Royaume du Maroc المملكة المغربية

Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ASTHME

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur Boutahiri Nadia

Née le 24/02/1984 à Rabat

MEMOIRE DE FIN DE SPECIALITE

OPTION : PNEUMO-PHTISIOLOGIE

Sous la direction de :

Professeur Mohamed Chakib Benjelloun

Session Novembre 2020

RESUME

L'asthme est défini d'une part par une inflammation chronique des voies aériennes et d'autre part par une hyperréactivité bronchique responsable des symptômes caractéristiques de la maladie qui sont les sifflements, la toux et la dyspnée. C'est un problème de santé publique, sa prévalence a considérablement augmenté au cours des 20 dernières années. D'après les dernières estimations de l'OMS, On estime que plus de 339 millions de personnes souffraient d'asthme dans le monde.

C'est une maladie multifactorielle résultant d'interactions entre de multiples facteurs génétiques et environnementaux.

Le diagnostic positif repose sur l'interrogatoire et la documentation d'une limitation variable du débit expiratoire.

C'est une maladie hétérogène, son phénotypage permet de mieux comprendre les mécanismes de la pathologie, d'en prévoir l'évolution, et enfin de mieux traiter les patients.

L'objectif du traitement est de maintenir un contrôle optimal de la maladie, diminuer le risque d'exacerbation, diminuer le risque de mortalité, réduire la morbidité et améliorer la qualité de vie, d'où l'intérêt d'un plan d'action personnalisé.

Notre travail a pour objectif :

- Faire une revue de la littérature sur le sujet de l'asthme de l'adulte
- s'enquérir sur le plan littéraire en tant que clinicien pour une meilleure prise en charge des patients asthmatiques

LISTE DES ABREVIATIONS

ADP : Adénopathie

AEG : Altération de l'état général

AINS : Antiinflammatoire non stéroidien

BD : Bronchodilatateur

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CFC : Chlorofluorocarbure

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CSI : Corticostéroïdes inhalé

CSO :Corticostéroïde oral

CVF :Capacité vitale forcée

DEM :Débit expiratoire moyen

DEP :Débit expiratoire de pointe

ECA :Enzyme de conversion de l'angiotensine

FeNO : Concentration fractionnaire d'oxyde nitrique expiré

GINA : Global initiative for asthma

HFA :Hydrofluoroalkane

HRB : Hyperréactivité bronchique

HRBNS :Hyperréactivité bronchique non spécifique

IDR : Intradermoréaction

IgE :immunoglobulineE

IPS : Inhalateur de poudre séche

LABA : Bronchodilatateur de longue durée d'action

LIN :Limite inférieure de la normale

LTRA : Antileucotriène

OMS :Organisation mondiale de la santé

PaCO2 :Pression artérielle de CO2

PID : Pneumopathie interstitielle diffuse

pMDI :Pressurized metered inhaler

SABA :Bronchodilatateur de courte durée d'action

SCIT : Immunothérapie sous cutanée

SLIT : Immunothérapie sublinguale

TVO :Trouble ventilatoire obstructif

VEMS : Volume expiratoire maximum seconde

SOMMAIRE

CHAPITRE I : DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE

1. DEFINITION 11
1.1.OMS 11
1.2. GINA (2002-2012) 11
1.3.GINA (2014-2020) 11
2. EPIDMIOLOGIE 12
2.1. Prévalence 12
2.1.1.Dans le monde 12
2.1.2.Dans les pays du Maghreb 14
2.1.3.Au Maroc 14
2.2.La mortalité 15
3. LES COUTS ASSOCIES A L'ASTHME 15

CHAPITRE II : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ASTHME

1. L'INFLAMMATION BRONCHIQUE DANS L'ASTHME 18
1.1. Mécanismes dépendant des IgE et des lymphocytes T 19
1.2. Mécanismes indépendants des IgE, dépendants des lymphocytes T
1.3. Rôle pro-inflammatoire des cellules de structure 21
2.REMODELAGE BRONCHIQUE ET INFLAMMATION 22
3.L'HYPERREACTIVITE BRONCHIQUE 24
4.L'OBSTRUCTION BRONCHIQUE 25
5.CONSEQUENCES DE L'OBSTRUCTION BRONCHIQUE 26

CHAPITRE III : DIAGNOSTIC POSITIF DE L'ASTHME

1.ÉLEMENTS CLINIQUES 31
1.1. L'interrogatoire 31

1.2. L'examen physique 31

2. EXAMENS COMPLEMENTAIRES 34

2.1. La radiographie thoracique 34

2.2.Documenter la limitation variable du débit expiratoire 34

2.3. Tests d'allergie 47

2.4. L'oxyde nitrique expiré a-t-il un rôle dans le diagnostic de l'asthme ? 52

3. *CAS PARTICULIER DE L'ENFANT DE 5ANS ET MOINS 56*

CHAPITRE IV : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

CHAPITRE V: LES PHENOTYPES DE L'ASTHME

1. PHÉNOTYPES D'ASTHME INDUITS PAR UN AGENT DECLENCHANT 66

1.1. Asthme professionnel 66

1.2.Asthme induit par la fumée de cigarette 71

1.3. Asthme induit par la pollution atmosphérique 772

1.4. Asthme induit par l'exercice 72

1.5.Asthme et intolérance à l'aspirine 75

2.PHÉNOTYPES À BASE DE SYMPTÔMES 76

2.1.Asthme sujet aux exacerbations 77

2.2. Asthme avec limitation persistante du débit d'air 77

2.3.Asthme de type toux 78

3.ASTHME EN FONCTION DU TERRAIN 79

3.1.Asthme apparu à l'âge adulte (asthme à début tardif) 79

3.2. Le phénotype de l'asthme de l'obèse 80

3.3.Asthme de la femme 81

3.4. L'asthme de la personne âgée 84

4.PHENOTYPES BASES SUR LES BIOMARQUEURS 86

4.1.Asthme éosinophilique 86

4.2.Asthme neutrophile 92

4.3.Asthme pauci-granulocytaire 93

5.FORMES RARES D'ASTHME 92

5.1.Aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) 92

5.2. Maladie de Churg et Strauss 93

5.3.Pneumopathie chronique à éosinophiles 95

CHAPITRE VI : TRAITEMENT DE L'ASTHME

1. PRINCIPES GENERAUX DE LA GESTION DE L'ASTHME 98

1.1. Objectifs de la gestion de l'asthme 98

1.2. Relation professionnel de santé-malade 98

1.3.Prise de décision pour le traitement de l'asthme 100

2.MEDICAMENTS DE L'ASTHME ET STRATEGIES THERAPEUTIQUES 101

2.1. Médicaments de l'asthme 101

2.2.Stratégies thérapeutiques 116

3.LE TRAITEMENT DES FACTEURS DE RISQUE MODIFIABLES 118

4. AUTRES THÉRAPIES 118

4.1. Immunothérapie allergénique 119

4.2.Les vaccinations 119

4.4.Vitamine D 119

5. LES STRATÉGIES ET LES INTERVENTIONS NON PHARMACOLOGIQUES 119

6. LES TECHNIQUES D'INHALATION ET L'OBSERVANCE DU TRAITEMENT 123

6.1. Les systèmes d'inhalation 123

6.2. Education à une bonne utilisation du système d'inhalation 135

6.3. Contrôlez et améliorez l'observance des traitements de l'asthme

CHAPITRE VI : FORMATION À L'AUTO-GESTION GUIDÉE DE L'ASTHME

1. AUTO-SURVEILLANCE DES SYMPTOMES ET / OU DU DEBIT DE POINTE 145

2. PLANS D'ACTION ECRITS CONTRE L'ASTHME 147

3.EXAMEN REGULIER PAR UN PROFESSIONNEL DE LA SANTE 149

CHAPITRE VII : EVALUATION DE L'ASTHME

1. EVALUATION DU CONTROLE DE L'ASTHME ET DES FACTEURS DE RISQUE . 153

2.LE ROLE DU SUIVI DU DEP A COURT ET LONG TERME 156

3.EVALUATION DE LA GRAVITE DE L'ASTHME 157

CHAPITRE VIII : ASTHME NON CONTROLE, DIFFICILE A TRAITER ET SEVERE

CHAPITRE IX : TRAITEMENT DES EXACERBATIONS

1. FACTEURS DECLENCHANTS 170

2. FACTEURS DE RISQUE DE DECES LIE A L'ASTHME 171

3. AUTO-GESTION DES EXACERBATIONS A DOMICIL AVEC UN PLAN D'ACTION ÉCRIT POUR L'ASTHME 171

4. PRISE EN CHARGE DES EXACERBATIONS EN SOINS PRIMAIRES ET AU SERVICE DES URGENCES 174

4.1. Évaluation 174

4.2. Prise en charge des exacerbations légères à modérées de l'asthme en soins primaires ou aux urgences 176

4.3. Gestion des exacerbations sévères d'asthme dans le département des urgences 179

4.4. Critères d'hospitalisation ou de sortie du service des urgences *183*

Bibliographie *186*

Table des matières

1. DEFINITION 11
1.1. OMS 11
1.2. GINA (2002-2012) 11
1.3. GINA (2014-2020) 11
2. EPIDMIOLOGIE 12
2.1. Prévalence 12
2.1.1. Dans le monde 12
2.1.2. Dans les pays du Maghreb 14
2.1.3. Au Maroc 14
2.2. La mortalité 15
3. Les coûts associés à l'asthme 15

CHAPITRE I :

Définition et Epidémiologie

1. DEFINITION

1.1 OMS [1]

L'asthme est une maladie chronique dont la gravité et la fréquence varient d'une personne à l'autre et qui se caractérise par des crises récurrentes où l'on observe des difficultés respiratoires et une respiration sifflante. Lors d'une crise d'asthme, la paroi des bronches gonfle, ce qui entraîne un rétrécissement de leur calibre et réduit le débit de l'air inspiré et expiré.

On n'a pas encore complètement élucidé les causes de l'asthme. Les facteurs de risque pour le développement de l'asthme comptent l'inhalation de substances de déclenchement, comme les allergènes, la fumée du tabac et les produits chimiques irritants. L'asthme ne se guérit pas, mais une bonne prise en charge permet de juguler le trouble et de donner au patient asthmatique une bonne qualité de vie.

1.2 GINA (2002-2012) [2]

L'asthme est un trouble inflammatoire chronique des voies respiratoires dans lequel de nombreux éléments cellulaires jouent un rôle. L'inflammation chronique provoque une augmentation de l'hyperréactivité des voies respiratoires qui conduit à des épisodes récurrents de respiration sifflante, d'essoufflement, d'oppression thoracique et de toux, particulièrement la nuit et/ou tôt le matin. Ces épisodes sont généralement associés à une obstruction généralisée mais variable du flux d'air, qui est souvent réversible soit spontanément ou sous traitement.

1.3 GINA (2014-2020) [2, 3]

L'asthme est une maladie hétérogène, généralement caractérisée par une inflammation chronique des voies aériennes. Elle est définit 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.

Mots clés:

- maladie inflammatoire
- maladie chronique, hétérogène
- des épisodes récurrents
- obstruction réversible
- variabilité du débit expiratoire

2. EPIDMIOLOGIE

2.1 Prévalence

2.1.1. Dans le monde

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 [4]. D'après les dernières estimations de l'OMS, On estime que plus de 339 millions de personnes souffraient d'asthme dans le monde [5].

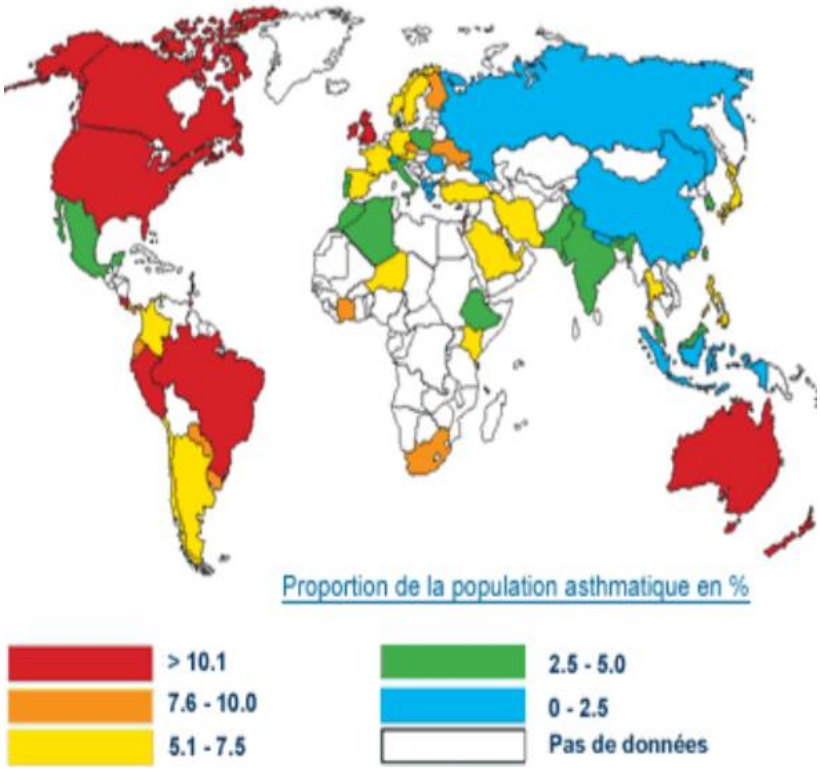


Figure 1 : La prévalence mondiale de la population asthmatique selon GINA 2004

Les différentes méthodes d'estimation de l'asthme étaient variables selon les études, ce qui a conduit à la mise en place de programmes internationaux avec des méthodes standardisées notamment l'étude ECRHS (basée sur des auto-questionnaires) chez les adultes et l'étude ISAAC (basée sur des questionnaires, des examens paracliniques tel que les tests cutanés, test de réactivité bronchique) chez les enfants [6,7].

Ainsi, la prévalence des symptômes d'asthme rapportée pour les enfants de 13-14 ans de l'étude ISAAC varie de 10 à 18% en France et de 1,6 à 36,8% pour l'ensemble des pays étudiés. Dans l'étude ECRHS, on observe des pays qui possèdent une prévalence très élevée, comme l'Angleterre (7,5 à 8,4%), la Nouvelle-Zélande (9 à13%), l'Australie (11,9%) et des pays qui ont une prévalence très basse comme l'Islande et la Grèce.

2.1.2. Dans les pays du Maghreb

En Algérie, au Maroc et en Tunisie, une étude observationnelle épidémiologique conduite de janvier à mai 2008 auprès d'un échantillon de la population générale interrogée par téléphone (sélection aléatoire des numéros), stratifié sur la région géographique, le sexe et l'âge. Les personnes ont été interviewées dans chaque pays dans leur langue locale. Une personne était considérée asthmatique si elle avait un traitement antiasthmatique ou avait eu des symptômes ou un diagnostic d'asthme au cours des 12 mois précédents.

Parmi les 47 016 foyers éligibles, 30 350 interviews ont été réalisées : 10 015 en Algérie (taux de réponse de 52 %), 10 051 au Maroc (70 %) et 10 284 en Tunisie (75 %). Chez les adultes l'estimation de la prévalence de l'asthme en population générale est de 3,1 % en Algérie, 3,7 % au Maroc et 3,5 % en Tunisie. Chez les enfants elle est de 4,1 % en Algérie, 4,4 % au Maroc et 3,6 % en Tunisie [8].

2.1.3. Au Maroc

La première enquête, menée en 1984, la prévalence de l'asthme était comprise entre 2,2 et 5,5% [9].

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 [10].

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% [11].

2.2. La mortalité

L'OMS déclare que la mortalité due à cette affection reste inquiétante, d'après ses dernières estimations, publiées en décembre 2016, il y a eu 383 000 décès dus à l'asthme en 2005 dans le monde et la plupart des décès surviennent chez l'adulte dans les pays à revenu faible ou intermédiaire [5].

3. Les coûts associés à l'asthme

Le coût pour la société peut se diviser en coûts directs et indirects. Les dépenses directes sont liées aux recours médicaux, tels que les traitements ou les consultations en ville ou à l'hôpital. Les dépenses indirectes se réfèrent aux pertes liées à la maladie, telles que la baisse de productivité au travail [12]. Les dépenses directes et indirectes augmentent avec la sévérité de la maladie [13].

L'OMS estime que toutes dépenses réunies –médicaments, traitements lourds et absentéisme – l'asthme serait une maladie aussi coûteuse que la tuberculose et le sida [14].

