

Partie III

Pathologies des voies
aériennes et insuffisance
respiratoire

7 Asthme de l'adulte

P. Chanez - Département des maladies respiratoires et réanimation respiratoire -
Université de médecine méditerranée - Marseille

C. Taillé - Service pneumologie

Hôpital Bichat Claude Bernard, groupe hospitalier universitaire Nord

AP HP-Paris

A. Bourdin - Maladies respiratoires

CHRU de Montpellier, hôpital Arnaud de Villeneuve-Montpellier

Introduction

L'asthme est une maladie inflammatoire remodelant les voies aériennes. C'est aujourd'hui une des maladies chroniques les plus fréquentes et si son épidémiologie change, elle augmente toujours en incidence au plan mondial. Les traitements sont symptomatiques et globalement efficaces, cependant aucune guérison n'est envisagée. Sa place de choix parmi les premières pathologies chroniques contribue à son impact médicosocial et médico-économique. Sa définition est essentiellement descriptive et les données de la médecine fondées sur les preuves sont plus solides pour les modalités de suivi et de thérapeutiques que pour le diagnostic initial et le rôle des facteurs favorisants et des co-morbidités. Les recommandations nationales (ANAES, BTS, Canada), internationales (GINA) (1) et les différentes réunions d'experts (ERS/ATS/NAEPP) ont permis une amélioration de la prise en charge globale de l'asthme dans la vraie vie. L'asthme reste cependant un syndrome pour lequel la reconnaissance des différents phénotypes et des relations avec les autres maladies chroniques des bronches représentent les enjeux d'actualités et de recherche du futur (2). L'objectif est le développement d'un traitement personnalisé pour guérir l'asthme léger et contrôler et prévenir les risques futurs de l'asthme sévère.

Diagnostic, définitions

L'asthme est un désordre inflammatoire qui s'accompagne de remaniements durables de la structure des voies aériennes. Cette inflammation est secondaire à un infiltrat inflammatoire polymorphe comprenant notamment des mastocytes et des polynucléaires éosinophiles. Elle s'accompagne d'anomalies structurales bronchiques affectant l'épithélium, les espaces sous épithéliaux et le muscle lisse (3). Sur un terrain génétique particulier et en relation avec des facteurs favorisants environnementaux ou non, cette inflammation va entraîner des symptômes de brève durée (toux, dyspnée, sibilante, oppression thoracique et expectoration) qui sont, en général, en rapport avec une obstruction bronchique diffuse et variable, réversible spontanément ou sous l'effet du traitement. Par ailleurs, cette inflammation est associée à une hyperréactivité bronchique, en réponse à de nombreux stimuli. Les éléments de cette définition de l'asthme proviennent de descriptions physio-

pathologiques et cliniques de la maladie et des données anatomo-pathologiques. La variabilité et la réversibilité du syndrome ventilatoire obstructif, en particulier sous l'influence des bronchodilatateurs et des glucocorticoïdes, sont des éléments discriminants par rapport à d'autres affections chroniques bronchiques (1).

1. Diagnostic positif

Il doit se fonder sur la définition de l'asthme. Les deux éléments caractéristiques sont cliniques, d'une part (chronicité, variabilité et réversibilité des symptômes), et fonctionnels, d'autre part. L'exploration fonctionnelle respiratoire affirme clairement le diagnostic si :

- la spirométrie montre un trouble ventilatoire obstructif réversible : de 12 à 15 % par rapport aux valeurs théoriques, d'au moins 180 ml en valeur absolue sous β_2 -mimétiques ; lors d'un test de 10 jours aux glucocorticoïdes, de 20 % ou de 250 ml ;
- le débit expiratoire de pointe (DEP) a une variabilité supérieure ou égale à 20 % ; on recherche une hyperréactivité bronchique par un test de provocation pharmacologique (méthacholine) en cas de normalité de la spirométrie ou de nonvariabilité du DEP ;
- les signes fonctionnels de l'asthme ont été peu étudiés concernant leur sensibilité, leur spécificité et leurs valeurs prédictives qui paraissent insuffisantes. Ceux qui sont retenus dans les recommandations internationales sont la toux, la dyspnée, les sibilances (respiration sifflante), l'oppression thoracique et l'expectoration. Il peut y avoir un ou plusieurs symptômes. L'absence de symptôme au moment de l'examen est possible. Leur perception est variable selon les individus et un tiers des asthmatiques perçoivent ces symptômes quand les deux autres tiers les rapportent en excès ou ne les perçoivent pas. Ces mauvais percepteurs sont plus souvent sujets à des exacerbations et à des recours inopinés aux soins. Cela est d'autant plus probable que l'asthme est contrôlé par le traitement lors de la consultation ;
- la définition de la réversibilité ou de son caractère significatif ne provient que d'opinions d'experts ou de consensus. Il en est donc de même de l'utilité du test aux corticostéroïdes pour identifier les patients asthmatiques, ce d'autant que dans la littérature ces cures sont variables en dose et en durée. Cependant, ces critères sont généralement acceptés pour proposer le diagnostic d'asthme et pour qualifier potentiellement les patients asthmatiques non répondeurs de « corticorésistants ». Il faut d'emblée souligner la grande hétérogénéité clinique de l'asthme quelque soit sa sévérité et sa variabilité au cours de la vie des patients. Ces éléments rendent parfois le diagnostic délicat et imposent un suivi médical soigneux en particulier chez les patients les plus sévères (4).

2. Diagnostic différentiel

Les principaux diagnostics différentiels sont résumés dans le tableau 1. Certains peuvent être associés à un « asthme vrai » (5).

Définitions cliniques

Sur le plan de la terminologie, trois concepts sont utilisés et apparaissent opérationnels en clinique et dans le suivi des asthmatiques (6) : la gravité de l'asthme qui fait référence à l'état actuel du patient (asthme aigu grave), le contrôle de l'asthme qui fait référence aux événements récents (symptômes de brève durée et exacerbations) et la sévérité de l'asthme qui se juge le plus souvent sur l'année écoulée.

1. Exacerbations

La définition de l'exacerbation repose sur le recours inopiné aux soins, sur l'existence d'une symptomatologie fonctionnelle persistante (répétition des symptômes de brève durée, en général 2 jours de suite), la majoration de l'obstruction bronchique, une nécessité de modifier considérablement le traitement, la corticothérapie orale en représentant la forme la plus importante (7).

Tableau 1 – Diagnostics différentiels d'asthme chez l'enfant et l'adulte

Chez l'enfant	Chez l'adulte
Bronchiolite oblitérante	Bronchectasies
Mucoviscidose	Mucoviscidose
Corps étranger	Corps étranger
Trachéo-bronchomalacie	Trachéo-bronchomalacie
Inhalations bronchiques	Inhalations bronchiques
Dysfonction des cordes vocales	Dysfonction des cordes vocales
Anomalies des voies aériennes supérieures	Syndrôme d'hyperventilation Tumeurs bronchiques
Déficit immunitaire (IgA, IgG2, IgG4)	Insuffisance cardiaque
Dyskinésie ciliaire	Amyloïdose bronchique
Arc aortique anormal	Arc aortique anormal Cancer trachéo-bronchique Bronchiolite obstructive

Ig : immunoglobuline

L'exacerbation correspond à un état de mauvais contrôle de l'asthme, mais elle s'en différencie dans la durée: c'est la permanence des symptômes de brève durée avec un retour à l'état de base entre ces symptômes qui définit le mauvais contrôle simple. L'exacerbation est caractérisée par une aggravation persistante sans retour à l'état de base.

2. Contrôle

Plusieurs questionnaires d'évaluation du contrôle de l'asthme ont été développés et portent sur les événements survenus dans les 1 à 4 semaines précédant la consultation Certains vont même jusqu'à une durée de 3 mois, voire toute la durée écoulée depuis la précédente consultation. Il n'y a pas d'argument dans la littérature pour préférer l'un ou l'autre de ces délais. Juniper a montré que son questionnaire (ACQ) est plus discriminant

qu'un journal de bord quotidien. Il est bien précisé par les auteurs que cette comparaison prévaut pour les essais cliniques et aucune conclusion ne peut être déduite pour la pratique clinique quotidienne (8).

