



UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH  
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

# L'ASTHME DIFFICILE

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur ZOUITEN SALIM  
Né le 09/01/1989 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : PNEUMO-PHTISIOLOGIE

Sous la direction de :

Professeur : AMARA BOUCHRA

Pr. BOUCHRA AMARA  
Pneumophtisiologue  
Allergologue - Tabacotogic  
CHU Hassan II - Fès  
INP : 1011090661

Session OCTOBRE 2021

Pr. M. C. BENJELLOUN  
Chef de Service de Pneumologie  
CHU - Hassan II - Fès  
INP : 141062884

REMERCIEMENTS  
ET DEDICACES

Je remercie DIEU

*Le tout PUISSANT, le tout MISERICORDE, le tout MAJESTUEUX*

*D'avoir guidé mes pas dans ce domaine de spécialité médicale*

*En Vous je repose ma foi et mon espoir, tout ce long chemin gravé*

*de savoir,*

*de lutte, de sacrifice et de joie, je ne saurais le faire sans votre*

*bénédiction.*

A ma Famille,

*Vous m'avez toujours soutenue et vous continuez à le faire. Je ne*

*trouverais les mots pour vous exprimer mon affection et mon*

*estime. Je vous souhaite bonheur, santé et prospérité*

*A NOTRE MAITRE CHEF DE SERVICE LE Professeur  
Mr BENJELLOUN MOHAMED CHAKIB  
Professeur de l'Enseignement Supérieur de Pneumo-  
phtisiologie*

*Vous nous avez confié ce travail et aide à son élaboration.  
Vos qualités professionnelles et humaines, votre gentillesse et  
votre lucide  
compréhension sont pour nous un exemple à suivre.  
Votre porte est toujours ouvert pour nous accueillir, et nous faire  
profiter de votre  
savoir.*

*Veillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus  
distingués en symbole  
de ma reconnaissance.*

*A notre Professeur  
Mr EL BIAZE EL BIAZE*

*Professeur de l'Enseignement Supérieur de Pneumo-  
phtisiologie*

*Cher Professeur, je vous remercie de votre patience et de tout le  
savoir que vous m'avez généreusement transmis. Vos qualités  
humaines nous ont beaucoup marqués.*

*A notre Professeur*  
*Madame AMARA BOUCHRA*

*J'ai eu l'immense plaisir de travailler sous votre direction, j'ai trouvé auprès de vous l'humain, le conseiller et le guide qui m'a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.*

*Vos compétences humaines et professionnelles incontestables ainsi que votre personnalité valent l'admiration et le respect de tous.*

*Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et du professionnalisme dans l'exercice de la profession.*

*Vous resterez toujours à mes yeux, le brillant professeur généreux dans la transmission de son savoir aux autres.*

*Retrouvez dans ce travail cher Maître l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.*

*A notre Professeur*  
**M SERRAJ MOUNIA**  
*Professeur de l'Enseignement Supérieur de Pneumo-  
phtisiologie*

*Vous avez effectivement participé à notre formation.  
Vos compétences professionnelles ainsi que vos qualités humaines  
vous valent  
L'admiration et le respect de tous.  
Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et notre  
reconnaissance.*

# PLAN

<b>I-INTRODUCTION .....</b>	<b>5</b>
<b>II DEFINITIONS .....</b>	<b>7</b>
A- GINA.....	8
1-Asthme.....	8
2-Asthme non contrôlé .....	8
3-Asthme difficile .....	8
4-Asthme sévère.....	9
B- Définition ERS/ATS 2014 : .....	9
<b>III EPIDEMIOLOGIE :.....</b>	<b>10</b>
<b>IV-PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ASTHME.....</b>	<b>13</b>
A- Hyperréactivité bronchique :.....	14
B- L'inflammation dans l'asthme :.....	14
1- Rôle des lymphocytes :.....	15
2- Effecteurs cellulaires de la réaction inflammatoire :.....	16
3- Les médiateurs de la réaction inflammatoire des voies aériennes .....	18
4- Réaction d'hypersensibilité immédiate et phase tardive .....	19
<b>V-DIAGNOSTIC DE L'ASTHME DIFFICILE .....</b>	<b>21</b>
<b>VI-DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DE L'ASTHME DIFFICILE .....</b>	<b>24</b>
A- Confirmer le diagnostic (asthme ou diagnostics différentiels).....	25
1- Les symptômes sont-ils dus à l'asthme ? .....	25
2- Comment peut-on confirmer le diagnostic d'asthme ?.....	25
B- S'agit-il d'un diagnostic différentiel ou comorbidité : .....	26
1- Faire la part d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive associée .....	26
2- syndrome d'hyperventilation .....	27
3- Dysfonction des cordes vocales .....	29

## Asthme difficile

4- Pseudo asthme cardiaque .....	30
5- Tumeur broncho-pulmonaire .....	31
6- Dilatations des bronches .....	31
7- Polychondrite atrophiante.....	32
C- Vérifier l'observance et la technique d'inhalation : .....	33
D- Prendre en charge les comorbidités .....	33
1- Rhinite allergique .....	33
2- Polypose nasosinusienne .....	34
3- Reflux gastro-œsophagien .....	35
4- SAOS.....	35
5- Obésité .....	36
6- Anxiété et dépression.....	37
E- Contrôler Les facteurs déclenchant : .....	37
F- Identifier les formes rares de l'asthme.....	39
1- Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) .....	42
2- Maladie de Churg et Strauss.....	43
3- Pneumopathie chronique à éosinophiles.....	43
G- Identifier le phénotype de l'asthme .....	45
H- De l'asthme difficile à l'asthme sévère .....	46
<b>VII- MATERIELS ET METHODES : .....</b>	<b>48</b>
A- Type et durée de l'étude : .....	49
B- Population cible : .....	49
C- Recueil des données .....	49
D- Les paramètres recueillis.....	49
E- Analyse statistique des données.....	49
F- Considérations éthiques.....	49

<b>VIII– RESULTATS :</b> .....	<b>51</b>
A– Répartition des cas selon l'âge : .....	52
B– Répartition des cas selon le sexe : .....	52
C– Répartition des cas selon l'IMC : .....	53
D– Tabagisme : .....	54
E– Antécédents : diabète.....	54
F– Terrain atopique : .....	55
G– L'âge de début des symptômes : .....	56
H– Durée d'évolution d'asthme : .....	57
I– Signes fonctionnels : .....	57
J– Gravité des exacerbations : .....	58
K– Classification de l'asthme selon la sévérité : .....	59
L– Bilan radiologique : .....	60
M–Comorbidités retrouvées .....	60
N– Observance .....	61
O– Les phénotypes .....	62
P– L'évolution.....	63
<b>IX– DISCUSSION :</b> .....	<b>64</b>
<b>X– CONCLUSION :</b> .....	<b>69</b>
<b>XI– RESUME :</b> .....	<b>71</b>
<b>XII– BIBLIOGRAPHIE :</b> .....	<b>73</b>

# INTRODUCTION

L'asthme difficile est un asthme non contrôlé qui peut entraîner un risque d'exacerbations fréquentes graves, de mort, de réactions indésirables aux médicaments ou de morbidité chronique. Cette entité d'asthme pose un problème de certitude diagnostique, s'agit-il vraiment d'un asthme ou un faux asthme, peut être associé à des comorbidité, des facteurs déclenchant rendant les crise fréquentes, ou un problème d'observance thérapeutique et la non maitrise de l'utilisation du dispositif d'inhalation, avant de conclure à un asthme sévère qui impose la recherche phénotypique de cet asthme non contrôlé. Les patients souffrant d'asthme difficile consomment plus de médicaments, font plus appel aux médecins et sont plus souvent hospitalisés. L'asthme difficile génère donc un lourd poids économique pour les individus et leurs familles et aussi pour les pays.

Au Maroc, il y a peu d'études épidémiologiques qui ont porté sur l'asthme difficile. Dans notre étude nous allons analyser les caractéristiques épidémiologique, clinique, para clinique, thérapeutique et évolutive de l'asthme difficile à contrôler chez l'adulte.

# DEFINITIONS

### A- GINA :

#### 1-Asthme

L'asthme est une maladie hétérogène, généralement caractérisée par une inflammation chronique des voies aériennes. Elle est définie par l'histoire des symptômes respiratoires tels que la respiration sifflante, l'essoufflement, l'oppression thoracique et la toux qui varient dans le temps et en intensité, ainsi qu'une limitation variable du débit expiratoire. [1]

#### 2-Asthme non contrôlé

L'asthme non contrôlé [2] comprend un ou les deux éléments suivants :

- Mauvais contrôle des symptômes (symptômes fréquents ou utilisation de médicaments de soulagement, activité limitée par l'asthme, réveil nocturne dû à l'asthme).
- Exacerbations fréquentes ( $\geq 2/\text{an}$ ) nécessitant des corticostéroïdes oraux (CSO), ou exacerbations sévères ( $\geq 1/\text{an}$ ) nécessitant une hospitalisation.

#### 3-Asthme difficile

L'asthme difficile à traiter est l'asthme non contrôlé malgré le traitement par GINA Étape 4 ou 5 (par exemple, corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose moyenne ou élevée avec un deuxième contrôleur ou requérant un CSO d'entretien), ou nécessitant un tel traitement pour maintenir un bon contrôle des symptômes et réduire le risque d'exacerbations. Cela ne signifie pas un « patient difficile ». Dans de nombreux cas, l'asthme peut sembler difficile à traiter en raison de facteurs modifiables, tels qu'une technique d'inhalation incorrecte, une mauvaise observance, le tabagisme ou des comorbidités, ou encore en raison d'un diagnostic incorrect. [2]

### 4-Asthme sévère

L'asthme sévère est un sous-groupe de l'asthme difficile à traiter. Cela signifie un 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. En conséquence, l'« asthme sévère » est à l'heure actuelle une interprétation rétrospective. On l'appelle parfois « asthme sévère réfractaire » 1 car il est défini comme étant relativement réfractaire malgré optimisation du traitement inhalé. Cependant, avec l'avènement des thérapies biologiques, le mot « réfractaire » n'est plus approprié. L'asthme n'est pas classé comme sévère s'il s'améliore nettement lorsque des facteurs contributifs tels que la technique d'inhalation et l'observance sont pris en compte. [2]

### B- Définition ERS/ATS 2014 :

L'absence de contrôle de l'asthme est définie par au moins un des items suivantes [3] :

- Présence des symptômes : ACQ > 1.5, ACT < 20
- Exacerbations sévères fréquentes : > ou = 2 avec recours ou augmentation des corticoïdes systémiques > 3j sur les 12 mois précédentes
- Exacerbation grave : au moins une hospitalisation, un séjour en réanimation ou recours à une ventilation mécanique dans l'année précédente
- Présence d'un trouble ventilatoire obstructif : VEMS < 80% après arrêt des bronchodilatateurs.

L'asthme sévère un asthme qui reste non contrôlé malgré [4] :

- les traitements recommandés aux paliers 4 ou 5 de GINA (forte dose de CSI LABA, +/- tiotropium, antileucotriène durant l'année passée)
- et/ou qui nécessite une corticothérapie orale plus de 50% du temps pour ne pas perdre le contrôle.

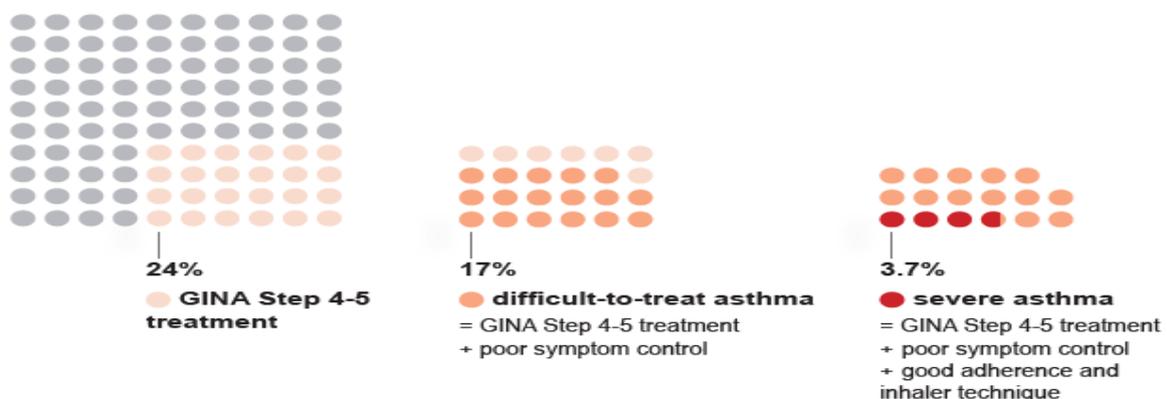
# EPIDÉMIOLOGIE

## Asthme difficile

L'asthme est un problème de santé publique. Sa prévalence a considérablement augmenté au cours des 20 dernières années, autant dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement [5]. D'après les dernières estimations de l'OMS, On estime que plus de 339 millions de personnes souffraient d'asthme dans le monde [6].