La charge de la maladie représente à l'échelle mondiale aux pays développés 1% de la charge totale induite par toutes les maladies [15].

CHAPITRE II :

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ASTHME

Table des matières

1. L'inflammation bronchique dans l'asthme 18
1.1. Mécanismes dépendant des IgE et des lymphocytes T 19
1.2. Mécanismes indépendants des IgE, dépendants des lymphocytes T 19
1.3. Rôle pro-inflammatoire des cellules de structure 21
2. Remodelage bronchique et inflammation 22
3. L'hyperréactivité bronchique [34, 35] 24
4. L'obstruction bronchique [34] 25
5. Conséquences de l'obstruction bronchique 26

CHAPITRE II : Physiopathologie de l'asthme

L'asthme est une maladie multifactorielle résultant d'interactions entre de multiples facteurs génétiques et environnementaux [16]. Il est défini d'une part par une inflammation chronique des voies aériennes et d'autre part par une hyperréactivité bronchique responsable des symptômes caractéristiques de la maladie que sont les sifflements, la toux et la dyspnée.

1. L'inflammation bronchique dans l'asthme

Dans la plupart des cas l'asthme relève principalement d'un dysfonctionnement allergique, c'est donc une maladie qui nait et se manifeste essentiellement à travers des mécanismes intéressant les IgE [17]. Dans le fonctionnement du système immunitaire il faut distinguer L'immunité à médiation par des anticorps des processus à médiation cellulaire [18]. Les lymphocytes B créent et secrètent des anticorps spécifiques, tandis que les lymphocytes T, en plus de leur fonction de contrôle des lymphocytes B, ont des effets pro inflammatoires.

L'étape fondamentale de la formation d'une réponse immune est l'activation des lymphocytes T par un antigène qui lui soit adéquatement proposé par des cellules accessoires (p.ex. : cellules dendritiques, macrophages et lymphocytes B) et comprenant le complexe majeur d'histocompatibilité (molécules CMH de classe II). Une connivence interactive entre les lymphocytes B présentant l'allergène et les lymphocytes T spécifiques de l'allergène mettant en jeu une gamme de récepteurs cellulaires de surface et de molécules d'adhésion entraine une dérivation de l'activité de synthèse des lymphocytes B ; celle-ci se dévie des IgG et IgM vers les IgE spécifiques d'un allergène. Ce processus met en jeu le CD40 et le ligand du CD40 sur les lymphocytes B et T respectivement et il est médié principalement par l'interleukine 4 [19-21].

activés sont des cellules pro-Mécanismes dépendant des IgE et des lymphocytes T

La sécrétion par les lymphocytes B des IgE spécifiques est sous le contrô1e d'un clone spécifique d'une sous classe de lymphocytes T (Th2) qui apparaît après l'exposition à l'antigène présenté par les cellules accessoires. Une fois réalisée la sensibilisation d'un tissu à un allergène spécifique, la réexposition au même allergène augmente la production des IgE spécifiques qui s'attachent aux récepteurs spécifiques situés sur la membrane des mastocytes et aussi des basophiles et éosinophiles (FCεRI), des macrophages, des éosinophiles et des plaquettes (FCεRII). Le pontage par les allergènes des IgE spécifiques de la surface cellulaire conduit à l'activation de ces cellules avec libération de médiateurs, aussi bien préformés (dérivés des granules) que de nouvelle génération, qui sont considérés comme les orchestrateurs de la séquence inflammatoire [22]. On a montré que les mastocytes et les basophiles humains contribuaient tous deux à la synthèse des IgE par les lymphocytes B grâce à la combinaison de la libération d'IL-4 et de l'intervention de CD40, ce qui suggère que les mastocytes et les basophiles contribuent à la création et au maintien de la réaction allergique tissulaire par un mécanisme IgE-dépendant, mais indépendant des lymphocytes T [19].

1-1 Mécanismes indépendants des IgE, dépendants des lymphocytes T

En plus de leur action concernant les IgE, les T-lymphocytes sur présentation adéquate de l'antigène peuvent libérer des cytokines ce qui provoque un afflux et une activation de leucocytes, particulièrement d'éosinophiles. Par ce biais, ils peuvent déclencher directement la séquence inflammatoire. Une fois le sujet sensibilisé, la réexposition au même antigène accroit l'activation des lymphocytes T spécifiques qui ont la propriété à la fois de stimuler la production d'IgE (fonction auxiliaire), et, par la secrétion d'autres cytokines, d'attirer et activer d'autres leucocytes. Ainsi, par ce dernier mécanisme, les lymphocytes T peuvent directement favoriser la croissance, la différenciation, l'activation et la survie des mastocytes. En ce sens, les lymphocytes T

inflammatoires à part entière et sont ainsi des cellules auxiliaires pour promouvoir la production d'IgE par les lymphocytes B. En plus de substances protéiques capables de stimuler les polynucléaires, les lymphocytes T activeés sont une source majeure d'autres cytokines comprenant le GM-CSF (granulocyte-macrophage-colony stimulating factor) l'interleukine 3 (IL-3) IL-4, IL-5, IL-9 et IL-13 qui ont des effets importants sur les cellules inflammatoires et particulièrement sur les éosinophiles qui dominent l'image inflammatoire de l'asthme [23]. Par ces voies, les lymphocytes activés suscitent et propagent l'inflammation allergique des voies respiratoires et, par conséquent, interviennent directement dans les phénomènes pathologiques responsables des exacerbations de l'asthme [22, 23]. Au moins deux sous-types distincts de lymphocytes T auxiliaires (Th), CD4+ ont été caractérisés sur la base de leurs profils de production des cytokines [20, 24]. Quoique les deux sous-types de lymphocytes T sécrètent de l'IL-3 et du GM-CSF, le sous-type Th 1 produit préférentiellement de l'IL-2 qui stimule la prolifération lymphocytaire et de l'interféron-gamma (IFN-gamma) qui inhibe l'activation des lymphocytes B et la synthèse des IgE par les lymphocytes B et le TNF ß (tumor necrosis factor beta) [19, 24]. Ces cytokines sont responsables de la survenue du type retardé classique (type 4) de la réaction d'hypersensibilité et Le sous-type Th2 produit et secrète IL-4, IL-5, IL-9 et IL-13, mais ni IL-2 ni IFN-gamma. Par l'action spécifique de ces cytokines sur les lymphocytes B, les mastocytes et les éosinophiles, les lymphocytes Th2 peuvent susciter la réponse inflammatoire caractéristique de l'asthme [20, 24]. C'est ainsi qu'on pense que les lymphocytes Th2 sont responsables des réactions d'hypersensibilité de type immédiate (type 1) rencontrée dans les maladies allergiques dont l'asthme. A l'appui de cette hypothèse, des études ont montré que les sujets atopiques ont une proportion accrue de lymphocytes Th2 dans le sang périphérique et les voies respiratoires [23, 24]. Contrairement aux cellules auxiliaires, la plupart des lymphocytes cytotoxiques CD8+ reconnaissent les antigènes endogènes habituellement présentés dans le contexte des molécules de classe I du complexe

d'histocompatibilité majeur CMH. Ce type d'immunité à médiation cellulaire entre en jeu surtout dans les réponses aux agents infectieux intracellulaires et aux tumeurs. Cependant il est de plus en plus admis que ces cellules peuvent aussi être impliqués dans la réponse inflammatoire de certaines formes d'asthme, notamment dans l'hypersensibilité aux isocyanates [25, 26]. Les lymphocytes T ont le pouvoir de moduler l'adhesion, la migration et l'activation des éosinophiles [23, 27] et d'inciter ces cellules à causer une altération des tissus.

1.2. Rôle pro-inflammatoire des cellules de structure

En réponse aux médiateurs pro-inflammatoires, en particulier de type Th2 tels que l'IL-4 et l'IL-13, les cellules de structure de la paroi bronchique sont capables à leur tour d'entretenir l'inflammation au niveau des voies aériennes. Ainsi, outre son implication évidente dans la broncho constriction, le muscle lisse bronchique favorise en particulier le recrutement, la prolifération et la survie des mastocytes [28]. En interagissant directement avec les mastocytes, les cellules musculaires en favorisent de plus la dégranulation [29]. Les fibroblastes et les cellules endothéliales représentent également des sources non négligeables de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires. Des travaux récents suggèrent un rôle primordial joué par l'épithélium bronchique dans l'initiation et l'amplification de l'inflammation dans l'asthme. Les cellules épithéliales bronchiques, en réponse aux allergènes, aux virus ou aux irritants sont capables de produire des médiateurs chimio-attractants, tels RANTES et l'éotaxine (recrutement des lymphocytes Th2 et des éosinophiles), le monocyte chemotactic protein (MCP-1), attractant des monocytes/macrophages, etl'IL-8 qui stimule le recrutement des neutrophiles [30]. Les cellules épithéliales d'asthmatiques produisent davantage de granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) qui favorise la maturation des cellules dendritiques et des macrophages et augmente la différenciation et la survie des granulocytes éosinophiles et neutrophiles. L'épithélium des asthmatiques synthétise également d'autres

médiateurs pro-inflammatoires comme l'endothéline-1, la cyclo-oxygénase-2 ou des dérivés actifs de l'oxygène [31].

2. Remodelage bronchique et inflammation

Les bronches des patients ayant un asthme sévère présentent des lésions épithéliales chroniques, associant des éléments de destruction et de réparation, une infiltration par des cellules inflammatoires et une hyperplasie des glandes productrices de mucus. Ces modifications, associées à une fibrose sous épithéliale, à une augmentation de la vascularisation et à l'augmentation de la masse du muscle lisse [32], sont groupées sous le terme de «remodelage bronchique» et participent à l'épaississement de la paroi bronchique et au développement d'une obstruction des voies aériennes pouvant devenir irréversible, en particulier chez les patients mal contrôlés [33]. En réponse à l'agression (allergènes, infections virales, polluants atmosphériques, etc.), les cellules épithéliales produisent en effet des facteurs de réparation (epidermal growth factor [EGF],TGF-α, keratinocyte growth factor[KGF], heparin-binding EGF-like growth factor, fibroblast growth factor[FGF], platelet derived growth factor [PDGF], insulin- like growth factor [IGF], vascular endothelial growth factor[VEGF], TGF-β, endothéline-1,etc.) agissant sur les cellules mésenchymateuses sous-jacentes [34]. Ces facteurs de croissance favorisent la prolifération des fibroblastes/myofibroblastes et leur production de protéines de la matrice (en particulier collagène et protéoglycanes). La chronicité de l'agression épithéliale et/ou la susceptibilité accrue de l'épithélium aux agressions conduirait à une synthèse incontrôlée de facteurs fibrogéniques ayant pour conséquence l'accumulation de protéines matricielles au niveau de la membrane basale associée à une fragmentation des fibres d'élastine et une accumulation de fibroblastes et myofibroblastes, participant ainsi à la fibrose sous épithéliale et à l'hypertrophie/hyperplasie du muscle lisse.

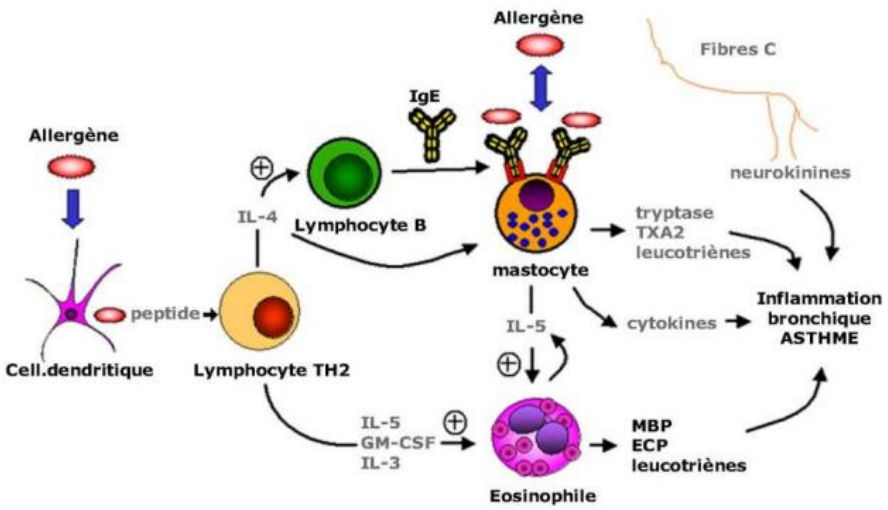


Figure 1 : Schéma illustrant le mécanisme inflammatoire dans l'asthme

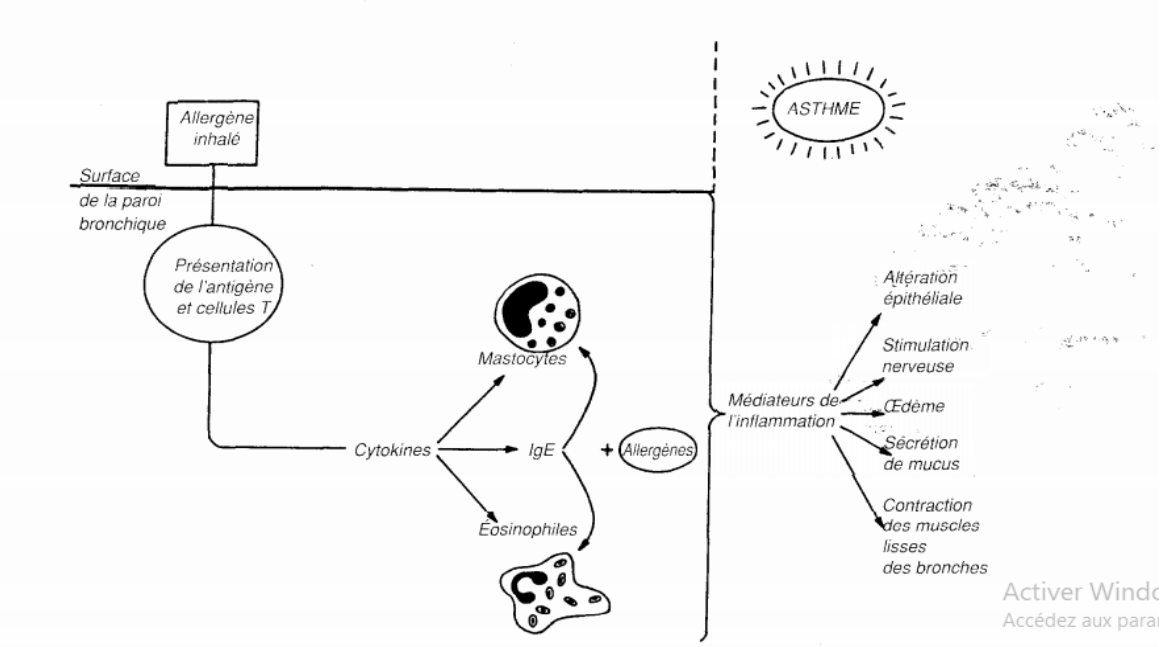


Figure 2 : Interrelations entre l'inflammation des voies respiratoires et la survenue des symptômes cliniques d'asthme, de l'hyperréactivité bronchique et de la limitation du flux aérien

3. L'hyperréactivité bronchique [34, 35]

Elle correspond à l'aptitude qu'ont les bronches à répondre par une obstruction exagérée à un stimulus pharmacologique, physique ou chimique. En pratique, il s'agit d'une contraction exagérée du muscle lisse péribronchique. Lorsque ces stimuli sont des produits pharmacologiques intrinsèquement bronchoconstricteurs, comme les parasympathomimétiques, on parle d'hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS). Lorsque ces stimuli sont des allergènes ou d'autres substances non intrinsèquement bronchoconstrictrices, on parle d'HRB spécifique à tel ou tel stimulus.

Il existe trois systèmes de contrôle de la contractilité du muscle lisse par les neurotransmetteurs:

- Système nerveux parasympathique : Le plus important système de contrôle neurologique des muscles lisses bronchiques. Il se met en place grâce au nerf vague qui aboutit à des relais ganglionnaires situés dans la paroi bronchique. Le signal est ensuite transmis du ganglion aux muscles lisses permettant ainsi la libération de l'acétylcholine .Ce dernier a pour rôle de contracter les cellules du muscle bronchique et de favoriser la sécrétion du mucus. En effet, les cellules des voies respiratoires contiennent de nombreux récepteurs à l'acétylcholine appelés récepteurs muscariniques, c'est le type M3 qui est responsable de la contraction du muscle lisse.
- Système nerveux sympathique: il est constitué de fibres nerveuses qui libèrent l'adrénaline. Ce dernier peut entraîner des effets différents selon le récepteur en présence: récepteur alpha: bronchoconstriction/ récepteur bêta 2: bronchodilatation (effet dominant chez l'individu normal).

