

Asthme difficile à contrôler

A. Magnan, A. Colchen, A. Cavailès, A. Pipet

L'asthme difficile à contrôler ne correspond pas à une entité particulière, mais à une étape dans le diagnostic de l'asthme qui requiert la mise en œuvre d'une démarche systématique et standardisée. Il s'agit d'un asthme qui reste mal contrôlé malgré un traitement jugé a priori optimal compte tenu des symptômes sans traitement. La démarche consiste à éliminer un diagnostic différentiel, qui peut toujours compliquer un asthme préexistant, à prendre en compte les facteurs déclenchants tels que les allergènes, les polluants, au premier rang desquels le tabac, ou les facteurs psychogènes. Les diagnostics des formes rares de l'asthme doivent être évoqués et les comorbidités (rhinite, polyposse nasale, reflux gastro-œsophagien, obésité) prises en compte et traitées. Enfin, l'observance thérapeutique doit être évaluée. Il ne s'agit pas tant de déceler une interruption du traitement que de mettre en évidence une utilisation inadéquate des inhalateurs proposés. C'est ici que l'éducation thérapeutique est essentielle. C'est seulement à ce stade et à l'issue de cette démarche qu'il est éventuellement possible de constater que le stade de l'asthme est plus sévère que celui initialement considéré et qu'un traitement plus important doit être envisagé. Ce sera alors, à condition que le patient soit déjà traité par de fortes doses de corticoïdes inhalés et des broncho dilatateurs de longue durée d'action, la place de traitements ciblés tels que les anti-immunoglobulines E (IgE) et demain les anti-IL-5. L'indication de ces traitements devra toutefois être pesée selon le phénotype de l'asthme et la probabilité de réponse thérapeutique.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Asthme ; Allergie ; Asthme difficile ; Éducation thérapeutique

Plan

■ Définition	1
■ Diagnostic de l'asthme difficile	2
■ Démarche standardisée	2
S'agit-il d'un asthme ?	2
S'agit-il d'une forme rare d'asthme ?	5
Quel est le phénotype de l'asthme ?	6
Prendre en compte les comorbidités	7
Les facteurs déclenchants sont-ils contrôlés ?	8
Qu'en est-il de l'observance ?	8
■ De l'asthme difficile à l'asthme sévère	9
■ Conclusion : vers un traitement de l'asthme personnalisé ?	9

■ Définition

Il n'existe pas de définition univoque de l'asthme difficile, ou asthme difficile à traiter, ou asthme difficile à contrôler. Les recommandations actuelles mettant comme objectif de la prise en charge l'obtention du contrôle de l'asthme^[1], il vaut mieux parler d'asthme difficile à contrôler.

Un asthme est dit contrôlé lorsque les symptômes sont réduits au minimum, qu'il s'agisse des symptômes diurnes et nocturnes,

des prises de bronchodilatateurs d'action rapide (*short-acting beta-agonist* [SABA]), des exacerbations ou de la limitation dans les activités quotidiennes. Les sociétés savantes et agences ont ainsi défini des critères de contrôle total et de contrôle acceptable^[2] (Tableau 1).

Par souci d'insister sur cet objectif d'obtention du contrôle et dans un but de simplification, les classiques stades de sévérité ont disparu des recommandations actuelles, remplacés par cinq niveaux successifs de traitements nécessaires pour obtenir le contrôle (Tableau 2).

C'est à partir de ce tableau que l'on peut définir l'asthme difficile comme un asthme restant mal contrôlé malgré un traitement a priori adapté en fonction des symptômes initiaux. Cette définition fait intervenir d'emblée la notion de durée: quel que soit le niveau de symptômes (de mauvais contrôle) initial, il est impossible de savoir « a priori » si un asthme sera ou non difficile à contrôler. Ce diagnostic ne peut intervenir que quelques semaines ou quelques mois plus tard devant un échec ou un succès partiel d'une attitude thérapeutique jugée initialement adaptée.

Ainsi, un asthme difficile à contrôler est un asthme qui reste mal contrôlé quelques semaines après l'institution d'un traitement jugé adapté initialement. Quel que soit le niveau de traitement, c'est-à-dire quel que soit le niveau de sévérité, un asthme peut être un asthme difficile à traiter. Dans tous les cas, une démarche standardisée s'impose.

■ Diagnostic de l'asthme difficile

Le diagnostic d'asthme a été porté chez un patient donné et un traitement jugé adapté a été institué. Schématiquement :

- un malade présentant des symptômes moins d'une fois par semaine reçoit un traitement à la demande par bronchodilatateurs de courte durée d'action (SABA) ;
- un malade gêné plus d'une fois par semaine est sous corticoïdes inhalés (CSI) à dose faible (Tableau 2) ;
- un malade symptomatique de façon quotidienne est placé sous moyenne à forte dose de CSI, éventuellement en association avec un bronchodilatateur de longue durée d'action (*long-acting beta-agonist* [LABA]) ou un antileucotriène (ALT) ;
- un malade gêné en permanence avec des exacerbations fréquentes a un traitement lourd, avec des corticoïdes oraux à la dose minimale efficace et éventuellement un anticorps anti-immunoglobulines E (IgE).

Quel que soit le niveau de traitement institué, le malade doit être revu de 4 à 12 semaines plus tard et le contrôle est alors évalué de façon standardisée, au mieux par une mesure objective à l'aide d'un autoquestionnaire. L'Asthma Control Questionnaire (ACQ) (Tableau 3) évalue le contrôle de l'asthme sur les 7 derniers jours et un score inférieur à 1,5 ou 2 est considéré en principe

Tableau 1.

Paramètres définissant le contrôle acceptable de l'asthme (d'après [2]).

Paramètres	Valeur ou fréquence ^a
1. Symptômes diurnes	< 4 jours/semaine
2. Symptômes nocturnes	< 1 nuit/semaine
3. Activité physique	Normale
4. Exacerbations	Légères, peu fréquentes
5. Absentéisme professionnel ou scolaire	Aucun
6. Utilisation de bêta-2 mimétiques d'action rapide	< 4 doses/semaine
7. VEMS ou DEP	> 85 % de la meilleure valeur personnelle
8. Variation nyctémérale du DEP (optionnel)	< 15 %

VEMS: volume maximal expiratoire par seconde; DEP: débit expiratoire de pointe. Le contrôle peut être classé en trois niveaux: (1) inacceptable: non-satisfaction d'un ou de plusieurs critères de contrôle listés dans le tableau; (2) acceptable: tous les critères de contrôle sont satisfaits; (3) optimal: stricte normalité des critères de contrôle ou obtention, toujours dans le cadre d'un contrôle acceptable, du meilleur compromis entre degré de contrôle, acceptation du traitement et effets secondaires.

^a Moyenne sur la période d'évaluation du contrôle (1 semaine à 3 mois).

Tableau 2.

Niveaux de traitement de l'asthme (d'après [2]).

Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 4	Niveau 5
Bêta-2 agonistes à la demande	Bêta-2 agonistes à la demande			
Options de traitement de fond	1 option à sélectionner :	1 option à sélectionner :	1 ou plusieurs options à sélectionner :	Ajouter soit :
	- corticoïdes inhalés à faible dose	- corticoïdes inhalés à faible dose + bêta-2 mimétique de longue durée d'action	- corticoïdes inhalés à moyenne ou forte dose + bêta-2 mimétique de longue durée d'action	- corticoïdes oraux (à la dose minimale)
	- antileucotriène	- corticoïdes inhalés à moyenne ou forte dose	- antileucotriène	- anti-IgE
		- corticoïdes inhalés à faible dose + antileucotriène	- théophylline retard	
		- corticoïdes inhalés à faible dose + théophylline retard		

Les options privilégiées sont indiquées en italique. Ig: immunoglobuline.

comme acceptable [3]. L'Asthma Control Test (ACT) porte sur les 4 dernières semaines et c'est le score maximal qui est le plus favorable. Si, au terme de ces quelques semaines sous un traitement jugé a priori adapté, le contrôle de l'asthme est inacceptable, alors il s'agit d'un asthme difficile et une démarche standardisée doit être mise en œuvre de la façon la plus systématique possible.

“ Point important

L'asthme difficile doit faire l'objet d'une démarche standardisée permettant de répondre aux questions suivantes :

- est-ce de l'asthme ?
- s'agit-il d'une forme rare ?
- les comorbidités sont-elles prises en compte ?
- les facteurs déclenchants sont-ils contrôlés ?
- qu'en est-il de l'observance thérapeutique ?

À l'issue de cette démarche, il est possible de considérer éventuellement que l'asthme doit être traité à un palier supérieur.

