

L'HÉTÉROGÉNÉITÉ DE L'ASTHME : IDENTIFIER & CARACTÉRISER LES PHÉNOTYPES

K.Gacem,M.Arab. A,Ketfi

Service de pneumologie, phthisiologie et allergologie, EPH Rouiba

RÉSUMÉ

L'asthme, bien que longtemps perçu comme une maladie unique, se manifeste par une diversité de profils cliniques, biologiques et de réponses aux traitements. Cette hétérogénéité, influencée par l'interaction entre facteurs génétiques et environnementaux (phénotypes), complexifie la compréhension et la prise en charge actuelle, souvent uniforme. Le concept d'endotypes, basé sur les mécanismes moléculaires sous-jacents, offre une perspective prometteuse pour une approche thérapeutique personnalisée, s'appuyant sur l'identification des phénotypes et de leurs facteurs de risque.

Mots-clés : Hétérogène, asthme, Phénotype, Traitement personnalisé.

SUMMARY

Asthma, although long perceived as a single disease, manifests as a diversity of clinical and biological profiles, as well as treatment responses. This heterogeneity, influenced by the interaction between genetic and environmental factors (phenotypes), complicates the current understanding and management, which is often uniform. The concept of endotypes, based on underlying molecular mechanisms,

offers a promising perspective for a personalized therapeutic approach, relying on the identification of phenotypes and their risk factors

Keywords : Heterogeneous, asthma, Phenotype. Personalized treatment.

INTRODUCTION ^[1-2]

Pourtant, il est bien démontré en pratique clinique depuis longtemps que les profils cliniques et/ou biologiques ainsi que la réponse au traitement changent d'un patient à l'autre. Les recherches sur l'asthme l'ont toujours considéré comme une maladie unique, que ce soit sur le plan physiopathologique ou thérapeutique. Par conséquent, le schéma de prise en charge proposé est commun à tous les patients et ne tient pas compte des spécificités individuelles

L'asthme est une maladie hétérogène, englobant une variété de sous-groupes de patients ayant des caractéristiques cliniques et inflammatoires communes. Le phénotype est l'ensemble des caractères apparents d'un organisme résultant de l'interaction entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux (agents pathogènes ; tabagisme ; régime alimentaire et

pollution atmosphérique).

La complexité physiopathologique et l'hétérogénéité clinique de l'asthme rendent difficile la compréhension et le traitement de cette maladie. Le concept d'endotypes, qui vise à distinguer des sous-classes de la maladie basées sur des mécanismes moléculaires, est une approche prometteuse pour améliorer notre compréhension de l'asthme et développer des traitements plus efficaces .

À terme, l'identification des différents phénotypes et de leurs facteurs de risque au niveau épidémiologique, parallèlement à l'avancée des connaissances des différentes voies moléculaires et des endotypes, devrait conduire à la mise en œuvre d'une prise en charge personnalisée de l'asthme

L'ASTHME : UNE COMPRÉHENSION EN CONSTANTE ÉVOLUTION, DU CONCEPT AU PHÉNOTYPE (FIGURE 1)

^[3-4]

La compréhension de l'asthme et de ses différentes formes a considérablement évolué au fil des décennies. Initialement, la classification se basait sur les déclencheurs environnementaux (1947) ou le nombre de cellules dans les expectorations

(1958), notamment pour prédire la réponse aux corticoïdes. Par la suite, d'autres caractéristiques observables comme les allergies, la présence de cellules inflammatoires dans les biopsies ou la gravité clinique de la maladie ont été utilisées pour définir des sous-groupes.

L'avènement des analyses par grappes, comme celles menées par le Severe Asthma Research Program (SARP), a permis de condenser de nombreuses variables en phénotypes cliniques plus précis. Les recherches se sont ensuite principalement axées sur la participation des lymphocytes T auxiliaires de type 2 (TH2) et des cytokines associées.

Cependant, il est apparu que certains patients asthmatiques n'expriment pas ou peu les cytokines liées à la voie TH2. Cela a mené à la distinction entre l'asthme à inflammation TH2 élevée et l'asthme à inflammation TH2 faible.

Il est désormais reconnu que d'autres cellules, comme les mastocytes, peuvent également réguler positivement les cytokines classiques associées aux TH2 (IL-4, IL-5, IL-13), d'où l'utilisation des termes plus généraux d'asthme à inflammation de type 2 élevée et de type 2 faible.

