

Asthme sévère

L. IHADJADENE-BOUAYAD¹, A. KETFI², M. GHARNAOUT³

1- Service de Pneumo-phtisiologie. Université Mouloud Mammeri. Faculté de Médecine. Tizi-Ouzou.

2- Service de Pneumologie. Rouiba. Université Alger 1. Faculté de Médecine. Alger.

3- Service de Pneumologie. Beni-Messous. Université Alger 1. Faculté de Médecine. Alger.

Résumé

L'asthme sévère peut être à l'origine d'un véritable handicap d'origine respiratoire et limite les activités quotidiennes. Il interfère souvent avec la vie familiale, sociale et professionnelle et affecte la santé émotionnelle et mentale

L'asthme sévère est une maladie polymorphe et hétérogène par de multiples phénotypes cliniques et/ou biologiques dont l'analyse a permis de regrouper les asthmatiques en différents sous-groupes pour une meilleure caractérisation des patients, afin de palier à l'impasse thérapeutique dont il est parfois à l'origine.

Sa prise en charge repose sur les corticoïdes oraux au long cours et, grâce à une forte dynamique de recherche, sur de nouveaux traitements plus efficaces et avec moins d'effets secondaires développés plus récemment.

Mots clés : asthme sévère, phénotype, nouveaux traitements, handicap respiratoire

Summary

Severe asthma can be the cause of a real respiratory disability and limits daily activities. It often interferes with family, social and professional life and affects emotional and mental health

Severe asthma is a polymorphic and heterogeneous disease with multiple clinical and / or biological phenotypes, the analysis of which has enabled asthmatics to be grouped into different subgroups for a better characterization of patients, in order to overcome the therapeutic impasse whose sometimes it is at the origin.

Its management is based on long-term oral corticosteroids and, thanks to strong research dynamics, on new, more effective treatments with fewer side effects developed more recently.

Keywords : severe asthma, phenotype, new treatments, respiratory handicap

Introduction

L'asthme sévère peut être à l'origine d'un véritable handicap d'origine respiratoire et limite les activités quotidiennes. Sa prise en charge repose sur les corticoïdes oraux et au long cours et, grâce à une forte dynamique de recherche, sur de nouveaux traitements plus efficaces et avec moins d'effets secondaires développés plus récemment.

Définitions^[1]

1- Asthme non contrôlé

Signifie un mauvais contrôle des symptômes et des exacerbations fréquentes ($\geq 2/\text{an}$) nécessitant des corticostéroïdes oraux, ou exacerbations sévères ($\geq 1/\text{an}$) nécessitant une hospitalisation.

2- L'asthme difficile à traiter

Asthme non contrôlé malgré le traitement par les paliers 4 ou 5,

ou nécessitant un tel traitement pour maintenir un bon contrôle des symptômes et réduire le risque d'exacerbations.

Vérifier les facteurs modifiables, tels qu'une technique d'inhalation incorrecte, une mauvaise observance, le tabagisme ou des comorbidités, parfois même, diagnostic incorrect.

3- L'asthme sévère

Asthme non contrôlé malgré l'observance d'un traitement optimisé et le traitement des facteurs contributifs, ou qui s'aggrave lorsque le traitement à dose élevée est diminué. L'«asthme sévère» est donc à l'heure actuelle une interprétation rétrospective (non contrôlé avec un traitement de type GINA 4 ou 5 sur les 12 derniers mois ou corticostéroïdes systémiques pendant au moins 6 mois sur les 12 mois : ERS, ATS 2014).

Physiopathologie de l'asthme sévère ^[2]

Agressions → immuno inflammation → lésions épithéliales → anomalies de la réparation → Remodelage chronique (épithélium et mésenchyme).
Inflammation (éosinophiles, neutrophiles, Th2/Th17, IL Cs, mastocytes, cellules dendritiques...) ...**ET** Remodelage (hyperplasie/métaplasie *épithéliale*, fibrose, augmentation du muscle lisse) entraînent un épaississement de la paroi et une obstruction bronchique avec symptômes persistants et exacerbations fréquentes *à l'origine d'un handicap respiratoire sévère et irréversible*.