Chez l'asthmatique on a : - Déséquilibre alpha/bêta par perte de l'efficacité des bêta récepteurs, ou par hyperfonctionnement des alpha récepteurs. - Une diminution du nombre des bêta récepteurs et une transmutation bêta-alpha.

- Le système non adrénergique non cholinergique : Il s'agit d'un troisième secteur nerveux de contrôle dont les neuromédiateurs sont partiellement identifiés et qui comporte une double composante :bronchodilatatrice et bronchoconstrictrice.

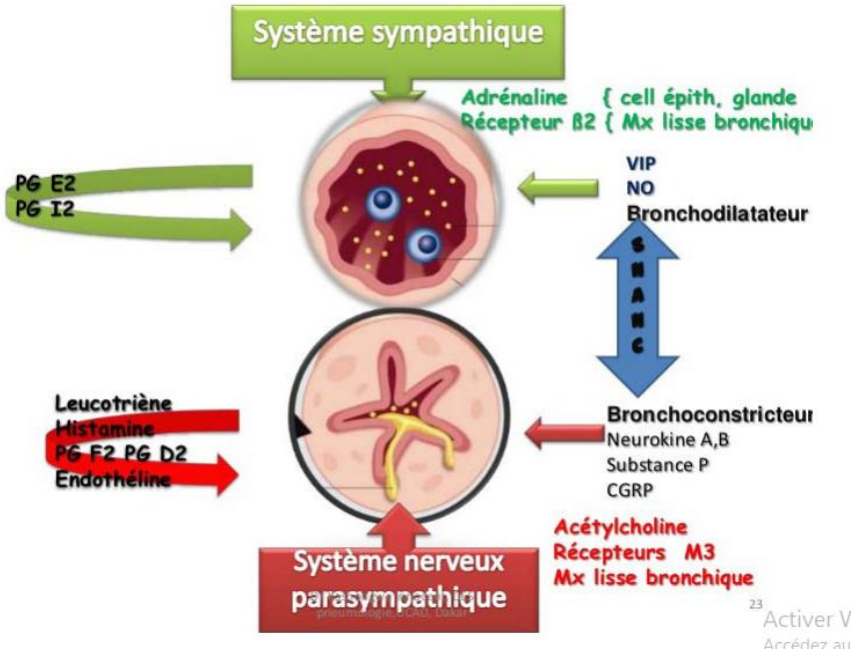


Figure3 : Le contrôle du muscle lisse par le système nerveux autonome

4. L'obstruction bronchique [34]

L'inflammation bronchique intraluminale (hypersécrétion de mucus), extraluminale (infiltration inflammatoire de la muqueuse et de la sous-muqueuse), le remodelage des voies respiratoires et l'hyperréactivité bronchique concourent à la survenue chez les sujets asthmatiques d'une obstruction bronchique plus ou moins permanente.

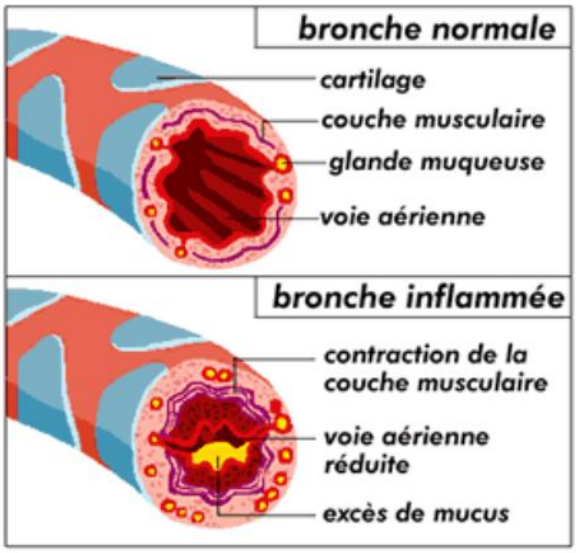


Figure 4 : Inflammation et obstruction bronchique dans l'asthme

5. Conséquences de l'obstruction bronchique

Chez l'asthmatique, l'obstruction des voies aériennes est majorée lors de l'expiration car l'inspiration est un phénomène actif nécessitant un travail musculaire. Cette obstruction expiratoire requiert une augmentation considérable de la pression alvéolaire pour vider l'air des alvéoles mettant en jeu les muscles respiratoires accessoires et ayant pour conséquence une augmentation de pression sur les parois bronchiques. Ainsi l'expiration est sifflante et les voies aériennes se ferment avant l'évacuation complète de l'air qui est trappé dans certaines alvéoles.

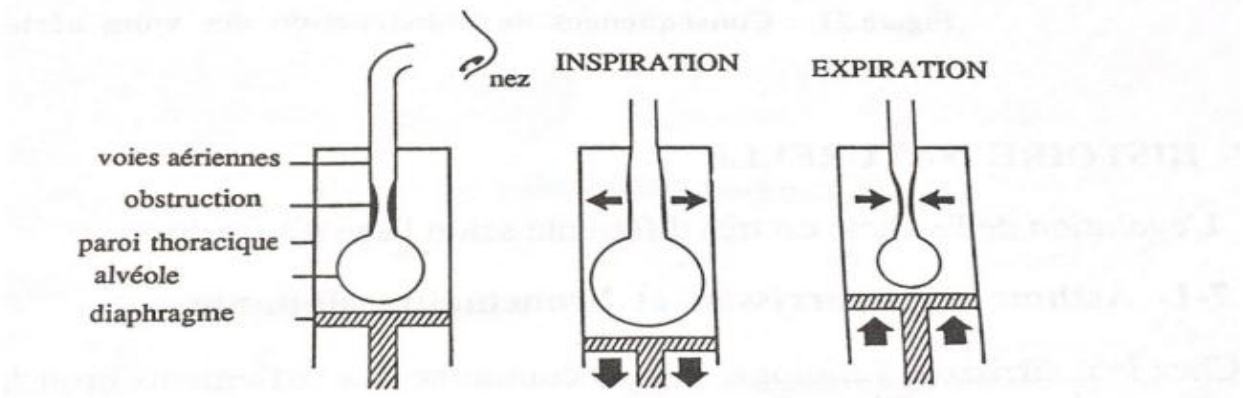


Figure 5 : Mécanismes de l'inspiration et de l'expiration lors d'une crise d'asthme expliquant que les voies aériennes sont comprimées lors de l'expiration.

Le trapping d'air est combattu en prolongeant la durée de l'expiration et en augmentant le volume résiduel (poumon en hyperinflation). Certaines alvéoles sont en hyperinflation alors que d'autres sont comprimés (zones d'atélectasie).

On observe alors une anomalie de la distribution de l'air car la fréquence respiratoire s'accroit (induite par l'hypoxie agissant sur les chémorécepteurs périphériques) et la ventilation prédomine au niveau des zones non obturées. Ce phénomène s'observe même dans l'asthme modéré.

Les conséquences hémodynamiques sont différentes selon la gravité de la crise. Lors de crises peu sévères, l'hypoxie alvéolaire induit une vasoconstriction locale déroutant la circulation vers les zones les mieux ventilées résultant en un mécanisme compensatoire réduisant la perfusion dans les zones d'hypoventilation. Lors d'une crise sévère, surtout s'il existe des bouchons muqueux, on observe une altération importante du rapport ventilation/perfusion car la distension des alvéoles comprime les capillaires pulmonaires entrainant une distribution anormale du sang et rendant les mécanismes compensatoires inopérants. L'hypoxie apparait alors.

La capacité de diffusion du gaz est normale voire augmentée dans l'asthme (à l'inverse de l'emphysème). L'hypoxémie est donc indépendante de la diffusion.

La $PaCO_2$ (pression artérielle de CO_2) est normale ou abaissée dans la crise d'asthme peu sévère. Elle ne s'accroit pas en raison de l'augmentation de ventilation des alvéoles ventilées et d'une capacité de diffusion des gaz normale. L'apparition d'une hypercapnie conséquence de l'hypoventilation alvéolaire dénote la décompensation vers un état de mal asthmatique.

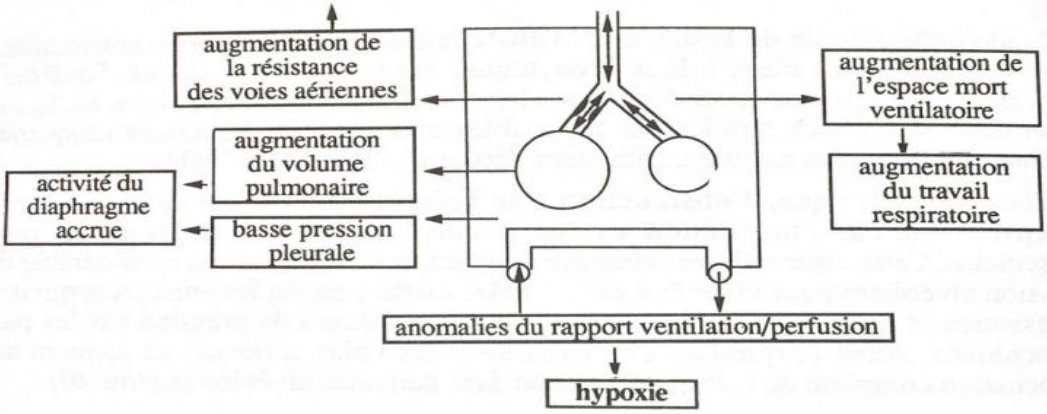


Figure 6: Conséquences de l'obstruction des voies aériennes

CHAPITRE III :

DIAGNOSTIC POSITIF DE L'ASTHME

Table des matières

1. Éléments cliniques [36-38] 31

1.1. L'interrogatoire 31

1.2. L'examen physique 33

2. Examens complémentaires 34

2.1. La radiographie thoracique 34

2.2. Documenter la limitation variable du débit expiratoire 34

2.3. Tests d'allergie 47

2.4. L'oxyde nitrique expiré a-t-il un rôle dans le diagnostic de l'asthme ? 52

3. Cas particulier de l'enfant de 5ans et moins 56

CHAPITRE III : DIAGNOSTIC POSITIF DE L'ASTHME

L'asthme est une maladie qui prend de nombreuses formes (hétérogène), mais il se caractérise habituellement par une inflammation chronique des voies aériennes. En général, on diagnostique l'asthme en présence de deux caractéristiques distinctives :

- ✓ Antécédents de symptômes respiratoires (respiration sifflante, essoufflement, sensation d'oppression thoracique ou toux) qui varient en intensité et dans le temps ; et
- ✓ limitation variable du débit expiratoire

1. Éléments cliniques [36-38]

1.1. L'interrogatoire

C'est l'étape essentielle du diagnostic. Il doit s'attacher à retrouver les symptômes évocateurs d'asthme :

- la dyspnée, maître-symptôme, peut se manifester par divers degrés d'oppression thoracique. Elle est particulièrement évocatrice lorsqu'elle est récidivante, avec des périodes de rémission ;
- la respiration sifflante, constatée en urgence par un autre médecin, par le patient lui-même ou par son entourage ;
- la toux, surtout lorsqu'elle survient la nuit. Souvent sifflante, elle peut être productive ; l'expectoration est alors souvent blanchâtre, plus ou moins perlée ;
- Les symptômes surviennent habituellement la nuit ou au petit matin
- le contexte personnel et familial doit être précisé : autres manifestations atopiques, en particulier rhinite et rhinosinusite, conjonctivite, eczéma. L'âge de début des symptômes.

- L'enquête sur l'environnement domestique doit faire préciser l'existence d'un tabagisme actif et/ou passif, le type de literie, la présence de moquette, d'animaux domestiques, voire d'autres allergènes comme les blattes ou les moisissures. L'entretien précise également le mode de vie habituel (y compris professionnel) et occasionnel du patient.
- l'aggravation des symptômes en présence de certains facteurs : non spécifiques tel que la fumée ,les changements climatiques, la forte expression émotionnelle (rire ou pleure), les produits chimiques ou les irritants, les odeurs fortes, l'infection virale des voies respiratoires, l'effort physique, ou spécifiques tel que les animaux domestiques à fourrure ou cheveux, les acariens de la poussière de maison, la moisissure, les pollens (en périodes de pollinisation, printemps-été essentiellement), les allergènes professionnels, après la prise de certains médicaments tel que l'aspirine et certains aliments.
- la variabilité dans le temps et en intensité et la réversibilité, spontanée ou après traitement, des symptômes sont des points-clés.
- Les caractéristiques suivantes diminuent la probabilité que les symptômes respiratoires sont dus à l'asthme :
  - ✓ Une toux isolée sans autres symptômes respiratoires
  - ✓ Des expectorations chroniques
  - ✓ Une dyspnée associée à des vertiges, évanouissement ou une paresthésie
  - ✓ Douleur thoracique
  - ✓ La dyspnée induite par l'exercice avec une inspiration bruyante
  - ✓ Hémoptysie
  - ✓ Amaigrissement

1.2. L'examen physique

L'examen physique chez les patients asthmatiques est souvent normal en dehors des exacerbations.

Il doit en particulier rechercher des signes de distension thoracique et des sibilants, qui peuvent être absents ou auscultés uniquement en expiration forcée. Le sifflement peut également être absent durant les exacerbations sévères d'asthme, due à une réduction sévère du débit aérien mais dans ces cas, d'autres signes physiques de la détresse respiratoire sont souvent présents.

Les râles crépitant et le sifflement inspiratoire ne sont pas caractéristiques de l'asthme.

L'examen du nez peut montrer des signes de rhinite allergique ou une polypose nasale.

L'examen physique permet également d'éliminer d'autres étiologies de la dyspnée notamment :

- ✓ l'examen cardio-vasculaire : orthopnée, râles crépitants, souffle cardiaque, bruit de galop, rythme cardiaque irrégulier, signes d'insuffisance cardiaque droite
- ✓ le wheezing trachéal évoquant une tumeur ou une compression de la trachée
- ✓ des signes évoquant un néo : hippocratisme digital, syndrome cave supérieur, douleur à la palpation des cotes ; AEG
- ✓ des signes de distension orientant vers une BPCO : signe de Hoover et Campbell, thorax en tonneau, creusement des espaces sus-claviculaires et sus-sternales, respiration à travers les lèvres pincées.

2. Examens complémentaires

1.3. La radiographie thoracique

Fait partie du bilan initial de l'asthme afin d'éliminer un diagnostic différentiel notamment un obstacle bronchique ou trachéal (corps étranger, néo bronchique, ADP comprimant l'arbre bronchique), bronchectasie, cardiomégalie (orientant vers un asthme cardiaque), PID, Poumon emphysémateux avec des signes de distension, séquelles de tuberculose.

Ultérieurement, ces clichés sont facultatifs, réservés aux crises atypiques, aux formes fébriles et aux formes compliquées [39]. Elle est habituellement normale et montre une distension thoracique pendant une crise ou en permanence dans les asthmes à dyspnée continue.

1.4. Documenter la limitation variable du débit expiratoire

La mise en évidence d'un trouble ventilatoire obstructif (TVO) est indispensable au diagnostic. Ce TVO est variable et réversible. Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour l'objectiver : la spirométrie, la mesure du débit expiratoire de pointe (DEP). Lorsque le TVO ne peut être mis en évidence et en cas de doute diagnostique, la mesure d'une hyperréactivité bronchique est parfois indiquée. La spirométrie est donc nécessaire dans le bilan initial et dans le suivi d'un asthme. Le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) est le meilleur paramètre pour apprécier la sévérité de l'obstruction bronchique. À défaut, le DEP est une mesure simple reproductible de l'obstruction bronchique, bien corrélée au VEMS. Ce paramètre peut être mesuré par le patient lui-même.

a. La spirométrie

La spirométrie est un moyen diagnostic de l'asthme, elle permet de suivre l'évolution de la maladie et d'évaluer la réponse au traitement.

i. Technique

C'est un examen facile à réaliser mais requiert quelques exigences techniques et humaines. La précision et la reproductibilité des mesures obtenues dépendent de nombreux facteurs, en particulier de la coopération du sujet testé, du pouvoir de persuasion du technicien, du matériel utilisé [40-43].