L'asthme sévère est un sous-groupe de l'asthme difficile à traiter (figure 1). Cela signifie un 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. En conséquence, l'« asthme sévère » est à l'heure actuelle une interprétation rétrospective. On l'appelle parfois « asthme sévère réfractaire » car il est défini comme étant relativement réfractaire malgré optimisation du traitement inhalé. Cependant, avec l'avènement des thérapies biologiques, le mot « réfractaire » n'est plus approprié.

L'asthme n'est pas classé comme sévère s'il s'améliore nettement lorsque des facteurs contributifs tels que la technique d'inhalation et l'observance sont pris en compte.



These data are from a Dutch population survey of people  $\geq 18$  years with asthma<sup>2</sup>

Figure 1 : Quelle proportion d'adultes souffre d'asthme difficile à traiter ou sévère ?

[2]

Ces données proviennent d'une enquête néerlandaise sur la population de personnes âgées de 18 ans et plus souffrant d'asthme.

Au Maroc la première enquête, menée en 1984, la prévalence de l'asthme était comprise entre 2,2 et 5,5% [7].

Dans le cadre de l'étude ISSAC dont le Maroc a participé en 1995 et qui a été réalisé au niveau de trois villes : Rabat, Casablanca et Marrakech, la prévalence retrouvée variait de 6,6 % à Rabat, 12,1 % à Casablanca et 17,1% à Marrakech. Elle avait donc doublé en 10 ans [8].

Une étude rétrospective réalisée dans la ville de Tétouan portant sur 379 patients consultant durant 2009–2012 a montré que la prévalence des patients asthmatiques était de 6,3% [9].

# PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ASTHME

L'asthme est un désordre inflammatoire des voies aériennes, cette inflammation est secondaire à un infiltrat inflammatoire polymorphe, comprenant notamment des mastocytes et des éosinophiles. Sur un terrain particulier, cette inflammation entraîne des symptômes qui sont en général en rapport avec une obstruction bronchique diffuse et variable, réversible spontanément ou sous l'effet du traitement ; par ailleurs cette inflammation est la cause d'une hyperréactivité bronchique à de nombreux stimuli.

### A- Hyperréactivité bronchique :

HRB se définit comme une réaction bronchique exagérée, de type bronchoconstriction, de certains individus lors de l'exposition à des stimuli physiques (froid, exercice), chimiques ou pharmacologiques (acétylcholine, carbacol, histamine, PG). Cet état n'est pas spécifique de l'asthme, mais la quasi-totalité des asthmatiques ont une HRB.

Plusieurs mécanismes sont susceptibles d'expliquer l'HRB

- Anomalies du muscle lisse bronchique (hypertrophie musculaire)
- Rôle de l'innervation des bronches
- Rôle de l'inflammation

### B- L'inflammation dans l'asthme :

Toutes les cellules capables de migrer dans les voies aériennes sont impliquées dans l'inflammation bronchique. Lymphocytes T et B, les CD, mastocyte activé, éosinophile, macrophage neutrophile, réagissant avec les cellules résidentes, les cellules endothéliales, épithéliales, fibroblastes et muscles lisses.

L'inflammation est de 2 ordres :

- Inflammation de la paroi bronchique (éosinophiles, lymphocytes, mastocytes...)
- Inflammation endoluminale : composée essentiellement de polynucléaires neutrophiles. Ces polynucléaires neutrophiles (PN) sont une véritable bombe car ils libèrent de nombreuses protéases et substances toxiques pour les bronches.

### 1 – Rôle des lymphocytes :

Dans l'hypothèse d'un asthme allergique classique, les bronches sont en contact avec des poussières, des allergènes, des irritants... L'allergène est présenté au lymphocyte après être métabolisé par les cellules présentatrices de l'antigène : CPA (les cellules épithéliales, dendritiques, macrophages).

Cet antigène va être reconnu par des lymphocytes de type "helper" CD 4. Les Th 0 sont des cellules qui n'ont jamais rencontré l'antigène et vont se sensibiliser. A partir du moment où les Th 0 ont rencontré l'antigène, ils peuvent suivre 2 voies :

- **une voie Th 1** : qui aboutit à la sécrétion de certaines cytokines (notamment d'IL 2 et l'interféron gamma). Il s'agit de la voie de la réponse infectieuse.
- **une voie Th 2** : cette voie est privilégiée chez l'asthmatique au contact de son allergène pour des raisons que l'on ignore. Cette voie Th 2 aboutit à la sécrétion de cytokines différentes de celle de Th 1. Parmi ces cytokines, il y a IL 4, IL 5, IL 10. IL 5 qui permet l'afflux d'éosinophiles. IL 4 agit en permettant la transformation des lymphocytes B qui se mettent à sécréter des IgE.

Lymphocytes T Régulateurs Treg, capables de supprimer in vitro l'activation des cellules T en produisant IL 10 et/ou TGF, elles seraient importantes dans les mécanismes de tolérance et déficientes chez l'atopique, elles augmentent lors de l'immunothérapie spécifique facilitant la tolérance vis à vis de l'allergène.

### 2- Effecteurs cellulaires de la réaction inflammatoire (figure 2) :

- ❖ **Mastocytes** : les mastocytes sont présents tout au long de l'arbre respiratoire. L'activation des mastocytes induit la sécrétion de médiateurs préformés (histamine, cryptases, cytokines) et la synthèse de la sécrétion de nouveaux médiateurs (PG, leucotriènes, cytokines)
- ❖ **Eosinophiles** : c'est une des cellules clés de l'inflammation de l'asthmatique. Sa présence quasi constante et son riche équipement en médiateurs sont tenus pour responsables de la majorité des lésions observées (action cytotoxique envers l'épithélium bronchique et effets broncho constricteur de ses médiateurs). L'éosinophilie sanguine et alvéolaire est corrélée à la sévérité de l'asthme.
- ❖ **Les Macrophages** : en dehors de leur activité essentielle qui est la phagocytose, les macrophages ont d'autres fonction ; la présentation de l'Ag aux LT, et des activités sécrétoires (libération d'enzymes, de cytokines...)
- ❖ **les cellules épithéliales** des voies aériennes et les polynucléaires neutrophiles; ont un rôle moins important.

## Asthme difficile

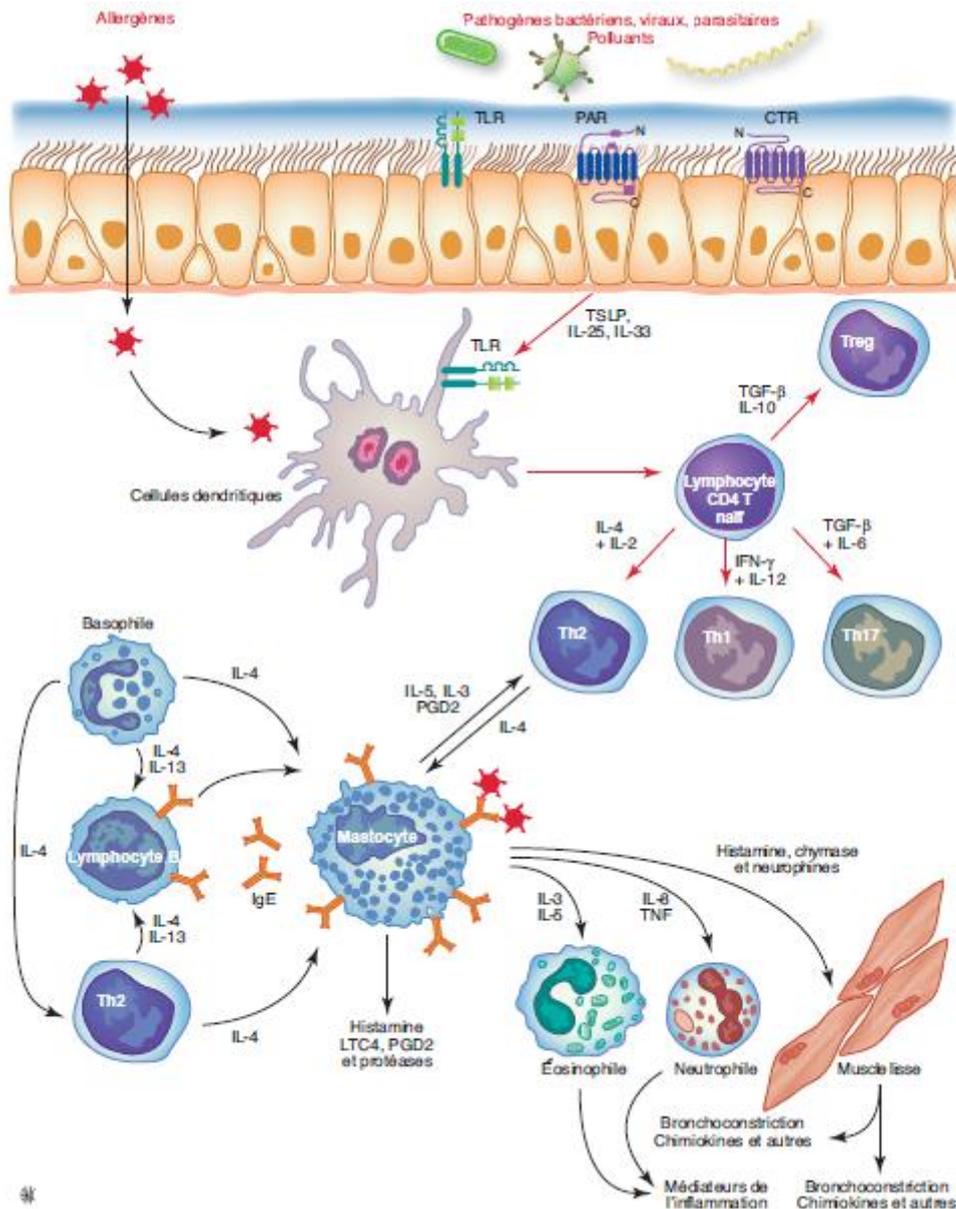


Figure 2 : Initiation et entretien de la réaction inflammatoire dans l'asthme de l'adulte.

TLR : Toll like receptors ;

PAR : protease-activated receptors ;

CTR : Ctype

lectin receptors ;

TSLP : thymic stromal lymphopietin ;

IL : interleukine ;

TGF- : transforming growth factor- $\beta$  ;

IFN- : interféron- ;

PGD: prostaglandine D;

Ig : immunoglobuline ;

LTC4 : leucotriène C4 ;

TNF : tumor necrosis factor. [10]

### 3- Les médiateurs de la réaction inflammatoire des voies aériennes

- ❖ **Histamine** ; elle se trouve en grande quantité dans le tissu bronchique et plus précisément dans les mastocytes. Elle est stockée dans les granulations de mastocytes et de basophiles. Un mécanisme allergique IgE dépendant peut libérer l'histamine des mastocytes et des basophiles, un grand nombre de stimuli physiques (froid et chaleur..) et pharmacologiques (drogues) peuvent le faire également. L'effet de l'histamine sur les voies aériennes est : contraction du muscle lisse bronchique, augmentation de la perméabilité et des sécrétions.
- ❖ **Prostaglandines et thromboxanes** ; PG broncho constrictrices (PGD 2 et PGF 2 alpha qui agissent en activant les récepteurs au thromboxanes). La thromboxanes A2 et ses analogues stables sont de puissants broncho constricteurs et favorisent le développement d'un œdème de la muqueuse.
- ❖ **Les Leucotriènes** ; ces médiateurs jouent un rôle dans la maladie asthmatique. Les leucotriènes sont synthétisés par de nombreux types cellulaires. L'enzyme nécessaire à leur synthèse est la 5 lipo oxygenase ; enzyme cytoplasmique régulée par une protéine membranaire nommée FLAP (five lipo oxygenase Activating protein). L'activation de la 5 lipo oxygenase induit la synthèse de leucotriènes B4 , puissant agent chimioattractant pour les PN, et de leucotriènes C4, D4, E4 qui sont broncho constricteurs, induisent une HRB, augmentent la perméabilité vasculaire et stimulent la sécrétion de mucus.
- ❖ **Platelet Activating factor (PAF)**; c'est un dérivé des phospholipides membranaires et a des propriétés broncho constrictrices, augmente la perméabilité vasculaire et la sécrétion de mucus.
- ❖ **Bradykinine** (puissant broncho constricteur et induit également une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité vasculaire favorisant l'œdème, stimule les sécrétions des cellules épithéliales bronchiques et des glandes sous muqueuse.