Critères diagnostiques de l'asthme

1- Troubles respiratoires variables

Typiquement : sifflement expiratoire, dyspnée, oppression thoracique, toux ; dont la survenue et l'intensité sont variables dans le temps. D'apparition ou d'aggravation la nuit ou à la marche,

souvent déclenchés par l'effort, le rire, les allergènes ou l'air froid. Les symptômes surviennent souvent ou sont aggravés lors d'infections virales.

2- Preuves d'une limitation variable du flux expiratoire^[1]

Le diagnostic de l'asthme est avant tout clinique. Les EFR aident au diagnostic si elles retrouvent un TVO et une réversibilité de ce TVO sous bronchodilatateurs. L'absence de TVO n'exclut pas le diagnostic d'asthme.

La limitation du débit aérien peut être persistante chez les patients asthmatiques de longue date et/ou sévères, en raison du remodelage des parois des voies respiratoires.

3- Les principaux biomarqueurs

Lorsque l'asthme est difficile à contrôler malgré une certitude diagnostique et une adhésion à la prise en charge parfaite, on doit tenir compte de l'hétérogénéité des mécanismes physiopathologiques pour guider la thérapeutique. Et plutôt que d'insister sur une seule voie, tenter d'identifier à l'échelle individuelle si un bio marqueur permettra de proposer une thérapeutique la plus spécifique et donc personnalisée possible^[3].

3-1- Les biomarqueurs issus des voies aériennes

La mesure du NO expiré

La FENO corrèle faiblement avec l'inflammation bronchique à éosinophiles ^[4,5]. Une FeNO supérieure à 50ppb est significativement associée à une inflammation bronchique à éosinophiles ainsi qu'à une probabilité plus

élevée d'amélioration des symptômes grâce à une corticothérapie inhalée quotidienne [6]. Son intérêt est également lié au caractère atopique du patient puisque la FeNO est souvent normale chez les sujets non atopiques mais également chez les sujets fumeurs.

L'expectoration induite

Permet de définir plusieurs phénotypes inflammatoires (éosinophilique, neutrophilique, paucigranulocytaire et mixte).

3-2 Les biomarqueurs sanguins

Le taux d'IgE totales

Le taux sanguin des IgE totales est un marqueur biologique d'asthme ^[7], mais ne permet pas différencier un patient allergique d'un patient non allergique ^[8]. Par contre la présence d'IgE spécifiques associées à l'existence de signes cliniques d'allergie confirme le diagnostic d'allergie.

L'éosinophilie sanguine

Est augmentée chez les asthmatiques en rapport avec le mauvais contrôle des symptômes, augmentation liée à un grand nombre de paramètres inflammatoires ou immunologiques (taux sanguins ou infiltration tissulaire de cytokines ou de chimiokines). L'interleukine-5 joue un rôle essentiel dans la différenciation, la prolifération, l'activation et l'augmentation de la survie tissulaire des PNE ^[9]. On retrouve une corrélation négative entre les paramètres de fonction respiratoire et le taux sanguin d'éosinophiles ^[10]. De plus, l'éosinophilie sanguine est un bio marqueur qui permet de caractériser le phénotype in-

flammatoire des patients.

La périostine

Protéine qui joue un rôle dans l'adhérence, la migration cellulaire et dans le recrutement tissulaire notamment des PNE. Sa sécrétion par les cellules épithéliales bronchiques est augmentée par l'IL-13. L'augmentation des taux sanguins de périostine serait un marqueur d'inflammation bronchique de type Th2 et une valeur sanguine basse pourrait être un marqueur d'inflammation Th1.