Ces index sont souvent corrélés aux indices génériques et spécifiques de qualité de vie : AQLQ, SF 36, questionnaire de Saint Georges . La définition du contrôle optimal (ou excellent) et suboptimal (ou acceptable) repose sur l'accord d'experts, fondé sur leurs expériences cliniques. Les stratégies thérapeutiques actuelles sont fondées sur le maintien d'un contrôle optimal de l'asthme (1).

3. Sévérité

La notion de sévérité reposait initialement sur les mêmes paramètres que le contrôle, mais qui étaient appréciés de façon rétrospective sur un plus long terme, intégrant souvent le nombre de traitements anti-inflammatoires reçus et le meilleur niveau de fonction respiratoire. Actuellement, le jugement sur la sévérité de l'asthme doit se faire de manière plus objective, selon le contrôle et la quantité des médicaments nécessaires pour l'obtenir et le maintenir. Cette notion est utilisée dans une perspective de recherche clinique et physiopathologique. Elle semble plus liée à l'histoire naturelle de la maladie, l'hyperréactivité bronchique et les remaniements structuraux qui la sous-tendent. Elle pose le problème de la chronicité de la maladie et de la difficulté d'appréciation de la sévérité lors d'un premier contact ou en absence de traitement anti-inflammatoire (9).

4. Asthme difficile

La définition de l'asthme difficile fait référence à un asthme non contrôlé malgré une prise en charge qualifiée d'optimale. Il nécessite de s'interroger sur la réalité diagnostique de l'asthme, sur l'observance thérapeutique du patient et sur l'existence de co morbidités majeures pouvant interférer avec la prise en charge, empêchant ainsi l'obtention d'un contrôle acceptable. Au terme de cette démarche, si les réponses sont affirmatives, on parlera d'asthme sévère. L'asthme sévère est caractérisé par des exacerbations fréquentes et graves (séjours en unités de soins intensifs) ou par la persistance d'un trouble ventilatoire obstructif, par le recours nécessaire à de fortes doses de corticostéroïdes inhalés, voire à une corticodépendance orale, et éventuellement par des anomalies de la corticodépendance (10) (11).

Points clés

- *Le diagnostic* de l'asthme repose sur des données cliniques, associées à des anomalies fonctionnelles respiratoires (trouble ventilatoire obstructif, VEMS/CV < 0,7, avec test de réversibilité aux B2 agonistes positif ou une cure courte de corticostéroïdes par voie générale sur 10 jours) ou un test de provocation bronchique non spécifique à la méthacholine ou sur la constatation d'une inflammation éosinophilique (> 3 % dans l'expectoration) [niveau de preuve 3].
 - *L'exacerbation* de l'asthme est définie par une perte de contrôle, de gravité variable, durant au moins deux jours et nécessitant un changement majeur de traitement (cure courte de corticoïdes oraux) [niveau de preuve 3].
 - *La gravité* de l'asthme fait référence à l'état clinique à l'acmé de l'exacerbation [niveau de preuve 3].
 - *Le contrôle* de l'asthme est évalué sur l'absence ou la présence de symptômes de brève durée (variables et spécifiques d'un patient à l'autre), appréciée par des questionnaires composites validés (ACQ, ACT) ; mais également sur le nombre et la gravité des exacerbations appréciés sur une période récente (1 à 2 mois), et l'évaluation de la fonction respiratoire [niveau de preuve 3].
 - *La sévérité* de l'asthme fait référence à la somme des contrôles sur une longue période (une année) et à l'importance du traitement (dose de CSI, association à un 2-mimétique de longue durée d'action, théophylline, antileucotriène...) prescrit pour l'obtenir [niveau de preuve 3].
-

Prise en charge des facteurs favorisants et des comorbidités

L'asthme constitue un syndrome multifactoriel. Il est préférable de parler de facteurs favorisants plutôt que de facteurs étiologiques. La démarche diagnostique devra se faire en 2 étapes : d'une part, rechercher la présence de tel ou tel facteur chez le malade et, d'autre part, évaluer son imputabilité dans l'apparition initiale de l'asthme, les épisodes de perte de contrôle, la chronicité et la sévérité.

- **Rhinosinusite** : facteur favorisant, comorbidité ou continuum des voies aériennes ? Une rhino-sinusite chronique est très souvent associée à l'asthme (dans environ 80 % des cas) et elle doit être non seulement recherchée par l'interrogatoire, mais aussi par un examen nasal attentif. Plusieurs arguments plaident en faveur du lien entre la rhinosinusite persistante et l'asthme : caractéristiques communes de l'inflammation et des remaniements tissulaires, recouvrement épidémiologique, chronicité similaire, risque accru d'asthme en cas de rhinite, risque accru d'hyperréactivité bronchique chez les sujets atteints de rhinite, survenue d'une inflammation bronchique après une provocation allergénique nasale, mêmes facteurs favorisants et déclencheurs. L'efficacité de la corticothérapie locale constitue un autre lien. Certaines études tendent à montrer qu'un traitement efficace de la rhino sinusite aurait un impact sur le contrôle et le coût de l'asthme en particulier en diminuant le recours inopiné aux soins. Les traitements systémiques demandent aussi des évaluations complémentaires sur leur efficacité conjointe dans la rhino-sinusite et dans l'asthme (12).

Les facteurs favorisants la perte de contrôle de l'asthme sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 – Facteurs de perte de contrôle d'un asthme

Absence ou Interruption d'un traitement anti-inflammatoire
Infections virales > bactériennes
Prise d'aspirine ou de bêtabloquants
Facteurs hormonaux avec une recrudescence prémenstruelle chez la femme
Contact allergénique
Pollution atmosphérique
Pollution domestique
Facteurs météorologiques
Stress

1. Composante génétique

Il existe des familles d'asthmatiques, il existe une prédisposition à être atopique et asthmatique. Ces faits sont réels et plaident pour continuer à rechercher une prédisposition génétique à cette maladie. La plupart des pistes proposées ont manqué de pertinence clinique malgré un soin particulier apporté à la définition de l'asthme. L'hétérogénéité phénotypique de l'asthme et le caractère polygénique représentent des écueils majeurs à ces démarches de recherche en génétique humaine.

Les études les plus innovantes recherchent des polymorphismes dans de très larges populations dont le génome sera entièrement scruté. Ce travail ambitieux suggère un choix de populations (malade et non malade) particulièrement bien sélectionnées et ne différant dans la mesure du possible que par l'asthme ce qui est pratiquement impossible. Les rapports initiaux ont mis en évidence un polymorphisme du gène codant pour la protéine ADAM-33, impliquée dans le maintien de la matrice extra cellulaire. Aujourd'hui, ces études extensives rapportent des mutations plus convaincantes, tout d'abord parce que plusieurs sont reproduites et concordantes, et ensuite parce que les protéines codées par ces gènes semblent effectivement des candidats potentiels sérieux impliquées dans la physiopathologie complexe de l'asthme. On retient récemment les cytokines : TSLP, l'IL-33 et son récepteur ST-2. Le traitement utilisant l'analyse pharmacogénétique n'est pas validé dans l'asthme malgré des recherches focalisées sur les récepteurs pour les thérapeutiques de l'asthme (corticoïdes, β_2 agonistes et antagonistes des récepteurs des leucotriènes) et leurs polymorphismes (13).

