des mécanismes sous-jacents, de l'histoire naturelle et du pronostic, contribuera à guider le choix des traitements actuels et à venir et fournira des indices pour de nouvelles interventions thérapeutiques.

Bibliographie

1. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1720-45.
2. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:149-60.
3. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2341-51.
4. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. 95-3695. 1995.
5. Hunter CJ, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ, Pavord ID. A Comparison of the Validity of Different Diagnostic Tests in Adults With Asthma. *Chest* 2002;121:1051-7.
6. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003;22:470-7.
7. Malo JL. Asthma may be more severe if it is work-related. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:406-7.
8. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;24(5):822-33.
9. Picado C, Castillo JA, Montserrat JM, Agusti-Vidal A. Aspirin-intolerance as a precipitating factor of life-threatening attacks of asthma requiring mechanical ventilation. *Eur Respir J* 1989;2(2):127-9.
10. Cowburn AS, Sladek K, Soja J, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A *et al*. Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J Clin Invest*. 1998;101(4):834-46.
11. Dahlen SE, Malmstrom K, Nizankowska E, Dahlen B, Kuna P, Kowalski M *et al*. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(1):9-14.
12. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5 Suppl):S147-334.
13. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastroesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD001496.
14. Weiss S, Shore S. Obesity and asthma: directions for research. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(8):963-8.
15. Barnes PJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102(4 Pt1):531-8.
16. Garden GM, Ayres JG. Psychiatric and social aspects of brittle asthma. *Thorax* 1993;48:501-5.
17. ten Brinke A, Ouwerkerk ME, Bel EH, Spinhoven P. Similar psychological characteristics in mild and severe asthma. *J Psychosom Res* 2001;50:7-10.
18. 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.
19. Antonicelli L, Bucca C, Neri M, De Benedetto F,



- Sabbatani P, Bonifazi F, et al. Asthma severity and medical resource utilisation. *Eur Respir J* 2004;23:723-9.
20. Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, Borish L, Chipps B, Hayden ML, et al; TENOR Study Group. Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:32-9.
 21. Lee JH, Haselkorn T, Borish L, Rasouliyan L, Chipps BE, Wenzel SE. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study. *Chest* 2007;132:1882-9.
 22. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:101-8.
 23. Hudon C, Turcotte H, Laviolette M, Carrier G, Boulet LP. Characteristics of bronchial asthma with incomplete reversibility of airflow obstruction. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;78(2): 195-202.
 24. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med*. 1998;339(17): 1194-200.
 25. Dougherty RH, Fahy JV. Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. *Clin Exp Allergy* 2009;39:193-202.
 26. Pavord ID, Shaw DE, Gibson PG, Taylor DR. Inflammometry to assess airway diseases. *Lancet* 2008;372:1017-9.
 27. Berry M, Morgan A, Shaw DE, Parker D, Green R, Brightling C, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax* 2007;62:1043-9.
 28. Shaw DE, Berry MA, Hargadon B, McKenna S, Shelley MJ, Green RH, et al. Association between neutrophilic airway inflammation and airflow limitation in adults with asthma. *Chest* 2007;132:1871-5.
 29. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006;368:804-13.
 30. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2003;22(3):470-7.
 31. Taylor DR, Hannah D. Management of beta-agonist overuse: why and how? *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(4):836-8.
 32. Cameron EJ, McSharry C, Chaudhuri R, Farrow S, Thomson NC. Longterm macrolide treatment of chronic inflammatory airway diseases: risks, benefits and future developments. *Clin Exp Allergy* 2012;42(9): 1302-12.
 33. Thomson NC, Patel M, Smith AD. Lebrikizumab in the personalized management of asthma. *Biologics Targets Therap* 2012;6:329-35.
 34. Humbert M, de Blay F, Garcia G, Prud'homme A, Leroyer C, Magnan A, et al. Masitinib, a c-kit/PDGF receptor tyrosine kinase inhibitor, improves disease control in severe corticosteroid-dependent asthmatics. *Allergy* 2009;64(8):1194-201.
 35. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380(9842):651-9.
 36. Gildea TR, Khatri SB, Castro M. Bronchial thermoplasty: a new treatment for severe refractory asthma. *Cleve Clin J Med* 2011;78(7):477-85.