■ Démarche standardisée

La démarche systématique à mettre en œuvre devant un asthme difficile à contrôler comporte les étapes suivantes, à décliner dans l'ordre :

- s'agit-il d'un asthme ?
- quel est le phénotype de cet asthme ?
- s'agit-il d'une forme particulière ?
- les comorbidités ont-elles été prises en compte ?
- les facteurs déclenchant sont-ils contrôlés ?
- qu'en est-il de l'observance ?

S'agit-il d'un asthme ?

On se situe ici dans la recherche du diagnostic différentiel. Non pas seulement qu'on ait pu prendre pour un asthme une pathologie différente, mais surtout qu'il puisse s'agir d'une nouvelle maladie survenant chez un asthmatique connu. En effet, l'asthme est une maladie chronique, souvent bien connue pour un individu donné par le malade lui-même et son praticien habituel, généraliste ou spécialiste, pneumologue, pédiatre ou allergologue. Dès lors, la présence d'une dyspnée, ou plus habituellement de gênes respiratoires récurrentes, en impose pour une aggravation de l'asthme ou à tout le moins pour une perte de contrôle. Pourtant, une maladie d'expression respiratoire peut toujours venir s'ajouter à l'asthme.

Tableau 3.Questionnaire de contrôle de l'asthme (d'après^[3]).

1. En moyenne, au cours des 7 derniers jours, vous êtes-vous réveillé(e) la nuit à cause de l'asthme ?	2. En moyenne, au cours des 7 derniers jours, comment ont été vos symptômes d'asthme le matin au réveil ?
0 Jamais	0 Aucun symptôme
1 Presque jamais	1 Symptômes très légers
2 Quelquefois	2 Symptômes légers
3 Plusieurs fois	3 Symptômes modérés
4 De nombreuses fois	4 Symptômes assez sévères
5 De très nombreuses fois	5 Symptômes sévères
6 Je n'ai pas pu dormir à cause de mon asthme	6 Symptômes très sévères
3. En général, au cours des 7 derniers jours, avez-vous noté des sifflements quand vous respirez ?	4. En moyenne, au cours des 7 derniers jours, combien de produit inhalé « à la demande » (bronchodilatateur d'action rapide comme la Ventoline®) avez-vous pris par jour ?
0 Jamais	0 Aucune
1 Très rarement/presque jamais	1 1-2 bouffées la plupart des jours
2 Rarement	2 3-4 bouffées la plupart des jours
3 Parfois	3 5-8 bouffées la plupart des jours
4 Assez souvent	4 9-12 bouffées la plupart des jours
5 Presque tout le temps	5 13-16 bouffées la plupart des jours
6 Tout le temps	6 Plus de 16 bouffées la plupart des jours
5. En général, au cours des 7 derniers jours, avez-vous été essoufflé(e) à cause de votre asthme ?	6. En général, au cours des 7 derniers jours, vous êtes-vous senti(e) limité(e) dans vos activités à cause de votre asthme ?
0 Pas essoufflé(e)	0 Pas limité(e) du tout
1 Presque pas essoufflé(e)	1 Très peu limité(e)
2 Un peu essoufflé(e)	2 Un peu limité(e)
3 Moyennement essoufflé(e)	3 Moyennement limité(e)
4 Assez essoufflé(e)	4 Très limité(e)
5 Très essoufflé(e)	5 Extrêmement limité(e)
6 Extrêmement essoufflé(e)	6 Complètement limité(e)
À remplir par l'investigateur :	
7. VEMS de base (% des valeurs théoriques)	
0 > 95 % des valeurs théoriques	
1 95-90 %	
2 89-80 %	
3 79-70 %	
4 69-60 %	
5 59-50 %	
6 < 50 %	

Les scores de chaque item sont additionnés et divisés par le nombre d'items (7) pour obtenir le score de contrôle. Un score inférieur à 1,5 indique un contrôle acceptable. VEMS: volume maximal expiratoire par seconde.

Faire la part d'une bronchopneumopathie chronique obstructive associée

On considère habituellement que 30 % environ des asthmatiques sont fumeurs. Chez l'asthmatique fumeur, la difficulté est de faire la part de l'asthme et de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) qui a pu s'installer. La réversibilité de l'obstruction bronchique sous l'action des SABA permet d'affirmer l'existence de l'asthme lorsqu'il existe une amélioration de 12 % et 200 ml du volume maximal expiratoire par seconde (VEMS) de base après inhalation de 400 µg de salbutamol. En deçà, l'asthme ne peut pas être affirmé et une réversibilité de moins de 10 % du VEMS est en faveur de la BPCO. Bien entendu chez l'asthmatique fumeur ces critères revêtent un intérêt limité en dehors des cas où une franche réversibilité fera pencher en faveur de l'asthme dans la perte de contrôle des symptômes respiratoires. La réversibilité du VEMS sous SABA n'est toutefois pas un critère absolu pour faire la part entre les deux maladies.

En faveur de la BPCO, il faut s'attacher à rechercher les stigmates d'un emphysème associé: distension parenchymateuse affirmée par l'augmentation de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) et du volume résiduel, qui peut cependant exister en partie dans l'asthme et répondre au test de réversibilité sous

SABA; diminution du transfert de l'oxyde de carbone, précoce dans la BPCO et survenant avant l'atteinte vasculaire, et absente de l'asthme; altération de l'hématose de repos avec hypoxémie et normo- ou hypercapnie en dehors d'un contexte de dyspnée aiguë.

Dans les centres spécialisés, la recherche d'une inflammation bronchique à éosinophiles peut permettre de faire la part de la BPCO et de l'asthme^[4]. En effet, la présence d'une éosinophilie bronchique est fortement associée à l'asthme. Dans ce cadre, il faut plutôt avoir recours à l'expectoration induite qu'à la mesure du monoxyde d'azote exhalé (FeNO), dont les valeurs artificiellement diminuées par la présence du tabagisme sont difficilement interprétables^[5].

Dysfonction des cordes vocales et syndrome d'hyperventilation

L'anxiété est habituellement retrouvée chez l'asthmatique, notamment lorsque celui-ci a expérimenté des épisodes de dyspnée aiguë avec sensation d'asphyxie. Outre l'angoisse générée par l'asthme lui-même, celle-ci est souvent au premier plan des facteurs déclenchant d'authentiques crises d'asthme. Il n'est donc pas surprenant que des manifestations d'anxiété prenant

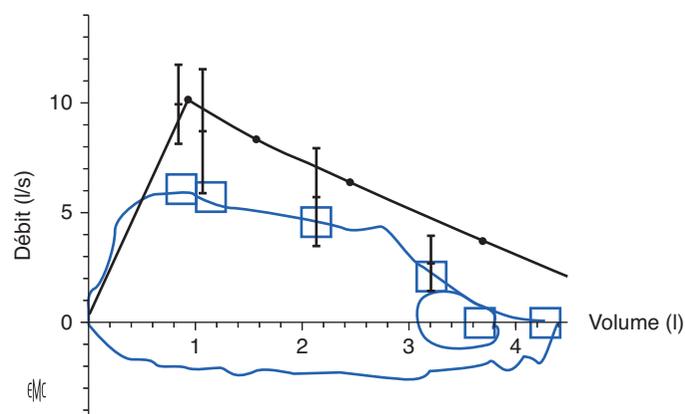


Figure 1. Aspect aplati et festonné de la boucle débit/volume dans la dysfonction des cordes vocales, ou dyskinésie laryngée.

la forme de manifestations respiratoires, telles que la dysfonction des cordes vocales et le syndrome d'hyperventilation, viennent émailler l'histoire naturelle de la maladie asthmatique. La difficulté est cependant d'en faire le diagnostic devant des manifestations qui, affectant la pneumonie, peuvent en imposer pour de l'asthme, tant chez le patient (ici une patiente dans la très grande majorité des cas) que chez son médecin.