Le matériel doit faire l'objet d'une maintenance régulière. La qualité des spirométries dépend en premier lieu de leur exactitude et de la reproductibilité des mesures.

L'enregistrement est fait assis.

Pendant les manœuvres ventilatoires, le thorax doit avoir une complète liberté de mouvement et il faut donc desserrer les vêtements ajustés (col, ceinture) [40,41,43,44]. Mettre en place le pince-nez

Etape 1 : le patient inspire le plus profondément possible, puis prend l'embout dans la bouche (qui doit être placé au-delà des dents et maintenu par les lèvres serrées, sans obstacle par les dents ou la langue)

Etape 2 : demander au sujet d'expirer violemment (et pas simplement souffler) et de vider ses poumons au maximum de façon continue et complète

Phase 3 : inspirer ensuite profondément, l'embout toujours dans la bouche

Remarque :

- expliquer le but et le déroulement de l'examen avec des mots simples, mimer en montrant de façon pratique le déroulement de la manœuvre [40,42].
- préciser les prises médicamenteuses (heure de la dernière prise), la qualité de la coopération du sujet et les éventuelles réactions indésirables (toux par exemple) [40, 41, 44].
- Le sujet exécute au minimum trois manœuvres avec au moins une minute de repos entre chaque

ii. Contre-indications [45]

Tableau 1 : Résumé des contre-indications

Contre-indication	Raison pour éviter les tests de la fonction pulmonaire *	Recommandation
Chirurgie thoracique / abdominale	Rupture du site de la blessure, éviter la douleur, l'inconfort	Relatif
Cerveau, yeux, oreilles, chirurgie ORL	Rupture du site de la blessure, éviter la douleur, l'inconfort	Relatif
Pneumothorax	Aggrave le pneumothorax, éviter l'inconfort et la douleur	Relatif
Infarctus du myocarde	Induire un infarctus supplémentaire conduisant à un arrêt cardiaque	Absolu / relatif
Anévrisme aortique ascendant	Rupture de l'anévrisme	Absolu / relatif
Embolie pulmonaire	Décès, hypoxie conduisant à une insuffisance respiratoire	Absolu / relatif
Hypertension sévère (systolique> 200 mm Hg, diastolique> 120 mm Hg)	Risque d'AVC hémorragique.	Mesurer la tension artérielle avant les tests si suspecté
Patients confus / déments	Les tests de la fonction pulmonaire sont volontaires et nécessitent la coopération du patient	Équilibrer le besoin de test contre la difficulté à obtenir des résultats
Inconfort du patient	Vomissements, diarrhée, rhume	Attendre que les principaux symptômes s'atténuent
Infections	Infections contagieuses (tuberculose, grippe)	Attendre que les principaux symptômes s'atténuent

* Parfois, le risque peut être nécessaire comme évaluation préopératoire pour une chirurgie vitale.

Recommandation: les tests absolus de la fonction pulmonaire doivent être évités dans la plupart des cas. Les tests relatifs :à juger au cas par cas.

iii. Résultats

La spirométrie mesure des volumes mobilisables. La capacité vitale forcée (CVF) correspond au volume maximum de gaz expiré au cours d'un effort maximum effectué à partir d'une inspiration maximale, exprimée en litres (L). Le VEMS est le volume expiré maximal lors de la première seconde lors d'une expiration forcée à partir d'une inspiration maximale. Les autres paramètres issus de la manœuvre expiratoire forcée sont le débit expiratoire de pointe (DEP : débit maximum), le débit expiratoire maximal (instantané) à 75 % de la CVF (DEM75 %), le débit expiratoire maximal à 50 % de la CVF (DEM50 %), le débit expiratoire maximal à 25 % de la CVF (DEM25 %) et le débit expiratoire maximal entre 25 et 75 % de la CVF ou débit médian (DEMM25-75 % ou DEM25-75 %) Ces débits instantanés (souvent appelés à tort « périphériques » ou « distaux » [40]) ont peu d'intérêt chez l'adulte [46] et sont donc quasiment absents des nouvelles normes (seul le DEM25-75 % persiste [47], essentiellement pour la pédiatrie, mais là encore il est de peu d'intérêt [48]).

Un syndrome obstructif est quantifié par le rapport du VEMS sur la CVF. D'après les études de population [49], le rapport VEMS /CVF est généralement sup à 0,75 à 0,80 chez l'adulte et supérieur à 0,90 chez les enfants. De nombreux spiromètres incluent des valeurs prédites multiethniques spécifiques de l'âge [49] un rapport inférieur à limite inférieure de la normale (LIN) indique une obstruction [36].

Une fois le trouble ventilatoire obstructif est confirmé, un test de réversibilité est réalisé objectivant une amélioration du VEMS de plus de 12% ou plus de 200ml par rapport à la valeur initiale (plus de confiance si l'augmentation est> 15% et> 400 mL) (chez l'enfant, une amélioration de plus de 12 %), 10 à 15 minutes après l'inhalation

de 200 à 400 mcg de Salbutamol ou après quatre semaines de traitement à la corticothérapie inhalée (en dehors d' infection respiratoire)) [36].

Une diminution de la fonction pulmonaire au cours d'une infection respiratoire, bien que fréquemment observée dans l'asthme, n'indique pas nécessairement qu'une personne souffre d'asthme, comme cela peut également être observé chez des personnes par ailleurs en bonne santé ou des personnes atteintes de BPCO [36].

			Pré					Post					
Paramètre	Théo.	LIn	Meilleur	Essai 3	Essai 1	Essai 2	%Théo.	Meilleur	Essai 2	Essai 4	Essai 3	%Théo.	%chg
CVF [L]	3,35	2,68	3,14	3,14	3,13	3,02	94	3,44	3,44	3,41	3,34	102	9
VEMS [L]	2,64	2,07	2,13	2,13	2,12	2,09	81	2,49	2,49	2,48	2,43	94	17*
VEMS/CVF	0,795	0,697	0,678*	0,678*	0,678*	0,690*	85	0,725	0,725	0,728	0,728	91	7
DEF25-75% [L/s]	2,58	1,38	1,31*	1,31*	1,32*	1,34*	51	1,81	1,81	1,82	1,82	70	38
DEP [L/s]	6,47	4,81	4,99	4,87	4,99	4,18*	77	5,01	5,01	4,83	4,83	77	0
TEF [s]	-	-	8,8	8,8	8,4	7,7	-	7,4	7,4	7,9	7,4	-	-16
CVIF [L]	3,35	2,68	3,00	2,96	2,81	3,00	89	3,47	3,40	3,33	3,47	104	16
DIP [L/s]	-	-	3,79	3,64	2,33	3,79	-	4,51	2,82	4,51	3,75	-	19
Qualité du test		Pré	A (VEMS Var=0,01L (0,3%); CVF Var=0,01L (0,3%))										
		Post	A (VEMS Var=0,01L (0,3%); CVF Var=0,02L (0,7%))										
Interprétation système		Pré	Obstruction légère										
		Post	Spirométrie normale										

* Résultats inf. à la limite normale ou changement post test significatif.

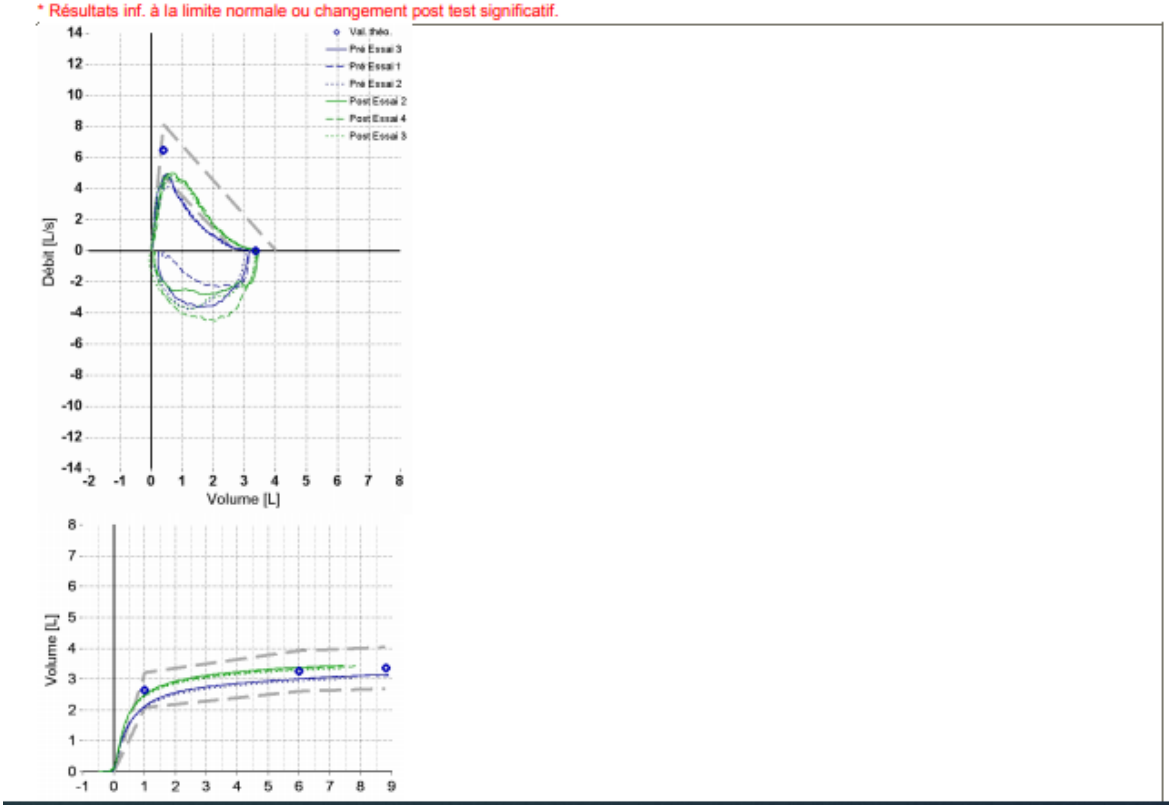


Figure 1 : exemple de spirométrie objectivant un trouble ventilatoire obstructif réversible

b. Le débit expiratoire de pointe (DEP):

La mesure du débit expiratoire de pointe se fait à l'aide du débitmètre de pointe.

- Les types de débitmètres de pointe [50]:

Les dispositifs récents du débitmètre de pointe sont peu coûteux, portables, en plastique et idéals pour une surveillance quotidienne à domicile.

- Technique d'utilisation

Une instruction minutieuse est nécessaire pour mesurer de façon fiable le DEP parce que la mesure du DEP est effort-dépendant.

Le même débitmètre doit être utilisé à chaque fois, car les mesures peuvent différer d'un débitmètre à l'autre jusqu'à 20% [51].

1. Se placer en position debout ou assise, le corps droit, le menton relevé.
2. Vérifier si l'aiguille indicatrice est bien à zéro.
3. Tenir l'appareil d'une main en position horizontale, sans nuire au mouvement de l'aiguille.
4. Prendre une inspiration profonde.
5. Introduire la pièce buccale du débitmètre dans la bouche puis bien fermer les lèvres autour de l'embout pour éviter les fuites.
6. Expirer aussi fort et rapidement que possible (en un bref mouvement).

7. Lire le chiffre correspondant au niveau atteint sur la règle du débitmètre, puis replacer l'aiguille indicatrice à zéro.
8. À chaque utilisation du débitmètre, faire trois essais et inscrire le meilleur résultat sur la fiche d'inscription.

- Intérêt :

+le DEP constitue une aide importante dans le diagnostic et la surveillance de l'asthme. Il est utile pour la surveillance continue de l'asthme si la spirométrie n'est pas disponible.

+La surveillance du DEP est précieuse chez les patients asthmatiques, elle permet:

- ✓ de confirmer le diagnostic de l'asthme : 60l/min (ou 20% ou plus) d'amélioration après l'inhalation du bronchodilatateur [52], ou une variabilité diurne du DEP plus de 20% [53] suggère le diagnostic de l'asthme. Toutefois, il convient de noter que dans l'asthme intermittent léger, la variabilité du DEP peut ne pas être présente ou être absente. Dans l'asthme plus sévère, la variation diurne et la réversibilité peuvent ne pas être une caractéristique jusqu'à ce qu'après un essai de glucocorticostéroïdes. Même alors, les formes intransigeantes les plus graves, le désordre peut prendre plusieurs semaines de traitement avant que la réversibilité ne devienne apparente.
- ✓ d'améliorer le contrôle de l'asthme particulièrement chez les patients avec une mauvaise perception des symptômes [54] et d'évaluer les changements thérapeutiques.
- ✓ d'améliorer l'adhérence du patient au traitement en observant objectivement sa réponse au traitement et la surveillance régulière à domicile du DEP peut aider les patients à détecter les premiers signes de détérioration de l'asthme.

- ✓ d'identifier les causes environnementales des symptômes de l'asthme (y compris l'asthme professionnel). Ceci implique une surveillance du DEP plusieurs fois par jour durant la période où l'exposition aux facteurs de risque est suspectée à domicile, au travail, durant l'exercice ou d'autres activités qui peuvent causer les symptômes, et durant la période de non exposition.

- Méthodes de calcul

+La mesure du DEP devrait être préférentiellement comparée aux meilleures valeurs préalables du patient en utilisant son propre débitmètre de pointe.

+La meilleure valeur préalable est souvent obtenue quand le patient est asymptomatique ou en plein traitement et sert comme valeur de référence pour la surveillance des effets du changement du traitement.

+la variabilité du DEP est calculée à partir des mesures du matin avant la prise du traitement (quand les valeurs sont proches de leur minimum) et la nuit (quand les valeurs sont élevés).

Variabilité du DEP=DEPsoir-DEP matin/1/2 (DEP soir+DEP matin)x100

+Une autre méthode pour la description de la variabilité du DEP est la valeur matinale du matin (prébronchodilatateur) pendant 1semaine, exprimée en pourcentage par rapport à la meilleure valeur (Min%Max) [55]. Cette dernière méthode a était suggérée comme le meilleur indice de capacité des voies respiratoires, parce qu'elle requiert une prise unique par jour, corrélée mieux que les autres indices avec l'hyperréactivité bronchique et demande un simple calcul.

c. Les débitmètres électroniques: [56, 57]

Les débitmètres électroniques PiKo-1 et PiKo-6 sont conçus pour surveiller les pathologies respiratoires tel que l'asthme et la maladie pulmonaire obstructive chronique (BPCO).

Le débitmètre électronique semble une bonne alternative aux débimètres usuels, facilement transportable

Le débitmètre électronique PiKo-1 mesure le Débit Expiratoire de Pointe (DEP) et le Volume Expiré Maximum (VEM) à la première seconde de l'expiration (VEM1). Le débitmètre électronique PiKo-6 mesure le Volume Expiré Maximum à la première seconde de l'expiration (VEM1) et le Volume Expiré Maximum pendant les premières six secondes de l'expiration (VEM6).

Les débitmètres électroniques affichent les résultats du test et indiquent également les zones de couleur relatives.