2. Composante environnementale

- Pneumallergènes et substances nocives de l'environnement

Ce sont des allergènes présents dans l'air ambiant. Inhalés en quantité minime, ils sont capables de sensibiliser les sujets et de déclencher les symptômes en arrivant au niveau des muqueuses (14). Les aliments et les boissons peuvent être responsables de manifestations respiratoires par le biais d'une sensibilisation allergique, mais il peut exister aussi des réactions de type non allergique, soit toxiques, soit par histaminolibération non spécifique. Bien souvent, les médicaments se comportent comme des haptènes. Les sujets atopiques et les asthmatiques n'ont pas de prédisposition à des réactions allergiques médicamenteuses, mais, si elles surviennent, elles pourraient être plus violentes. L'into-

lérance aux AINS s'associe à un asthme de survenue souvent tardive et parfois sévère une rhinosinusite avec une polyposse chronique et invalidante et des manifestations générales avec souvent un choc anaphylactique lors de l'ingestion d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (15). En milieu professionnel, l'asthme peut être acquis de novo ou le contact avec des substances nocives peut favoriser perte de contrôle et aggravation de la sévérité. Les substances professionnelles peuvent être allergéniques, mais ils peuvent aussi intervenir par des mécanismes toxiques, irritatifs ou pharmacologiques. Le chef de file des allergènes directement est la farine de blé, responsable de l'asthme des boulangers. Un autre classique des asthmes professionnels est dû au travail au contact des isocyanates. L'imputabilité d'un asthme à un agent professionnel nécessite d'effectuer une démarche diagnostique cohérente, clinique et fonctionnelle respiratoire, avec parfois la nécessité de réaliser des tests de provocation bronchique réalistes au laboratoire (16).

- Pollution particulaire atmosphérique et domestique

Le SO₂, le NO₂ et l'ozone agissent en synergie. Ces différents polluants sont responsables d'exacerbations, parfois graves, voire très graves, surtout chez l'enfant. Les principales sources de pollution sont les foyers fixes de combustion (utilisant le fioul et le charbon), les usines d'incinération des déchets ménagers et industriels, le trafic automobile (moteur Diesel). Il ne faut pas négliger la pollution domestique, celle provenant des foyers de chauffage et de l'utilisation de nouveaux matériaux en particulier. Par lui-même, l'aérosol tabagique (actif et passif) provoque une inflammation des voies aériennes avec une hyper-sécrétion, une paralysie et une destruction ciliaire, un recrutement de polynucléaires neutrophiles dans les espaces aériens distaux. Il peut exister une hyperréactivité bronchique non spécifique (17). Le tabagisme est une des causes de l'augmentation des IgE sériques totales. Le tabagisme actif s'accompagne d'un asthme plus sévère et répondant moins bien aux corticostéroïdes. La distinction entre un asthme du fumeur et une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) avec un certain degré de variabilité de la fonction respiratoire n'est pas toujours aisée. Le tabagisme passif des enfants est responsable d'une perte de contrôle de l'asthme et il doit toujours être recherché chez l'enfant. Les adolescents asthmatiques fumeurs sont nombreux et à haut risque de perte de contrôle et d'AAG. Des stratégies éducatives adaptées doivent toujours être proposées. Le cannabis est encore plus dangereux que le tabac (18).

- Microorganismes : importance des virus, bactéries, champignons

Elle est variable en fonction de l'âge dans le déclenchement des exacerbations. Chez le nourrisson, les bronchites sifflantes sont dues le plus souvent à une telle étiologie, mais il ne faut pas mésestimer la réalité de l'asthme. Certaines études montrent que plus de 60 % des crises d'asthme de l'adolescent et de l'adulte jeune sont liées à une virose respiratoire (19).

Infection bactérienne

Elle joue un rôle de second plan dans la physiopathologie de l'asthme et comme facteur déclenchant des crises ou des exacerbations. La présence d'endotoxines dans l'environnement pourrait être impliquée dans le déclenchement d'exacerbations chez le patient asthmatique, mais elle pourrait aussi potentiellement protéger un individu du développement des symptômes d'asthme (théorie de l'hygiène) (20).

3. Asthme d'effort

Il se caractérise par la survenue d'une obstruction bronchique à l'arrêt de l'effort. Il est pratiquement toujours présent chez l'enfant et l'adolescent et il peut constituer un marqueur d'hyperréactivité bronchique et d'inflammation. Son contrôle est indispensable pour permettre une activité physique normale et un développement physique et psychologique harmonieux (21).

4. Les hormones

L'histoire de l'asthme est souvent rythmé par la vie hormonale, puberté, grossesse et ménopause sont des périodes reconnues comme associées avec l'histoire naturelle de l'asthme. Certaines patientes rapportent une perte de contrôle de l'asthme en période prémenstruelle ou lors des grossesses avec pour certaines des exacerbations graves. Le rôle des hormones contraceptives ou de substitution n'est pas clair aggravant ou protecteur selon les études (22).

5. le stress et les émotions

L'asthme est souvent associé dans son début à un événement stressant familial ou personnel. Les périodes de stress augmentent le degré d'hyperréactivité bronchique et les pertes de contrôle et les exacerbations sont souvent rapportées à des traumatismes psychologiques aigus (conflits). Il n'y a pas de portrait robot des patients ayant ce facteur favorisant, cependant une fragilité psychologique en dehors d'une véritable comorbidité psychiatrique est souvent à l'origine des exacerbations récurrentes. L'association avec une mauvaise observance thérapeutique au traitement de fond est souvent retrouvée (23).

Les comorbidités

Une comorbidité est une maladie chronique différente et non reliée directement à l'asthme, nécessitant un diagnostic positif, une prise en charge thérapeutique spécifique et son évaluation. Son rôle sur l'apparition de l'asthme, son contrôle et sa sévérité requiert la même démarche que pour les facteurs favorisants.

1. Asthme et reflux gastro-oesophagien (RGO)

La présence d'une hernie hiatale, et d'un reflux gastro-oesophagien sont fréquents chez les asthmatiques, mais il s'agit d'affections chroniques très fréquentes en population générale et favorisées par la physiopathologie et les traitements de l'asthme. En fait, si le reflux est une des causes fréquentes de toux chronique, des essais randomisés ont démontré que le traitement du reflux chez les asthmatiques améliore le reflux, il n'améliore pas le contrôle de l'asthme (24).

2. Asthme et obésité

L'asthme et l'obésité ont des épidémies parallèles, mais les relations entre l'un et l'autre sont complexes. Il semble que l'obésité soit un facteur de risque indépendant d'HRB. La chirurgie bariatrique de l'obésité morbide améliore le contrôle de l'asthme et réduit le niveau

préchirurgical d'HRB dans une étude récente. Les relations entre surpoids et les différents niveaux d'obésité et asthme nécessitent des études rigoureuses (25).

On peut citer d'autres co morbidités comme le SAOS, les affections chroniques cardio vasculaires et certaines affections en rapport avec les traitements de l'asthme comme l'ostéoporose, la cataracte, le diabète sucré (26).

Points clés

- Les facteurs favorisant la perte de contrôle et les exacerbations sont : l'arrêt ou l'absence traitement corticoïde inhalé [niveau de preuve 1], le contact allergénique [niveau de preuve 1], l'infection virale [niveau de preuve 1] ou bactérienne [niveau de preuve 2], la pollution domestique ou extérieure [niveau de preuve 2], les variations hygrométriques [niveau de preuve 3], le stress [niveau de preuve 3], la prise d'anti inflammatoires chez les patients ayant une intolérance [niveau de preuve 1], la période prémenstruelle chez certaines femmes [niveau de preuve 1].
 - La rhinite et/ou la rhinosinusite est fréquemment associée à l'asthme et son traitement améliore le contrôle [niveau de preuve 2].
 - Le reflux gastro-œsophagien est fréquent chez l'asthmatique. Il doit être traité s'il est symptomatique, mais le traitement du reflux n'influence pas toujours le contrôle de l'asthme [niveau de preuve 2]. Chez un malade mal contrôlé n'ayant pas de symptômes de RGO, le traitement systématique par IPP n'améliore pas le contrôle de l'asthme [niveau de preuve 2].
 - L'obésité est associée à un moins bon contrôle de l'asthme [niveau de preuve 1], L'amaigrissement peut entraîner une amélioration des symptômes d'asthme [niveau de preuve 2]. Une prise en charge nutritionnelle adaptée, qui peut inclure une chirurgie bariatrique, doit être mise en place chez l'asthmatique obèse [niveau de preuve 2].
 - L'éviction des allergènes doit être favorisée [niveau de preuve 2]. L'éviction du tabagisme parental après mais aussi avant la naissance est indispensable [niveau de preuve 1].
 - Un asthme professionnel diagnostiqué avec un maximum de preuves peut imposer une adaptation voire un changement de poste de travail [niveau de preuve 2].
-

Traitement de l'asthme

1. Asthme aigu grave

Du point de vue du patient, la gravité d'une exacerbation peut se définir par les caractères suivants :

- elle est inhabituelle et elle nécessite de faire appel au médecin ;
- elle entraîne l'arrêt de l'activité en cours (professionnelle, scolaire ou ludique) ;

certaines auteurs ajoutent qu'une exacerbation qui entraîne une modification du traitement de fond doit être considérée comme potentiellement grave.