L'asthme à inflammation de type 2 élevée se caractérise par une hyperéosinophilie (sanguine et bronchique), une hyperréactivité des voies aériennes, un épaississement de la membrane basale et des taux d'IgE élevés.

Elle est traditionnellement considérée comme sensible aux corticoïdes

L'asthme à inflammation de type 2 faible est moins bien caractérisé et est plus souvent associé à une inflammation neutrophilique, bien qu'une hyperéosinophilie puisse coexister. L'IL-17 est impliquée dans ce type d'inflammation. Actuellement, aucun biomarqueur spécifique pour ce phénotype n'est validé cliniquement.

Enfin, il est important de noter que tous les cas d'asthme ne rentrent pas parfaitement dans cette dichotomie «type 2 élevé/faible». D'autres voies distinctes, comme l'expression de l'IL-17 (via les cellules TH17) ou des facteurs liés à l'obésité, peuvent contribuer au développement de l'asthme indépendamment de la réponse immunitaire TH2.

- La conservation de la fonction pulmonaire avec une réversibilité complète à la spirométrie
- Le bilan biologique retrouve généralement Un taux d'IgE totales élevées, une hyperéosinophilie sanguine et/ou alvéolaire et une augmentation des cytokines de type Th2.

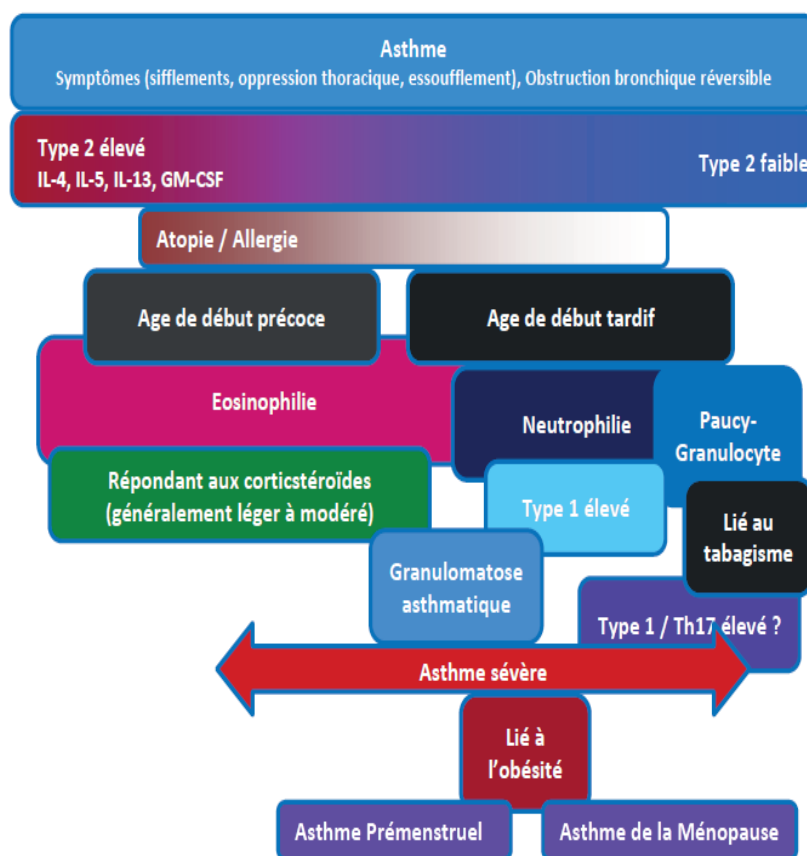


Figure 1. Caractéristiques cliniques, biologiques ou physiopathologiques déterminant les phénotypes d'asthme (B. M. Diakiese Published 18 September 2017 Medicine)

LES DIFFÉRENTS PHÉNOTYPES DE L'ASTHME :

1. En fonction du statut allergique :

L'asthme allergique ⁽⁵⁾ : Le plus facile à reconnaître, il est défini par :

- Un début souvent précoce, parfois à l'âge adulte
- La présence d'un terrain d'atopie et d'une sensibilisation aux allergènes communs.
- La bonne réponse aux corticoïdes inhalés

L'asthme non-allergique ⁽⁶⁾ : anciennement dénommé «asthme intrinsèque». Plusieurs études considèrent que la proportion de l'asthme non allergique a longtemps été sous-estimée, on citera ci-dessous :

- Pearce et coll., démontraient que seulement 37% des cas d'asthme seraient d'origine allergique chez l'adulte
- Dans la cohorte ECRHS, chez des adultes âgés de 20 à 44 ans, des patients asthmatiques connus et suivis pendant plus de 10 ans, environ 60% des cas

d'asthme incidents étaient non allergiques.