PiKo-1=DEP ou VEM1

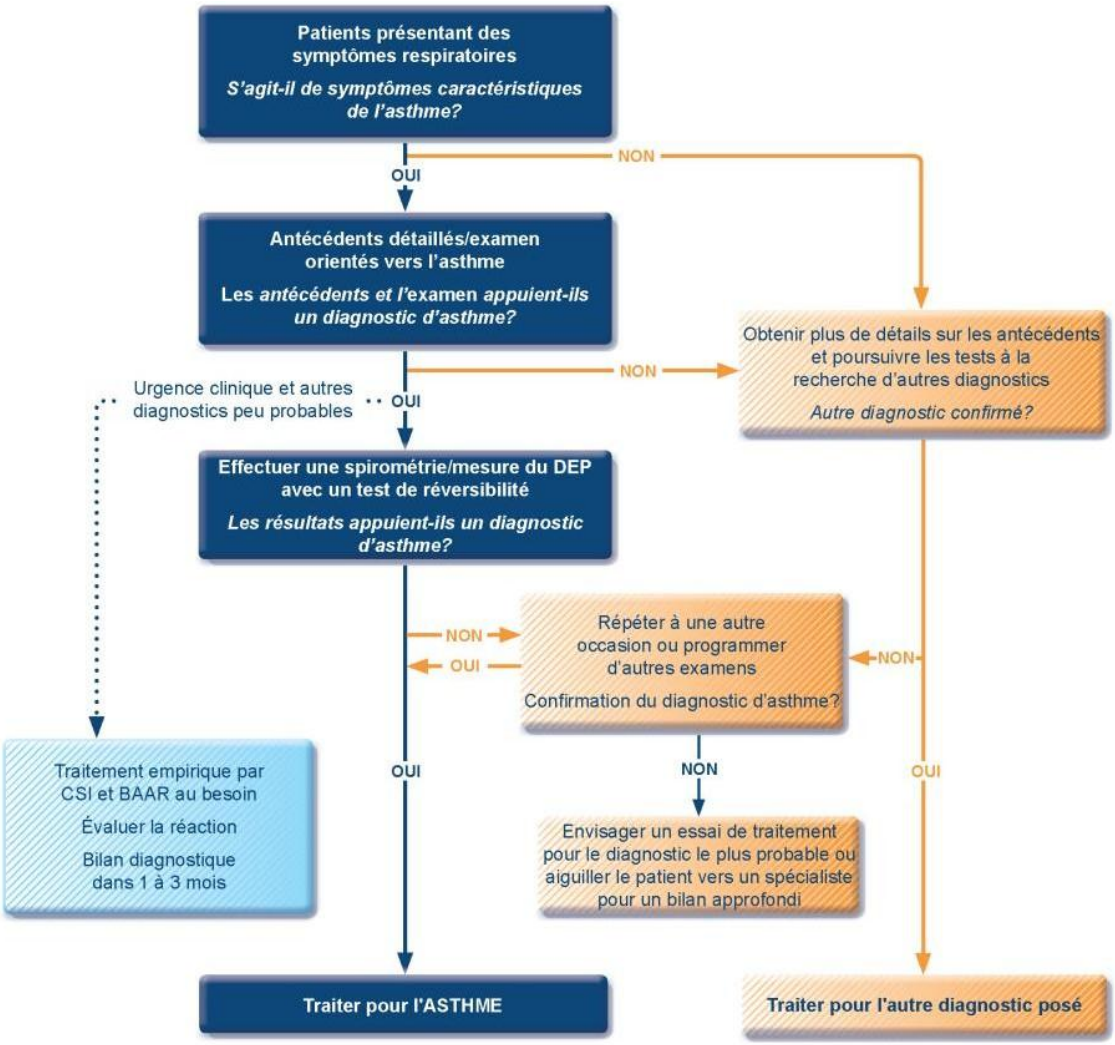
PiKo-6=VEM1, VEM6 ou VEM1/VEM6

Un indicateur de qualité s'affiche sur l'écran en cas d'expiration trop courte ou ayant débuté trop lentement, de toux, de résultats anormalement élevés ou bas par rapport aux valeurs de référence

Le débitmètre électronique PiKo enregistre les 96 dernières valeurs ainsi que d'autres données associées aux tests dans sa banque de mémoire.

Toutes les données enregistrées dans la banque de mémoires du PiKo peuvent être téléchargées vers un PC

L'utilisation du débitmètre électronique semble être une alternative intéressante au débitmètre de pointe mécanique. En effet, outre qu'il est jugé facilement transportable et esthétique, il permet une fois réglé d'avoir la conduite à tenir en fonction des zones de couleurs obtenues. De plus, le praticien peut obtenir rapidement l'ensemble des données enregistrées ce qui évite aux familles de noter les valeurs. En consultation, l'analyse rétrospective des valeurs pendant la crise, et leur évolution sous traitement, permet de s'assurer que la gestion de cette crise est comprise. Ces points de détail semblent dérisoires, mais ajoutent un confort au patient qui doit gérer au long cours son traitement. Il permet d'obtenir la valeur du VEMS, dont la connaissance n'était jusqu'à présent obtenue que par spirométrie. Cette mesure est particulièrement intéressante pour les enfants ayant une sous-perception de l'obstruction bronchique et chez lesquels le DEP manque de sensibilité. Par ailleurs, la mesure au domicile du VEMS est très utile dans le diagnostic différentiel avec un syndrome d'hyperventilation ou pour faire la part d'un syndrome d'hyperventilation chez un asthmatique.



Encadré 1. Diagramme diagnostique de l'asthme en pratique clinique [36]

Encadré 1-2. Critères diagnostiques de l'asthme chez les adultes, les adolescents et les enfants de 6 à 11 ans [36]

CARACTERISTIQUES DIAGNOSTIC	CRITÈRES POUR FAIRE LE DIAGNOSTIC DE L'ASTHME
1. Antécédents de symptômes respiratoires variables	
Respiration sifflante, essoufflement, oppression thoracique et toux Les descripteurs peuvent varier selon les cultures et selon l'âge, par exemple les enfants peuvent être décrits comme ayant une respiration lourde	• Généralement plus d'un type de symptôme respiratoire (chez l'adulte, la toux isolée est rarement due à l'asthme) • Les symptômes surviennent de manière variable au fil du temps et varient en intensité • Les symptômes s'aggravent la nuit ou au réveil • Les symptômes sont souvent déclenchés par l'exercice, le rire, les allergènes, l'air froid • Les symptômes apparaissent ou s'aggravent souvent avec des infections virales
2. Limitation variable du débit d'air expiratoire confirmée	
Variabilité excessive documentée de la fonction pulmonaire * (un ou plusieurs des tests ci-dessous)	Plus les variations sont importantes ou plus les variations excessives sont fréquentes. plus le diagnostic est sûr
ET limitation débit d'air expiratoire documenté* Réversibilité positive des tests aux bronchodilatateurs (BD)* (plus susceptible d'être positif si le médicament BD est suspendu avant le test: SABA ≥4 hours, ≥4 heures, BALA ≥15 heures)	confirmer que le rapport VEMS 1 / FVC est réduit (il est généralement> 0,75-0,80 chez les adultes,> 0,90 chez les enfants) *Adultes:* augmentation du VEMS 1 de> 12% et> 200 ml par rapport à la valeur initiale après 200 à 400 mcg de salbutamol (albuterol) ou équivalent (plus de confiance si l'augmentation est> 15% et> 400 mL). *Enfants:* augmentation du VEMS 1 de> 12%

Variabilité excessive biquotidienne du DEP sur 2 semaines*	*Adultes:* variabilité journalière moyenne du DEP diurne> 10% ** *Enfants:* variabilité journalière moyenne de la DEP diurne> 13% **
Augmentation significative de la fonction pulmonaire après 4 semaines de traitement anti-inflammatoire	*Adultes:* augmentation du VEMS 1 de> 12% et> 200 ml (ou DEP † de> 20%) après 4 semaines de traitement, en dehors des infections respiratoires
Test de provocation à l'exercice positif *	*Adultes:* chute du VEMS de> 10% et> 200 ml par rapport au départ *Enfants:* chute du VEMS de> 12% prévu, ou DEP> 15%
Test de provocation bronchique positif (généralement effectué uniquement chez les adultes)	Chute du VEMS à partir de la ligne de base ≥ 20% avec des doses standard de méthacholine ou d'histamine, ou ≥ 15% avec une hyperventilation standardisée, une solution saline hypertonique ou une provocation au mannitol
Variation excessive de la fonction pulmonaire entre les visites * (bonne spécificité mais faible sensibilité)	*Adultes:* variation du VEMS de> 12% et> 200 mL entre les visites, en dehors des infections respiratoires *Enfants:* variation du VEMS de> 12% du DEP> 15% † entre les visites

BD: bronchodilatateur (SABA ou LABA à action rapide); VEMS: volume expiratoire forcé en 1 seconde; LABA: bêta2- agoniste à action prolongée ; DEP: débit expiratoire de pointe (le plus élevé de trois lectures); SABA: bêta2- agoniste à courte durée d'action. Ces tests peuvent être répétés pendant les symptômes ou tôt le matin. ** La variabilité quotidienne du DEP diurne est calculée à partir du DEP deux fois par jour comme ([le plus haut du jour moins le plus bas du jour] / moyenne du jour le plus élevé et le plus bas), en moyenne sur une semaine. † Pour le DEP, utilisez le même

compteur à chaque fois, car le DEP peut varier jusqu'à 20% entre différents compteurs. La réversibilité au BD peut être perdue lors d'exacerbations sévères ou d'infections virales, et la limitation du débit d'air peut devenir persistante avec le temps. Si la réversibilité n'est pas présente lors de la présentation initiale, l'étape suivante dépend de la disponibilité d'autres tests et de l'urgence du besoin de traitement. Dans une situation d'urgence clinique, le traitement de l'asthme peut être commencé et des tests diagnostiques peuvent être organisés dans les prochaines semaines, mais d'autres conditions pouvant imiter l'asthme doivent être envisagées et le diagnostic confirmé dès que possible.

1.5. Tests d'allergie

La présence d'une atopie augmente la probabilité qu'un patient présentant des symptômes respiratoires souffre d'asthme allergique, mais cela n'est pas spécifique de l'asthme et n'est pas présent dans tous les phénotypes d'asthme. Cependant la présence d'un test cutané positif ou d'un IgE positif ne signifie pas que l'allergène provoque des symptômes. La pertinence de l'exposition à l'allergène et sa relation avec les symptômes doivent être confirmées par les antécédents du patient.

a) **Identification du terrain atopique** :

- Hyperéosinophilie

L'hyperéosinophilie sanguine est définie par un nombre absolu d'éosinophiles circulants supérieur à 400 éléments par mm^3. Elle peut être masquée par une infection ou par la prise de corticoïdes. En fait, l'hyperéosinophilie ne devrait plus être considérée comme un critère d'atopie. En effet, elle est loin d'être spécifique de l'état atopique et relève parfois d'autres étiologies : générales (maladies de système), parasitaires, médicamenteuses [58]. Dans l'asthme, la présence d'une hyperéosinophilie ne permet pas de différencier le caractère allergique ou non allergique de la maladie [59]. La recherche d'une hyperéosinophilie chez l'asthmatique

n'a donc pas de place dans le cadre du bilan allergologique. Une hyperéosinophilie, parfois considérable (> 1 500 éléments/mm3) peut, en revanche, être présente dans deux situations fréquemment associées à l'asthme, l'aspergillose bronchopulmonaire allergique et la vascularite de Churg et Strauss, mais la rareté de ces affections ne justifie pas la recherche en première intention d'une hyperéosinophilie chez l'asthmatique [60].

- Immunoglobulines E (IgE) sériques totales :

En allergologie respiratoire, le dosage des IgE totales ne paraît utile que dans quelques circonstances cliniques particulières : • chez le petit nourrisson siffleur où il peut être considéré comme un des facteurs prédictifs de l'apparition ultérieure d'un asthme [61] ; • en cas d'eczéma atopique sévère associé aux manifestations respiratoires car, chez ces patients, les tests cutanés sont souvent irréalisables et il est nécessaire de connaître la concentration sérique des IgE totales (parfois très élevée) avant d'interpréter le dosage des IgE spécifiques. Une concentration élevée d'IgE totale sérique (en pratique supérieure à 300 UI/ml) peut, en effet, être à l'origine de faux positifs lors du dosage sanguin des IgE spécifiques; • dans le cadre très particulier de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique où l'élévation du taux des IgE totales au-delà de 1000 UI/ml représente l'un des critères majeurs du diagnostic de l'affection [62] ; • enfin, lorsqu'on envisage de mettre en place, chez un asthmatique sévère, un traitement par anticorps monoclonal anti-IgE (omalizumab), ce traitement ne pouvant être utilisé, selon les critères de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), que lorsque la concentration sérique d'IgE totales est comprise entre 30 et 700 UI/ml.

b) Identification de l'allergène en cause :

- Tests cutanés :

Les tests cutanés recherchent la présence d'anticorps spécifiques d'un allergène au niveau des mastocytes cutanés. La fixation de l'allergène sur les IgE correspondantes induit une dégranulation mastocytaire et une libération d'histamine responsables, localement, d'une induration et d'un érythème. La technique la plus couramment utilisée est celle du prick-test. Elle consiste à piquer l'épiderme au travers d'une goutte d'un extrait allergénique préalablement déposée sur la peau en utilisant des aiguilles spéciales conçues pour pénétrer de quelques millimètres dans la couche superficielle de l'épiderme. Les prick-tests sont de réalisation rapide. Indolores, ils sont sensibles et spécifiques [63]. Ils doivent être pratiqués en peau saine, sur la face antérieure de l'avant-bras ou éventuellement au niveau du dos (chez le petit enfant par exemple), en respectant une distance de 3 cm entre les tests. Il est nécessaire de s'assurer que la réactivité cutanée est préservée à l'aide d'un témoin positif. Le phosphate de codéine à 9 % et le chlorhydrate d'histamine à 10 mg/ml sont les plus utilisés en pratique. Un témoin négatif, le solvant de l'allergène, permet d'éliminer un dermographisme. Les tests cutanés ne sont pas réalisés si le contrôle positif est inférieur à 2 mm, ou si le témoin négatif est supérieur à 1 mm [64]. Le jeune âge n'est pas une contre-indication à la réalisation des tests cutanés. Les tests cutanés sont pratiqués, dans la même séance, vis-à vis d'un nombre variable d'allergènes. Le choix des allergènes à tester dépend de l'orientation clinique, du lieu d'habitation (saison pollinique) mais aussi de l'âge. Avant l'âge de 3 ans, la batterie usuelle comporte des pneumallergènes, acariens pyroglyphides, Alternaria, épithélium de chat, mais aussi des trophallergènes, lait de vache, œuf, et arachide. Au-delà, il est utile de tester, en première intention, d'autres aéroallergènes du milieu domestique comme les épithéliums de chien et de chat, la blatte germanique et de l'environnement pollinique, dactyle, phléolem. Les tests aux trophallergènes,

beaucoup moins souvent impliqués en allergologie respiratoire chez le grand enfant et l'adulte, ne sont réalisés qu'en cas de suspicion clinique. D'autres allergènes peuvent être testés en fonction de l'histoire clinique. Ainsi, en cas de manifestations saisonnières, les tests cutanés doivent tenir compte des particularités polliniques régionales [65]. Les critères de positivité des tests cutanés dépendent de la taille du témoin positif. On considère, en général, que le test est positif lorsque le diamètre de la papule, lue à la 15eme minute, est supérieur à 3 mm, et supérieur à 50 % du témoin positif [63, 66]. La réactivité cutanée est inférieure chez le jeune enfant à ce qu'elle est chez l'enfant plus grand [67]. La saison influence également les résultats ; la papule des tests cutanés aux pollens de graminées et d'arbres est augmentée en saison pollinique. Les tests cutanés peuvent exceptionnellement provoquer une réaction syndromique. Ceci impose d'avoir à proximité une trousse d'urgence comportant des antihistaminiques, des corticoïdes, de l'adrénaline injectable et des bêtamimétiques en aérosol, d'autant que ces réactions pourraient être plus fréquentes chez les asthmatiques.

En pratique, elle n'apporte pas d'élément supplémentaire au diagnostic allergologique. La positivité des prick-tests cutanés (ainsi que des IgE spécifiques) traduit une sensibilisation et définit l'existence d'un terrain atopique. Elle doit toujours être confrontée à l'histoire clinique car 10 à 20 % des sujets ayant des tests positifs n'ont pas de symptômes cliniques [68]. La technique de l'intradermoréaction (IDR), moins utilisée à présent, expose davantage à des réactions systémiques. Elle présente l'avantage de permettre la détermination d'un seuil de réactivité cutanée en utilisant des concentrations croissantes d'allergènes. L'IDR est surtout utilisée pour certains allergènes comme les venins d'hyménoptères ou les médicaments ; elle est le plus souvent inutile dans le bilan allergologique d'un asthme. Les tests à lecture retardée (patch-tests) ne sont pas utilisés dans le diagnostic des allergies respiratoires.