- ❖ **Endothélines** ; sont synthétisées dans les voies aériennes par différents types cellulaires ; C épithéliales, C neuroendocrines, macrophages, mastocytes, etc. L'ET induit une broncho constriction et possède également des propriétés pro inflammatoires. Elle exerce des effets chimioattractant pour les fibroblastes, stimule leur prolifération, favorise la synthèse de collagène et induit la prolifération de cellules musculaires lisses des voies aériennes. L'ensemble de ces propriétés fait de L'ET une molécule profibrosante qui pourrait être impliquée dans le remodelage bronchique.
- ❖ **Cytokines** ; jouent un rôle en régulant l'inflammation chronique des voies aériennes.

#### 4- Réaction d'hypersensibilité immédiate et phase tardive :

- ❖ **L'hypersensibilité immédiate** ; la réaction est dite immédiate car elle survient dans les minutes qui suivent cette réintroduction antigénique ; broncho constriction. Une fois que des IgE spécifiques contre un allergène donné ont été produites et secrétées par les lymphocytes B, ces IgE vont se fixer sur leurs récepteurs à la surface d'autres cellules.
  - ❖ **La phase tardive** ; est caractérisée par un infiltrat cellulaire inflammatoire à polynucléaires (neutrophiles, éosinophiles) et à cellules mononuclées (lymphocytes T et mono macrophage). Elle survient inconstamment dans les 2 à 8 H suivant le contact antigénique. Cet afflux cellulaire est secondaire à la libération par les mastocytes, lors de la phase précoce, de médiateurs (leucotriènes, PG, PAF ..... ) de cytokines qui sont chimioattractives (IL 1 , IL 8 , TNFα ).

Ces médiateurs libérés induisent également l'expression de molécules d'adhésion, notamment par les cellules endothéliales, permettant ainsi le recrutement des cellules sur le foyer inflammatoire.

Les cellules recrutées, et entre autre, les éosinophiles, vont pouvoir libérer leurs médiateurs cytotoxiques aggravant alors les lésions tissulaires et pérennisant l'inflammation.

Dans l'asthme allergique, la réaction tardive survient chez environ 50 % des adultes asthmatiques et plus fréquemment encore chez l'enfant. Elle se traduit par une réapparition ou une aggravation des symptômes à la 3<sup>eme</sup> ou 4<sup>eme</sup> H, qui ont une intensité souvent plus importante que la crise initiale et est maximale entre la 8<sup>eme</sup> et la 12<sup>eme</sup> H.

L'intégration de l'ensemble des données permet de mieux comprendre la stratégie thérapeutique. Les corticoïdes puissants anti inflammatoires et doivent être administrés par voie locale. Eviction de l'allergène quand c'est possible. Désensibilisation spécifique visant à obtenir un Switch th 2 /th1. Utilisation d'inhibiteurs de la synthèse ou d'antagonistes de récepteurs des médiateurs tels les antileucotrienes.

# DIAGNOSTIC DE L'ASTHME DIFFICILE

## Asthme difficile

Pour comprendre les définitions de l'asthme difficile à traiter et sévère, il faut commencer par le concept d'asthme non contrôlé. L'asthme non contrôlé comprend un ou les deux éléments suivants :

- Mauvais contrôle des symptômes (symptômes fréquents ou utilisation de médicaments de soulagement, activité limitée par l'asthme, réveil nocturne dû à l'asthme)
- Exacerbations fréquentes ( $\geq 2$ /an) nécessitant des corticostéroïdes oraux (CSO), ou exacerbations sévères ( $\geq 1$ /an) nécessitant une hospitalisation

L'asthme difficile à traiter est l'asthme non contrôlé malgré le traitement par GINA Étape 4 ou 5 (figure 3) (par exemple, corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose moyenne ou élevée avec un deuxième contrôleur ou requérant un CSO d'entretien), ou nécessitant un tel traitement pour maintenir un bon contrôle des symptômes et réduire le risque d'exacerbations. Cela ne signifie pas un « patient difficile ». Dans de nombreux cas, l'asthme peut sembler difficile à traiter en raison de facteurs modifiables, tels qu'une technique d'inhalation incorrecte, une mauvaise observance, le tabagisme ou des comorbidités, ou encore en raison d'un diagnostic incorrect.

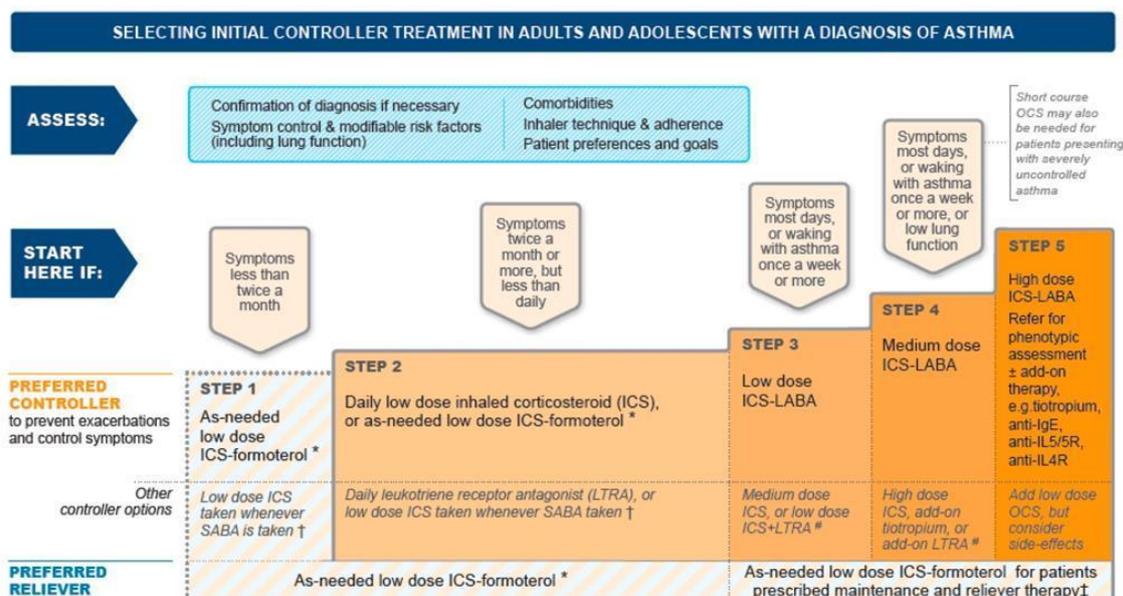


Figure 3 : palier du traitement de l'asthme [1]

L'asthme sévère est un sous-groupe de l'asthme difficile à traiter. Cela signifie un 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. En conséquence, « l'asthme sévère » est à l'heure actuelle une interprétation rétrospective. On l'appelle parfois « asthme sévère réfractaire » car il est défini comme étant relativement réfractaire malgré optimisation du traitement inhalé. Cependant, avec l'avènement des thérapies biologiques, le mot « réfractaire » n'est plus approprié.

L'asthme n'est pas classé comme sévère s'il s'améliore nettement lorsque des facteurs contributifs tels que la technique d'inhalation et l'observance sont pris en compte.

**DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DE**  
**L'ASTHME DIFFICILE**

### A- Confirmer le diagnostic (asthme ou faux asthme) [11]

#### 1- Les symptômes sont-ils dus à l'asthme ?

Effectuer une analyse minutieuse des antécédents et un examen physique afin de déterminer si les symptômes sont typiques de l'asthme ou s'ils sont probablement dus à un autre diagnostic ou à une comorbidité. Enquêter sur la suspicion clinique.

- **Dyspnée** : BPCO, obésité, maladie cardiaque, déconditionnement
- **Toux** : obstruction inductible du larynx (également appelée dysfonction des cordes vocales : DCV), syndrome de la toux d'origine des voies respiratoires supérieures (également appelé écoulement post-nasal), reflux gastro œsophagien (RGO), bronchectasie, inhibiteurs de l'IEC.
- **Respiration sifflante** : obésité, BPCO, trachéobronchomalacie, DCV

#### 2- Comment peut-on confirmer le diagnostic d'asthme ?

Devant une symptomatologie d'asthme, la confirmation du diagnostic se fait par au moins une spirométrie qui a montré un trouble ventilatoire obstructif réversible sous béta2mimétiques. En absence de spirométrie ancienne on doit effectuer une spirométrie avant et après bronchodilatateur pour évaluer la fonction pulmonaire initiale et rechercher des preuves objectives de la limitation du débit aérien expiratoire. Si le test de réversibilité initial est négatif ( $< 200$  ml ou augmentation du VEMS  $< 12$  %), envisager de répéter l'opération en cas de symptômes. Vérifier la courbe complète débit-volume pour évaluer l'obstruction des voies respiratoires supérieures. Si la spirométrie est normale ou n'est pas disponible, fournir au patient un journal de débit de pointe permettant d'évaluer la variabilité ; envisager un test de provocation bronchique à la méthacholine ou au mannitol.

La limitation du débit aérien peut être persistante chez les patients asthmatiques de longue date, en raison du remodelage des parois des voies respiratoires ou du développement limité des poumons chez l'enfant. Il est important

de documenter la fonction pulmonaire lorsque le diagnostic d'asthme est posé pour la première fois.

### **B- S'agit-il d'un diagnostic différentiel ou comorbidité : [12]**

Devant un asthme non confirmé, certains diagnostics qui peuvent mimer une symptomatologie d'asthme doivent être éliminés tout en sachant que certains de ces pathologies peuvent constituer une comorbidité qui vient s'ajouter à un asthme confirmé

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 récidivantes, 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.

### **1- Faire la part d'une broncho-pneumopathie 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 broncho-pneumopathie 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 microgrammes 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. 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.

## 2- 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 la forme de manifestations respiratoire.

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 hypocapnie 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 (figure 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 péribuccaux

---

Figure 4 : Questionnaire de Nijmegen [12]

### 3- Dysfonction des cordes vocales

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 hypocapnie 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'inspiration ou l'aspect festonné de celle-ci (figure 5). 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. 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.

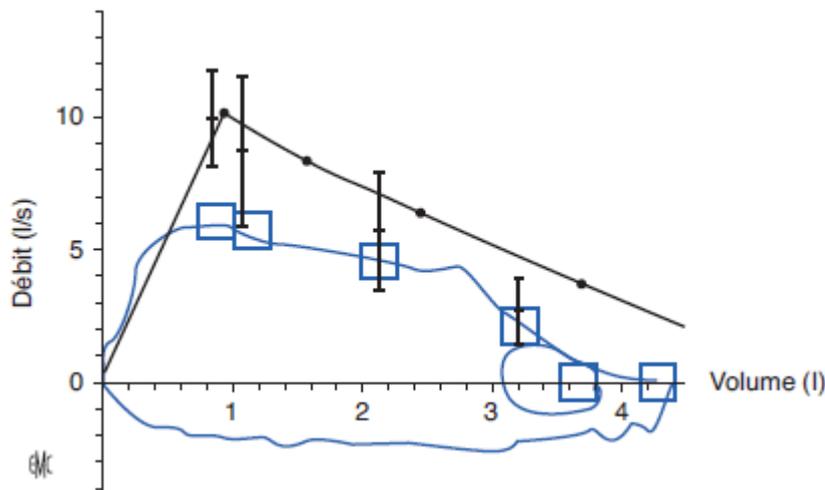


Figure 5 : Aspect aplati et festonné de la boucle débit/volume dans la dysfonction des cordes vocales, ou dyskinésie laryngée. [12]

#### 4- Pseudo asthme cardiaque

L'insuffisance cardiaque congestive du sujet âgé est une cause fréquente de morbi-mortalité. Les symptômes sont souvent aspécifiques et le diagnostic est parfois difficile. Cependant, une des formes cliniques la plus connue reste le pseudo asthme du sujet âgé. Dans une étude française, elle est présente chez 35% des patients de plus de 65 ans atteints d'une insuffisance cardiaque congestive. On décrit classiquement des sibilants associés ou non à des signes d'insuffisance cardiaque. Cette forme clinique est fréquemment retrouvée chez les fumeurs et les patients BPCO.

La difficulté est de différencier cette forme avec une exacerbation spastique de BPCO ou une crise d'asthme. Pour cela, les antécédents personnels, le facteur déclenchant de la dyspnée « sifflante » et la réponse thérapeutique sont des outils intéressants. L'échographie cardiaque et les marqueurs biologiques (BNP et NT-pro BNP) sont également d'une aide diagnostique majeure, sans oublier que les seuils biologiques sont plus élevés chez le sujet âgé.

### 5- Tumeur broncho-pulmonaire

Sa gravité fait du cancer broncho-pulmonaire 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 péri bronchique 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.

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

### 6- Dilatations des bronches

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. 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.