Pour le médecin, il s'agit toujours d'une urgence médicale potentiellement mortelle. Le tableau 3 présente les signes cliniques de l'asthme aigu grave (AAG). Différents éléments ont été reconnus comme essentiels dans la prise en charge d'un AAG :

- intérêt de protocoles d'évaluation ;
- nécessité de mesurer la fonction respiratoire (DEP) et les gaz du sang ;
- efficacité du traitement par des β 2-mimétiques de courte durée d'action en inhalation (des glucocorticoïdes par voie générale, des anticholinergiques en inhalation (48 h essentiellement chez l'enfant , une oxygénothérapie ;

- intérêt en seconde ligne des β 2-mimétiques intraveineux, de l'héliox, du magnésium intraveineux ;
- nécessité d'une réévaluation régulière.

Tableau 3 – Signes cliniques d'un asthme aigu grave**Syndrome de menace**

Aggravation en quelques jours
 Augmentation de la fréquence des crises
 Augmentation de la gravité des crises
 Résistance au traitement
 Augmentation de la consommation de médicaments
 Intervalle libre de moins en moins fréquent
 Diminution progressive du DEP

Signes de gravité immédiate

Dyspnée inhabituelle et/ou progressive
 Difficulté à parler ou à tousser
 Agitation
 Sueurs et/ou cyanose
 SCM contracté en permanence
 FR > 30/min
 FC > 120/min
 Pouls paradoxal > 20 mmHg
 DEP < 150 l/min
 Gain de DEP sous traitement < 60 l/min
 PaCO₂ > 40 mmHg

Signes de détresse

Troubles de la conscience
 Collapsus
 Pause respiratoire
 Silence respiratoire

DEP : débit expiratoire de pointe ; FC : fréquence cardiaque ; FR : fréquence respiratoire ; SCM : sternocléidomastoidien

Les critères d'hospitalisation ne sont pas validés, mais ils sont largement utilisés : DEP < 60 % de la valeur prédite ou < 100 l/min, absence d'amélioration clinique, asthme sévère sous-jacent, problèmes psychosociaux. Il en est de même des critères concernant le retour au domicile (DEP > 60 % ou 300 l/min). À l'issue d'un épisode d'AAG, une corticothérapie orale de 7 à 14 jours doit être prescrite qui peut arrêter brutalement sans problème, associée à une corticothérapie inhalée et à un suivi assorti d'une éducation thérapeutique. Les facteurs de risque de mortalité par AAG figurent dans le tableau 4. Suissa a montré que le taux de décès par asthme décroissait de 21 % par flacon de corticoïdes inhalés additionnels reçus au cours de l'année précédente (odds ratio : 0,7 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,65-0,97) (19). Le taux de décès par AAG décroît donc si l'on utilise de faibles doses de corticoïdes inhalés en traitement de fond, ces données validant ainsi un aspect fondamental de la prise en charge thérapeutique de l'asthme au long cours. L'asthme aigu grave

donne l'occasion quelque soit l'issue sortie rapide des urgences ou hospitalisation de débiter un partenariat avec le patient qui prendra une forme variable (plan d'action écrit, école de l'asthme, retour en consultation pneumologique, contact téléphonique) mais qui est la garantie d'un meilleur contrôle futur et surtout d'une diminution de la fréquence et de la gravité des exacerbations (27) (28).

Traitement au long cours

1. Traitement pharmacologique

• Corticothérapie inhalée

L'efficacité du traitement par corticostéroïde inhalé (CSI) (budésonide, béclo méthasone, fluticasone pour les molécules disponibles en France en 2012) est établie : il permet de diminuer les signes fonctionnels et les exacerbations. Il améliore également la fonction respiratoire et réduit la réactivité bronchique. De plus, les CSI réduisent la mortalité mais aussi les coûts liés à la maladie (29).

Tous ces effets ont été démontrés par rapport au placebo dans l'asthme léger à modéré. L'introduction rapide d'une corticothérapie inhalée après le début de la maladie permettrait de freiner le déclin du VEMS lié à la survenue d'exacerbations sévères (4). Les CSI constituent la première ligne de traitement lors de l'instauration d'un traitement de fond. Il est recommandé d'adapter la posologie régulièrement, en fonction du degré de contrôle de la maladie, avec pour objectif d'obtenir le plus contrôle le plus parfait possible avec la dose la plus faible de stéroïde inhalé (1).

Les effets secondaires locaux des corticoïdes inhalés (candidose, raucité de la voix) sont généralement efficacement prévenus par un rinçage de la bouche après l'inhalation, voire par l'utilisation d'une chambre d'inhalation. Aux posologies recommandées, dans l'asthme persistant léger à modéré (et jusqu'à 1 000 µg/j d'équivalent béclo méthasone), les risques d'effets indésirables systémiques (insuffisance surrénalienne, ostéoporose) sont faibles. Les principaux effets indésirables sont la susceptibilité aux ecchymoses et une atrophie cutanée. Chez l'enfant, des doses moyennes de 400 µg/j de budésonide ne modifient pas la croissance (30).

Malgré la très large utilisation des corticoïdes inhalés dans l'asthme, on ignore encore par exemple si l'utilisation précoce des stéroïdes inhalés peut modifier la sévérité et l'histoire de la maladie ou s'il existe des mécanismes génétiques pouvant expliquer la sensibilité variable de certains patients aux corticoïdes inhalés.

• Bronchodilatateurs de longue durée d'action

Lorsque l'asthme est mal contrôlé sous une dose de corticoïdes inhalés, l'ajout d'un β_2 -mimétique de longue durée d'action (BDLA) permet d'améliorer le contrôle, d'augmenter le VEMS, de diminuer la consommation de β_2 -mimétique de courte durée d'action et le nombre des exacerbations. Si cette stratégie semble un peu supérieure à un doublement des doses de CSI, ceci n'est pas formellement démontré (31). Ces deux stratégies sont donc proposées par les recommandations du GINA. Les associations fixes de BDLA et CSI dans un même dispositif d'inhalation permettent de réduire le nombre de prises de médicament, et facilitent donc en théorie l'observance. Il a été rapporté une surmortalité chez les patients uti-

lisant des BDLA (32). Le sujet fait l'objet de débats encore ouverts. Cette surmortalité pourrait être liée à une observance insuffisante d'observance de la corticothérapie inhalée, ce qui a conduit la Food and Drug Administration à recommander en 2010 l'utilisation des associations fixes quand un BDLA était prescrit, notamment chez les enfants et les adolescents, afin de « garantir » la prise concomitante d'un corticoïde inhalé. Cette recommandation, très critiquée, n'est pas basée sur des éléments très solides et n'a pas été relayée par les autorités françaises (33).

Néanmoins, il est important, si un BDLA et un CSI sont prescrits dans deux dispositifs séparés, de veiller à ce que les patients utilisent de manière parallèle et régulière les deux traitements inhalés.