Le diagnostic de dysfonction des cordes vocales, ou dyskinésie laryngée, est d'autant plus difficile que les manifestations sont parfois spectaculaires en prenant la forme d'une insuffisance respiratoire aiguë imposant le recours immédiat aux soins d'urgence. La dyspnée s'est installée rapidement, sifflante, avec un *wheezing* qui, chez un asthmatique, ne laisse hélas pas la place au doute. Le patient est dans ce contexte traité immédiatement par des bronchodilatateurs en aérosols qui, en levant le spasme d'origine fonctionnelle, confortent l'erreur diagnostique. Entre la survenue de gênes respiratoires à répétition et ces manifestations extrêmes, tous les intermédiaires sont possibles. Le diagnostic peut être facilité par l'association fréquente à un syndrome d'hyperventilation : la gazométrie fait alors suspecter le diagnostic devant le cortège de symptômes associés et, dans les circonstances aiguës, une hypoxémie sans hypoxémie. En dehors du contexte de l'urgence, le diagnostic peut être suspecté devant un aspect aplati de la boucle débit/volume à l'expiration ou l'aspect festonné de celle-ci (Fig. 1). La répétition des crises malgré une absence d'inflammation évidente (FeNO basse) est un autre élément du diagnostic. Celui-ci ne peut être affirmé que par la visualisation de l'adduction des cordes vocales en laryngoscopie directe, éventuellement facilitée par des exercices de phonation ou d'hyperventilation^[6]. Cette dysfonction fonctionnelle des cordes vocales doit être distinguée de l'atteinte inflammatoire liée au reflux gastro-œsophagien et des dysphonies parfois induites par la corticothérapie inhalée.

Le syndrome d'hyperventilation est une entité à part entière, également largement liée à l'anxiété, au cours de laquelle l'angoisse peut être majeure, avec une sensation réelle d'asphyxie. À la phase aiguë, le diagnostic est en règle facile. Il n'y a pas de *wheezing* et l'auscultation est libre. La gazométrie est sans équivoque, en associant hypoxémie parfois profonde et hyperoxémie. Le diagnostic est plus difficile lorsque les manifestations, vécues comme de véritables gênes, sont rapportées à l'interrogatoire. La recherche du cortège de symptômes habituellement associés est souvent très contributive, avec l'aide éventuelle du questionnaire de Nijmegen^[7] (Tableau 4). Notamment l'existence de paresthésies des mains ou périorales est très fréquemment retrouvée. La spirométrie participe au diagnostic en démontrant une obstruction bronchique moins marquée que ne le laisse prévoir l'importance des symptômes. Le diagnostic est évidemment d'autant plus difficile que l'asthme induit de lui-même une hyperventilation indépendamment de toute pathologie associée. C'est ainsi que le diagnostic de syndrome d'hyperventilation est parfois difficile et nécessite un test d'hyperventilation ou une épreuve d'effort avec mesure de la VO₂ max.

Tableau 4.

Questionnaire de Nijmegen. Chaque item est coté de 0 : jamais ; 1 : rarement ; 2 : parfois ; à 3 : souvent. Le test est positif pour un score supérieur à 22 points.

1	Sensation de tension nerveuse
2	Incapacité à respirer profondément
3	Respiration accélérée ou ralentie
4	Respiration courte
5	Palpitations
6	Froideur des extrémités
7	Vertiges
8	Anxiété
9	Poitrine serrée
10	Douleur thoracique
11	Flou visuel
12	Fourmillements des doigts
13	Ankylose des bras et doigts
14	Sensation de confusion
15	Ballonnement abdominal
16	Fourmillements péri-buccaux

La prise en charge de la dysfonction des cordes vocales ou de l'hyperventilation est souvent difficile. Une partie de celle-ci est accomplie lorsque le patient a admis que ses symptômes relèvent de manifestations distinctes de l'asthme, fonctionnelles et sans gravité. L'aide d'un phoniatre, parfois d'un psychothérapeute, peut faciliter la prise en charge et accélérer cette prise de conscience. La kinésithérapie est efficace dans le syndrome d'hyperventilation.

Autres diagnostics différentiels fréquents

Chez le sujet âgé : l'insuffisance cardiaque

L'asthme peut se déclarer à n'importe quel âge, y compris chez le sujet âgé. La survenue d'un asthme après 60 ans est cependant atypique et la recherche d'un diagnostic différentiel doit être privilégiée^[8]. L'insuffisance cardiaque gauche, évoluant par poussées de subœdème pulmonaire spontanément régressives au début de la maladie peut en imposer pour un asthme en raison de son caractère paroxystique, mais aussi par la présence de râles sibilants plus que crépitants et par la sensation de sifflements dans la poitrine rapportée par le malade. Chez un asthmatique connu, ces manifestations sifflantes, paroxystiques et survenant volontiers à l'effort peuvent en imposer pour de l'asthme. Le praticien doit savoir faire la part des choses et remettre en cause la suspicion d'aggravation de l'asthme rapportée par le malade, en ayant recours à la radiographie du thorax, au dosage du pro-BNP (*brain natriuretic peptide*) et à l'échographie cardiaque transthoracique. Celle-ci devra en particulier rechercher une dysfonction diastolique, surtout si le patient souffre d'une hypertension artérielle systémique ancienne.

Tumeur bronchopulmonaire

Sa gravité fait du cancer bronchopulmonaire le diagnostic différentiel de l'asthme difficile qui doit le plus systématiquement être évoqué ; à lui seul il justifie la réalisation d'une radiographie du thorax de face et de profil chez tous les asthmatiques. Il est d'autant plus probable que le malade est fumeur, mais doit être éliminé même chez le non-fumeur. À un stade de début, la tumeur bronchique peut en imposer pour de l'asthme, en provoquant des sifflements dans la poitrine intermittents, paroxystiques, voire calmés par une corticothérapie qui, en réduisant l'inflammation péribronchique entraîne un retard au diagnostic. La tumeur limitée à une bronche de gros calibre ou à la trachée peut entraîner un syndrome obstructif et n'être pas détectable sur une radiographie standard. Ce syndrome obstructif n'est pas réversible. Le diagnostic est réalisé alors par l'examen de la tomodensitométrie thoracique et l'endoscopie bronchique, qui permet souvent le diagnostic histologique de certitude, grâce à l'examen histologique des biopsies bronchiques.

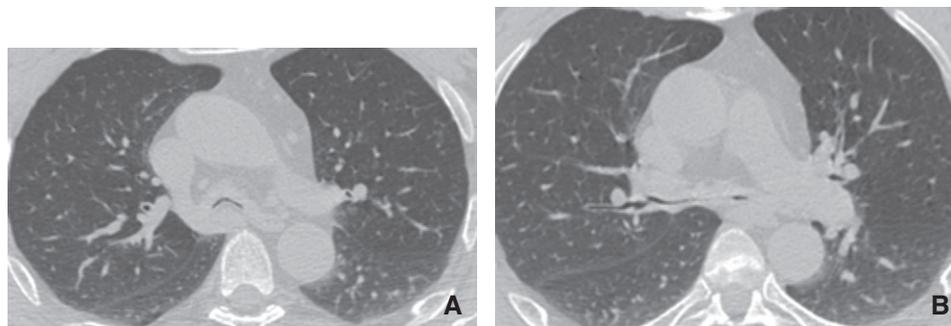


Figure 2. Polychondrite atrophiante. Aplatissement de la trachée et des bronches principales mis en évidence en tomodensitométrie sur des coupes en expiration (A, B).

Les tumeurs bénignes sont rares, mais parfois de diagnostic difficile et, lorsqu'elles surviennent chez l'enfant ou le sujet jeune, c'est le diagnostic d'asthme qui sera d'abord évoqué.

Chez un asthmatique connu, la survenue d'un cancer bronchopulmonaire est un piège pour le malade et le praticien qui peuvent être d'abord orientés vers une aggravation de l'asthme.

Dilatations des bronches et la mucoviscidose

Les dilatations des bronches (DDB) doivent être évoquées devant un asthme difficile à contrôler notamment lorsque la toux est au premier plan et qu'elle est productive. Ici, le syndrome obstructif n'est pas réversible. Les exacerbations, en général infectieuses, peuvent en imposer pour des crises d'asthme^[9]. Le diagnostic est rétabli par la présence d'images caractéristiques à l'examen tomodensitométrique du thorax, avec la présence d'un calibre bronchique augmenté avec épaissement de la paroi. Cet aspect réalise avec l'artère pulmonaire correspondante de calibre normal la classique image en bague à chaton. Si dans l'asthme sévère l'inflammation bronchique et le remodelage peuvent être à l'origine d'un syndrome bronchique avec épaissement de la paroi visible au scanner, l'augmentation de calibre des bronches est en règle absente.

Le diagnostic de DDB doit systématiquement faire suspecter une mucoviscidose méconnue, d'autant plus chez l'enfant ou le sujet jeune, mais également chez l'adulte. Un test de la sueur doit alors être réalisé, de plus en plus souvent complété par un génotypage à la recherche de mutations du gène codant pour la protéine *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR). Dans le cas des mucoviscidoses frustes, des mutations rares sont plus fréquemment retrouvées. Le dépistage néonatal de la mucoviscidose entraînera à terme la disparition de ces diagnostics tardifs^[10].