### 7- 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 (figure 6).

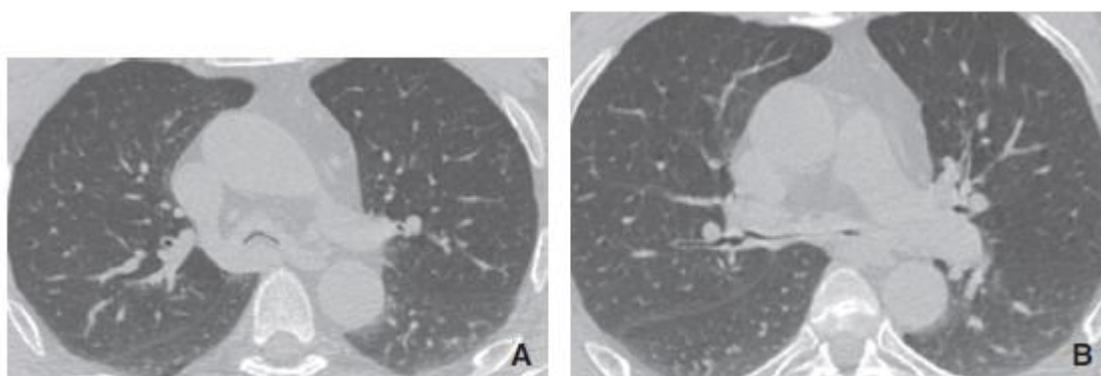


Figure 6: Polychondrite atrophiante. Aplatissement de la trachée et des bronches principales mis en évidence en tomodensitométrie sur des coupes en expiration (A, B). [12]

### C- Vérifier l'observance et la technique d'inhalation : [12]

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.

### D-Prendre en charge les comorbidités [12]

#### 1- Rhinite allergique

La rhinite allergique multiplie par trois le risque d'asthme. 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.

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.

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.

### 2- Polypose nasosinusienne

Si la rhinite allergique est l'apanage de l'asthme atopique, la polypose nasosinusienne (PNS) est très fréquemment associée à un 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 Widal (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 récives. L'effet sur l'asthme de la chirurgie des sinus est controversé.

### 3- 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. 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 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 pH-métrie couplée à une impédancemétrie, qui permet de démontrer l'existence de reflux non acides.

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.

### 4- Syndrome d'apnées obstructives du sommeil

Ce syndrome est très fréquent, comme l'asthme surtout dans un contexte de surpoids ou d'obésité sans que les relations de causalités réciproques soient totalement précisées. Boulet [60,61] rappelle que la perte de poids améliore les deux situations sans pour autant savoir si l'amélioration du syndrome d'apnées participe de l'amélioration de l'asthme éventuellement liée à la perte de poids inhérente à une prise en charge bien faite d'un syndrome d'apnées. L'étude prospective de Yigla et al. [62] sur 20 patients asthmatiques sévères relève une forte prévalence du syndrome

d'apnées obstructives surtout chez ceux nécessitant une corticothérapie par voie orale, sans doute en raison d'une tendance à un collapsus aggravé des voies aériennes. C'est cette capacité accrue de collapsus des voies aériennes supérieures qui est retrouvée dans le syndrome d'apnées avec l'inflammation pharyngée favorisant ce collapsus.

### 5- Obésité :

Elle est source de comorbidités bien connues qui concourent au mauvais pronostic de cette affection. L'obésité est associée à une augmentation de prévalence de l'asthme, en particulier chez des femmes asthmatiques sévères [65,66]. Il existe des données expérimentales chez l'homme et sur des modèles animaux montrant des relations de causalité potentielles entre asthme et obésité. Les études réalisées chez des obèses asthmatiques traités par chirurgie bariatrique ont montré de façon convaincante un meilleur contrôle de l'asthme avec, en particulier, une diminution du recours aux bronchodilatateurs de courte durée et pour une étude au moins, une amélioration de l'hyperréactivité bronchique [67]. Il existe une conjonction de facteurs, génétiques, inflammatoires et environnementaux qui sont retrouvés chez les obèses asthmatiques. L'obèse asthmatique présente facilement plusieurs comorbidités comme le SAOS et le RGO et il est difficile de faire la part de la cause ou de la conséquence de l'obésité sur le développement [68]. Cependant, en considérant le rôle de tous ces facteurs, les asthmatiques obèses sont plus difficiles à contrôler et souvent de véritables asthmatiques sévères. Un véritable d'asthme sévère chez l'obèse est souvent décrit, il s'agit de femmes très symptomatiques avec une inflammation non éosinophilique et répondant mal à la corticothérapie inhalée ou systémique [63,66]. Dans les cohortes d'asthmatiques sévères, les patients en surpoids et les véritables obèses sont nombreux. La plupart des études ont montré que la perte de

poids, en particulier chirurgicale, s'accompagnait d'une amélioration du contrôle de l'asthme et de l'importance du traitement pour l'obtenir [69]. Il existe de nombreux mécanismes supposés impliquant des anomalies de la mécanique ventilatoire, les anomalies inflammatoires et des gènes particuliers. Ces patients sont souvent plurimorbides et ces comorbidités sont souvent à l'origine de la difficulté de contrôle et parfois de la sévérité de l'asthme [70]. En particulier, le SAOS et le RGO sont consubstantiels de l'obésité morbide. Mais l'asthme chez l'obèse n'est pas toujours amélioré lorsque le SAOS est traité [64].

### 6-Anxiété /dépression

L'association entre asthme et troubles psychiatriques est connue depuis plusieurs décennies. De nombreux travaux suggèrent que la prévalence des troubles anxieux et dépressifs est plus élevée chez les patients asthmatiques que dans la population générale [71-72]. L'association est fréquente et les pathologies psychiatriques rencontrées sont nombreuses. Ainsi, dans une étude publiée en 2002, évaluant les comorbidités chez 86 patients asthmatiques ambulatoires, 61 % présentaient des troubles psychiatriques, dont 33 % un épisode dépressif majeur [71].

### E- Contrôler Les facteurs déclenchant : [12]

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.

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.

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 (SO<sub>2</sub>) et le dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>), mais aussi de polluants issus du trafic automobile, comme les particules diesel et à nouveau le NO<sub>2</sub>. L'ozone est également reconnu comme occasionnant des gênes respiratoires chez les asthmatiques.

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 déclenchant 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.

### F- Identifier les formes rares de l'asthme [12]

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.

#### 1- Aspergillose broncho-pulmonaire 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 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/mm<sup>3</sup>, 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 immunoélectrophorèse (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 ».

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.

Aucun critère en effet ne peut à lui seul suffire au diagnostic.

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

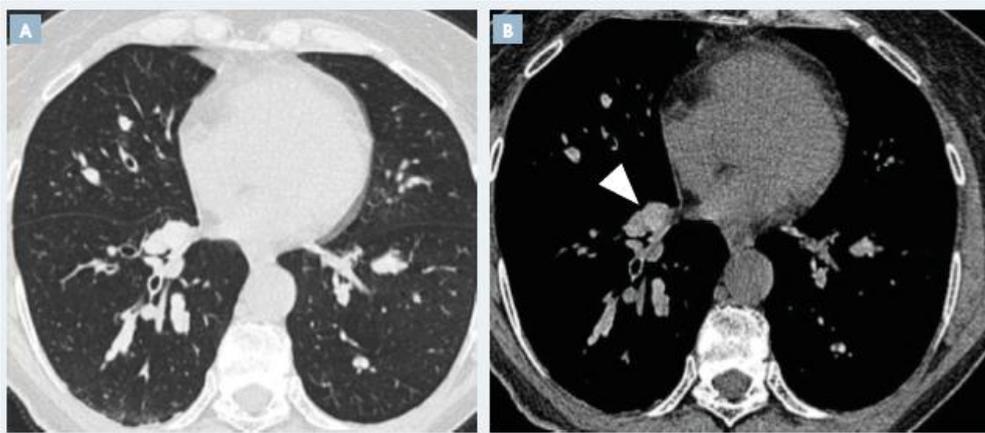


Figure 1. Aspect tomodensitométrique caractéristique d'une ABPA. Bronchiectasies centrales et proximales (A) avec Impactions mucoïdes (B) [tête de flèche].

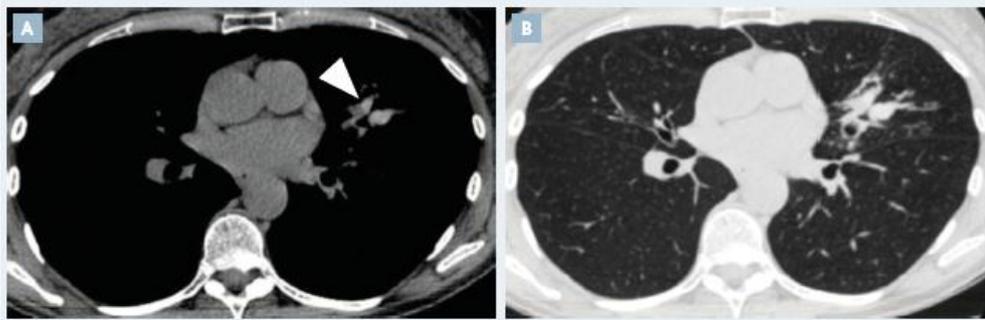


Figure 7 : Aspect tomodensitométrique caractéristique d'une ABPA.

Impactions mucoïdes hyperdenses (A) [tête de flèche] au sein de bronchiectasies centrales et proximales (B). [58]

### 2- 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 extra pulmonaire en fait le pronostic, notamment l'atteinte cardiaque, qui doit systématiquement être recherchée. L'atteinte extra pulmonaire la plus fréquente est cependant la neuropathie, qui peut prendre n'importe quelle forme : sensitive ou motrice. Les autres atteintes extra pulmonaires sont rénales, gastro-intestinales cutanées ou vasculaires.

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 extra thoraciques doivent toujours être recherchées.

Les critères de l'American Collège 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/mm<sup>3</sup>, neuropathie, infiltrats pulmonaires, anomalie oto-rhino-laryngologique (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 %). Les critères de Lanham (asthme, hyperéosinophilie sanguine supérieure à 1,500 Giga/l ou plus de 10 % des leucocytes circulants, vascularite systémique avec au moins deux atteintes extra pulmonaires) sont utilisés pour le diagnostic avec une sensibilité et une spécificité de 95 %. Les anticorps anti cytoplasme 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.

### 3- 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 (figure 8), associées à une éosinophilie sanguine importante. Il est confirmé par l'existence d'une alvéolite à éosinophiles retrouvée au lavage broncho alvéolaire.



Figure 8 : Infiltrats parenchymateux bilatéraux avec aspect en « œdème pulmonaire inversé » dans la pneumopathie chronique éosinophilique. Chez un patient hospitalisé au service de pneumologie du CHU Hassan II.

## G-Identifier le phénotype de l'asthme

Intégrer des données biologiques aux données cliniques dans la démarche de phénotypage permet de franchir un pas de plus dans la compréhension de la complexité de l'asthme, et fait apparaître la notion d'endotype, c'est-à-dire de mécanismes physiopathologiques responsables de la maladie.

Dans le consortium U-BIOPRED, au moins deux grands groupes sont ressortis:

- **Asthme « Th2 high »**, parfois allergiques, présentant des IgE spécifiques, une surproduction de cytokines Th2 (IL4, IL5, IL 13), une éosinophilie élevée et un remodelage bronchique plus important.
- **Asthme « Th2 low »** répondant mal aux corticoïdes inhalés et qui n'ont pas d'éosinophiles.

Cette distinction entre l'inflammation « Th2high » et « Th2low » semble pertinente. En effet, la présence d'une éosinophilie sanguine et/ou bronchique est associée à un pronostic particulier, avec un risque plus élevé d'exacerbations, mais aussi prédit une meilleure réponse à la corticothérapie inhalée. Sur le plan clinique, ce phénotype est volontiers rattaché à l'atopie, la rhino sinusite chronique, l'intolérance à l'aspirine.

Au sein des patients Th2low, il existe une entité encore mal définie, appelée « phénotype neutrophile » (ou « non éosinophile ») en raison de la prédominance de neutrophiles dans l'expectoration. Sur le plan clinique, ce phénotype est rattaché plus souvent au tabagisme, à l'obésité, aux infections virales, à la corticorésistance. Sur le plan physiopathologique, les travaux récents le relient plutôt à un dysfonctionnement des cellules Th17. C'est le sous-groupe de patients pour qui le besoin de médicaments innovants est le plus évident. Seule l'azithromycine a été étudiée de manière indirecte dans ce groupe de patients.

## H-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 déclenchant, 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.

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. 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.