4-3- Les biomarqueurs urinaires

Pourrait apporter des informations sur le phénotype inflammatoire et l'intensité de l'inflammation chez les asthmatiques atopiques ou non (les leucotriènes urinaires, la bromotyrosine (BrTyr) dont la synthèse résulte de l'activité des protéines libérées par des polynucléaires éosinophiles activés).

4-4- Les prélèvements histologiques (brossage bronchique, biopsies bronchiques)

Permettent d'aborder un des principaux acteurs de l'asthme, la cellule épithéliale, avec des techniques très diverses [11]. Bien que sans danger, même chez l'asthmatique sévère [12], il est difficile d'envisager de faire une endoscopie chez tous les asthmatiques.

De l'asthme difficile à l'asthme sévère

1- Est-ce bien de l'asthme ?

L'absence de réponse aux traitements usuels doit amener à s'in-

terroger et à confirmer qu'il s'agit bien d'un asthme ou «seulement» d'un asthme. Se discutent en diagnostic différentiel :

- Une broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO)
- Une tumeur broncho-pulmonaire.
- Une insuffisance cardiaque gauche
- Une dysfonction des cordes vocales
- Un syndrome d'hyperventilation
- Une maladie de Churg et Strauss, une pneumopathie chronique à éosinophiles ou une aspergillose broncho-pulmonaire allergique peuvent se cacher derrière un asthme difficile.
- Les dilatations de bronches
- L'obstruction mécanique : corps étranger ; adénopathie ; goitre ou post trachéotomie seront recherchés à l'examen physique et par endoscopie.
- Autres causes : trachéo broncho malacie, embolie pulmonaire ou dyspnée d'origine psychogène.

2- Technique d'inhalation, observance du traitement et obstacles à l'observance :

A contrôler et à évaluer fréquemment

3- Facteurs de risque et comorbidités

- Affections concomitantes : obésité, rhino sinusite chronique, RGO, anxiété, dépression.
- Exposition : tabac, allergènes, pollution, bêtabloquants, AINS

4- Asthme sévère ? Contrôlé/ Non contrôlé ?

Malgré un traitement optimal, certains asthmes restent difficiles à contrôler et un asthme difficile n'est pas obligatoirement un asthme sévère, ce n'est

qu'après une réévaluation initiale approfondie et une période de suivi adaptée qu'il est éventuellement possible de conclure à un asthme sévère.

Phénotypes de l'asthme sévère

L'asthme est une pathologie hétérogène caractérisée par de multiples phénotypes cliniques et/ou biologiques dont l'analyse a permis de regrouper les patients asthmatiques en différents sous-groupes [13, 14, 15].

1- Asthme de profil Th2 [16]

1-1- Asthme allergique d'apparition précoce :

Asthme développé dans l'enfance, persistant à l'âge adulte ou une histoire allergique avec ne probable composante génétique. La FeNO pourrait constituer un bio marqueur de ce phénotype. Faible efficacité des corticostéroïdes inhalés, bonne des anti-IgE et anti interleukines [17].

1-2- Asthme éosinophilique persistant d'apparition tardive

Importante inflammation éosinophilique, souvent associé à des polypes nasaux ou à une sinusite. Une corticorésistance peut être observée. Efficacité des anti IL5 (augmentation de la FeNO et de la chimiokine épithéliale eotaxine 2)

1-3- Asthme éosinophilique allergique

2- Asthme de profil non Th2

2-1- Asthme associé à l'obésité

Généralement des femmes avec un asthme d'apparition tardive peu allergique, très symptomatique avec souvent un reflux gastro œsophagien associé. Il

est caractérisé par une faible réponse aux corticostéroïdes inhalés. La perte de poids s'avère efficace.

2-2- Asthme neutrophilique

Caractérisé par une neutrophilie dans l'expectoration, asthme tardif. L'IL1 et le TNF α sont augmentés. Les traitements par corticostéroïdes inhalés sont peu efficaces, les macrolides peuvent améliorer la qualité de vie sans améliorer la fonction pulmonaire ni le contrôle de l'asthme. Association à une inflammation de type Th17.