Un cas particulier de DDB doit être relevé, celui de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA). En effet, cette pathologie rare, dont les DDB constituent un signe majeur, survient volontiers chez l'asthmatique allergique. Les DDB sont alors intriquées à l'asthme. L'ABPA peut ainsi s'inscrire dans la démarche diagnostique d'un asthme difficile au titre du diagnostic différentiel (cf. infra).

Polychondrite atrophiante

Il s'agit d'une maladie rare consécutive à la dégénérescence des cartilages, notamment bronchiques. Les manifestations de bronchospasme sont alors révélées surtout à l'exercice et l'augmentation de la pression thoracique lors de l'expiration forcée induit un syndrome obstructif dynamique non réversible. La maladie s'associe à des atteintes articulaires. Le diagnostic peut être réalisé en endoscopie devant le collapsus à l'expiration des bronches principales. Il est suspecté sur la visualisation de ce collapsus sur des coupes de tomodensitométrie réalisées en expiration forcée (Fig. 2).

Embolie pulmonaire

L'embolie pulmonaire est classiquement rapportée; elle doit systématiquement être évoquée devant une dyspnée aiguë. Les manifestations sifflantes et les sibilants sont rares au cours de l'embolie pulmonaire, mais classiques. Dans le cadre de l'asthme difficile à contrôler, il faut se méfier d'une maladie thromboembolique chronique avec microembolies à répétition, occasionnant des crises de dyspnée paroxystique au cours desquelles les douleurs thoraciques peuvent être absentes. Le diagnostic est parfois

difficile, au mieux porté lors de l'examen de l'angioscanner, qui met en évidence une hypovascularisation pulmonaire distale, voire la présence d'embolies périphériques.



Sténose trachéale

L'endoscopie peut permettre de redresser le diagnostic.

S'agit-il d'une forme rare d'asthme ?

La frontière du diagnostic différentiel se situe ici. Il s'agit en effet de formes rares, de physiopathologie particulière, de maladies qui ne se résument pas à l'asthme et doivent faire l'objet d'une prise en charge très spécifique : l'aspergillose bronchopulmonaire allergique, la vascularite de Churg et Strauss et la pneumopathie chronique à éosinophiles.

Aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA)

Il s'agit d'une forme rare d'asthme sévère, difficile à contrôler. Cette maladie est le plus souvent due à *Aspergillus fumigatus*, mais parfois à d'autres espèces d'*Aspergillus* ou à d'autres moisissures. Il s'agit du résultat d'une réponse immunitaire mixte vis-à-vis de l'agent fongique. On observe, en effet, d'une part une réponse authentiquement allergique, expliquant l'association fréquente à l'asthme, la survenue chez un atopique, l'éosinophilie sanguine volontiers supérieure à 1 000 éléments/mm³, la présence de tests cutanés immédiats positifs pour *Aspergillus* et d'IgE spécifiques circulantes. D'autre part, cette réponse IgE-médiée s'associe à une réponse à IgG, responsable d'atteintes parenchymateuses pulmonaires récidivantes et migratrices, d'une atteinte bronchique à type de DDB se manifestant par une toux grasse et productive avec moules bronchiques. Les IgG spécifiques circulantes peuvent être dosées par méthode *enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa) ou par immunoelectrophorèse (celle-ci détectant des anticorps précipitants, ou « précipitines », anti-aspergillaires, la présence de l'arc catalasique étant spécifique d'*Aspergillus fumigatus*). Le diagnostic est fondé sur un faisceau d'arguments, traditionnellement classés en « critères majeurs » et « critères mineurs » (Tableau 5)^[11]. Aucun critère en effet ne peut à lui seul suffire au diagnostic. Cette maladie évoluant par poussées, dénommées « exacerbations d'ABPA », certains marqueurs tels que l'hyperéosinophilie peuvent fluctuer dans le temps et être présents uniquement lors des exacerbations. Selon Greenberger, le diagnostic d'ABPA peut être porté sans attendre la survenue des dilatations des bronches dès lors que les stigmates immunologiques de la maladie accompagnent l'asthme^[12].

La prise en charge spécialisée est la règle et le traitement associe pendant des périodes variables et encore mal codifiées une corticothérapie par voie générale plus ou moins associée à un traitement antifongique par itraconazole. L'emploi du voriconazole a été rapporté par quelques auteurs, mais n'est pas recommandé en pratique pour l'instant. Une enquête à domicile par un conseiller en environnement intérieur est ici particulièrement pertinente dans le but d'identifier la source de contamination et d'organiser son éviction.

Les risques évolutifs sont le développement de DDB parfois sévères, avec une prise en charge s'apparentant à celle de la mucoviscidose, et plus rarement d'une fibrose pulmonaire. L'utilisation

Tableau 5.

Diagnostic d'aspergillose bronchopulmonaire allergique. Le diagnostic est certain lorsque les huit critères majeurs sont présents. Il est hautement probable lorsque cinq critères majeurs et deux critères mineurs sont présents.

Critères majeurs	
1	Asthme
2	Infiltrats pulmonaires récidivants
3	Tests cutanés positifs vis-à-vis d' <i>Aspergillus fumigatus</i>
4	IgE totales > 1 000 kUI/l
5	Anticorps précipitants contre <i>Aspergillus fumigatus</i>
6	Hyperéosinophilie sanguine
7	Augmentation des IgE spécifiques dirigées contre <i>Aspergillus fumigatus</i>
8	Bronchectasies proximales
Critères mineurs	
1	<i>Aspergillus</i> dans les sécrétions bronchiques
2	Positivité retardée des tests cutanés vis-à-vis d' <i>Aspergillus fumigatus</i>
3	Expectoration de bouchons muqueux

Ig : immunoglobulines.

des antifongiques en a facilité la prise en charge et amélioré le pronostic, mais elle reste une maladie sévère dont l'évolution est marquée par une succession d'exacerbations, difficiles à diagnostiquer précocement, et parfois difficiles à traiter.

L'ABPA est caractéristique des diagnostics à évoquer systématiquement chez l'asthmatique difficile à contrôler, tant elle survient sur un terrain atopique chez un patient porteur d'asthme.

Maladie de Churg et Strauss

Il s'agit ici d'une maladie systémique caractérisée par la présence d'une inflammation à éosinophiles développée aux dépens des petits vaisseaux. L'asthme est le plus souvent au premier plan, d'emblée sévère et évoluant dans un contexte d'altération de l'état général parfois fébrile.

L'atteinte extrapulmonaire en fait le pronostic, notamment l'atteinte cardiaque, qui doit systématiquement être recherchée par un électrocardiogramme (ECG), une échographie transthoracique, une scintigraphie au thallium ou, mieux, une imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque qui est désormais l'examen de référence. En effet l'atteinte spécifique peut intéresser n'importe quelle tunique cardiaque, prenant la forme d'une endocardite, d'une myocardite ou d'une péricardite avec une atteinte possible du tissu de conduction mettant le malade en risque de mort subite. L'atteinte extrapulmonaire la plus fréquente est cependant la neuropathie, qui peut prendre n'importe quelle forme : sensitive ou motrice, à type de poly- ou de multinévrite, périphérique ou centrale. Les autres atteintes extrapulmonaires sont rénales, gastro-intestinales cutanées ou vasculaires^[13].

L'asthme précède la maladie systémique dans plus de 90 % des cas, parfois de plusieurs années, de sorte que, devant un asthme sévère avec hyperéosinophilie, les atteintes extrathoraciques doivent toujours être recherchées.

Les critères de l'American College of Rheumatology, édictés en 1990, s'appliquent à des patients chez qui le diagnostic de vascularite a été porté histologiquement, en vue d'obtenir une standardisation de la classification des vascularites : asthme, éosinophilie sanguine supérieure à 10 % ou 1 500 éléments/mm³, neuropathie, infiltrats pulmonaires, anomalie otorhinolaryngologique (ORL), éosinophilie extravasculaire histologique. La présence des six critères rend le diagnostic certain, tandis que celle de quatre critères le fait considérer comme hautement probable (sensibilité de 85 % et spécificité de 99,7 %) ^[14]. Les critères de Lanham ^[15] (asthme, hyperéosinophilie sanguine supérieure à 1,500 Giga/l ou plus de 10 % des leucocytes circulants, vascularite systémique avec au moins deux atteintes extrapulmonaires) sont utilisés pour le diagnostic avec une sensibilité et une spécificité de 95 %. Les anticorps anticytoplasme des polynucléaires

neutrophiles (ANCA) sont présents dans moins de 50 % des cas et contribuent peu au diagnostic. Il s'agit le plus souvent de p-ANCA (antimyéloperoxydase). La présence d'ANCA est plus fréquemment associée à une atteinte rénale, tandis que leur absence rend plus probable une atteinte cardiaque.