# MATERIELS ET METHODES

### A-Type et durée de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive portant sur des patients suivis pour asthme difficile au service de pneumologie du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 4 ans allant du 1<sup>er</sup> Janvier 2017 au 31 décembre 2020.

### B- Population cible :

Il s'agit de 58 cas d'asthme difficile, appartenant aux 305 malades asthmatiques suivis au service de pneumologie du CHU Hassan II de Fès.

### C-Recueil des données

Les différentes données ont été recueillies au niveau du service de pneumologie du CHU Hassan II à partir des dossiers médicaux enregistrés sur le système informatisé Hosix.

### D- Les paramètres recueillis

Les différents paramètres recueillis à partir des dossiers médicaux ont été notés sur une fiche d'exploitation selon cinq rubriques :

- Epidémiologique
- Clinique
- Para clinique
- Thérapeutique
- Evolutive.

## C-Analyse statistique des données

Les données ont été saisies et analysées par le logiciel Excel 2010.

## D-Considérations éthiques

Le recueil des données a été effectué dans le respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

# RESULTATS

## A- Répartition des cas selon l'âge :

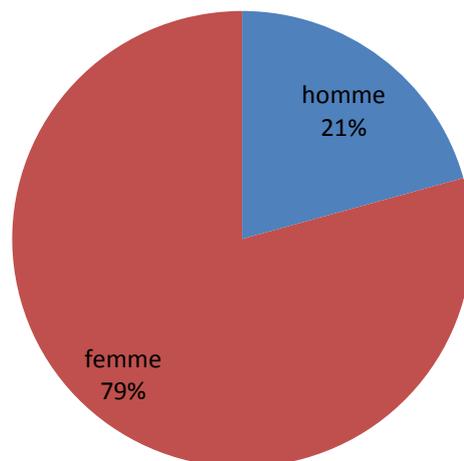
Dans notre étude, l'âge moyen des patients était de 55 ans avec des extrêmes allant de 17 à 81 ans.

## B- Répartition des cas selon le genre :

Notre série comportait 12 hommes soit 20,69% des cas et 46 femmes soit 79,31% des cas.

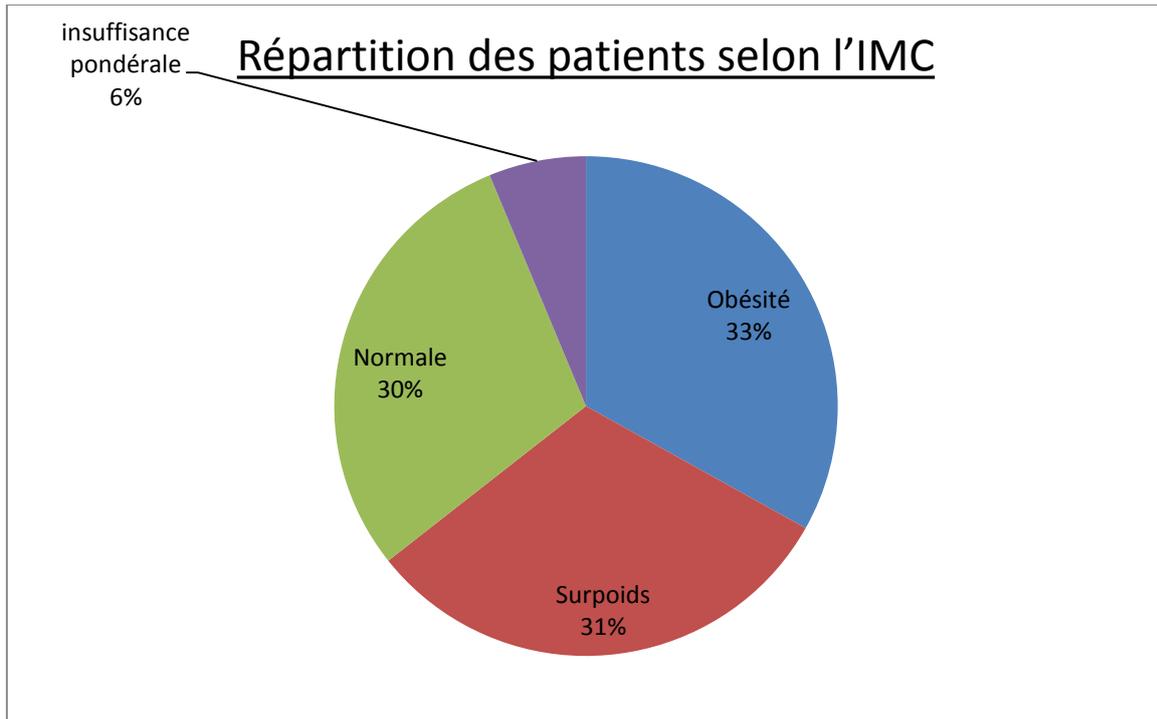
Le sex-ratio étant de 0,26.

### Répartition des patients selon le genre



### C- Répartition des cas selon l'IMC :

Dans notre série, 20 malades soit 33,12% avaient une obésité, 18 malades soit 31,25% étaient en surpoids, 17 malades soit 29,37% avaient un IMC normal et 3 malades soit 6,25% avaient une insuffisance pondérale.



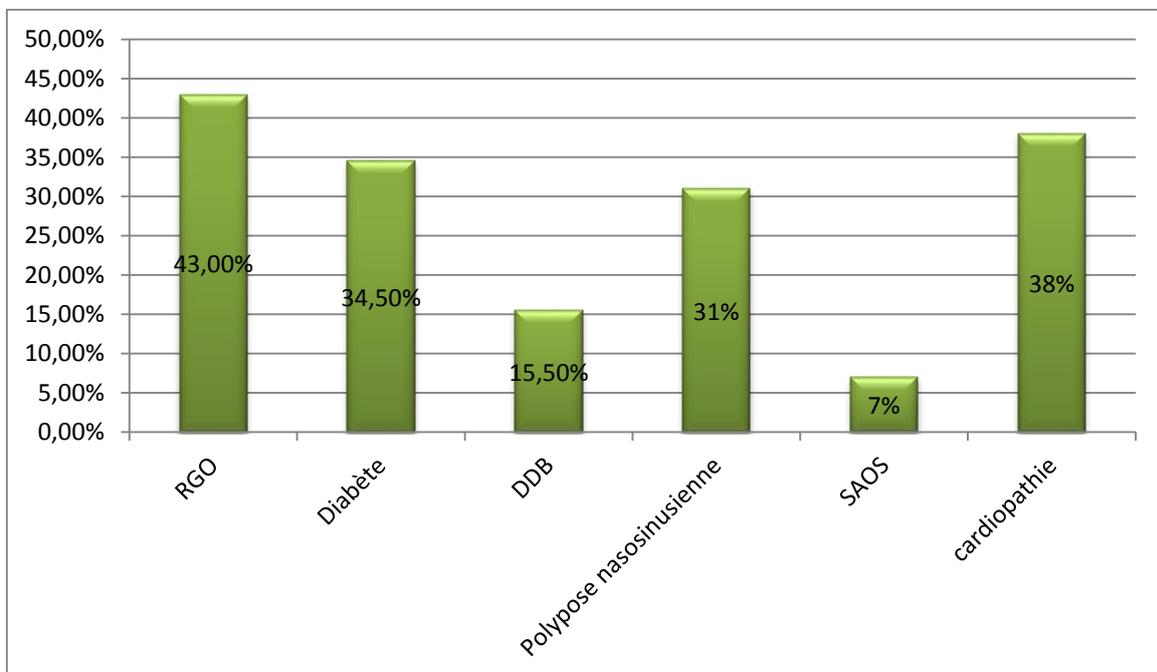
## D- Tabagisme :

Sur 58 malades, 20,70% des cas étaient tabagiques et 10% des cas étaient des ex-fumeurs.

Répartition des malades selon le statut tabagique

Tabagisme	Nombre	Pourcentage
Tabagiques	12	20,70%
Ex tabagique	6	10%
Non tabagiques	40	69,30%

## E- Antécédents :



Répartition des patients selon les antécédents non allergiques

**F- Terrain atopique :**

Dans notre série 38 malades soit 65% présentaient des antécédents allergiques personnels. Ces malades sont répartis comme suit :

Répartition des patients selon les antécédents allergiques personnels

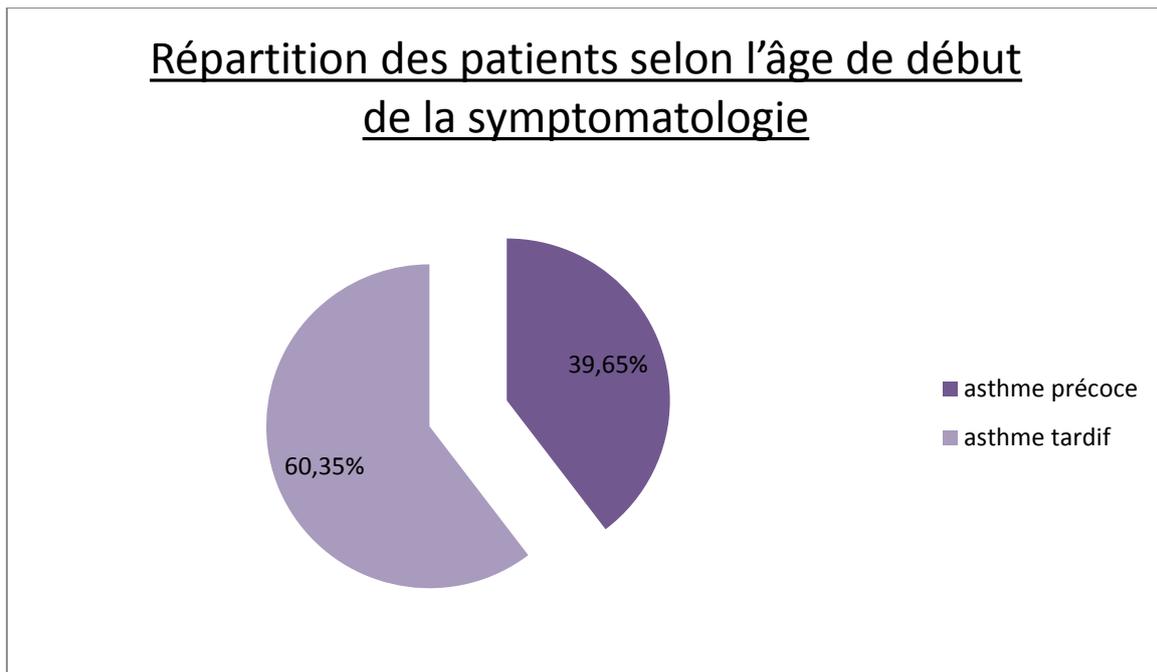
Allergie	Nombre	Pourcentage
Rhinite allergique	22	38%
Conjonctivite allergique	11	19%
Hypersensibilité à l'aspirine et aux AINS	5	8,6%

Les tests cutanés n'étaient pas effectués durant cette période devant le manque d'extraits allergéniques.

## G- L'âge de début des symptômes :

Dans notre étude, 39,65% des cas avaient présenté les premières manifestations d'asthme avant l'âge de 40 ans, et 60,35% des cas après 40 ans.

L'âge moyen de début de la symptomatologie était 44 ans.

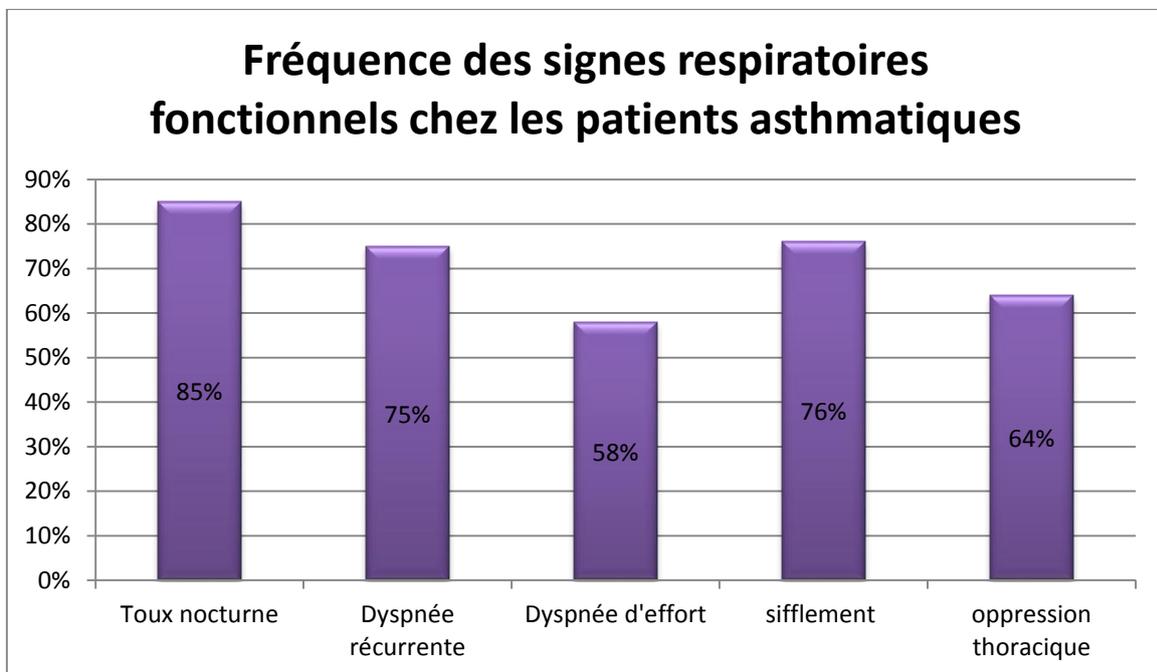


## H- Durée d'évolution d'asthme :

La durée d'évolution de l'asthme chez ces patients suivis pour asthme difficile est en moyenne de 10 ans, avec une durée maximale de 21 ans, minimale de 2 ans.