- Dosages des immunoglobulines E spécifiques :

Le dosage des IgE sériques spécifiques est un complément parfois utile au diagnostic de l'allergie. Un résultat supérieur à 0,35 UI est habituellement considéré comme significatif. Certaines variables peuvent modifier les résultats comme un taux élevé d'IgG spécifiques, la qualité de l'extrait allergénique ou une réactivité croisée entre les déterminants antigéniques [63]. Des faux positifs sont possibles pour des valeurs d'IgE totales supérieures à 3 00 UI/ml [63]. La sensibilité du dosage des IgE spécifiques varie selon les études de 70 à 90 %. Néanmoins, les tests in vitro de « dernière génération » apportent des résultats fiables pour les aéroallergènes dans toutes les situations cliniques ; dans certaines études, ils apparaissent mieux corrélés avec l'histoire clinique que les tests cutanés qui seraient donc plus sensibles mais moins spécifiques [69-72]. Dans le cadre d'une enquête allergologique, cette technique de dosage des IgE spécifiques peut s'avérer utile pour l'interprétation de sensibilisations cutanées concomitantes chez un même patient à certains pollens d'arbres, de graminées ou d'herbacées en permettant la différenciation entre sensibilisation et allergie. Elle s'avère également utile pour la compréhension des réactions croisées entre allergène pollinique et allergène alimentaire. Par exemple, la mise en évidence d'IgE spécifiques vis-à-vis de la profiline Bet v 2 (un allergène mineur du bouleau) peut expliquer la présence de tests cutanés positifs à la fois pour le pollen de bouleau, et pour les pollens de graminées ou des arbres de la famille des oléacées [73]. Dans ce cas, il s'agit de multiples sensibilisations cutanées secondaires à une sensibilisation à un panallergène. Les indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques ont fait l'objet de recommandations de la Haute autorité de santé [74]. Le dosage est indiqué en cas de discordance entre les manifestations cliniques et les résultats des tests cutanés. Il est également indiqué d'emblée en cas d'impossibilité de réaliser des tests cutanés

(traitement antihistaminique en cours et/ou dermatose étendue évolutive), ou lorsque les tests cutanés sont ininterprétables (dermographisme, aréactivité cutanée). Ce dosage est également recommandé en complément des tests cutanés lorsqu'une immunothérapie spécifique est envisagée.

1.6. L'oxyde nitrique expiré a-t-il un rôle dans le diagnostic de l'asthme ?

La concentration fractionnaire d'oxyde nitrique expiré (FeNO) est légèrement associée aux niveaux d'éosinophiles dans les expectorations et dans le sang [75]. Le FeNO n'a pas été établi comme utile pour juger ou exclure le diagnostic d'asthme.

Le FeNO est plus élevé dans l'asthme qui se caractérise par une inflammation des voies respiratoires de type2 [76] mais il est également élevé dans les états non asthmatiques (par exemple : bronchite éosinophile, atopie, rhinite allergique, eczéma), et il n'est pas élevé dans certains phénotypes d'asthme (par exemple l'asthme neutrophilique). Le FeNO est plus faible chez les fumeurs et pendant la bronchoconstriction [77] et les premières phases de la réponse allergique [78]. Il peut être augmenté ou diminué lors d'infections respiratoires virales [77].

1.7. Tests de provocation bronchique

L'hyperréactivité bronchique reflète la limitation transitoire des débits aériens lors de l'exposition à un facteur bronchoconstricteur. Sa mesure par des tests de provocation peut être un outil précieux pour la confirmation ou l'exclusion du diagnostic d'asthme ainsi que pour l'appréciation de son contrôle sous traitement. Toutefois, l'hyperréactivité bronchique est d'origine multifactorielle et les différents tests de provocation ne sont pas équivalents. Les tests directs, comme le test à la méthacholine, reflètent avant tout le remodelage chronique des voies aériennes, alors que les tests indirects, comme le test au mannitol, reflètent mieux le degré d'inflammation bronchique.

a. Tests de provocation directs

Certains facteurs de provocation, comme la méthacholine (agoniste muscarinique) et l'histamine, agissent directement sur les récepteurs de la musculature lisse des voies aériennes. *Le test à la méthacholine* est le test de provocation direct le plus utilisé. Son principe repose sur l'administration de doses croissantes de méthacholine par voie inhalée [79]. Le test est précédé d'une spirométrie de base et accompagné de spirométries à chaque palier. Il est considéré positif si une chute du VEMS (volume expiratoire maximum par seconde) est de 20% par rapport à la valeur de base.

Un test à la méthacholine négatif a une haute valeur prédictive négative et permet d'écarter avec une quasi certitude un diagnostic d'asthme actuel. A l'opposé, un test positif pour une concentration basse (< 1 mg/ml) détient une haute spécificité et valeur prédictive positive pour un asthme. Les résultats intermédiaires sont compatibles avec un diagnostic d'asthme mais ne suffisent pas à retenir ce diagnostic.

Il est important de souligner que le sujet testé doit être dans une période cliniquement symptomatique au moment de la provocation ; un résultat négatif ne pourra donc pas exclure un asthme saisonnier. En résumé, les tests de provocation directs, comme le test à la méthacholine, sont caractérisés par une haute sensibilité mais une faible spécificité ; ils sont surtout utiles pour écarter un asthme lorsque le résultat est négatif [80].

b. Tests de provocation indirects :

Les agents de provocation bronchique indirects déclenchent une bronchoconstriction par une ou plusieurs voies intermédiaires dont la plupart impliquent la sécrétion de médiateurs par des cellules inflammatoires et la libération de neuromédiateurs par des neurones sensoriels. Parmi ces facteurs de provocation

indirects, on compte l'exercice, l'hyperpnée volontaire eucapnique, la solution saline hypertonique et le mannitol.

Un résultat positif à un test indirect reflète a priori un état d'inflammation actif [81]. Les facteurs de provocation indirects sont très spécifiques mais possèdent une sensibilité relativement basse comparée à la méthacholine. Ils sont donc surtout utiles pour confirmer la présence de la maladie. Contrairement aux tests de provocation directs, leur résultat reste négatif en cas d'obstruction bronchique fixée non asthmatique, comme dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Les tests indirects sont mieux corrélés avec une inflammation des voies aériennes à éosinophiles et s'améliorent plus lors d'éviction d'allergène ou sous traitement de corticostéroïdes inhalés (CSI).

- Test de provocation par l'exercice

Le test de provocation par l'exercice a été le premier à être standardisé et permet d'illustrer la physiopathologie de l'asthme d'effort [82]. Le modèle postule que le transfert d'eau des bronches à l'air inspiré cause une déshydratation du liquide de surface bronchique, et par conséquent une déshydratation et une perte de volume cellulaire. Celle-ci déclenche le largage de médiateurs inflammatoires qui sont à l'origine d'une contraction musculaire et de l'apparition d'un œdème tissulaire.

Le protocole utilisé habituellement demande un effort rapidement progressif, suivi d'un palier maximal, avec des spirométries à des intervalles de temps fixes après la fin de l'effort. Le test est considéré positif si une diminution du VEMS d'au moins 10% est constatée [83]. Ce test peut être difficile à réaliser, car l'intensité exigée de l'exercice est considérable.

- Test d'hyperpnée volontaire eucapnique :

Le test d'hyperpnée volontaire eucapnique consiste à respirer de l'air sec, à température ambiante ou froide (-20°C), durant six minutes, avec une ventilation cible

de 30 x VEMS [83]. Environ 5% de CO2 est ajouté à l'air inspiré pour maintenir des conditions eucapniques. Ce test aussi est considéré positif si une diminution du VEMS de 10% ou plus est mise en évidence.

- Test par solution saline hypertonique :

Le test par solution saline hypertonique (4,5%) a été conçu pour confirmer l'hypothèse que l'asthme d'effort est déclenché par une augmentation de l'osmolarité du liquide de surface des voies aériennes, résultant de l'humidification de larges volumes d'air lors d'exercice [84]. L'aérosol est délivré pour des intervalles de durée progressive (0,5, 1, 2, 4, 8 minutes), et le résultat est interprété comme positif si une diminution du VEMS d'au moins 15% est observée.

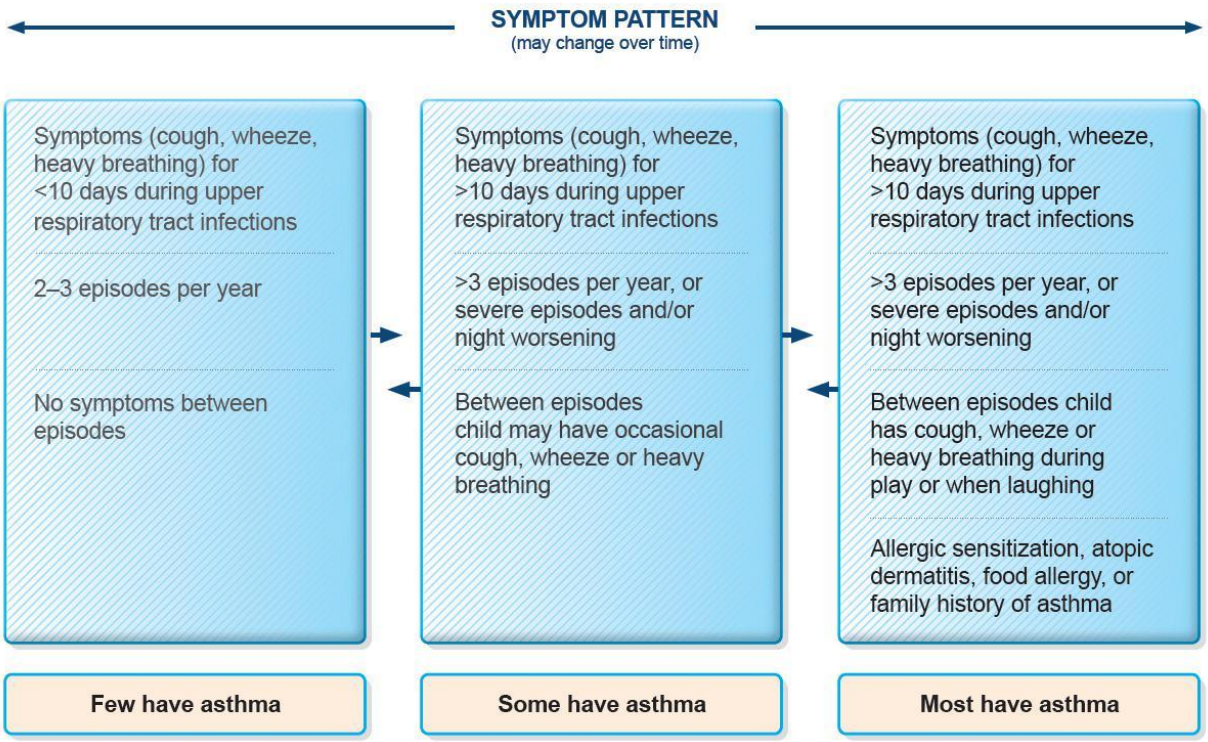
- Test de provocation au mannitol :

Le test de provocation au mannitol consiste en une inhalation de doses croissantes de poudre de mannitol, avec spirométrie après chaque dose. Il est interprété comme positif si la diminution du VEMS est $\geq$ 15% après une dose cumulative $\leq$ 635 mg de mannitol ou $\geq$ 10% par rapport à la valeur initiale entre deux doses [83].

Un test au mannitol positif est le reflet de la présence de cellules inflammatoires (éosinophiles et/ou mastocytes) et de leurs médiateurs (prostaglandines, leucotriènes, histamine) [86,87]. Par conséquent, ce test est utile pour confirmer le diagnostic d'un asthme actif chez un patient, traité ou non. Un résultat négatif du test au mannitol chez un sujet sans traitement indique une faible probabilité d'asthme actif ou alors une activité de faible degré.

3. Cas particulier de l'enfant de 5ans et moins

Il peut être difficile de poser un diagnostic sûr d'asthme chez les enfants de 5 ans et moins, car les symptômes respiratoires épisodiques tels que la respiration sifflante et la toux sont également fréquents chez les enfants sans asthme, en particulier chez ceux ayant moins de 2 ans [88,89], et il n'est pas possible d'évaluer systématiquement la limitation du débit d'air ou la réactivité aux bronchodilatateurs dans ce groupe d'âge. Une approche probabiliste, basée sur le schéma des symptômes pendant et entre les infections respiratoire s virales [90], peut permettre de prendre des décisions pour donner un essai de traitement. Il est important de prendre des décisions pour chaque enfant individuellement, pour éviter le sur-traitement ou le sous-traitement.



Encadré 6-1. Probabilité de diagnostic d'asthme chez les enfants de 5 ans et moins [36]

Encadré 6-2. Caractéristiques suggérant un diagnostic d'asthme chez les enfants de 5 ans et moins [36]

Symptômes	Caractéristiques suggérant de l'asthme
Toux	Toux non productive récurrente ou persistante qui peut s'aggraver la nuit ou accompagnée de respiration sifflante et de difficultés respiratoires Toux survenant lors de l'exercice, rire, pleurs ou exposition à la fumée du tabac, en particulier en l'absence d'infection respiratoire apparente
Respiration sifflante	Respiration sifflante récurrente, y compris pendant le sommeil ou avec des facteurs déclenchant tels que l'activité, rire, pleure ou exposition à la fumée de tabac ou à la pollution de l'air
Respiration difficile ou lourde ou essoufflement	Se produisant avec de l'exercice, rire ou pleure
Activité réduite	Ne peut pas courir, jouer ou rire avec la même intensité que les autres enfants; veut être porté lors des promenades
Histoire passée ou familiale	Autres maladies allergiques (dermatite atopique ou rhinite allergique, allergie alimentaire). Asthme chez les proches de premier degré
Essai thérapeutique avec des corticostéroïdes inhalés à faible dose (CSI) et au besoin SABA	Amélioration clinique pendant 2 à 3 mois après le début du traitement et aggravation lorsque le traitement est arrêté

SABA: bêta à courte durée d'action 2- agoniste

1) Tests pour aider au diagnostic [36]

Bien qu'aucun test ne diagnostique spécifiquement et définitivement l'asthme avec certitude chez les enfants de 5 ans et moins, les éléments suivants sont des compléments utiles.

- Essai thérapeutique

Un essai de traitement pendant au moins 2 à 3 mois avec une bêta2- agoniste à courte durée d'action au besoin (SABA) et les corticostéroïdes inhalés à faible dose (CSI) réguliers peuvent fournir des indications sur le diagnostic de l'asthme . La réponse doit être évaluée par le contrôle des symptômes (de jour et de nuit) et par la fréquence des épisodes de respiration sifflante et des exacerbations. Une amélioration clinique marquée au cours du traitement et une détérioration à l'arrêt du traitement justifient un diagnostic d'asthme.

- Tests de sensibilisation allergique

La sensibilisation aux allergènes peut être évaluée à l'aide de tests cutanés ou d'immunoglobulines E spécifiques à un allergène. Une sensibilisation allergique est présente chez la majorité des enfants asthmatiques à partir de 3 ans; cependant, l'absence de sensibilisation aux aéroallergènes courants n'exclut pas un diagnostic d'asthme.

- Radiographie thoracique

La radiographie est indiquée en cas de doute sur le diagnostic d'asthme chez un enfant qui a une respiration sifflante ou qui tousse. Elle peut aider à exclure des anomalies structurelles (par exemple, emphysème lobaire congénital, anneau vasculaire), des infections chroniques telles que la tuberculose, un corps étranger, ou d'autres diagnostics. D'autres examens d'imagerie peuvent être demandés en fonction du contexte.

- Test de la fonction pulmonaire

En raison de l'incapacité de la plupart des enfants de 5 ans et moins à effectuer des manœuvres expiratoires reproductibles, les tests de la fonction pulmonaire, les tests de provocation bronchique et d'autres tests physiologiques n'ont pas un rôle majeur dans le diagnostic de l'asthme à cet âge. Cependant, à l'âge de 5 ans, de nombreux enfants sont capables d'effectuer une spirométrie reproductible s'ils sont encadrés par un technicien expérimenté et avec des incitations visuelles.

- Oxyde nitrique expiré

La mesure de la concentration fractionnaire d'oxyde nitrique expiré (FeNO) n'est pas largement disponible pour les enfants de ce groupe d'âge et reste actuellement principalement un outil de recherche.

CHAPITRE IV :

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

CHAPITRE IV : Diagnostic différentiel

1. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel chez un patient suspecté d'asthme varie avec l'âge. L'un de ces diagnostics alternatifs peut également être trouvé avec asthme.