L'association fixe budésonide+formotérol peut être utilisée selon la stratégie « fond et symptômes » plus communément appelée « SMART » (*single maintenance and reliever-therapy*). Chez des patients insuffisamment contrôlés par CSI seuls, la stratégie SMART, comparée à l'augmentation des doses de CSI ou à une association fixe budésonide-formotérol à dose équivalente, améliore le contrôle de l'asthme et réduit le nombre des exacerbations (34). Ce type de stratégie peut être intéressante chez les patients peu observants car elle permet de « garantir » la prise d'un minimum de CSI, mais il n'est pas démontré que cette stratégie améliorerait l'observance elle-même. On ne sait pas si la stratégie SMART permet de contrôler l'inflammation bronchique de manière équivalente à une stratégie conventionnelle après un an de traitement. Dans des formes encore plus légère, une stratégie d'utilisation des CSI à la demande est en cours d'évaluation (35).

- Antagonistes des récepteurs aux cystéinyles-leucotriènes

Leur intérêt chez les malades porteurs d'un asthme d'effort est établi, de même que leur intérêt en monothérapie dans l'asthme léger. Cependant, leur équivalence avec une corticothérapie inhalée à faible dose (400 µg/j de béclométasone) n'est pas démontrée. Chez les patients mal contrôlés par un CSI seul, l'ajout du montelukast améliore le contrôle de l'asthme. En revanche, lorsque les CSI seuls sont insuffisants, l'ajout d'un BDLA est plus efficace que l'ajout du montelukast pour contrôler l'asthme. Le montelukast a un effet anti inflammatoire sur la polyposse et améliore les symptômes locaux, de manière comparable chez les patients tolérants et intolérants à l'aspirine (36).

- Anticholinergiques

L'ipratropium est un antagoniste des récepteurs muscariniques, bronchodilatateur moins puissants et plus lent que les β_2 -agonistes. Il est indiqué dans le traitement de l'asthme aigu grave, en complément d'un β_2 -agoniste de courte durée d'action.

Les anticholinergiques de longue durée ne font pas partie de l'arsenal thérapeutique de l'asthme et il n'y a aucune donnée actuellement pour recommander leur usage. Chez des patients non contrôlés par CSI seuls, le tiotropium, anticholinergique de longue durée, entraîne une augmentation du VEMS et du DEP matinal comparable à celle observée avec le salmétérol. L'effet sur le contrôle de l'asthme n'a été démontré que dans une seule étude réalisée sur une courte période. Dans l'asthme sévère, en combinaison avec une association fixe CSI-BDLA, il améliore le VEMS, sans effet sur les symptômes d'asthme. La place de cette molécule dans le traitement de fond de l'asthme doit donc être précisé (37).

- Omalizumab

L'omalizumab est le 1er anticorps monoclonal dirigé contre les IgE. Il est indiqué chez

les patients ayant un asthme allergique mal contrôlé malgré un traitement optimal, dont le taux d'IgE totales est compris entre 30 et 1500 UI/ml, et dont la sensibilisation à un allergène perannuel est démontré. Il permet, dans l'asthme allergique persistant modéré à sévère, de réduire le nombre d'exacerbations, d'améliorer le contrôle de l'asthme et de réduire la consommation de corticoïdes. Le coût important du traitement limite sa prescription aux patients les plus sévères. Un certain nombre de questions relatives à l'utilisation de l'omalizumab restent actuellement en suspens, concernant notamment la durée optimale d'utilisation, la capacité du traitement à modifier l'évolution de l'allergie et de l'asthme, l'effet du traitement sur les autres comorbidités allergiques (rhinite, dermatite atopique, urticaire chronique, kératoconjonctivite grave...). L'efficacité potentielle du traitement chez les patients non allergiques, chez qui le taux d'IgE totales est aussi élevé, reste également une piste intéressante à explorer (38).

2. Contrôle de l'environnement

Si le contrôle environnemental semble utile, son efficacité réelle est incomplètement démontrée. Il comprend la réduction de l'exposition allergénique, l'éviction du tabagisme actif et passif, et des irritants non spécifiques.

L'allergie est un des grands facteurs associés à l'asthme, le plus important chez l'enfant en âge scolaire. L'éviction des allergènes est donc logiquement la première mesure à envisager ; elle est évidente en ce qui concerne les animaux domestiques, mais elle n'est pas toujours bien acceptée par les patients ou leur entourage. Elle est possible à effectuer pour les acariens de la poussière de maison mais rarement complète et son efficacité est réellement discutée. L'éviction du tabagisme parental après mais aussi avant la naissance est élément primordial pour la prévention de la fonction pulmonaire et des allergies chez le petit enfant (39). Un asthme professionnel diagnostiqué avec un maximum de preuves peut imposer une adaptation voire un changement de poste de travail (16).

Il est plus difficile de faire adopter des mesures antipollution qui concernent directement les pouvoirs publics (40).

3. Immunothérapie

La désensibilisation, ou immunothérapie spécifique, est efficace chez le patient asthmatique allergique si des règles simples sont respectées. Les patients mono ou pauci allergiques ayant une rhinite sévère ou un asthme persistant léger bénéficient le plus de ce traitement. Elle est encore contre-indiquée dans l'asthme sévère, mais l'excellente tolérance de l'immunothérapie sublinguale va probablement modifier cette pratique (41).

4. Autres traitements

• Antibiothérapie

Elle n'est que rarement indiquée, hormis en cas d'infection bactérienne documentée, ou documentée. Les macrolides donnés en cas d'exacerbation n'ont pas montré d'effet clinique net. Leur effet anti-inflammatoire potentiel, notamment chez les patients ayant une prédominance de polynucléaires neutrophiles dans les expectorations, n'a été montré que dans un essai (42).

- Réhabilitation et kinésithérapie respiratoires

Elle est théoriquement indiquée dans l'asthme sévère au stade d'obstruction fixée et elle permet alors de lutter contre le handicap respiratoire. De manière globale, le maintien d'une activité physique chez l'asthmatique est bénéfique. La prise en charge de l'hyperventilation par la rééducation respiratoire est également probablement intéressante, mais son efficacité est difficile à mettre en évidence en l'absence de traitement standardisé (43).

- Prise en charge psychologique

Il est rare qu'un asthme soit exclusivement déclenché ou entretenu par un conflit de nature psychologique. À l'inverse, il est fréquent que l'asthme, surtout dans sa forme sévère, ait un retentissement sur le psychisme du malade. Plus encore que dans les autres affections chroniques, une prise en charge globale du malade et de sa maladie s'impose (44).

5. Traitements du futur

- La thermoplastie bronchique (TB)

La TB est un nouveau type de traitement utilisant l'application d'énergie par radiofréquence sur la paroi bronchique (65°C) via uncatheter « Alair » au cours d'une endoscopie bronchique. Aucune information n'est disponible concernant l'effet de la TB sur l'inflammation et les changements structuraux bronchiques en dehors du muscle lisse.

Deux essais en comparaison avec un groupe contrôle et un en comparaison avec un groupe recevant une TB placebo. À court terme, la TB entraîne souvent des pertes de contrôle et ceci est plus marqué dans les asthmes plus sévères. À long terme (2-5 ans), aucune détérioration n'a été notée quant aux symptômes et résultats des tests fonctionnels, et à l'anatomie pulmonaire à la tomодensitométrie. En termes d'efficacité, les essais cliniques ont démontré une diminution du nombre d'exacerbation, une amélioration du contrôle de l'asthme et/ou de la qualité de vie (AQLQ) et de la réactivité bronchique). Ces bénéfices se maintiennent à 2 ou 3 ans. La TB doit être effectuée dans un centre offrant une évaluation adéquate et un suivi attentif de l'asthme ainsi qu'une expertise en bronchoscopie interventionnelle. Elle a été acceptée pour utilisation clinique aux États-Unis et au Canada et en Europe depuis plus d'un an. Toutefois les recommandations des sociétés médicales demeurent prudentes (45).