Il s'agit d'une maladie corticonécessitante pour laquelle il faut rechercher la dose minimale efficace. L'évolution est le plus souvent favorable en quelques mois ou années et le sevrage en corticoïdes est le plus souvent possible. Dans certains cas, la maladie évolue vers une pathologie handicapante avec parfois fibrose pulmonaire. L'asthme sévère peut être au premier plan et nécessiter de fortes doses de corticoïdes. L'utilisation des immunosuppresseurs peut être envisagée parfois dans un but d'épargne cortisonique. Un âge supérieur à 60 ans, une créatininémie supérieure à 150 µmol/µl, une atteinte gastro-intestinale sévère, des manifestations cardiaques sont des facteurs de mauvais pronostic, tandis que l'atteinte ORL est un facteur favorable.

Pneumopathie chronique à éosinophiles

Cette maladie rare est caractérisée par la présence d'une atteinte parenchymateuse prédominante ; le plus souvent l'asthme est à l'arrière-plan d'une dyspnée d'effort. Le diagnostic peut être porté sur la présence d'images interstitielles bilatérales périphériques, sous-pleurales, épargnant les hiles, à type de verre dépoli, associées à une éosinophilie sanguine importante. Il est confirmé par l'existence d'une alvéolite à éosinophiles retrouvée au lavage bronchoalvéolaire.

Dans certains cas, l'asthme est au premier plan. Il s'agit alors d'un asthme sévère corticodépendant, et la mise en évidence des images thoraciques est rendue difficile par l'impossibilité de diminuer la corticothérapie. Il peut s'associer une polyposé nasosinusienne.

La réponse à la corticothérapie (0,5 mg/kg à 1 mg/kg/jour) est en général spectaculaire, permettant l'amélioration de l'état général et de la dyspnée en quelques jours, et peut parfois constituer un test diagnostique. Elle est en général maintenue de 6 à 12 mois ; chez 50 % des patients, cette corticothérapie ne peut pas être sevrée et il faut alors être vigilant à maintenir la dose minimale efficace et à prévenir les complications de la corticothérapie au long cours.

Les diagnostics différentiels et ces formes particulières ayant été éliminés, il s'agit bien d'un asthme. La détermination précise du phénotype de cet asthme permet d'orienter au mieux la prise en charge.

Quel est le phénotype de l'asthme ?

Les travaux de recherche clinique et fondamentaux de ces dernières années ont permis d'établir la large hétérogénéité de la physiopathologie de l'asthme. La distinction de ces différents phénotypes est importante dans le cadre de la prise en charge de l'asthme difficile car elle sous-entend l'existence de groupes de patients répondeurs ou non répondeurs à des traitements ciblés, mais aussi aux traitements usuels ^[16].

La distinction classique entre asthme atopique et asthme non atopique est certainement la plus facile à réaliser et reste très pertinente. En effet l'atopie permet la distinction de deux types d'asthmes dont l'histoire naturelle est très différente. Le diagnostic est fait en fonction des résultats des tests cutanés immédiats (*prick tests*) aux pneumallergènes usuels mais aussi de l'histoire clinique ^[17].

L'asthme atopique débute en règle dans l'enfance, s'inscrit dans une histoire familiale où les cas d'asthme sont fréquents. Il fait suite à une histoire d'eczéma dans la petite enfance et s'associe volontiers à une rhinite allergique. Les allergènes tels que les acariens de la poussière de maison, les phanères d'animaux ou les moisissures sont des facteurs déclenchant les symptômes fréquemment retrouvés. Les IgE totales sont élevées, parfois supérieures à 1 000 kUI/l, et d'autres allergies, notamment alimentaires dans l'enfance, peuvent être présentes. Dans l'asthme atopique, l'hyperéosinophilie sanguine est peu fréquente, le plus souvent inférieure à 1 000 éléments/mm³. L'évolution de l'asthme atopique est en principe favorable et est rarement difficile à traiter.

L'asthme non atopique, ou asthme intrinsèque, correspond en règle à une forme plus tardive. Il débute volontiers après la quarantaine et s'associe à une polyposse nasosinusienne. C'est dans ce groupe qu'est retrouvée l'intolérance à l'aspirine et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), parfois associée à une intolérance aux sulfites. En règle, les tests cutanés aux pneumallergènes sont négatifs mais la prévalence de l'atopie dans la population générale est telle qu'on ne peut pas se contenter du résultat des tests cutanés pour éliminer le caractère non atopique d'un asthme. Les formes familiales sont considérées comme plus rares. L'hyperéosinophilie sanguine est fréquente, mais les IgE totales, si elles sont plus élevées en moyenne que dans la population générale, sont en règle inférieures à 500 kU/l. L'évolution de l'asthme non atopique est plus sévère que celle de l'asthme atopique et est plus difficile à contrôler.

Néanmoins, la décortication des différents phénotypes de l'asthme ne s'arrête pas à la distinction entre asthme atopique ou non atopique. La présence d'une éosinophilie bronchique, au mieux détectée par l'analyse histologique de biopsies bronchiques, permet de définir un asthme avec éosinophilie caractérisé par une plus grande réversibilité, mais aussi par un fort risque d'exacerbation et même d'exacerbation grave avec intubation^[18]. De façon moins invasive que par biopsies bronchiques, l'éosinophilie des voies aériennes peut être approchée par la réalisation d'une expectoration induite, dont l'examen cytologique permet l'obtention d'une formule relativement reproductible. Si une expectoration chez un sujet normal ramène au plus 3 % d'éosinophiles et 30 % de neutrophiles, les autres cellules correspondant à des macrophages, dans l'asthme sont retrouvés volontiers de 30 % à 80 % de polynucléaires éosinophiles^[19], avec une augmentation concomitante des neutrophiles^[20]. La présence d'éosinophiles dans l'expectoration induite reflète à la fois un risque d'exacerbation et une corticosensibilité élevée^[21].

Par défaut, l'expectoration induite permet d'identifier un sous-groupe de patients asthmatiques rares, caractérisés par une élévation isolée de la proportion de neutrophiles^[22]. Chez ces malades, une toux chronique avec expectoration est fréquemment retrouvée. Ils sont moins sensibles aux corticoïdes. Certains articles relèvent chez l'asthmatique une relation entre la neutrophilie de l'expectoration et la présence d'un reflux gastro-œsophagien^[23]. Les asthmes neutrophiliques correspondent ainsi à une entité particulière. Une origine microbienne de la maladie a pu être évoquée, en faveur de laquelle l'efficacité relative des macrolides au long cours, parfois spectaculaire^[24].

Une autre entité particulière est représentée par l'asthme de l'obèse^[25,26]. Celui-ci est en règle peu inflammatoire, mais très symptomatique et difficile à traiter par les traitements usuels. La physiopathologie de l'asthme de l'obèse est complexe, faisant vraisemblablement intervenir des anomalies du stress oxydatif, peut-être une inflammation systémique dans laquelle le déficit en molécules telles que la leptine ou l'adiponectine, molécules anti-inflammatoires déficientes chez l'obèse, pourrait être impliqué.

Identifier précisément pour chaque malade porteur d'asthme difficile le phénotype de son asthme pourrait avoir un intérêt pour sa prise en charge : intensification ou adaptation de la corticothérapie chez l'asthmatique à éosinophiles, essai d'un traitement par macrolides chez un patient porteur d'un asthme à neutrophiles, prise en charge nutritionnelle spécifique de l'asthme de l'obèse, etc. Cependant, une telle attitude se heurte au fait que l'asthme correspond plus à un continuum entre ces différentes formes, souvent plus ou moins intriquées, qu'à des sous-groupes discrets facilement identifiables. Cela commence à être clairement montré dans les études de cohortes qui regroupent un suffisamment grand nombre de patients pour réaliser une analyse statistique capable de distinguer différents clusters de patients, c'est-à-dire des groupes de malades plus ou moins confluents ou plus ou moins intriqués. Ainsi, le groupe anglais de Leicester^[27] a étudié un groupe de plus de 400 patients vus en médecine générale ($n = 184$), référés dans un centre spécialisé dans la prise en charge de l'asthme difficile ($n = 187$) ou inclus dans une étude portant sur l'adaptation du traitement de fond en fonction de l'éosinophilie de l'expectoration. Cette étude a permis de distinguer une large

majorité de patients dont le phénotype était dit « concordant », représentant un continuum entre des patients sans inflammation et peu symptomatiques jusqu'à des malades porteurs d'asthme mal contrôlé (difficile) associé à une forte inflammation bronchique à éosinophiles. En dehors de ces patients, était retrouvé un groupe de malades contrôlés, malgré une inflammation à éosinophiles importante, et deux groupes de patients difficiles à contrôler, mais dépourvus d'inflammation significative. Un de ces deux groupes était constitué des asthmatiques obèses. Ainsi, cette étude mettait en exergue trois groupes de patients difficiles à traiter : les « concordants », chez lesquels une adaptation d'un traitement classique devrait suffire, les obèses, chez lesquels l'asthme est d'apparition tardive, à prédominance féminine, et les non-concordants non-obèses, atopiques, et dont l'asthme a débuté de façon précoce.