Encadré1 : Diagnostic différentiel de l'asthme chez les adultes, les adolescents et les enfants [91]

Âge	Symptômes	Diagnostic
Plus de 40ans	Dyspnée, respiration sifflante inspiratoire (stridor) Vertiges, paresthésies, soupirs Toux, expectorations, dyspnée à l'effort, tabagisme ou exposition toxique Toux productive, infections récurrentes Dyspnée à l'effort, symptômes nocturnes Traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) Dyspnée à l'effort, toux non productive, hippocratisme digital Apparition soudaine de dyspnée, douleur thoracique Dyspnée, insensible aux bronchodilatateurs	Obstruction laryngée inductible Hyperventilation, respiration dysfonctionnelle BPCO Bronchectasie Insuffisance cardiaque Toux médicamenteuse Maladie pulmonaire parenchymateusen Embolie pulmonaire Obstruction des voies aériennes centrales
12–39ans	Éternuements, démangeaisons, nez bouché, raclage de gorge Dyspnée, respiration sifflante inspiratoire (stridor) Vertiges, paresthésies, soupirs Vertiges, paresthésies, soupirs Toux productive, infections récurrentes Toux excessive et production de mucus Souffles cardiaques Essoufflement, antécédents familiaux d'emphysème précoce Apparition soudaine de symptômes	Syndrome de toux chronique des voies respiratoires supérieures Obstruction laryngée inductible Hyperventilation, respiration dysfonctionnelle Bronchectasie Fibrose kystique Maladie cardiaque congénitale déficit en Alpha 1-antitrypsine Corps étranger inhalé
6–11 ans	Éternuements, démangeaisons, nez bouché, sécrétions de gorge Apparition	Syndrome de toux chronique des voies respiratoires

	soudaine de symptômes, respiration sifflante unilatérale Infections récurrentes, toux productive Infections récurrentes Toux productive, sinusite Souffles cardiaques Accouchement prématuré, symptômes depuis la naissance Toux excessive et production de mucus, symptômes gastro intestinaux	supérieures inhalation de Corps étranger Bronchectasie Dyskinésie ciliaire primaire Maladie cardiaque congénitale Dysplasie bronchopulmonaire Fibrose kystique
Moins de 5ans	Principalement la toux, nez congestionné qui coule pendant <10 jours; pas de symptômes entre les infections Toux lors de l'alimentation; infections pulmonaires récurrentes; vomit facilement surtout après de gros repas; mauvaise réponse aux médicaments contre l'asthme Épisode de toux brusque et sévère et / ou de stridor pendant que l'enfant mange ou joue; infections pulmonaires et toux récurrentes; signes pulmonaires focaux Toux productive persistante; mauvaise réponse aux médicaments contre l'asthme Respiration bruyante en pleurant ou en mangeant, ou lors d'infections des voies respiratoires supérieures; toux sévère; symptômes souvent présents depuis la naissance; mauvaise réponse aux médicaments contre l'asthme Respirations bruyantes persistantes et toux; fièvre insensible aux antibiotiques normaux; hypertrophie des ganglions lymphatiques; mauvaise réponse aux bronchodilatateurs ou aux corticostéroïdes inhalés; notion de contage tuberculeux Souffle cardiaque; cyanose en mangeant; retard de croissance; tachycardie; tachypnée ; hépatomégalie; mauvaise réponse aux médicaments contre l'asthme Toux débutant peu après la naissance; infections pulmonaires récurrentes; retard	Infections virales récurrentes des voies respiratoires Reflux gastro-oesophagien inhalation de corps étrangers Bronchite bactérienne persistante Trachéomalacie Tuberculose Maladie cardiaque congénitale Fibrose kystique Dyskinésie ciliaire primaire Anneau vasculaire Dysplasie bronchopulmonaire Immunodéficience

	de croissance (malabsorption); selles volumineuses et graisseuses Toux et infections pulmonaires récurrentes; détresse respiratoire néonatale, otites chroniques et écoulement nasal persistant dès la naissance; mauvaise réponse aux médicaments contre l'asthme; situs inversus survient chez environ 50% des enfants atteints de cette maladie Respiration bruyante persistante; mauvaise réponse aux médicaments contre l'asthme Enfant né prématurément; très faible poids à la naissance; besoin d'une ventilation mécanique prolongée ou d'un supplément d'oxygène; difficulté à respirer dès la naissance Fièvre et infections récurrentes (y compris non respiratoires); retard de croissance	
Tout âge	Toux chronique, hémoptysie, dyspnée; et / ou fatigue, fièvre, (nuit) sueurs anorexie, perte de poids	Tuberculose

CHAPITRE V:

LES PHENOTYPES DE L'ASTHME

Table des matières

1. PHÉNOTYPES D'ASTHME INDUITS PAR UN AGENT DECLENCHANT [92] 66
1.1. Asthme professionnel [93] 66
1.2. Asthme induit par la fumée de cigarette 71
1.3. Asthme induit par la pollution atmosphérique 72
1.4. Asthme induit par l'exercice 73
1.5. Asthme et intolérance à l'aspirine [106] 75
2. PHÉNOTYPES À BASE DE SYMPTÔMES [92] 76
2.1. Asthme sujet aux exacerbations 76
2.2. Asthme avec limitation persistante du débit d'air 77
2.3. Asthme de type toux 78
3. Asthme en fonction du terrain [92] 79
3.1. Asthme apparu à l'âge adulte (asthme à début tardif) 79
3.2. Le phénotype de l'asthme de l'obèse [125] 80
3.3. Asthme de la femme [131] 81
3.4. L'asthme de la personne âgée [138] 84
4. Phénotypes basés sur les biomarqueurs [92] 86
4.1. Asthme éosinophilique 86
4.2. Asthme neutrophile 88
4.3. Asthme pauci-granulocytaire [160] 89
5. Formes rares d'asthme [168] 92
5.1. Aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) 92
5.2. Maladie de Churg et Strauss 93
5.3. Pneumopathie chronique à éosinophiles 95

L'asthme est une maladie hétérogène. Les phénotypes pourraient différencier des mécanismes différents (endotypes), mieux anticiper le futur et avoir une approche thérapeutique plus personnalisée. Le phénotypage permet de mieux comprendre les mécanismes de la pathologie, d'en prévoir l'évolution, et enfin de mieux traiter les patients. Le phénotype d'une pathologie est défini par l'ensemble des caractères observables chez un individu, résultant de l'interaction entre son génotype et les effets de son environnement.

Les différents éléments permettant une approche des phénotypes vont des données de l'histoire de l'asthme, aux aspects cliniques de contrôle et de sévérité jusqu'à des aspects plus sophistiqués comme l'analyse de l'inflammation ou des lésions des structures bronchiques.

1. PHÉNOTYPES D'ASTHME INDUITS PAR UN AGENT DECLENCHANT [92]

3.1. Asthme professionnel [93]

L'asthme professionnel est un phénotype d'asthme cliniquement distinguable causé par des expositions sur le lieu de travail et il est différent de l'asthme exacerbé au travail, qui est un asthme préexistant ou concomitant aggravé par des facteurs liés au travail. Les facteurs de risque de certains types d'asthme professionnel comprennent l'atopie et les facteurs génétiques. Le tabagisme peut également jouer un rôle dans l'apparition de l'asthme professionnel. L'asthme professionnel peut être causé par des sensibilisants (asthme professionnel induit par des sensibilisants) ou des irritants (asthme professionnel non sensibilisant).

Le mécanisme immunologique à la base de l'AP induit par les sensibilisants comporte une période de latence de durée variable (mois-années) durant laquelle le travailleur se sensibilise à l'agent causal. Cette catégorie représente plus de 90% des cas d'AP en pratique clinique. Il existe plus de 400 agents causaux et leur nombre ne

cesse d'augmenter année après année. Ces agents peuvent être classés en fonction de leur poids moléculaire (> ou < 10 kDa) : les agents de haut poids moléculaire (HPM) sont essentiellement des protéines ayant la capacité d'engendrer une réaction d'hypersensibilité de type I, IgE médiée. Dans ce cas, l'AP est quasi systématiquement précédé ou associé à une rhinite. Concernant les agents de bas poids moléculaire (BPM), leur mécanisme d'action est largement méconnu. Certains d'entre eux agissent via un mécanisme IgE ou IgG médié. Toutefois, pour la majorité, l'hypothèse retenue est celle du mécanisme des haptènes. Ces petites molécules seraient incapables d'engendrer par elles-mêmes une réaction immunologique mais, elles pourraient le faire secondairement après liaison avec des protéines du soi. C'est le changement de configuration de ces protéines qui déclencherait la réaction immunologique.

L'AP induit par les irritants ou asthme non immunologique représente environ 10% des cas d'AP. Cette forme-ci est caractérisée par l'absence de période de latence entre l'exposition (le plus souvent accidentelle et à de fortes concentrations) à une substance de l'environnement professionnel et l'apparition de manifestations cliniques. L'entité caractéristique de cette catégorie est représentée par le Reactive Airways Dysfunction Syndrome (RADS) mais des formes subaiguës et chroniques ont également été décrites. Malheureusement, dans cette catégorie diagnostique, aucun traitement n'a fait la preuve d'une efficacité sur le pronostic ou l'amélioration clinique.

Les sujets souffrant d'asthme professionnel induit par des sensibilisants présentent des symptômes respiratoires qui commencent au début de la journée de travail, progressent pendant la journée et, dans certains cas, persistent le soir. En règle générale, les symptômes disparaissent pendant les week-ends et les jours fériés. Les travailleurs doivent d'abord être sensibilisés, ce qui peut prendre des semaines à des années, avant que les symptômes n'apparaissent lors d'une exposition

à l'agent incriminé. Environ 10% de tous les travailleurs exposés à des agents sensibilisants finissent par développer un asthme professionnel.

Poser le diagnostic d'AP est souvent un processus long et difficile. La difficulté s'explique d'une part par la nécessité de réaliser une anamnèse professionnelle détaillée et, d'autre part, par l'investigation de l'environnement professionnel. De plus, il n'existe pas de test diagnostique jouant le rôle d'étalon-or. Les trois étapes du bilan diagnostique d'un AP sont les suivantes : diagnostiquer l'asthme, établir le lien entre asthme et exposition professionnelle et identifier l'agent causal.

Une fois le diagnostic d'asthme posé et pour éviter de manquer un AP, il est fondamental d'évoquer la possible origine professionnelle en présence de symptômes respiratoires (dyspnée, toux, wheezing…) rythmés par le travail et devant tout nouveau cas d'asthme chez l'adulte (1 / 6 des cas sont potentiellement d'origine professionnelle). Il convient par la suite de réaliser une anamnèse professionnelle détaillée en recherchant spécifiquement les éléments suivants : période de latence entre la première exposition et le début des symptômes, rythmicité des symptômes avec le travail (notamment, rechercher une amélioration pendant les week-ends ou les vacances), facteurs et activités déclenchant les symptômes, description de l'environnement de travail (lieu, techniques utilisées, moyens de protection comme ventilation, port de masque…), recherche d'une atteinte collective auprès des autres collaborateurs. En cas de probabilité clinique élevée d'AP, il convient de rechercher un lien causal entre asthme et exposition professionnelle à l'aide de tests spécifiques. La recherche d'une sensibilisation par le dosage sanguin d'IgE spécifiques ou la réalisation de tests cutanés (prick tests) sont surtout utiles dans le cadre d'une exposition à des agents de HPM et visent à affiner la probabilité diagnostique d'AP sans toutefois permettre de conclure avec certitude. La mesure sériée du débit expiratoire de pointe (DEP) est un moyen simple et peu onéreux d'évaluer le lien entre

asthme et exposition professionnelle. Le travailleur devra effectuer 4 mesures de DEP par jour (matin à domicile, 2 x au travail, soir avant le coucher), ceci pendant 4 semaines comprenant 3 semaines au travail et 1 semaine sans exposition. En plus des valeurs de DEP, le travailleur consignera dans un journal de bord, la survenue de symptômes, l'utilisation de son traitement (y compris son traitement de secours) ainsi que les activités ou expositions spécifiques déclenchant les symptômes. La présence d'une variabilité du DEP > 15-20% au sein d'une même journée de travail ou entre jour de travail et jour de repos, ceci de façon répétée, permet de poser un diagnostic d'AP. Un moyen complémentaire d'étudier le lien entre asthme et exposition professionnelle consiste à rechercher la présence d'une hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS), via un test à la métacholine ou à l'histamine. Une étude récente a aussi démontré que l'absence d'HRBNS chez un travailleur exposé professionnellement permet d'exclure le diagnostic d'AP avec un degré de certitude compris entre 95 et 98% [94] De plus, en cas d'HRBNS lors d'une période de travail, le test peut être répété après 2 semaines de non exposition. En cas de disparition de l'HRBNS, le diagnostic d'AP peut être retenu. Le test de provocation bronchique spécifique (TPS) constitue le test de référence pour le diagnostic d'AP. Il consiste à exposer, de façon rigoureusement contrôlée, en milieu clinique, le travailleur à l'agent suspect de causer l'AP, ceci afin de démontrer le lien de causalité en engendrant une crise d'asthme.

La prévention constitue la pierre angulaire de la prise en charge des pathologies professionnelles en général et de l'AP en particulier. La prévention primaire, la plus efficace mais aussi la plus difficile à mettre en œuvre, vise à éviter l'exposition des travailleurs à des agents sensibilisants. Lorsque la prévention primaire n'est pas possible ou inefficace, des mesures de prévention secondaire, basées essentiellement sur des programmes de surveillance médicale, et visant la détection précoce des

travailleurs sensibilisés ou malades, sont mises en place. La prévention tertiaire vise à prendre en charge la maladie afin d'en minimiser les conséquences à long terme. Elle comprend à la fois la prise en charge thérapeutique et professionnelle. En ce qui concerne la prise en charge médicamenteuse de l'AP, son traitement pharmacologique ne diffère pas du traitement de l'asthme en général et repose avant tout sur un traitement de corticostéroïdes inhalés. L'éviction totale et définitive de l'agent causal est la seule à même d'améliorer le pronostic des travailleurs. Afin que le travailleur diagnostiqué avec un AP puisse bénéficier de la prise en charge adéquate au niveau assécurologique, une déclaration de maladie professionnelle doit être effectuée auprès de l'assureur-accident, ceci le plus tôt possible après le diagnostic. L'assureur-accident est la seule instance habilitée légalement à statuer sur le caractère professionnel de l'asthme et pourra faire bénéficier le travailleur de toutes les mesures d'accompagnement nécessaires à la poursuite d'une activité professionnelle et au traitement de son AP.

Tableau I : Exemples d'agents responsables d'asthme professionnel induit par les sensibilisants

Agents	Exemples de professions
Haut poids moléculaire (protéines)	
Céréales et farines	Boulanger, meunier, agriculteur, pâtissier
Antigènes d'animaux	Agriculteur, vétérinaire, technicien de laboratoire
Insectes	Ouvrier de serres, agriculteur
Plantes	Ouvrier de serres, agriculteur, industrie de la chaussure
Latex	Professionnel de la santé
Enzymes	Industrie des détergents, pharmacien, boulanger
Gommes (gomme arabique...)	Industrie des tapis, industrie pharmaceutique, imprimeur
Poisson et fruits de mer	Industrie des conserveries, industrie alimentaire
Moisissures et champignons	Agriculteur
Bas poids moléculaire	
Isocyanates	Peintre, industrie de l'isolation, industrie de produits plastiques
Anhydrides	Industrie de produits plastiques
Résines acryliques	Industrie chimique, travailleur dentaire, prothésiste ongulaire
Poussières de bois	Menuisier, ébéniste
Métaux	Soudeur, fabrication de pots catalytiques, usine de raffinage, joaillier
Biocides	Désinfection, personnel de santé
Formaldéhyde	Personnel paramédical, nombreuses industries (caoutchouc, textile, colorant....)
Persulfate	Coiffeur
Médicaments	Industrie pharmaceutique, personnel hospitalier
Amines aliphatiques	Fabrication de plastiques, industries du caoutchouc et des peintures, des cosmétiques, industrie pharmaceutique

3.2. Asthme induit par la fumée de cigarette

La fumée de cigarette peut aggraver les symptômes de l'asthme et aggraver le contrôle de la maladie. Les sujets asthmatiques et qui fument présentent plus de toux et d'expectorations et ont plus de visites de soins de santé imprévues, et reçoivent plus de corticostéroïdes oraux comme traitement de secours. De plus, ils présentent un déclin plus rapide de la fonction pulmonaire et leur asthme est plus réfractaire aux corticostéroïdes oraux et inhalés. De plus, le tabagisme augmente la gravité de l'asthme. Il y a de plus en plus de preuves que l'exposition à la fumée de cigarette peut également être une cause d'asthme. Des études de cohorte de population ont révélé une prévalence plus élevée de l'asthme et de l'hyperréactivité bronchique chez les fumeurs [95-97].