L'asthme non allergique se singularise par :

- Les protéines de faibles poids moléculaires sont souvent citées comme causes.
- Le profil inflammatoire généralement neutrophilique.
- La moins bonne réponse au traitement par les corticoïdes.
- Le moins bon pronostic.
- La sévérité de la symptomatologie clinique.

2. En fonction de l'âge de début : on distingue : ⁽⁷⁻⁸⁾

L'asthme de début précoce :

- Les premiers symptômes apparaissent avant l'âge scolaire.
- Il est souvent d'origine allergique.

L'asthme de début tardif :

- Souvent sous-diagnostiqué et moins bien contrôlé.
- Touche surtout les femmes en péri ménopause.
- Déclin plus rapide de la fonction respiratoire.
- Souvent non allergique.
- Les principaux facteurs de risque sont l'obésité, l'exposition à des substances irritantes, les infections respiratoires et le stress psychologique.
- Le profil inflammatoire est soit neutrophilique, soit pauci cellulaire

3. Selon l'indice de masse corporelle ⁽⁹⁾ :

L'asthme de l'obèse :

- Souvent mal contrôlé.
- Profil inflammatoire souvent neutrophilique, parfois éosinophilique

- L'analyse des conclusions des différentes études a fait ressortir deux principaux sous-phénotypes en fonction de l'âge :

- Le premier phénotype se singularise par :
 - Début précoce avant l'âge de 12 ans
 - Obésité qui aggrave un asthme préexistant.
 - Terrain d'allergie est souvent présent
 - Les 2 sexes sont touchés de manière égale.
 - Obstruction bronchique sévère
 - Hyperréactivité bronchique plus importante comparativement aux asthmes précoces chez les sujets non obèses
 - Inflammation à prédominance éosinophilique.
- Le deuxième phénotype dit « asthme tardif », il est caractérisé par
 - Asthme d'apparition tardive se développant sur une obésité préexistante.
 - Absence de terrain allergique
 - Inflammation bronchique à prédominance neutrophilique
 - Symptomatologie persistante
 - Résistance aux traitements

4. En fonction de facteur déclenchant ⁽¹⁰⁻¹¹⁾ :

L'asthme induit par les irritants :

L'agence américaine de la sécurité et de la santé au travail (OSHA), décrit les irritants comme des substances non corrosives qui provoquent par une action chimique, une inflammation temporaire par contact direct. La forme la plus connue des asthmes induits par des irritants est le « syndrome de dysfonction des voies respiratoires réactives (RADS) » ou syndrome de Brooks. Il est caractérisé par l'apparition de symptômes respiratoires juste après une

exposition à des doses importantes de substances irritantes, à l'origine d'une hyperréactivité bronchique persistante..

Depuis 2008, l'American College of Chest Physicians (ACCP) a classé les symptômes respiratoires survenant après une exposition aux irritants mais qui ne répondent pas aux critères stricts du RADS dans un groupe plus large nommé « asthme induit par les irritants

L'asthme induit par l'aspirine (AIA) est un type d'asthme qui se caractérise par une bronchoconstriction, après l'ingestion d'aspirine ou d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). L'AIA concerne environ 20% des patients asthmatiques.

Il se distingue par :

- Touche plus les femmes que chez les hommes.
- Souvent associé à une rhinite allergique et à une polypose nasale.
- Peut-être déclenché par d'autres médicaments, tels que les inhibiteurs de la cyclooxygénase-2 (COX-2).
- L'AIA peut entraîner des complications graves, telles qu'une insuffisance respiratoire aigue

L'asthme professionnel ⁽¹²⁻¹³⁾ :

L'asthme professionnel (AP) se caractérise par une obstruction réversible des voies respiratoires, survenant suite à une exposition répétée ou continue à des agents irritants ou allergènes présents dans l'environnement professionnel. De nombreuses études confirment que l'ampleur de l'asthme professionnel est sous-estimée. Il est crucial de distinguer l'asthme professionnel de l'asthme préexistant aggravé dans le milieu de travail