Une autre étude réalisée dans le cadre de la cohorte Severe Asthma Research Program (SARP), mais au cours de laquelle la mesure de l'inflammation n'était pas réalisée, a distingué cinq clusters parmi lesquels l'asthme de l'obèse est également clairement identifié^[28]. La mesure du VEMS associée à sa réversibilité, à l'âge de début de l'asthme et à l'âge du patient permettait, dans la plupart des cas, de classer avec succès le malade dans une de ces catégories, démontrant que des outils cliniques et fonctionnels permettaient finalement de déterminer les différents types d'asthme.

L'utilisation des cohortes adossées à des biocollections permettra, dans le futur, d'affiner ces différents clusters et donnera des pistes pour l'utilisation de traitements ciblés ; par exemple, une étude fondée sur l'analyse du transcriptome (ensemble des gènes transcrits en acide ribonucléique [ARN] messagers au sein d'une population de cellules) de cellules épithéliales bronchiques recueillies par brossage^[29], a permis d'ores et déjà de démontrer que si certains asthmes étaient clairement caractérisés par la surexpression de protéines associées à une activation Th2 proéosinophilique, d'autres asthmes ne possédaient pas cette signature moléculaire.

À ce stade, selon l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, l'âge de début de l'asthme, la fonction respiratoire, les résultats des tests cutanés et éventuellement l'analyse de l'expectoration induite, il est donc possible de « classer » les patients porteurs d'asthme difficile en divers sous-groupes ou phénotypes pour lesquels une prise en charge plus ou moins spécifique peut être mise en œuvre.

La suite de la démarche consiste à optimiser la prise en charge en prenant en considération les comorbidités et les facteurs déclenchants, et en évaluant l'observance thérapeutique.

Prendre en compte les comorbidités

Rhinite allergique

La rhinite allergique multiplie par trois le risque d'asthme^[30]. Chez un asthmatique allergique, elle doit être systématiquement recherchée. Les malades ne s'en plaignent pas forcément spontanément, en considérant à juste titre qu'il s'agit d'une affection bénigne. Pourtant, la rhinite allergique, lorsqu'elle est persistante, modérée à sévère, peut être handicapante pour elle-même, en plus de son effet aggravant sur l'asthme. C'est ainsi que plusieurs études ont pu montrer que lorsque la rhinite était prise en charge, le risque d'être hospitalisé après un passage aux urgences pour asthme était diminué. En effet, la rhinite est en elle-même un facteur de mauvais contrôle de l'asthme, évalué par le score ACQ, et ce quel que soit le niveau de sévérité de l'asthme^[31].

Le diagnostic de rhinite allergique est porté à l'interrogatoire sur l'existence d'une alternance de rhinorrhée et d'obstruction, d'éternuements et de prurit palatin et nasal chez un patient atopique. Les allergènes les plus souvent en cause sont, outre ceux retrouvés dans l'asthme et volontiers responsables de rhinites persistantes modérées à sévères, les pollens, alors responsables de symptômes saisonniers.

Son traitement associe, en plus de l'éviction des allergènes, qui suit les mêmes principes que pour l'asthme, l'utilisation des antihistaminiques et des corticoïdes nasaux^[32].

Polypose nasosinusienne

Si la rhinite allergique est l'apanage de l'asthme atopique, la polypose nasosinusienne (PNS) est très fréquemment associée à l'asthme non atopique, qu'elle peut dans certains cas précéder. La PNS doit être systématiquement recherchée à l'interrogatoire, d'autant plus que le sujet n'est pas atopique, que l'asthme s'est déclaré à l'âge adulte, en règle autour de la quarantaine, ou qu'il existe une intolérance à l'aspirine et aux AINS dans le cadre d'une maladie de Fernand Vidal (triade asthme non atopique, intolérance à l'aspirine se manifestant par une crise d'asthme parfois grave lors de la prise d'AINS, PNS). Il est donc recherché une obstruction nasale et une anosmie ou hyposmie évocatrice.

Le diagnostic est confirmé par la rhinoscopie antérieure, qui permet d'objectiver la présence de polypes émergeant en grappe de raisin du méat moyen. Le scanner des sinus permet d'apprécier l'importance de l'atteinte sinusienne, notamment sur les coupes coronales au niveau des cellules ethmoïdales et du sinus sphénoïde. Le scanner n'est toutefois indiqué que lorsqu'une sanction chirurgicale est envisagée. On la discute devant une polypose invalidante avec nécessité d'au moins trois cures annuelles de corticoïdes par voie générale. Plus qu'une polypectomie, qui est un geste incomplet peu efficace, on privilégie aujourd'hui la réalisation d'une ethmoïdectomie trans-sphénoïdale, plus radicale même si elle ne permet pas de prévenir complètement les récurrences. L'effet sur l'asthme de la chirurgie des sinus est controversé^[33].

Reflux gastro-œsophagien

Avec une prévalence de 60 % chez l'asthmatique, contre 38 % chez les témoins, les symptômes de reflux gastro-œsophagien (RGO) apparaissent fort banals dans l'asthme^[34]. À l'inverse, l'asthme est présent chez 5 % des patients porteurs de RGO, ce qui est proche de la prévalence de l'asthme en population générale. Chez l'enfant, le RGO multiplie par deux le risque d'asthme. Il doit être d'autant plus volontiers suspecté au cours de l'asthme difficile que les symptômes sont de survenue nocturne, que l'asthme est non atopique et, bien entendu, qu'il s'associe à des signes digestifs de RGO. Ceux-ci peuvent cependant manquer.

Le mécanisme du RGO chez l'asthmatique n'est pas clair : micro-inhalations acides, réflexe vagovagal et RGO secondaire à l'asthme lui-même, notamment par la toux qu'il entraîne, sont probablement plus ou moins intriqués.

Le diagnostic peut être suspecté à l'interrogatoire devant la présence d'un pyrosis, de régurgitations et de douleurs épigastriques. Au mieux il est mis en évidence par une pHmétrie couplée à une impédancemétrie, qui permet de démontrer l'existence de reflux non acides.

L'amélioration de l'asthme par le traitement du RGO est controversée. Une méta-analyse de la Cochrane Library, incluant 12 essais randomisés, est négative^[35]. Une étude négative récente a démontré une inefficacité des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sur le contrôle de l'asthme en l'absence de symptômes digestifs du reflux, bien que 40 % des patients aient un RGO silencieux retrouvé en pHmétrie^[36]. Néanmoins, il est probable qu'une amélioration de la toux soit à attendre d'un traitement anti-RGO lorsque celui-ci est présent et lorsque la toux est prédominante dans la symptomatologie de l'asthme.

Ainsi, les recommandations vis-à-vis de l'asthme associé au RGO sont de tenter un traitement d'épreuve par IPP lorsque le RGO est évident ou fortement suspecté et de n'avoir recours aux explorations digestives que lorsque la suspicion clinique de RGO est faible.

À ce stade, il reste à s'enquérir du contrôle des facteurs déclenchants et à rechercher l'inobservance. Une exposition résiduelle ou persistante à un allergène, connu ou étant passé inaperçu, ou une prise inadéquate du traitement peuvent être suspectés devant certaines contradictions du bilan : un score de contrôle inacceptable alors que la fonction respiratoire est parfaitement normale ; une réversibilité très nette du VEMS alors que le traitement est lourd ; dans les centres spécialisés, un FeNO ou une éosinophilie de l'expectoration importante alors que la fonction respiratoire est normale ou facilement normalisable.

Les facteurs déclenchants sont-ils contrôlés ?

Dans le cas de l'asthme atopique, il s'agit en premier lieu de l'éviction des allergènes. Celle-ci est le plus souvent difficile à obtenir, même dans les cas paraissant simples, lorsqu'il s'agit d'un animal domestique, le plus difficile étant souvent de convaincre le malade de la responsabilité de cet allergène dans la survenue des symptômes. L'éviction des acariens et des moisissures est difficile et elle doit au mieux être aidée des conseils donnés in situ par un conseiller médical en environnement intérieur. Ce dernier, au travers d'une approche globale vis-à-vis de l'habitat, permet de limiter au maximum l'exposition du malade aux différents polluants intérieurs^[37].