2-3- Asthme du fumeur

Il est associé à une neutrophilie pulmonaire. Appartiendrait-il à l'**asthme** neutrophilique ou phénotype indépendant ou encore Aco ?

Prise en charge

L'exploration des différents sous-groupes de l'asthme sévère a

permis de cibler et d'optimiser les traitements en fonction du phénotype prédominant de la maladie (Tableau).

Problème de l'asthme sévère non contrôlé, au stade 5 de GINA : discussion d'une biothérapie

1- L'asthme allergique sévère : Omalizumab (Anti-IgE) ^[1].

- Âge ≥ 6 ans
- Injection toutes les 2 à 4 semaines, avec une dose fonction du poids et du taux d'IgE pendant au moins 4 mois
- Mécanisme : se lie à la partie Fc de l'IgE libre, empêche la liaison de l'IgE aux récepteurs Fc ϵ R1, réduit l'IgE libre et l'expression des récepteurs
- Facteurs prédictifs potentiels d'une bonne réponse de l'asthme : Une diminution plus importante des exacerbations si éosinophiles sanguins $\geq 260/\mu\text{l}$ ou FeNO ≥ 20 ppb, mais dans une vaste étude observationnelle, les exacerbations étaient réduites

avec des éosinophiles sanguins faibles ou élevés, asthme déclaré pendant l'enfance, antécédents cliniques suggérant des symptômes liés à des allergènes

- Effets indésirables : réactions au site d'injection ; anaphylaxie chez environ 0,2% des patients

2- Asthmes éosinophiliques sévères ^[1].

Pour les âges ≥ 12 ans :

- **Mépolizumab (anti-IL5)** : 100 mg par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines, pendant au moins 4 mois.
- **Benralizumab (anti-récepteur du récepteur IL-5)** : 30 mg par injection SC toutes les 4 semaines pour 3 doses puis toutes les 8 semaines pendant au moins 4 mois.

Pour les âges ≥ 18 ans :

- **Reslizumab (anti-IL5)**, 3 mg/kg par IV toutes les 4 semaines pendant au moins 4 mois.
- Mécanisme : le mépolizumab et le reslizumab se lient à l'IL-5 en circulation ; le benralizumab

Stratégies de traitement de l'asthme selon le GINA 2019



se lie à la sous-unité alpha du récepteur de l'IL-5, ce qui entraîne la lyse des éosinophiles.

- Facteurs prédictifs potentiels d'une bonne réponse :

Éosinophiles sanguins plus élevés (éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{l}$), Nombre plus élevé d'exacerbations graves au cours de l'année précédente, asthme déclaré à l'âge adulte, polyposse nasale.

- Effets indésirables : réactions au site d'injection ; l'anaphylaxie est rare.

3- Asthme sévère éosinophilique / de Type 2 ou pour patients ayant besoin de CSO d'entretien [1] : Dupilumab (anti-IL4 récepteur alpha)

- âge ≥ 12 ans :

- 200 mg ou 300 mg par injection SC toutes les 2 semaines pour asthme sévère éosinophilique/ de type 2 ; 300 mg par injection SC toutes les 2 semaines pour asthme sévère dépendant d'un traitement CSO ou en cas de dermatite atopique modérée à sévère pendant au moins 4 mois.

- Prédicteurs potentiels de bonne réponse à l'asthme : numération glomérulaire plus élevée des éosinophiles, FeNO (éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{l}$, FeNO ≥ 25 ppb)
- Effets indésirables : réactions au niveau du site d'injection ; éosinophilie sanguine transitoire

4- Les autres asthmes sévères [18].

4-1- L'asthme neutrophilique :

En général cortico résistant, indication des anti neutrophiliques (macrolides).

Autres cibles possibles : TNF, IL-1, IL 17/23, PDE 4.