- Les anticorps monoclonaux anti-interleukine-5 (IL-5) et anti-IL-5R α

Plusieurs études cliniques démontrent une efficacité d'un traitement par anti-IL-5 en utilisant l'anticorps monoclonal (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) dans l'asthme éosinophilique. Dans l'asthme, ses bénéfices ont été le mieux montrés dans l'asthme sévère éosinophilique (expectoration induite avec éosinophilie $\geq 3\%$). Chez 621 asthmatiques sévères éosinophiliques traités contre placebo par mepolizumab IV. Après 1 année de traitement, le taux d'exacerbations cliniques a été réduit de moitié dans les groupes prenant du mepolizumab par rapport au groupe placebo (Le principal effet du traitement porte sur les exacerbations, en revanche, aucune différence significative n'a été mise en évidence sur les critères secondaires comme la fonction respiratoire ou le contrôle de l'asthme au quotidien (46).

- Les anticorps monoclonaux anti-IL-13

L'IL-13 est une cytokine Th2 impliquée dans plusieurs composantes majeures de la physiopathologie de l'asthme. Une étude récente a évalué l'effet d'un anticorps anti-IL-13, le

lebrikizumab, chez des sujets avec asthme persistant sous CSI entre 200 et 1 000 µg de fluticasone ou équivalent. Les sujets montrant un niveau sérique élevé de périostine, une protéine libérée par les cellules épithéliales sous stimulation à l'IL-13 et impliquée dans la fibrose sous-épithéliale, ont une amélioration du VEMS1 8,2 % plus élevée que le groupe placebo; cette amélioration n'a été que 1,6 % chez les sujets avec un niveau de périostine sérique bas (47).

6. Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique des patients est indiquée chez tous les asthmatiques, mais de manière différente en fonction de la sévérité, de l'importance des facteurs déclenchants, de la personnalité propre de chaque malade. Elle est fondée sur un diagnostic éducatif précis. Des objectifs doivent être élaborés en partenariat avec le malade. Les méthodes pédagogiques utilisées sont fonction des objectifs. L'éducation thérapeutique peut être individuelle ou faire appel à des structures telles que les écoles de l'asthme. L'utilisation d'un plan d'action est une attitude qui a été évaluée (48).

Points clés

- L'asthme aigu grave nécessite une prise en charge en urgence et une réévaluation clinique et du DEP toutes les 30 min pour une décision d'orientation vers un retour à domicile, hospitalisation conventionnelle, en USI ou en réanimation. [niveau de preuve 1].
 - Le traitement de l'asthme aigu grave est une urgence nécessitant une oxygénation pour maintenir une saturation en O₂ au-delà de 90 %, des bronchodilatateurs (B2 agonistes et atropiniques de synthèse) et une corticothérapie systémique pour au moins 5 jours [niveau de preuve 1].
 - Les patients vus pour asthme aigu grave aux urgences doivent retourner au domicile avec une ordonnance comportant un traitement par bronchodilatateurs et corticoïdes inhalés, un plan d'action écrit et une consultation dans les 10 jours [niveau de preuve 1].
 - Le traitement de fond de l'asthme repose sur une prescription d'une corticothérapie inhalée qui diminue les symptômes de brève durée, prévient les exacerbations, améliore la fonction respiratoire et l'hyperréactivité bronchique. Elle prévient la mortalité par asthme aigu grave et le déclin de la fonction respiratoire [niveau de preuve 1].
 - Si l'asthme est non contrôlé par des corticoïdes inhalés à dose moyenne, il convient de proposer d'ajouter des β₂-mimétiques de longue durée d'action ou un antagoniste des récepteurs aux leucotriènes plutôt que de doubler les doses de corticothérapie [niveau de preuve 1].
 - Il n'y a pas encore de recommandation pour utiliser un anticholinergique de longue durée d'action dans le traitement de fond de l'asthme [niveau de preuve 3].
 - Dans l'asthme sévère allergique non contrôlé l'omalizumab permet un meilleur contrôle de l'asthme chez certains patients et une réduction des exacerbations. [niveau de preuve 2].
 - Dans l'asthme sévère avec éosinophilie sanguine ou bronchique, les anticorps monoclonaux anti-IL5 (mepolizumab, reslizumab) améliorent le contrôle et diminuent les exacerbations [niveau de preuve 2].
 - La thermoplastie pourrait avoir sa place dans le traitement de certains patients sévères et doit être envisagé dans des centres spécialisés dans le contexte d'un projet de recherche clinique [niveau de preuve 3].
 - Les patients asthmatiques sévères non contrôlés malgré un traitement jugé comme optimal devraient être adressés à des centres spécialisés dans la prise en charge de l'asthme et la participation à des essais thérapeutiques devrait leur être proposée [niveau de preuve 3].
 - La désensibilisation, ou immunothérapie spécifique (ITS), est efficace chez le patient monosensibilisé, avec un asthme intermittent ou persistant léger capable d'être contrôlé [niveau de preuve 2]. L'ITS est contre indiqué chez les patients sévères ou mal contrôlés [niveau de preuve 3].
 - L'éducation thérapeutique doit être proposée à tous les asthmatiques, mais en particulier aux asthmatiques non contrôlés et sévères. L'utilisation d'un plan d'action est utile si elle s'intègre dans le cadre d'une prise en charge éducative globale [niveau de preuve 1].
-

Suivi et Surveillance de l'asthme

L'objectif du traitement de l'asthmatique est de maintenir un contrôle considéré comme optimal, et d'anticiper les risques futurs représentés par la survenue des exacerbations et le déclin accéléré des fonctions respiratoires (7). Ce contrôle est évalué principalement sur des critères cliniques, mais également sur la fonction respiratoire (DEP ou VEMS) (49). L'évaluation des symptômes reste toutefois subjective et certains patients asthmatiques, notamment les plus sévères, perçoivent mal l'obstruction bronchique. De plus l'évaluation de la sévérité de la maladie par le pneumologue, est meilleure lorsque qu'elle repose sur la fonction respiratoire que sur les symptômes seuls ; et la corrélation entre les symptômes et la fonction respiratoire est souvent assez mauvaise (50). La mesure de la fonction respiratoire permet donc une évaluation objective de l'obstruction bronchique et sa variabilité et son évolution longitudinale.

1. Faut-il mesurer le DEP ou le VEMS au cours du suivi chez l'asthmatique ?

La sévérité et le contrôle de l'asthme sont évalués en partie sur la mesure de l'obstruction bronchique et sur sa variabilité. La mesure du débit expiratoire de pointe (DEP) et la spirométrie (explorations fonctionnelles respiratoires ou EFR) qui mesure le VEMS et le rapport VEMS/CVF sont les mesures de référence dans l'asthme. Les deux mesures sont considérées comme équivalentes dans les recommandations du GINA, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommandait en 2004 de réaliser une EFR (49). La mesure régulière du DEP à domicile a été proposée, notamment pour la reconnaissance précoce des exacerbations. Toutefois, la supériorité d'un plan d'action fondé sur le DEP par rapport à un plan d'action fondé sur les symptômes n'est pas démontrée (51).

2. À quelle fréquence faut-il voir en consultation et faire des EFR chez l'asthmatique contrôlé et chez l'asthmatique non contrôlé ?

Il n'existe pas d'études randomisées démontrant l'intérêt d'un suivi régulier avec l'EFR. Seule, l'HAS en 2004 a établi un calendrier de suivi comportant la réalisation d'EFR, selon le niveau de pression thérapeutique et de contrôle de l'asthme (49). Ces recommandations proposent, à titre indicatif, un rythme de suivi de la fonction respiratoire selon la dose de corticostéroïdes inhalés et le niveau de contrôle de l'asthme. En cas de contrôle acceptable, chez les patients recevant une corticothérapie inhalée à fortes doses (> 1000 $\mu\text{g/j}$ de dipropionate de béclo méthasone ou équivalent), une évaluation sera proposée tous les 3 mois et au minimum tous les 6 mois. Chez les patients recevant une corticothérapie inhalée à dose moyenne ou faible (< 1000 $\mu\text{g/j}$ de dipropionate de béclo méthasone ou équivalent), une EFR doit être réalisée au mieux tous les 6 mois et au moins tous les ans. En période de contrôle inacceptable, chez les patients ayant eu recours à une corticothérapie orale de courte durée, une EFR doit être pratiquée dans la semaine suivant l'arrêt de la corticothérapie orale et 1 mois plus tard. En l'absence de recours à une corticothérapie orale, une EFR doit être pratiquée dans les 1 à 3 mois suivant la modification thérapeutique.