L'asthme professionnel est un asthme allergique qui doit toujours être recherché. Lorsque l'asthme est difficile à contrôler, le patient doit être réinterrogé sur l'existence d'une exposition professionnelle à des composés potentiellement responsables de l'asthme. Il peut s'agir d'allergènes de haut poids moléculaire, comme les farines ou le latex, ou d'allergènes non protéiques de bas poids moléculaire, comme les acides (persulfates, isocyanates), les enzymes ou les métaux. L'éviction est dans ce cas souvent difficile, posant des problèmes de reclassement professionnel. C'est ainsi que le diagnostic doit être porté le plus tôt possible. L'asthme professionnel est souvent précédé de plusieurs mois ou années d'une rhinite professionnelle qui peut passer inaperçue et pour laquelle le patient, lorsqu'il est exposé, doit systématiquement être interrogé par le médecin du travail^[38].

Il faut distinguer l'asthme professionnel proprement dit de l'asthme aggravé par le travail. En effet, par définition, l'asthme professionnel survient de façon inaugurale chez un sujet indemne de tout asthme préexistant. L'asthme aggravé par le travail représente une entité fréquente qui n'est pas reconnue de la même façon. Il peut s'agir d'une authentique sensibilisation à des allergènes d'origine professionnelle chez un patient atopique, par ailleurs allergique à un ou plusieurs allergènes usuels. Il peut aussi s'agir du déclenchement de symptômes chez un asthmatique sous l'action d'irritants ou de polluants retrouvés sur le lieu de travail. Les produits de nettoyage, par exemple, sont à l'origine de gênes respiratoires conséquentes chez les techniciens de surface.

Le tabagisme est présent chez un tiers environ des asthmatiques. Il est à l'origine de déclenchement de symptômes de par le caractère irritant des particules inhalées. Le tabagisme passif est aussi reconnu comme facteur déclenchant.

Les polluants atmosphériques sont reconnus comme étant à l'origine de crises et de gênes respiratoires chez l'asthmatique. C'est notamment le cas de polluants atmosphériques comme le dioxyde de soufre (SO₂) et le dioxyde d'azote (NO₂), mais aussi de polluants issus du trafic automobile, comme les particules diesel et à nouveau le NO₂. L'ozone est également reconnu comme occasionnant des gênes respiratoires chez les asthmatiques^[39].

Des facteurs psychogènes sont souvent en cause dans la persistance des symptômes d'asthme, et si l'anxiété peut être à l'origine de diagnostics différentiels tels que la dysfonction des cordes vocales ou le syndrome d'hyperventilation, elle génère aussi en elle-même des gênes respiratoires, voire des exacerbations. Il peut s'agir d'un état de stress chronique lié à une situation personnelle difficile ou de réactions aiguës lors d'évènements plus brutaux.

L'identification de ces facteurs déclenchants est parfois difficile et nécessite une enquête minutieuse devant parfois être répétée. Elle est importante, même lorsque leur éviction complète est impossible, pour que le patient puisse identifier ces facteurs et élaborer des stratégies de prévention, ou en renforçant le traitement à leur approche.

La dernière question à aborder est probablement la plus importante, car la plus fréquemment en cause ; c'est celle de l'observance au traitement.

Qu'en est-il de l'observance ?

L'observance thérapeutique est la question centrale de toutes les pathologies chroniques, y compris les plus graves et celles qui engagent le pronostic vital. On pourrait imaginer que l'expérience de la difficulté extrême à respirer puisse prévenir l'abandon des

thérapeutiques chez un asthmatique ayant failli mourir d'asthme, or il n'en est rien, même si temporairement une hospitalisation ou un passage aux urgences peut occasionner une période plus ou moins longue d'amélioration du comportement. La limitation majeure à l'observance thérapeutique dans l'asthme est vraisemblablement la grande réversibilité de la maladie et la disparition de tout symptôme chez un patient correctement traité. Il n'est ainsi pas exclu qu'un certain degré de gêne respiratoire puisse entraîner une meilleure attitude vis-à-vis des traitements et éviter la survenue de crises graves et d'exacerbations.

Aucun des facteurs supposés d'amélioration de l'observance n'a fait l'objet d'études clairement concluantes^[40]. Il est nécessaire que le traitement soit perçu comme efficace et, lorsque ce n'est pas le cas, un changement de molécule ou de dispositif d'inhalation est recommandé. Cette perception de l'efficacité est très variable d'un patient à l'autre. Par exemple, certains préfèrent les poudres sèches, tandis que d'autres apprécient mieux les aérosols. Associer le patient au choix du traitement est important et améliore l'observance^[41]. Cela rejoint le concept d'autogestion : lorsque le malade a la capacité d'agir sur son traitement par lui-même, les hospitalisations sont moins nombreuses. Cela a clairement été montré pour l'utilisation des plans d'action individualisés^[42].

Il est essentiel que le malade soit suffisamment en confiance pour que l'inobservance soit formulée dans une relation médecin-malade franche et claire. Un malade culpabilisé vis-à-vis de sa mauvaise prise des médicaments a nécessairement tendance à la cacher ou à la minimiser. Il est important qu'elle s'exprime pour éviter une escalade de prescription inefficace et coûteuse.

Enfin, il est important de partager avec le malade un projet thérapeutique le plus précis possible pour qu'il n'ait pas le sentiment d'une prescription de durée imprécise. Ainsi, fixer des échéances telles que, par exemple, trois mois sans symptômes avant de diminuer le traitement, mais ensuite une recherche de dose minimale efficace avec une diminution par paliers, augmente la probabilité d'une bonne prise pendant cette période.

L'intervention de professionnels de santé différents du médecin généraliste ou du pneumologue dans une démarche d'éducation thérapeutique faisant intervenir des infirmiers, des ingénieurs d'éducation, l'aide d'outils éducatifs spécifiques autour des séances individuelles ou collectives est recommandé. Ces stratégies d'éducation thérapeutique amènent à modifier ou adapter au mieux le comportement du patient vis-à-vis de ses symptômes, de ses propres facteurs déclenchants et de ses traitements. Les structures d'éducation thérapeutique sont cependant insuffisamment développées. De plus, il est difficile d'inciter les patients à s'en rapprocher^[43].

■ De l'asthme difficile à l'asthme sévère

À l'issue de cette démarche systématique, une prise en charge spécifique doit évidemment être engagée vis-à-vis d'un diagnostic différentiel, d'une forme d'asthme spécifique, des comorbidités, des facteurs déclenchants, etc. et une nouvelle période d'évaluation pourra être proposée. À l'issue de celle-ci, si l'asthme reste mal contrôlé, une modification du traitement de fond doit être envisagée.

C'est alors que chez un patient déjà traité par une forte dose de corticoïdes inhalés associés à un bronchodilatateur de longue durée d'action et éventuellement d'autres traitements tels qu'un antagoniste des leucotriènes, il faudra envisager l'utilisation d'une corticothérapie par voie générale et/ou un traitement par anticorps monoclonaux anti-IgE.

La corticothérapie au long cours est toujours vécue comme un échec pour le patient et pour son médecin, car il s'agit d'un recours jugé comme ultime et redouté. Cependant, il convient parfois de ne pas retarder trop longtemps cette issue, d'une part pour ne pas prendre de risque, mais aussi parce que sortir un patient d'un cycle d'exacerbations répétées avec arrêts de travail, installation dans la maladie, et immanquablement succession de cures courtes de corticoïdes à forte dose lui permet de revenir dans un cercle vertueux, avec une dose de corticoïdes sur 6 mois qui n'est pas forcément

supérieure. Il s'agit alors de déterminer la dose minimale de corticoïdes à administrer, d'éduquer le patient spécifiquement à la prise de ces médicaments en l'informant précisément des effets secondaires possibles.

Les anticorps monoclonaux anti-IgE, dont le seul représentant actuel est l'omalizumab, peuvent être prescrits si l'asthme est allergique avec un taux d'IgE compris entre 30 et 1 500 kU/l. Ils permettent, lorsqu'ils sont efficaces, de diminuer la corticothérapie systémique parfois jusqu'au sevrage^[44].

C'est pour ces patients que de nouveaux traitements de l'asthme sont nécessaires. De tels traitements, comme les anti-IgE, sont ciblés sur un aspect de l'inflammation. Ce sera le cas des anticorps anti-IL-5 par exemple^[45,46]. Ces traitements ne seront a priori efficaces que chez les malades pour lesquels la cible visée est particulièrement pertinente : ainsi, le développement de biomarqueurs pouvant permettre d'identifier ces sous-groupes de patients apparaît crucial. L'analyse en clusters cliniques et biologiques des grandes cohortes permettra probablement de déterminer ces biomarqueurs.