Le tableau 1 résume les causes les plus fréquentes d'AP et les professions associées

Tableau 1 les causes les plus fréquentes d'AP et les professions associées

Agent	Profession
Agents de haut poids moléculaire (protéines)	
Céréales	Boulangers, pâtisseries
Antigènes d'animaux	Techniciens, animaliers, etc.
Enzymes	Industries des détergents, pharmaciens, boulangers
Gommes	Industries des tapis, industries pharmaceutiques
Latex	Professionnels de la santé
Fruits de mer	Industries des conserves, industries alimentaires
Agents de faible poids moléculaire (produits chimiques)	
Isocyanates	Peintres, industrie de l'isolation, industries de produits plastiques
Bois variés	Menuisiers, ébénistes, industries primaires
Anhydrides	Industries plastiques
Amines	Laques, vernis
Flux, fondants	Industries électroniques
Chloramine T	Nettoyage
Colorants	Textiles
Persulfate	Coiffeurs
Formaldéhyde, glutaraldéhyde	Personnel hospitalier
Acrylates	Adhésifs
Médicaments	Industries pharmaceutiques, personnel hospitalier
Métaux	Soudeurs

CONCLUSION

Face à la prévalence croissante de l'asthme et à la charge significative qu'il représente pour les systèmes de santé, l'élaboration de stratégies thérapeutiques plus efficaces s'avère impérative. Cette nécessité souligne l'importance cruciale d'un phénotypage précis et préalable de l'asthme. Identifier les différents phénotypes permettrait de dépasser les approches thérapeutiques uniformes actuelles et d'ouvrir la

RÉFÉRENCES

1. Smit LA, Bouzigon E, Pin I, Siroux V, Monier F, Aschard H and al. 17q21 variants modify the association between early respiratory infections and asthma. Eur Respir J 2010 J;6:57-64.

2 - Just J, Saint-Pierre P, Gouvis-Echraghi R, Laoudi Y, Roufai L, Momas I, et al. Childhood Allergic asthma is not a single phenotype. J Pediatr. 2014; 164:815-20.

3-ROBINSON, D., M. Humbert, R. Buhl, et al. « Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications », Clin Exp Allergy, vol. 47, 2017, p. 161-175.

4-BUSSE, W.W., S. Holgate, E. Kerwin, et al. « Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma », Am J Respir Crit Care Med, vol. 188, 2013, p. 1294-130

5-85. Court, C., D. Cook, D. Strachan, E. Simons, T. To, and S. Dell, Comparative epidemiology of atopic and non-atopic wheeze and diagnosed asthma in a national sample of English adults. Thorax, 2002. 57(11): p. 951-957.

6. Pearce, N., J. Pekkanen, and R. Beasley, How much asthma is really attributable to atopy? Thorax, 1999. 54(3): p. 268-272.

7. The ENFUMOSA Study Group. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma, in Eur Respir J. 2003. p. 470-477.

8. GINA, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. Available from: www.ginasthma.org. 2017.

9. Scott, H.A., P.G. Gibson, M.L. Garg, J.W. Upham, and L.G. Wood, Sex hormones and systemic inflammation are modulators of the obese-asthma phenotype. Allergy, 2016. 71(7): p. 1037-1047

10. Brooks, S.M., M.A. Weiss, and I.L. Bernstein, Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. Chest, 1985. 88(3): p. 376-384

11. Vandenplas, O., M. Wiszniewska, M. Raulf, F. de Blay, R. Gerth van Wijk, G. Moscato, B. Nemery, G. Pala, S. Quirce, J. Sastre, V. Schlunssen, T. Sigsgaard, A. Siracusa, S.M. Tarlo, V. van Kampen, J.P. Zock, and J. Walusiak-Skorupa, EAACI position paper: irritant-induced asthma. Allergy, 2014. 69(9): p. 1141-1153.

12. Occupational injury and illness recording and reporting requirements. Occupational Safety and Health Administration (OSHA), U.S. Department of Labor. Final rule. Fed Regist, 2001. 66(13) : p. 5916-6135.

13. Chan-Yeung M, Malo JL. Occupational asthma. N Engl J Med 1995 ; 333(2) : 107-12.