4-2- L'asthme paucigranulocytaire :

En général cortico résistant, la

thermo plastie est une alternative à la corticothérapie systémique dans la prise en charge de l'asthme sévère non allergique malgré un traitement optimal. A réserver à des centres experts disposant à la fois d'une compétence en endoscopie bronchique interventionnelle et d'une compétence dans la prise en charge des asthmes sévères. (HAS 2016).

Conclusion

L'asthme sévère est une maladie polymorphe et bien que, pas très fréquent, il peut être à l'origine d'impasse thérapeutique. Il est nécessaire de mieux comprendre sa physiopathologie pour une meilleure caractérisation des patients afin de mieux les prendre en charge et permettre un meilleur contrôle de la maladie et une meilleure qualité de vie.

Références bibliographiques :

- 1- GINA : asthme difficile à traiter et asthme sévère chez les patients adolescents et adultes. Diagnostic et prise en charge. V.2.0. Avril 2019
- 2- Pretolani. M. L'asthme sévère : des bases physiopathologiques aux traitements cibles. Académie de pharmacie.
- 3- Taillé C, et al. Les biomarqueurs dans l'asthme. Presse Med. (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2016.04.021>
- 4- Berry MA, ShawDE, GreenRH, BrightlingCE, WardlawAJ, PavordID. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. Clin Exp Allergy 2005;35 (9):1175-9.
- 5- WarkeTJ, FitchPS, BrownV, TaylorR, Lyons JD, Ennis M, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. Thorax 2002; 57(5):383-7.
- 6- Smith AD, CowanJO, BrassettKP, FilsellS, McLachlan C, Monti-Shee-

hanG, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172(4):453-9.

7- Burrows B, Martinez FD, HalonenM, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE level and skin-test reactivity to allergens. N Engl J Med 1989; 320(5):271-7.

8- Beeh KM, KsollM, BuhlR. Elevation of total serum immunoglobulin E is associated with asthma in non-allergic individuals. Eur Respir J 2000;16(4):609-14.

9- Prussin C, Metcalfe D D. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. J Allergy Clin Immunol 2003;111(2 Suppl):S486-94.

10- Szefer SJ, WenzelS, BrownR, ErzurumSC, FahyJV, HamiltonRG, et al. Asthma outcomes: biomarkers. J Allergy Clin Immunol 2012;129 (3 Suppl):S9-23.

11- Alexis NE. Biomarkers amplifying of the airways in asthma. Curr Opin Pulm Med 2014;20 (1):46-52.

12- Moore WC, EvansMD, BleeckerER, Busse WW, CalhounWJ, CastroM, et al. Safety of investigative bronchoscopy in the Severe Asthma Research Program. J Allergy Clin Immunol 2011; 128: 328-36000 [United States: Asthma & Immunology. Published by Mosby Inc].

13- Moore WC, Fitzpatrick AM, Li X, Hastie AT, Li H, Meyers DA, et al. Clinical Heterogeneity in the Severe Asthma Research Program. Annals of the American Thoracic Society. 2013 Dec; 10(Supplement): S118-24.

14- 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 Aug 1; 178(3):218-24.

15- Wu W, Bleecker E, Moore W, Busse WW, Castro M, Chung KF, et al. Unsupervised phenotyping of Severe Asthma Research Program participants using expanded lung data. J Allergy Clin Immunol. 2014 May ; 133(5): 1280-8.

16- Wenzel SE, complexe phénotypes in asthma. Current definitions pul pharmacol; ther 2013 ; 26 (6) : 710.5.

17- Devillier P. Mécanismes inflammatoires déterminants l'expression ; l'évolution et le contrôle de l'asthme 11-35. Asthme bronchique non contrôlé, les bonnes questions à se poser (les feuillets de pneumologie) 2015.

18- FMC Asthme. Asthme sévère. Novembre 2019 (groupe asthme et allergie de la CPLF).