■ Conclusion : vers un traitement de l'asthme personnalisé ?

La prise en charge de l'asthme difficile à contrôler relève d'une démarche spécifique à laquelle doivent être associés les praticiens, généralistes et pneumologues, mais aussi les ORL, gastroentérologues, allergologues, etc. Cette démarche est standardisée, mais elle est aussi personnalisée dès lors que le vécu de l'asthme est différent d'un patient à l'autre, et dès lors aussi que les phénotypes sont multiples, presque individuels.

Le développement de traitements coûteux et ciblés destinés aux asthmatiques les plus sévères renforce ce caractère individualisé, personnalisé, de la prise en charge.



■ Références

- [1] Global Initiative for asthma. www.Ginasthma.org.
- [2] Roche N, Morel H, Martel P, Godard P, ANAES-AFSSAPS. Suivi de l'asthme de l'adolescent et de l'adulte. Recommandations de l'ANAES et de l'AFSSAPS. *Rev Mal Respir* 2005;22:4S32-6.
- [3] Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14:902-7.
- [4] Pavord ID, Pizzichini MM, Pizzichini E, Hargreave FE. The use of induced sputum to investigate airway inflammation. *Thorax* 1997;52:498-501.
- [5] Barnes PJ, Dweik RA, Gelb AF, Gibson PG, George SC, Grasemann H, et al. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. *Chest* 2010;138:682-92.
- [6] Kenn K, Balkissoon R. Vocal cord dysfunction: what do we know? *Eur Respir J* 2011;37:194-200.
- [7] van Dixhoorn J, Duivenvoorden HJ. Efficacy of Nijmegen Questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome. *J Psychosom Res* 1985;29:199-206.
- [8] Diaz-Guzman E, Mannino DM. Airway obstructive diseases in older adults: from detection to treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:702-9.
- [9] Goeminne P, Dupont L. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: diagnosis and management in 21st century. *Postgrad Med J* 2010;86:493-501.
- [10] Salvatore D, Buzzetti R, Baldo E, Forneris MP, Lucidi V, Manunza D, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 3. Disease incidence, genotype/phenotype correlation, microbiology, pregnancy, clinical complications, lung transplantation, and miscellaneous. *J Cyst Fibros* 2011;10: 71-85.
- [11] Patterson K, Streck ME. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Proc Am Thorac Soc* 2010;7:237-44.
- [12] Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:685-92.
- [13] Lhote F. Le syndrome de Churg-Strauss. *Presse Med* 2007;36:875-89.
- [14] Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P, French Vasculitis Study Group (FVSG). The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine* 2011;90:19-27.

- [15] Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1984;**63**:65–81.
- [16] Szefer SJ. Defining asthma phenotypes: focusing the picture. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**126**:939–40.
- [17] Nieves A, Magnan A, Boniface S, Proudhon H, Lanteaume A, Romanet S, et al. Phenotypes of asthma revisited upon the presence of atopy. *Respir Med* 2005;**99**:347–54.
- [18] Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**160**: 1001–8.
- [19] Pavord ID, Sterk PJ, Hargreave FE, Kips JC, Inman MD, Louis R, et al. Clinical applications of assessment of airway inflammation using induced sputum. *Eur Respir J [suppl]* 2002;**37**:40s–3s.
- [20] Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology* 2006;**11**:54–61.
- [21] ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. “Refractory” eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**170**:601–5.
- [22] Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax* 2002;**57**:643–8.
- [23] Carpagnano GE, Resta O, Ventura MT, Amoroso AC, Di Gioia G, Giliberti T, et al. Airway inflammation in subjects with gastro-oesophageal reflux and gastro-oesophageal reflux-related asthma. *J Intern Med* 2006;**259**:323–31.
- [24] Friedlander AL, Albert RK. Chronic macrolide therapy in inflammatory airways diseases. *Chest* 2010;**138**:1202–12.
- [25] Dixon AE, Holguin F, Sood A, Salome CM, Pratley RE, Beuther DA, et al. American Thoracic Society Ad Hoc Subcommittee on Obesity and Lung Disease. An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2010;**7**: 325–35.
- [26] Sood A. Obesity, adipokines, and lung disease. *J Appl Physiol* 2010;**108**:744–53.
- [27] Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**178**:218–24.
- [28] Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Amedres BT, Bacharier L, et al., National Heart, Lung, and Blood Institute’s Severe Asthma Research Program. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute’s Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**119**: 405–13.
- [29] Woodruff PG, Boushey HA, Dolganov GM, Barker CS, Yang YH, Donnelly S, et al. Genome-wide profiling identifies epithelial cell genes associated with asthma and with treatment response to corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;**104**:15858–63.
- [30] Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet* 2008;**372**:1049–57.
- [31] Magnan A, Meunier JP, Saugnac C, Gasteau J, Neukirch F. Frequency and impact of allergic rhinitis in asthma patients in everyday general medical practice: a French observational cross-sectional study. *Allergy* 2008;**63**:292–8.
- [32] Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**126**:466–76.
- [33] Lamblin C, Bricquet A, Perez T, Darras J, Tonnel AB, Wallaert B. Long-term follow-up of pulmonary function in patients with nasal polyposis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**161**:406–13.
- [34] Galmiche JP, Zerbib F, Bruley des Varannes S. Review article: respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;**27**:449–64.
- [35] Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD001496.
- [36] Mastrorade JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, Teague WG, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med* 2009;**360**:1487–99.
- [37] de Blay F, Fourgaut G, Hedelin G, Vervloet D, Michel FB, Godard P, et al. Scientific Committee of the MIEC study. Medical Indoor Environment Counselor (MIEC): role in compliance with advice on mite allergen avoidance and on mite allergen exposure. *Allergy* 2003;**58**:27–33.
- [38] Vandenas O, Malo JL. Definitions and types of work-related asthma: a nosological approach. *Eur Respir J* 2003;**21**:706–12.
- [39] D’Amato G, Cecchi L, D’Amato M, Liccardi G. Urban air pollution and climate change as environmental risk factors of respiratory allergy: an update. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;**20**:95–102.
- [40] Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**180**:817–22.
- [41] Wilson SR, Strub P, Buist AS, Knowles SB, Lavori PW, Lapidus J, et al., Better Outcomes of Asthma Treatment (BOAT) Study Group. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;**181**: 566–77.
- [42] Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004;**59**:94–9.
- [43] Lamouroux A, Vervloet D. L’éducation, est-ce la réponse? *Rev Mal Respir* 2006;**23**(4Pt2):10S37-10S40.
- [44] Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavov R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;**60**:309–16.
- [45] Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;**360**:973–84.
- [46] Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;**360**: 985–93.

A. Magnan (antoine.magnan@univ-nantes.fr).

Inserm U1087, Université de Nantes, Faculté de médecine, Institut du thorax, IRT UN, 8, quai Moncoussu, BP 70721, 44007 Nantes cedex 1, France.

Service de pneumologie, Plate-forme transversale d’allergologie, Institut du thorax, Centre hospitalier universitaire de Nantes, 44000 Nantes, France.

A. Colchen.

Endoscopie bronchique diagnostique et interventionnelle, Échoendoscopie, Hôpital Foch, 40, rue Worth, BP 36 92151 Suresnes Cedex, France.

A. Cavallès.

A. Pipet.

Inserm U1087, Université de Nantes, Faculté de médecine, Institut du thorax, IRT UN, 8, quai Moncoussu, BP 70721, 44007 Nantes cedex 1, France.

Service de pneumologie, Plate-forme transversale d’allergologie, Institut du thorax, Centre hospitalier universitaire de Nantes, 44000 Nantes, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Magnan A, Colchen A, Cavallès A, Pipet A. Asthme difficile à contrôler. *EMC Pneumologie* 2012;**9**(2):1-10 [Article 6-039-A-47].

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos/
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations



Cas
clinique

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 autoévaluation

[Cliquez ici](#)

1 cas clinique

[Cliquez ici](#)

3 documents légaux

Docleg 1

Insuffisance respiratoire chronique grave secondaire à un asthme.

[Cliquez ici](#)

Docleg 2

Guide patient : vivre avec un asthme.

[Cliquez ici](#)

Docleg 3

Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents.

[Cliquez ici](#)

1 iconographie supplémentaire

Iconosup 3

Pneumopathie chronique à éosinophiles. Opacités sous-pleurales en verre dépoli chez une patiente de 20 ans porteuse d'un asthme sévère. L'imagerie thoracique redresse le diagnostic.

[Cliquez ici](#)

[Cliquez ici pour télécharger le PDF des iconographies supplémentaires](#)