3. Faut-il mesurer la distension thoracique dans le suivi d'un asthmatique ?

La mesure des volumes pulmonaires non mobilisables corrèle davantage avec le retentissement fonctionnel et la sévérité de la maladie que la mesure des débits expiratoires forcés (52). L'augmentation de la capacité pulmonaire totale est tardive et semble plus rare dans l'asthme de l'adulte que dans la BPCO ; mais le VR est significativement plus élevé chez les patients asthmatiques sévères comparativement aux patients moins sévères (53).

Dans l'asthme mal contrôlé, l'augmentation du volume de fermeture corrèle avec la fréquence des exacerbations ainsi qu'avec le rapport VR/CPT. Sorkness et coll. ont montré que l'obstruction bronchique des patients asthmatiques sévères s'accompagnait d'un niveau de distension thoracique significativement plus élevée. Cette étude suggère que l'asthme sévère est plus souvent associé à un piégeage aérique distal (54).

4. Faut-il réévaluer l'hyperréactivité bronchique au cours du suivi d'un asthmatique ?

L'hyperréactivité bronchique (HRB) s'améliore lentement sur plusieurs mois, voire plusieurs années de traitement par ICS. L'ANAES en 2004, et l'actualisation des recommandations britanniques en 2008, ne recommandent pas d'utiliser systématiquement cette mesure pour ajuster le traitement, et particulièrement la posologie de la corticothérapie inhalée (49). Dans une étude célèbre, Sont et coll. ont comparé une stratégie classique de surveillance utilisant les critères du GINA (symptômes, consommation de béta-2-mimétiques, variabilité du DEP, VEMS) avec une stratégie incluant la mesure de l'HRB. Le taux d'exacerbations par patient a été significativement réduit d'un facteur 1,8 dans le groupe suivi avec la mesure de l'HRB (0,23 vs 0,43 exacerbations par patient par an), indiquant un meilleur contrôle de leur asthme ; mais la dose quotidienne moyenne de CSI était significativement plus élevée dans le groupe suivi avec la mesure de l'HRB (55).

5. Faut-il faire un test de réversibilité dans le suivi de l'asthmatique ? Avec ou sans traitement ?

Le test de réversibilité aux β_2 -mimétiques est un outil indispensable pour le diagnostic de l'asthme. En revanche, son intérêt dans le suivi de l'asthmatique est non validé. Les recommandations canadiennes précisent que l'EFR devrait être accompagnée d'un test de réversibilité aux β_2 -mimétiques (56). Ceci permet notamment d'évaluer si l'utilisation du système d'inhalation est correcte.

Le traitement de fond ne doit pas être interrompu avant la réalisation de l'examen, ceci afin d'évaluer le degré d'obstruction bronchique qui persiste malgré tout.

6. Place de l'Épreuve Fonctionnelle à l'Exercice (EFX) chez l'asthmatique.

L'épreuve fonctionnelle à l'exercice (EFX) peut être un examen intéressant devant un asthme difficile à prendre en charge afin d'éliminer un diagnostic différentiel comme le syndrome d'hyperventilation. Cet examen peut également servir à planifier une réhabilitation respiratoire chez un patient asthmatique ancien présentant un trouble ventilatoire obstructif fixé. Néanmoins, il n'y a pas de données concernant spécifiquement l'asthme.

7. Mesure du NO expiré dans le suivi des patients asthmatiques

L'utilisation d'un biomarqueur dont la mesure serait le reflet du niveau d'inflammation bronchique serait une alternative à la mesure de la fonction respiratoire. La mesure du NO expiré est une technique simple, non invasive, reproductible et qui permet d'obtenir un résultat immédiat. La technique de mesure est standardisée (57). On considère généralement que la mesure de la fraction expirée de NO à un débit expiratoire de 50 ml/s (FeNO₅₀) reflète l'inflammation bronchique à éosinophiles. La mesure régulière de FeNO₅₀ pourrait apporter des informations supplémentaires à une mesure unique (prévention des exacerbations, mauvaise observance). Plusieurs études prospectives ont évalué l'intérêt de la mesure de FeNO₅₀ pour guider la décision thérapeutique et notamment la dose de CSI. Les résultats sont discordants, ce qui ne signifie pas que la mesure de FeNO₅₀ n'a pas de place dans le suivi des patients asthmatiques. Il paraît cependant difficile de recommander à l'heure actuelle de généraliser le suivi des patients asthmatiques sur FeNO₅₀ (58). Cette mesure peut être intéressante en plus des outils habituels d'évaluation notamment chez les patients asthmatiques difficile.

8. Mesure du contenu en éosinophiles de l'expectoration induite.

L'utilisation de cette mesure qui n'est pas simple à réaliser (centres spécialisés) et dont le résultat est différé. Elle a cependant permis une amélioration significative du contrôle de l'asthme (diminution du nombre d'exacerbations sur un an) chez des asthmatiques sévères (59).

Points clés

- Il est utile d'évaluer l'obstruction bronchique chez l'asthmatique par la spirométrie (grade 3). La mesure du DEP peut être utile à certains patients pour le suivi et l'adaptation du traitement au domicile [niveau de preuve 3].
 - Chez l'asthmatique non contrôlé, nous proposons de réaliser une évaluation clinique avec EFR tous les 3 mois jusqu'à l'obtention d'un contrôle acceptable [niveau de preuve 3]. Enfin, après obtention du contrôle, il est proposé de réaliser une EFR afin d'évaluer la fonction « optimale » [niveau de preuve 3].
 - Il est proposé éventuellement de mesurer la distention thoracique et l'aptitude à l'effort chez les asthmatiques sévères [niveau de preuve 3].
 - Il n'est pas utile de mesurer l'hyperréactivité bronchique non spécifique dans le suivi des patients asthmatiques [niveau de preuve 2].
 - Il est proposé de réaliser un test de réversibilité aux β_2 -mimétiques de courte durée d'action au cours du suivi des patients asthmatiques et de ne pas interrompre le traitement de fond avant la réalisation de l'EFR [niveau de preuve 3].
 - La mesure de la fraction expirée de NO n'est pas utile pour le suivi de tous les asthmatiques [niveau de preuve 1].
 - Si le centre est expert, le suivi des asthmatiques sévères peut bénéficier de l'aide de la mesure de la cellularité éosinophilique de l'expectorat [niveau de preuve 1].
-