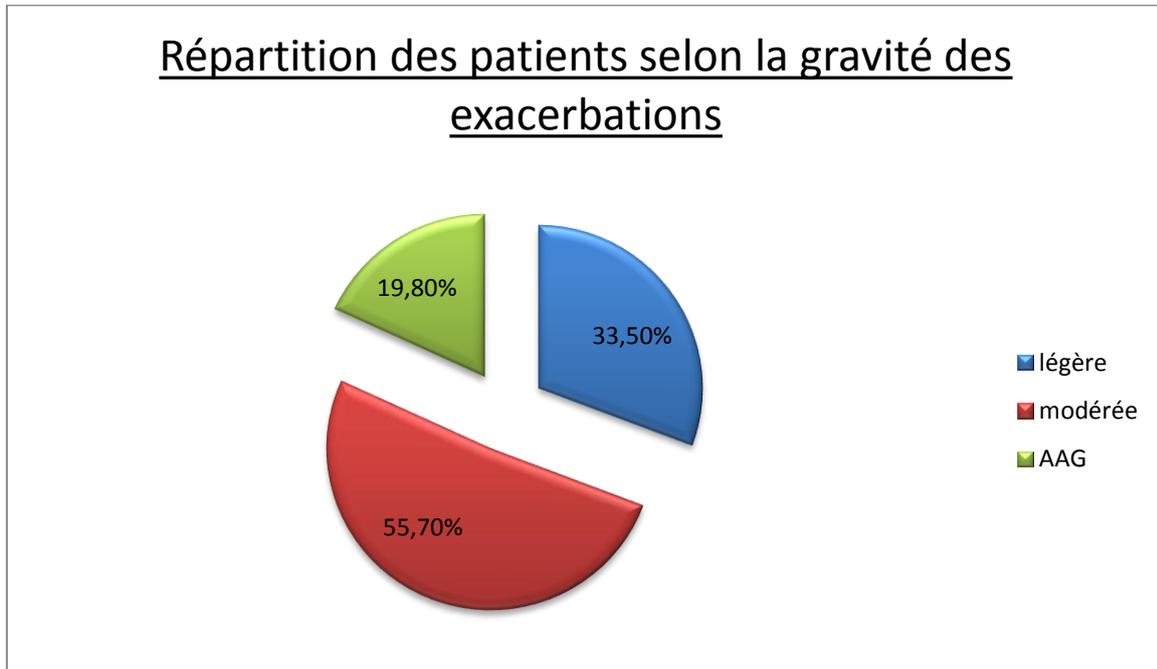
## I- Signes fonctionnels :

Les signes fonctionnels sont dominés par la toux nocturne retrouvée dans 85% des cas et par la dyspnée récurrente retrouvée dans 75% des cas.



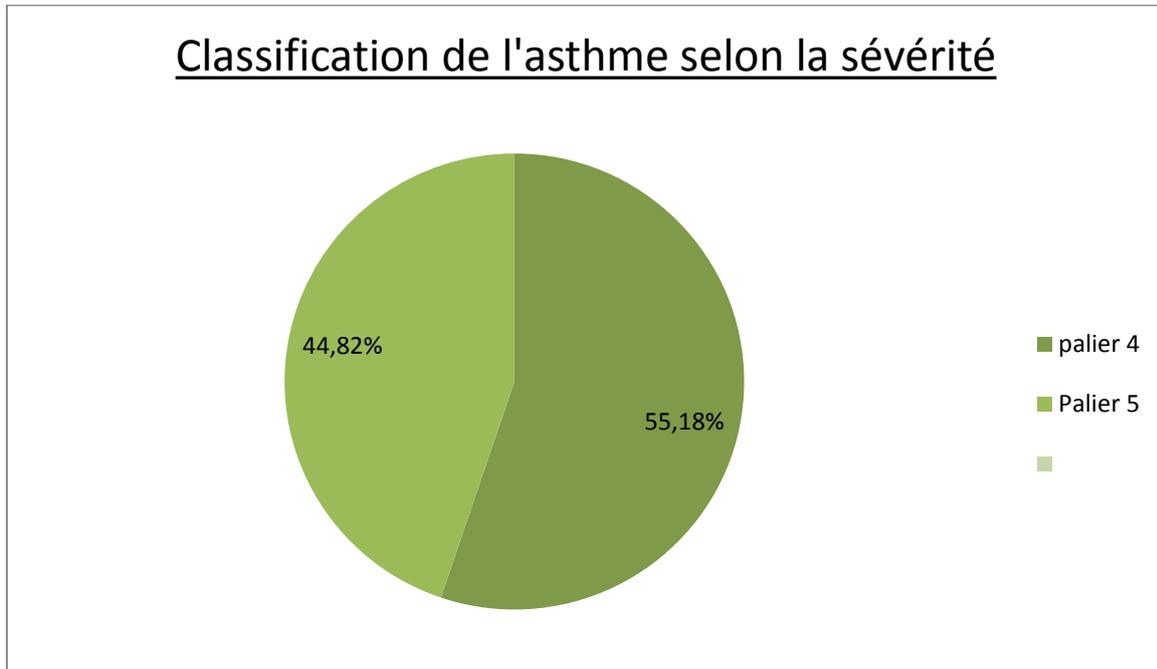
## J- Gravité des exacerbations :

Une crise d'asthme légère était notée dans 33,5% des cas, modérée dans 55,7% des cas et asthme aigu grave dans 10,8% des cas.

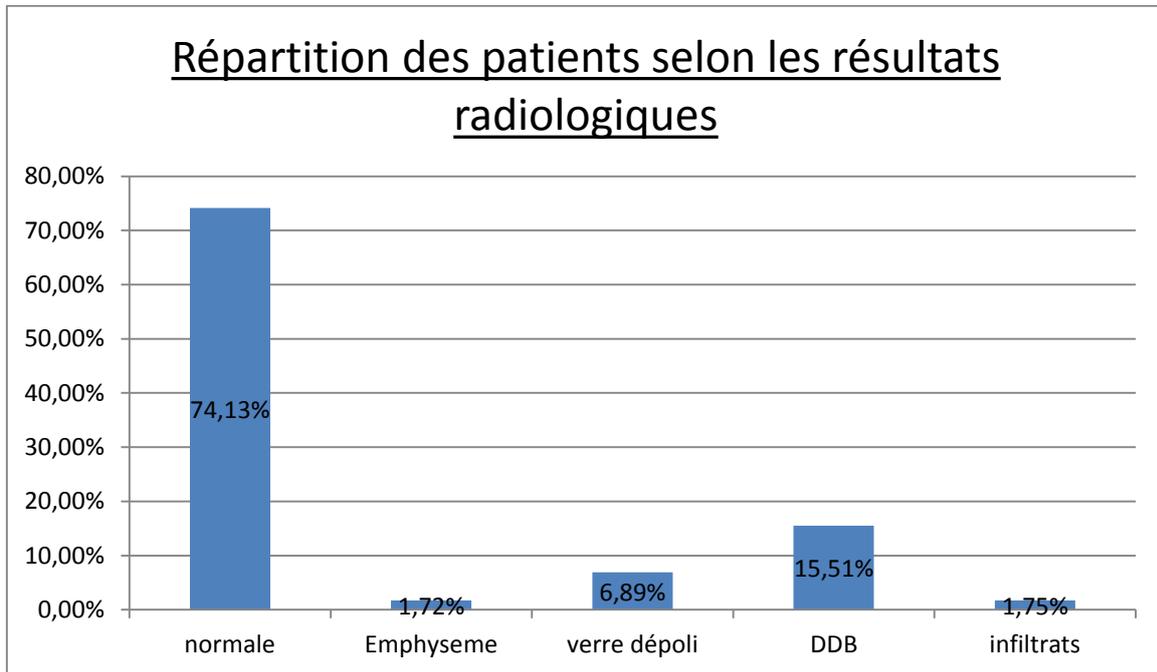


## K- Classification de l'asthme selon la sévérité :

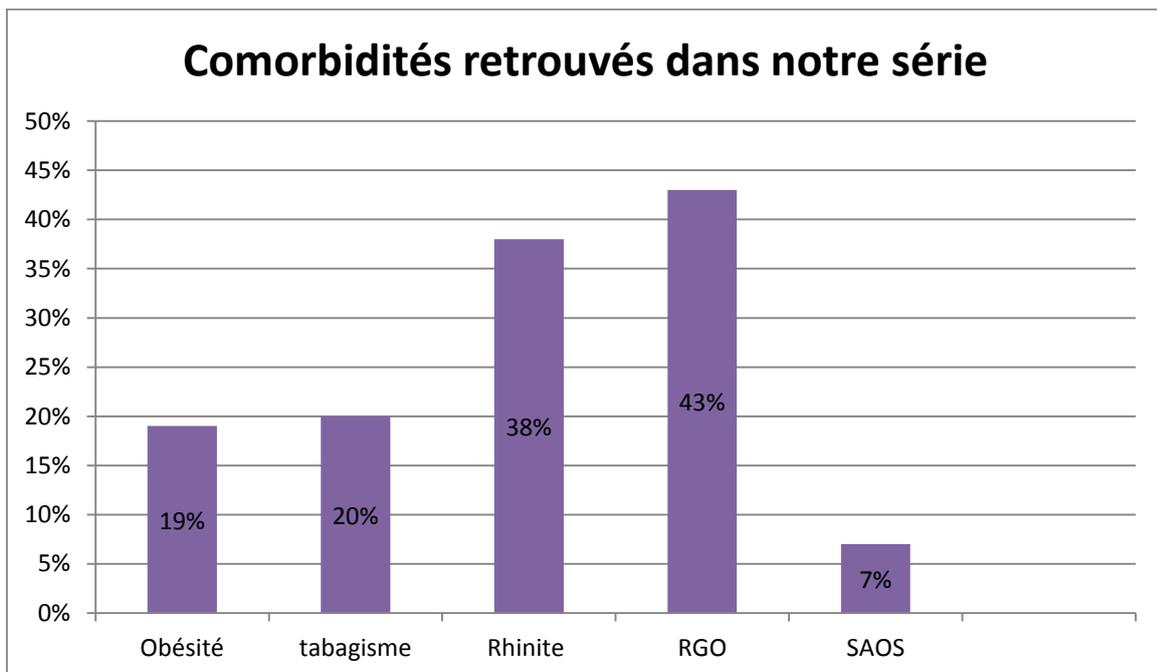
Dans notre série, 32 patients soit 55,18% avaient un asthme sous traitement palier 4, et 26 patients sous traitement palier 5 soit 44,82%.