Bibliographie

1. Boulet L-P, FitzGerald JM, Levy ML, *et al.* A guide to the translation of the Global Initiative for Asthma (GINA) strategy into improved care. *Eur. Respir. J.* 2012 mai ; 39 (5) : 1220-9.
2. Chanez P, Alagha K, Bourdin A. [Asthma phenotypes]. *Rev Prat.* 2010 mars 20 ; 60 (3) : 307-13.
3. Holgate ST. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nat. Med.* 2012 mai ; 18 (5) : 673-83.
4. Louis R, Schleich F, Barnes PJ. Corticosteroids: still at the frontline in asthma treatment ? *Clin. Chest Med.* 2012 sept ; 33 (3) : 531-41.
5. Murphy AC, Proeschal A, Brightling CE, *et al.* The relationship between clinical outcomes and medication adherence in difficult-to-control asthma. *Thorax.* 2012 août ; 67 (8) : 751-3.
6. Taylor DR, Bateman ED, Boulet L-P, *et al.* A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur. Respir. J.* 2008 sept ; 32 (3) : 545-54.
7. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, *et al.* 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.* 2009 juill 1 ; 180 (1) : 59-99.
8. Juniper EF. Assessing asthma control. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2007 sept ; 7 (5) : 390-4.
9. Gaga M, Zervas E, Samitas K, Bel EH. Severe asthma in adults: an orphan disease ? *Clin. Chest Med.* 2012 sept ; 33 (3) : 571-83.
10. 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.* 2011 oct ; 66 (10) : 910-7.
11. Chanez P, Godard P. Is difficult asthma still clinically meaningful ? *Eur. Respir. J.* 2006 nov ; 28 (5) : 897-9.
12. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, *et al.* Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010 sept ; 126 (3) : 466-76.
13. Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999 nov ; 104 (5) : 895-901.
14. Tillie-Leblond I, Magnan A, Pauli G, *et al.* 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 oct ; 102 (10) : 1483-93.
15. Fiocchi A, Assaad A, Bahna S. Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document. Adverse Reactions to Foods Committee, American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006 juill ; 97 (1) : 10-20 ; quiz 21, 77.
16. Lemiere C, Ameille J, Boschetto P, *et al.* Occupational asthma: new deleterious agents at the workplace. *Clin. Chest Med.* 2012 sept ; 33 (3) : 519-30.
17. Gowers AM, Cullinan P, Ayres JG, *et al.* Does outdoor air pollution induce new cases of asthma ? Biological plausibility and evidence; a review. *Respirology (Carlton, Vic.)*. 2012 août ; 17 (6) : 887-98.
18. Polosa R, Thomson NC. Smoking and asthma: dangerous liaisons. *Eur. Respir. J.* [Internet]. 2012 août 16 [cité 2012 sept 24]; Available de : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22903959>
19. 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 mai ; 62 (5) : 457-70.
20. Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G, *et al.* Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations--a GA2 LEN-DARE systematic review. *Allergy.* 2011 avr ; 66 (4) : 458-68.
21. Kippelen P, Fitch KD, Anderson SD, *et al.* Respiratory health of elite athletes - preventing airway injury: a critical review. *Br J Sports Med.* 2012 juin ; 46 (7) : 471-6.
22. Farha S, Asosingh K, Laskowski D, *et al.* Effects of the menstrual cycle on lung function variables in women with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009 août 15 ; 180 (4) : 304-10.
23. Halimi L, Vachier I, Varrin M, Godard P, *et al.* Interference of psychological factors in difficult-to-control asthma. *Respir Med.* 2007 janv ; 101 (1) : 154-61.

24. Holbrook JT, Wise RA, Gold BD, *et al.* Lansoprazole for children with poorly controlled asthma : a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012 janv 25 ; 307 (4) : 373-81.
25. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, *et al.* Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011 juin ; 127 (6) : 1486-93.e2.
26. Luyster FS, Teodorescu M, Bleecker E, *et al.* Sleep quality and asthma control and quality of life in non-severe and severe asthma. *Sleep Breath [Internet].* 2011 nov 20 [cité 2012 sept 23]; Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22102290>
27. Salmeron S, Bard M, Blanc FX, Ellrodt A. Severe acute asthma. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1999 ; 17 (4) : 449-58.
28. Salmeron S, Liard R, Elkharrat D, *et al.* Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in France: a prospective study. *Lancet.* 2001 août 25 ; 358 (9282) : 629-35.
29. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, *et al.* Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N. Engl. J. Med.* 2000 août 3 ; 343 (5) : 332-6.
30. Ernst P, Suissa S. Systemic effects of inhaled corticosteroids. *Curr Opin Pulm Med.* 2012 janv ; 18 (1) : 85-9.
31. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, *et al.* Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids vs same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 ; (5) : CD005535.
32. Bacharier LB, Guilbert TW, Zeiger RS, *et al.* Patient characteristics associated with improved outcomes with use of an inhaled corticosteroid in preschool children at risk for asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009 mai ; 123 (5) : 1077-82, 1082.e1-5.
33. O'Byrne PM, Reddel HK, Colice GL. Does the current stepwise approach to asthma pharmacotherapy encourage over-treatment ? *Respirology.* 2010 mai ; 15 (4) : 596-602.
34. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, *et al.* Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respir. Res.* 2011 ; 12 : 38.
35. Calhoun WJ, Ameredes BT, King TS, *et al.* Comparison of physician-, biomarker-, and symptom-based strategies for adjustment of inhaled corticosteroid therapy in adults with asthma: the BASALT randomized controlled trial. *JAMA.* 2012 sept 12 ; 308 (10) : 987-97.
36. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 ; 5 : CD002314.
37. Kerstjens HAM, Engel M, Dahl R, *et al.* Tiotropium in Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2012 sept 2 [cité 2012 sept 24] ; Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22938706>
38. Thomson NC, Chaudhuri R. Omalizumab : clinical use for the management of asthma. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2012 ; 6 : 27-40.
39. Charpin D, Baden R, Bex V, *et al.* Environmental home inspection services in Western Europe. *Environ Health Prev Med.* 2011 mars ; 16 (2) : 73-9.
40. Downs SH, Schindler C, Liu L-JS, *et al.* Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. *N. Engl. J. Med.* 2007 déc 6 ; 357 (23) : 2338-47.
41. Viswanathan RK, Busse WW. Allergen immunotherapy in allergic respiratory diseases: from mechanisms to meta-analyses. *Chest.* 2012 mai ; 141 (5) : 1303-14.
42. Sutherland ER, King TS, Icitovic N, *et al.* A trial of clarithromycin for the treatment of suboptimally controlled asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010 oct ; 126 (4) : 747-53.
43. Chandratilleke MG, Carson KV, Picot J, *et al.* Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 ; 5 : CD001116.
44. Halimi L, Pry R, Pithon G, *et al.* Severe asthma and adherence to peak flow monitoring: longitudinal assessment of psychological aspects. *J Psychosom Res.* 2010 oct ; 69 (4) : 331-40.
45. Boulet L-P, Laviolette M. Is there a role for bronchial thermoplasty in the treatment of asthma? *Can. Respir. J.* 2012 juin ; 19 (3) : 191-2.

-
46. Pavord ID, Korn S, Howarth P, *et al.* Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM) : a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012 août 18 ; 380 (9842) : 651-9.
 47. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, *et al.* Lebrizumab treatment in adults with asthma. *N. Engl. J. Med.* 2011 sept 22 ; 365 (12) : 1088-98.
 48. Halimi L, Bourdin A, Mahjoub BA-E, *et al.* [Treatment education for patients with asthma]. *Presse Med.* 2009 déc ; 38 (12) : 1788-96.
 49. Roche N, Morel H, Martel P, *et al.* [Monitoring adult and adolescent asthmatics : the ANAES and AFSSAPS guidelines, September 2004]. *Rev Mal Respir.* 2005 avr ; 22(2 Pt 3) : 4S32-36.
 50. Montani D, Tillie-Leblond I, Crestani B, *et al.* [The relationship between inflammation and symptoms in asthma]. *Rev Mal Respir.* 2008 oct ; 25 (8) : 933-51.
 51. Toelle B, Ram FS. WITHDRAWN : Written individualised management plans for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 ; (7) : CD002171.
 52. Gibson GJ. Pulmonary hyperinflation a clinical overview. *Eur. Respir. J.* 1996 déc ; 9 (12) : 2640-9.
 53. Romagnoli M, Caramori G, Braccioni F, *et al.* Near-fatal asthma phenotype in the ENFUMOSA Cohort. *Clin. Exp. Allergy.* 2007 avr ; 37 (4) : 552-7.
 54. 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 févr ; 104 (2) : 394-403.
 55. Sont JK, Willems LN, Bel EH, *et al.* Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999 avr ; 159 (4 Pt 1) : 1043-51.
 56. Loughheed MD, Lemiere C, Ducharme FM, *et al.* Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults. *Can. Respir. J.* 2012 avr ; 19 (2) : 127-64.
 57. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, *et al.* An official ATS clinical practice guideline : interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011 sept 1 ; 184 (5) : 602-15.
 58. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, *et al.* Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2005 mai 26 ; 352 (21) : 2163-73.
 59. Green RH, Brightling CE, McKenna S, *et al.* Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002 nov 30 ; 360 (9347) : 1715-21.
-