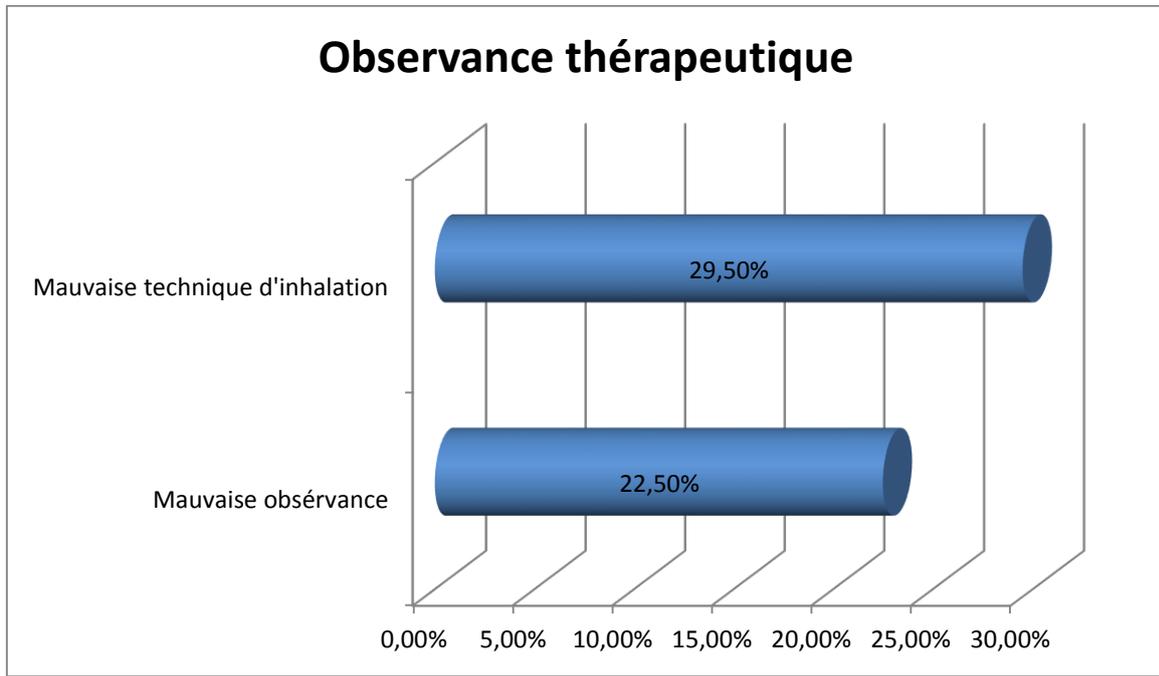
L- Bilan radiologiques :



M- Comorbidités retrouvés :



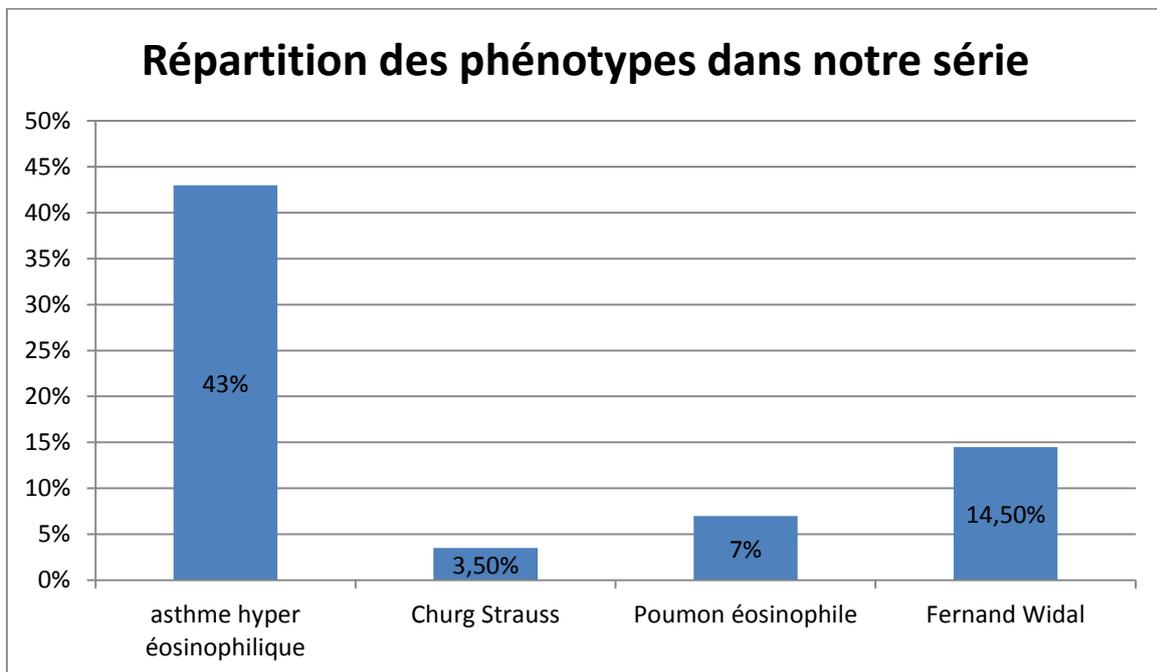
N- Observance :



## O- Les phénotypes :

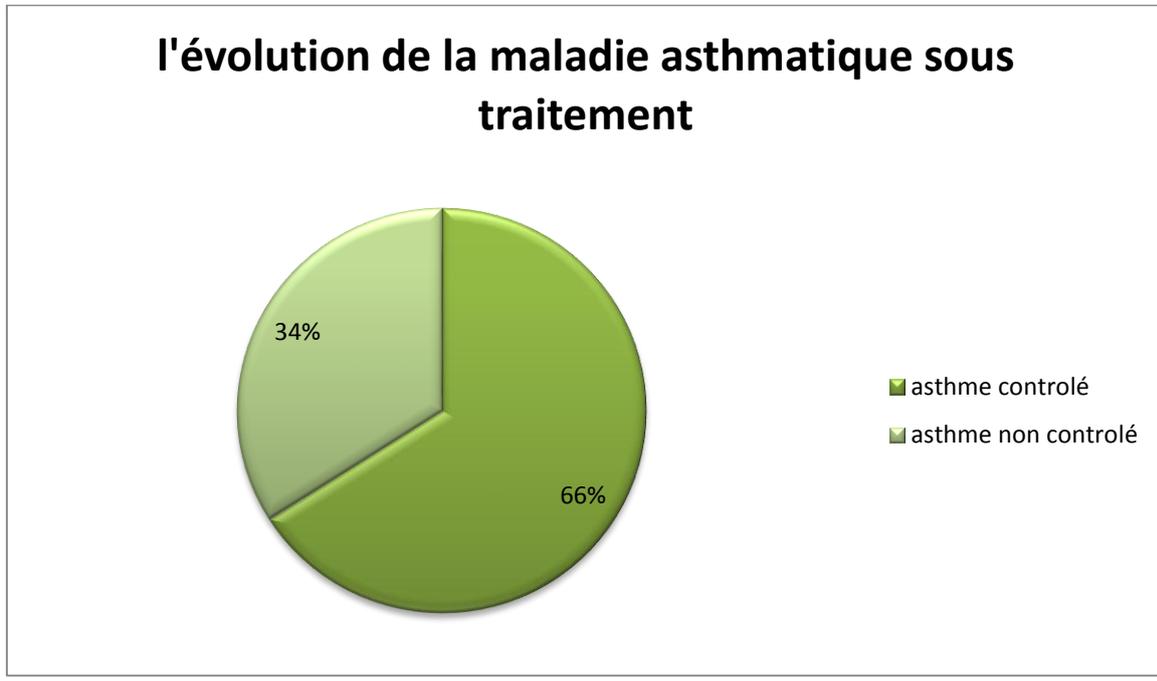
Les phénotypes retrouvés dans notre série :

- Asthme hyper éosinophilique : 25 cas
- Maladie de Churg Strauss : 2 cas
- Syndrome de Fernand Widal : 9 cas
- Poumon chronique éosinophile : 4 cas



**P- L'évolution :**

Après changement du traitement, le suivi des patients a révélé un contrôle de l'asthme dans 66% des cas et non contrôle dans 34%



# DISCUSSION

L'asthme difficile à contrôler est une étape dans le diagnostic de l'asthme qui requiert la mise en œuvre d'une démarche systématique et standardisée. La démarche consiste à commencer d'abord par évaluer l'observance thérapeutique et la technique d'inhalation, à éliminer un diagnostic différentiel, qui peut toujours compliquer un asthme préexistant, à prendre en compte les facteurs déclenchant 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, polypose nasale, reflux gastro-œsophagien, obésité) prises en compte et traitées.

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.

Dans cette discussion nous allons analyser les caractères épidémiologiques, cliniques, para cliniques, thérapeutiques, et évolutives, des patients de notre série, ainsi que discuter la démarche suivie dans le diagnostic et la prise en charge des asthmatique difficile suivie dans le service de pneumologie du CHU Hassan II.

L'asthme difficile représente moins de 10 % de l'ensemble des asthmes. Bien que rare, il est responsable d'un véritable handicap respiratoire et d'une augmentation du risque de mortalité.

Dans notre étude on a trouvé un âge moyen de 55 ans, avec un caractère tardif du début des symptômes chez ces patients, qui est de 60,35% des cas après l'âge de 40 ans, donc on a une prédominance de l'asthme à début tardif par rapport à l'asthme à début précoce qui est représenté par 39,65%. Et d'autre part une grande prédominance du sexe féminin qui représente 79,31% avec un sexe ratio de 0,26.

Dans les antécédents le RGO est retrouvé dans 43%, et la cardiopathie dans 38% des cas, ces 2 comorbidités étaient les plus incriminés dans le non contrôle de l'asthme dans notre série comme pathologie associée à l'asthme.

La présentation clinique dans notre série des patients ayant un asthme difficile est dominée par la toux nocturne à 85%, la dyspnée récurrente à 75% et le sifflement thoracique à 76%. Avec des exacerbation qui sont dans la plus part du temps de gravité modérée à 55,70%, et dont l'asthme aigu grave est le moins fréquent à 19,80%.

Dans 88% un TVO est confirmé par spiromètre, et le test de réversibilité sous bronchodilatateur était positif chez 62,50%, donc le diagnostic de l'asthme était confirmé chez plus de la moitié de notre série, et le reste le diagnostic était basé sur des données cliniques et anamnestiques, par le caractère variable des symptômes et le contexte allergique.

La radiologie est réalisée dans le but d'éliminer un diagnostic différentiel, ou des comorbidités associées, ou des formes particulières de l'asthme, était normale dans la majorité des cas par un pourcentage de 74,13%, et anormale dans 25,87%, répartie en formes particulières de l'asthme comme le poumon chronique éosinophile et des comorbidités associés comme la dilatation de bronches et l'emphysème.

La numération formule sanguine est réalisé chez tous les patients, objectivant une hyper éosinophilie chez 43%.

Les patients de notre série suivis pour asthme difficiles étaient sous traitement palier 4 et 5, avec des pourcentages proches, 44,82% pour le palier 4 et 55,18 pour le palier 5.

Dans notre série les 2 principaux facteurs de non contrôle retrouvés sont le RGO dans 43% des cas et la rhinite dans 38% des cas, et en 2eme position la mauvaise observance et la technique d'inhalation non maîtrisée par le malade, ainsi qu'un asthme hyper éosinophilique est retrouvé presque chez la moitié des cas dans notre série, incluant les formes rares d'asthme tardif éosinophilique.

Malgré un traitement adapté selon le phénotype de l'asthme, l'éducation thérapeutique, et le contrôle des facteurs aggravants, le suivi clinique et fonctionnel des patients de notre série a montré que presque le 1/3 des malades garde des symptômes de non contrôle de l'asthme, ce qui pousse à chercher d'autres causes de non contrôle, ou erreur diagnostique, ou l'apparition d'autres signes avec le temps orientant vers une autre forme d'asthme, à découvrir dans les prochaines consultations.

Lorsqu'on est confronté à un patient suspect d'asthme réfractaire, il convient tout d'abord de confirmer le diagnostic d'asthme et d'exclure des pathologies autres qui pourraient mimer un asthme. Ensuite il faudra procéder à l'évaluation des facteurs sous-jacents (y compris un sous-traitement ou bien une faible adhérence au traitement) et la détermination du phénotype.

L'évaluation du degré d'inflammation bronchique est aujourd'hui considérée comme une étape essentielle dans la détermination du phénotype. L'analyse cytologique du sputum constitue un examen intéressant en portant une attention particulière sur les taux d'éosinophiles et de neutrophiles. L'oxyde nitrique exhalé (NO exhalé) est un indicateur utile et non invasif de l'inflammation éosinophilique, mais la prise de corticoïdes et le tabagisme actif chez certains patients peuvent fausser les résultats.

On a observé que la suppression des facteurs prédisposant n'avait pas toujours l'effet escompté sur le contrôle de l'asthme. A titre d'exemple, bien que les allergènes inhalés représentent un facteur connu participant au processus inflammatoire, les stratégies d'éviction ont souvent donné des résultats décevants. Le sevrage tabagique, quand il est applicable, est essentiel. Non seulement le tabac accroît la morbidité de l'asthme, mais il induit aussi une résistance aux corticoïdes. L'arrêt du tabagisme s'accompagne d'un accroissement rapide de la valeur du VEMS dans les semaines qui suivent.

Il est aussi important de traiter des comorbidités dont on sait qu'elles aggravent la pathologie asthmatique. L'évaluation et le traitement des formes de rhinosinusite représentent une part importante du plan de traitement lors d'un asthme sévère qui se traduit par un meilleur contrôle de la maladie asthmatique. De même, le reflux gastro-œsophagien doit être traité avec un inhibiteur de la pompe à protons à hautes doses.

La perte de poids, une régulation hormonale chez les femmes chez qui un lien a été établi entre l'asthme et le cycle menstruel sont des éléments essentiels à prendre en compte dans la prise en charge.

Une éosinophilie persistante accompagnée d'une atteinte systémique comme la mono neuropathie multiple en présence d'asthme sévère doit faire penser à un Churg-Strauss Syndrome, qui, en plus des corticoïdes oraux, nécessite un traitement au cyclophosphamide.

Une fois que l'asthme reste difficile à traiter malgré l'observance thérapeutique, la maîtrise de technique d'inhalation, le contrôle des facteurs aggravants et/ou favorisants, le diagnostic d'asthme sévère est retenu et une thérapie ciblée en fonction du phénotype est indiquée

# CONCLUSION

L'asthme difficile est une situation, assez fréquente en pratique pneumologique, nécessitant une charge thérapeutique assez lourde ou même à une proposition pour l'instauration de nouvelles thérapeutiques (biothérapies). Une démarche standardisée (figure 9) en cas d'asthme difficile permettra une identification des facteurs favorisants et/ou aggravants et ainsi une diminution de la charge thérapeutique chez les patients atteints.

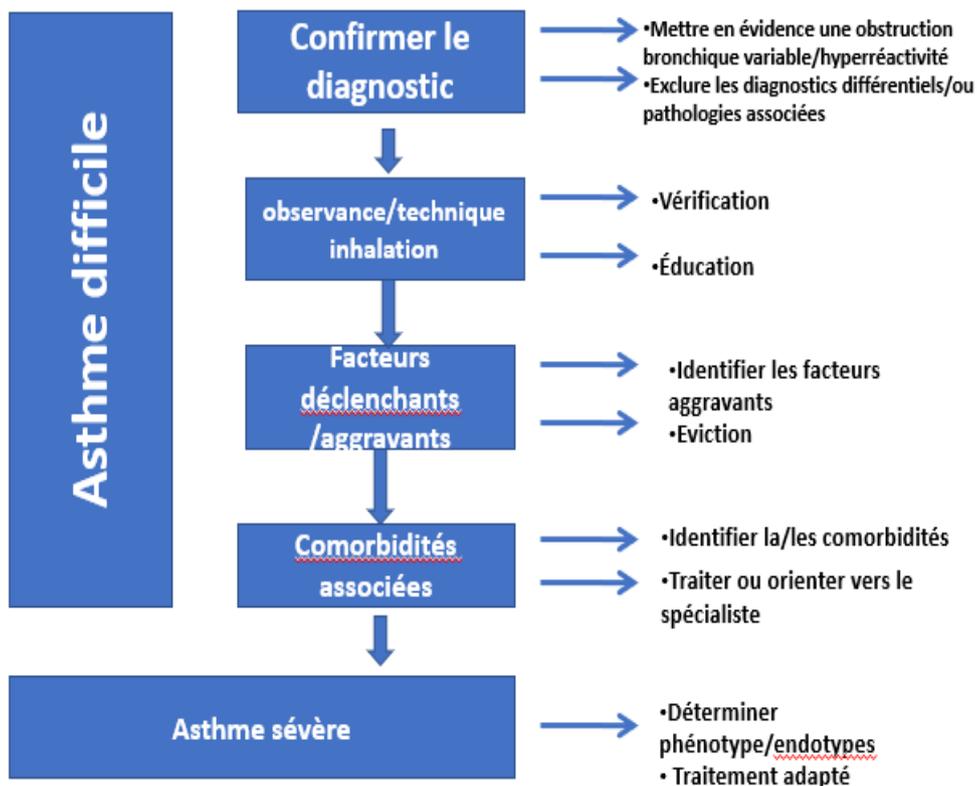


Figure 9 : Démarche standardisée en cas d'asthme difficile

# RESUME

L'asthme difficile à contrôler ne correspond pas à une entité particulière d'asthme, c'est un asthme non contrôlé malgré le traitement palier 4 ou 5 du GINA. Ça ne veut pas dire un patient difficile, mais il peut sembler difficile à traiter en raison de facteurs modifiables qui requiert la mise en œuvre d'une démarche systématique et standardisée.

Cette démarche consiste à éliminer un diagnostic différentiel ou une forme particulière d'asthme, qui peut toujours compliquer un asthme préexistant, à prendre en compte les facteurs déclenchant tels que les allergènes, les polluants, au premier rang desquels le tabac, ou les facteurs psychogènes. La 3ème étape consiste à la recherche des comorbidités (rhinite, polypose nasale, reflux gastro-œsophagien, obésité, SAOS, cardiopathie...) pouvant être responsable du non contrôle de la maladie asthmatique. Enfin, l'observance thérapeutique doit être réévaluer ; Il ne s'agit pas que de déceler une interruption du traitement mais de mettre également en évidence une utilisation inadéquate des inhalateurs proposés. C'est ici que l'éducation thérapeutique est essentielle.

Pour étudier l'asthme difficile nous proposons une étude rétrospective, portant sur les patients suivis au service de pneumologie au CHU Hassan II de Fès, présentant un asthme difficile à contrôler, étalée sur 4 ans, du janvier 2017 au décembre 2020.

Les objectifs de ce travail sont de déterminer les caractéristiques épidémiologiques et cliniques, fonctionnelles de l'asthme difficile à contrôler et d'en identifier les étiologies dans notre contexte Marocain.

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] GINA: GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION (2020 update). Disponible sur le site : <https://ginasthma.org/>
- [2] GINA ASTHME DIFFICILE À TRAITER ET ASTHME SÉVÈRE chez les patients adolescents et adultes Diagnostic et prise en charge Un guide de poche GINA pour les professionnels de la santé V. 2.0 Avril 2019
- [3] Kian F. Chung et al. Eur respir 2014
- [4] CSI LABA : corticostéroïde inhalé + bêta agoniste de longue durée d'action; GINA: Global Initiative for Asthma ; ACQ: Asthma Control Questionnaire; ACT: Asthma Control Test
- [5] Bennis. Rapport Marocain sur l'asthme. 15ème Congrès Médical Maghrébin 1986.
- [6] M. Oulikine Abdelhanine, Prévalence de l'asthme et de l'asthme d'effort suivi d'une cohorte d'écoliers asthmatiques a l'effort de la ville de Fès. Thèse de médecine Fès, 2013.
- [7] F. Bardei , H. Bouziane , M. Kadiri , B. Rkiek , A. Tebay , A. Saoud Profils de sensibilisation cutanée aux allergènes respiratoires des patients de la ville de Tétouan Revue de Pneumologie Clinique. Aout 2016 Vol 72, Issue 4 pp 221–227
- [8] S. El Fadili, S.Ait Batahar, H.Sajjai, H. Serhane, L. Amro. Évaluation du contrôle d'asthme à Marrakech. Revue Française d'Allergologie, Avril 2016.Vol 56, Issue 3, p.323.
- [9] F. Bardei , H. Bouziane , M. Kadiri , B. Rkiek , A. Tebay , A. Saoud Profils de sensibilisation cutanée aux allergènes respiratoires des patients de la ville de Tétouan Revue de Pneumologie Clinique. Aout 2016 Vol 72, Issue 4 pp 221–227

- [10] Physiopathologie de la réponse inflammatoire dans l'asthme de l'adulte – 10/01/13 [6-039-A-45] – Doi : 10.1016/S1155-195X(12)50795-4 S. Létuvé a, C. Taillé a, b, □ a Inserm UMRS700, Université Paris-Diderot, UFR de Médecine-site Bichat, 16, rue Henri-Huchard, BP 416, 75870 Paris cedex 18, France b Service de pneumologie A, Centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, Hôpital Bichat-Claude Bernard, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris cedex 18, France
- [11] Adolescents et adultes souffrant d'asthme difficile à traiter et sévère © Gina 2019 [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
- [12] Asthme difficile à contrôler, A. Magnan, A. Colchen, A. Cavallès, A. Pipet, © 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
- [13] Pavord ID, Pizzichini MM, Pizzichini E, Hargreave FE. The use of induced sputum to investigate airway inflammation. *Thorax* 1997;52:498-501.
- [14] 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.
- [15] Kenn K, Balkissoon R. Vocal cord dysfunction: what do we know? *Eur Respir J* 2011;37:194-200.
- [16] van Dixhoorn J, Duivenvoorden HJ. Efficacy of Nijmegen Questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome. *J Psychosom Res* 1985;29:199-206.
- [17] Diaz-Guzman E, Mannino DM. Airway obstructive diseases in older adults: from detection to treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:702-9.
- [18] Goeminne P, Dupont L. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: diagnosis and management in 21st century. *Postgrad Med J* 2010;86:493-501.

- [19] 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 miscellanea. *J Cyst Fibros* 2011;10: 71–85.
- [20] Patterson K, Strek ME. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Proc Am Thorac Soc* 2010;7:237–44.
- [21] Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:685–92.
- [22] Lhote F. Le syndrome de Churg–Strauss. *Presse Med* 2007;36:875–89.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Szeffler SJ. Defining asthma phenotypes: focusing the picture. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:939–40.
- [26] 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.
- [27] 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.

- [28] 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.
- [29] Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology* 2006;11:54–61.
- [30] 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.
- [31] Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non–eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax* 2002;57:643–8.
- [32] Carpagnano GE, Resta O, Ventura MT, Amoruso 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.
- [33] Friedlander AL, Albert RK. Chronic macrolide therapy in inflammatory airways diseases. *Chest* 2010;138:1202–12.
- [34] 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.
- [35] Sood A. Obesity, adipokines, and lung disease. *J Appl Physiol* 2010;108:744–53.
- [36] 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.

- [37] Moore WC, Bleecker ER, Curran–Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, et al., National Heart, Lung, 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.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] Lamblin C, Brichet 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.
- [43] Galmiche JP, Zerbib F, Bruley des Varannes S. Review article: respiratory manifestations of gastro–oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:449–64.

- [44] Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD001496.
- [45] Mastronarde 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.
- [46] 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.
- [47] Vandenas O, Malo JL. Definitions and types of work-related asthma: an epidemiological approach. *Eur Respir J* 2003;21:706-12.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004;59:94-9.
- [52] Lamouroux A, Vervloet D. L'éducation, est-ce la réponse ? *Rev Mal Respir* 2006;23(4Pt2):10S37-10S40.
- [53] Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin 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.

- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] Miller M, Johnson C, Miller D, et al.— Severity assessment in asthma : an evolving concept. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 116, 990–995.
- [57] Ayres J, Miles J, Barnes P.— Brittle asthma. *Thorax* 1998, 53, 315–321.  
Brightling C.— Clinical applications of induced sputum. *Chest*, 2006,
- [58] *La Lettre du Pneumologue* • Vol. XVIII – n° 6 – novembre–décembre 2015
- [59] EMC Poumon éosinophile © 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.
- [60] Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J* 2009;33(4):897–906.
- [61] Boulet LP, Boulay MÈ. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med* 2011;5 (3):377–93.
- [62] Yigla M, Tov N, Solomonov A, Rubin AHE, Harlev D. Difficult-to-control asthma and obstructive sleep apnea. *J Asthma* 2003;40 (8):865–71.
- [63] The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for understanding mechanisms of severe asthma. *Eur Respir J* 2003;22(3):470–7.
- [64] Teodorescu M, Polomis DA, Hall SV, Teodorescu MC, Gangnon RE, Peterson AG, et al. Association of obstructive sleep apnea risk with asthma control in adults. *Chest* 2010;138(3):543–50.
- [65] Dixon AE, Poynter ME. Mechanisms of asthma in obesity: pleiotropic aspects of obesity produce distinct asthma phenotypes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016.

- [66] 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(3): 218-24.
- [67] Dixon AE, Pratley RE, Forgiione PM, Kaminsky DA, Whittaker-Leclair LA, Griffes LA, et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(3) [508-15.e1-2].
- [68] Dixon AE, Clerisme-Beaty EM, Sugar EA, Cohen RI, Lang JE, Brown ED, et al. Effects of obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease on asthma control in obesity. *J Asthma* 2011;48(7):707-13.
- [69] Dixon A. The treatment of asthma in obesity. *Expert Rev Respir Med* 2012;6(3):331-40.
- [70] Mosen DM, Schatz M, Magid DJ, Camargo CA. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(3) [507-11.e6].
- [71] Nascimento I, Nardi AE, Valença AM, Lopes FL, Mezzasalma MA, Nascentes R, et al. Psychiatric disorders in asthmatic outpatients. *Psychiatry Res* 2002;110(1): 73-80.
- [72] Van Lieshout RJ, Bienenstock J, MacQueen GM. A review of candidate pathways underlying the association between asthma and major depressive disorder. *Psychosom Med* 2009;71(2):187-95.