Chez les adultes allergiques, le tabagisme est prédictif de l'asthme d'apparition récente et, chez les sujets souffrant d'asthme d'apparition récente, ceux qui ont des antécédents de tabagisme développent un asthme plus sévère. De plus, l'exposition passive à la fumée de tabac est associée au développement et à la gravité de l'asthme chez les enfants. Le tabagisme régulier augmente le risque d'asthme chez les adolescents, en particulier chez les adolescents sans allergie et chez ceux exposés au tabagisme maternel pendant la période in utero. Même le tabagisme maternel pendant la grossesse peut jouer un rôle dans l'apparition de l'asthme chez les enfants.

L'analyse de ces données suggère que des substances spécifiques présentes dans la fumée de cigarette peuvent activer des voies similaires à d'autres sensibilisants tels que les allergènes ou les produits chimiques de faible poids moléculaire. Cette hypothèse est étayée par l'observation que le tabagisme en cas d'asthme est associé à des taux d'IgE plus élevés, qui ressemblent à la réponse immunitaire des sujets souffrant d'asthme atopique.

Ainsi, bien que le phénotype de l'asthme induit par la fumée de cigarette ne soit pas encore largement accepté, il existe des preuves suffisantes que la fumée de cigarette aggrave l'évolution de la maladie et joue un rôle dans l'apparition de l'asthme chez les enfants et les adultes.

3.3. Asthme induit par la pollution atmosphérique

L'asthme induit par la pollution de l'air est encore moins reconnu que l'asthme induit par la fumée de cigarette. La pollution atmosphérique, en particulier la pollution extérieure produite par l'industrie et par le trafic aérien et routier, est connue pour aggraver le contrôle de l'asthme et contribuer au développement de nouvelles maladies. Une étude européenne estime que l'incidence de 14% de l'asthme et 15% des exacerbations de l'asthme dans l'enfance sont liées à l'exposition aux polluants de la circulation routière [98]. À l'instar des agents professionnels et de la fumée de

cigarette, la pollution de l'air extérieur semble contribuer à l'asthme de deux manières: premièrement, en tant que facteur aggravant, et deuxièmement, en tant que cause de l'asthme. Les polluants de la circulation ont la plus forte concentration à moins de 150 m d'une route. Cette concentration reste élevée jusqu'à 300 m, après quoi elle diminue nettement. Des études épidémiologiques ont utilisé ces chiffres pour confirmer l'hypothèse selon laquelle la pollution de l'air du trafic joue un rôle dans le développement de l'asthme chez les enfants et les adultes [99-105]. Ces études ont révélé une prévalence plus élevée de la respiration sifflante chez les enfants qui vivent à moins de 100 m d'une route principale ainsi que chez les enfants qui vont à l'école dans les mêmes conditions [104]. En outre, la pollution du trafic aérien est en corrélation avec l'asthme de l'adulte chez les non-fumeurs [101], ce qui ressemble aux résultats d'études qui ont étudié l'effet de l'exposition à d'autres substances toxiques, telles que la fumée de cigarette et les agents professionnels de faible poids moléculaire.

Les polluants, tels que l'ozone, l'oxyde d'azote et les matières particulières <2,5 µm de diamètre, peuvent induire une hyper-réactivité des voies respiratoires et une inflammation neutrophile des voies aériennes; cependant, le mécanisme est inconnu. Les polluants atmosphériques probables provoquent des lésions oxydatives des voies respiratoires, ce qui entraîne une inflammation, un remodelage et un risque accru de sensibilisation.

Ce phénotype pourrait devenir plus courant dans les décennies à venir, secondaire à une urbanisation plus globale.

3.4. Asthme induit par l'exercice

L'asthme induit par l'exercice, également appelé bronchoconstriction induite par l'exercice, survient chez des sujets souffrant d'asthme de n'importe quel phénotype ou gravité et il est causé par le refroidissement et l'assèchement des voies

respiratoires associés à l'exercice, un puissant stimulus de la bronchoconstriction. Le terme phénotypique «asthme induit par l'exercice», cependant, se réfère principalement aux athlètes d'élite qui développent une bronchoconstriction avec un exercice prolongé et sévère mais qui n'ont jamais eu d'asthme auparavant. L'entraînement d'endurance intense à long terme par des athlètes d'élite, en particulier dans certaines conditions environnementales, est associé à un risque accru de développer de l'asthme et une hyperréactivité des voies respiratoires. Par exemple, les skieurs de fond olympiques sont constamment exposés à l'air sec et froid, tandis que les athlètes de patinoire et les nageurs de compétition sont exposés à des polluants intérieurs. Les coureurs de fond peuvent être exposés à des niveaux élevés d'aéro-allergènes et d'ozone. Les athlètes d'élite ont souvent une inflammation des voies respiratoires neutrophiles ou éosinophiles, selon le type de sport.

Les symptômes cliniques de l'asthme induit par l'exercice comprennent une respiration sifflante, un essoufflement, une dyspnée, une toux ou une oppression thoracique 5 à 10 minutes après l'exercice. Le diagnostic repose sur une diminution de ≥10% du VEMS dans les 30 minutes après l'effort par rapport au VEMS pré-exercice. Il peut être suivi d'une période réfractaire qui peut persister pendant 4 heures, pendant laquelle l'exercice entraîne moins de bronchoconstriction. Les symptômes peuvent être inversés avec des agonistes b2-adrénergiques à courte durée d'action. La prévalence de l'asthme induit par l'exercice chez les athlètes d'élite varie de 10% à 50% chez ceux qui n'ont pas d'asthme existant et survient jusqu'à 90% chez ceux qui souffrent d'asthme préexistant. Ces chiffres peuvent être exagérés parce que les athlètes d'élite peuvent avoir une perception de la dyspnée différente de celle des athlètes non élites, ce qui entraîne une prévalence plus élevée de la maladie.

3.5. Asthme et intolérance à l'aspirine [106]

Les éléments de la triade de Widal restent toujours d'actualité pour décrire l'asthme induit par l'aspirine (AIA). Dans 90 % des cas, la rhino-sinusite chronique est présente. Une polypose naso-sinusienne est présente à l'examen ORL dans 2/3 des cas. Dans un second temps, l'asthme apparaît en moyenne 2 à 4 ans après la rhino-sinusite et devient rapidement autonome, et per annuel. L'antécédent d'atopie n'est présent que dans un tiers des cas chez ces patients. L'intolérance à l'aspirine apparaît classiquement après quelques années d'évolution mais peut survenir à distance. Elle est caractérisée par l'apparition d'une rhino-conjonctivite aiguë avec urticaire, associée à un asthme en général de gravité importante et peut aller jusqu'à l'apparition d'un angio-œdème et/ou d'un choc anaphylactique.L 'AIA touche surtout les asthmatiques adultes (prévalence de 14 %). Il est classiquement décrit comme sévère et plus difficile à contrôler qu'un asthme classique.

Le phénotype d'AIA résulte d'un déséquilibre entre la voie des prostaglandines PGE2 activée par COX-1 et PGD2 activée par COX-2. La prise d'aspirine entraîne une inhibition préférentielle de COX-1 avec un défaut synthèse des PGE2 bronchodilatatrices et une levée d'inhibition de la voie de la lipo-oxygénase responsable de la synthèse de leucotriènes broncho-constricteurs et pro-inflammatoires.

Les inhibiteurs préférentiels de COX-1 que sont l'aspirine et les AINS classiques déclenchent le plus fréquemment et le plus rapidement des AIA dans un délai de moins de quatre heures. Souvent, les réactions sont sévères et surviennent pour des doses minimes, via toutes les voies d'administration (asthme aigu grave suite à l'application cutanée d'AINS par exemple). Des réactions croisées sont constamment présentes en théorie.

Le diagnostic d'AIA est clinique. Il n'existe pas de test in vitro validé utilisable en pratique clinique. Un interrogatoire rigoureux est primordial à la recherche de symptômes évocateurs lors de prise d'aspirine, d'AINS ou de paracétamol. On cherchera également l'existence des symptômes ORL fréquemment associés. En cas de doute après un interrogatoire et un examen clinique minutieux, la confirmation diagnostique se fait par un test de provocation par la prise orale d'aspirine.

Le contrôle de l'asthme se fait avant tout par un traitement de fond efficace avec un traitement de la rhinite et de la polypose nasale. Une éviction de l'aspirine et des AINS est indispensable. Elle nécessite une éducation renforcée du patient et le port d'une carte d'allergique. Les anti-leucotriènes, par la physiopathologie de la maladie, ont une place logique dans l'arsenal thérapeutique de l'AIA mais les résultats sont variables dans les différentes études évaluant leur efficacité. La désensibilisation peut être proposée pour permettre la prise d'aspirine ou d'AINS, notamment dans les indications cardio-vasculaires.

2. PHÉNOTYPES À BASE DE SYMPTÔMES [92]

3.6. Asthme sujet aux exacerbations

Ce phénotype d'asthme est caractérisé par des exacerbations fréquentes définies comme des épisodes «d'aggravation de l'asthme nécessitant l'utilisation de corticostéroïdes systémiques pour éviter une issue grave». Il n'y a pas de définition cohérente des exacerbations «fréquentes», mais plus de 2 ou 3 par an sont couramment utilisées, comme inclus dans les Directives internationales de 2014 sur l'asthme sévère [107-109]. Ces exacerbations représentent un lourd fardeau économique et physique pour le patient et le système de soins de santé. Par conséquent, il semble important de distinguer un phénotype caractérisé par des exacerbations fréquentes dans l'asthme léger, modéré et sévère.

Le diagnostic du phénotype de l'asthme sujet aux exacerbations repose principalement sur la fréquence d'utilisation des corticostéroïdes oraux, des visites aux urgences et des hospitalisations. Les caractéristiques des sujets présentant des exacerbations fréquentes ont été décrites pour la première fois par In't Veen et al. [110] en 2000 qui ont démontré que les exacerbateurs fréquents par rapport à ceux souffrant d'asthme stable sévère avaient plus d'obstruction des voies respiratoires périphérique. Les résultats d'une autre étude ont montré que ces sujets souffrant d'asthme difficile à traiter et d'exacerbations récurrentes avaient plus de comorbidités, y compris la rhinosinusite chronique, les infections récurrentes des voies respiratoires, l'obésité, l'apnée obstructive du sommeil et la psychopathologie [111]. L'identification des exacerbateurs fréquents en tant que phénotype distinct a été confirmée par une analyse en grappes d'une population d'asthme sévère par le programme de recherche sur l'asthme sévère du National Heart, Lung and Blood Institute [112]. Ils ont trouvé qu'un groupe était caractérisé par des exacerbations fréquentes et une inflammation éosinophile persistante dans le sang et dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire malgré l'utilisation de doses élevées de corticostéroïdes systémiques [112]. La prévalence du phénotype de l'asthme sujet aux exacerbations n'est pas claire; cependant, une étude récemment publiée a révélé que 30% des sujets souffrant d'asthme sévère et 2,5% de ceux souffrant d'asthme léger à modéré étaient des exacerbateurs fréquents [107].

3.7. Asthme avec limitation persistante du débit d'air

La limitation persistante du flux d'air en tant que caractéristique clé d'un phénotype d'asthme spécifique a été suggérée pour la première fois par Ten Brinke et al. [113] et confirmée par des études d'analyse en grappes en Europe [114] et aux États-Unis [108,115]. Ce type d'asthme est caractérisé par une «limitation du débit d'air fixe», définie comme une limitation du débit d'air qui n'est pas entièrement

réversible après l'administration d'un bronchodilatateur; il peut s'améliorer après un traitement avec des doses élevées de corticostéroïdes systémiques. Les sujets présentant une limitation persistante du débit d'air souffrent souvent d'asthme survenu à l'âge l'adulte, sont des hommes, non atopiques, avec peu de symptômes quotidiens et une éosinophilie persistante des expectorations. Les résultats de certaines études ont indiqué que l'infection pulmonaire à Chlamydia pourrait être une cause sous-jacente d'un déclin accéléré de la fonction pulmonaire avec l'asthme [116,117]. Ce phénotype doit être distingué des sujets asthmatiques qui ont une limitation persistante du flux d'air due à des facteurs autres que l'inflammation éosinophile, comme la fumée de tabac ou des expositions professionnelles et un asthme ancien.

Plusieurs études sur des sujets souffrant d'asthme sévère ou difficile à contrôler ainsi que d'asthme de l'adulte ont montré des prévalences variables de ce phénotype allant jusqu'à 60% [113,114,118]. Il existe des preuves qu'un «phénotype d'asthme sujet aux exacerbations» pourrait éventuellement évoluer vers un «phénotype de limitation du débit d'air fixe», car des exacerbations fréquentes sont associées à une baisse plus rapide du VEMS.

1.3. Asthme de type toux

La toux est un symptôme courant de l'asthme et, bien qu'elle accompagne généralement d'autres symptômes, tels que la respiration sifflante et la dyspnée, elle peut présenter et rester le seul symptôme. On pense que les sujets souffrant d'asthme de type toux représentent un phénotype différent de ceux souffrant d'asthme allergique classique ou de bronchite à éosinophiles. Ceci est basé, d'une part, sur l'absence de dyspnée et de respiration sifflante et, d'autre part, sur la présence de mastocytes situés dans le muscle lisse des voies respiratoires, associé à une hyperréactivité des voies respiratoires. La démonstration d'une hyperréactivité des

voies respiratoires à des stimuli non spécifiques, une inflammation éosinophile des voies respiratoires et une réponse favorable au traitement de l'asthme sont donc essentielles au diagnostic de ce phénotype. Plusieurs études montrent que 30% à 60% des sujets adultes qui ne fument pas et qui souffrent de toux chronique souffrent d'asthme de type toux [119-121].

3.Asthme en fonction du terrain [92]

3.1 Asthme apparu à l'âge adulte (asthme à début tardif)

De nombreuses études ont identifié l'asthme à début tardif comme un phénotype distinct. Un éditorial paru dans The Lancet en 1971 indiquait que l'asthme à début tardif devait être distingué de l'asthme apparu pendant l'enfance (l'asthme à début précoce) [122]. L'asthme à début tardif a une évolution plus chronique et il est plus souvent non atopique; l'éosinophilie des expectorations est associée aux deux types. Contrairement à l'asthme à début précoce, la fréquence des exacerbations ne diminue pas avec l'âge. D'autres études ont confirmé que les sujets souffrant d'asthme tardif sont moins souvent atopiques [123] et présentent un déclin plus rapide de la fonction pulmonaire [114], des taux de rémission plus faibles et un pronostic plus sombre [124]. Les sujets souffrant d'asthme sévère d'apparition tardive avaient une fonction pulmonaire inférieure malgré une durée plus courte de la maladie. Il existe 2 phénotypes d'asthme d'apparition tardive différents, l'un caractérisé par l'obésité et le sexe féminin, et l'autre par une inflammation active des voies respiratoires, une limitation du débit d'air fixe, le sexe masculin et une durée plus longue.

Une grande proportion de sujets souffrant d'asthme sévère développe leur maladie à l'âge adulte.

3.2 Le phénotype de l'asthme de l'obèse [125]

La prévalence de l'obésité et de l'asthme a augmenté au cours de la dernière décennie, et de nombreuses études ont examiné la relation entre ces 2 conditions. Ils ont montré une prévalence accrue de l'asthme chez les sujets obèses et ceux en surpoids, ce qui a conduit à l'acceptation générale que l'asthme de obèse (indice de masse corporelle [IMC]> 30 kg /m^2) représente un phénotype distinct.

Au moins 3 analyses de grappes différentes montrent que l'obésité est une caractéristique distinctive d'un phénotype spécifique, en particulier chez les femmes atteintes de la maladie à l'âge adulte [108,123,127]. L'obésité est également un facteur de risque d'asthme d'apparition récente chez les adolescents.

Plusieurs études de population ont montré que l'odds ratio pour l'asthme se situait entre 1,6 et 3,0 chez les adultes obèses [129]. L'incidence était linéairement liée à l'IMC: c'est-à-dire que plus l'IMC était élevé, plus le risque de développer de l'asthme était élevé. Le risque d'asthme associé à l'obésité était plus élevé chez les femmes que chez les hommes et dans l'asthme non atopique par rapport à l'asthme atopique. De plus, un poids plus élevé chez les enfants est associé à un risque plus élevé d'asthme. C'est un déterminant clinique encore plus fort du développement de l'asthme que d'autres variables cliniques, physiologiques ou inflammatoires. Les sujets avec le phénotype asthme+obèsité n'ont pas l'inflammation éosinophile des voies respiratoires et sont souvent difficiles à contrôler avec des réponses variables aux thérapies médicales conventionnelles. En fait, les résultats des études ont montré que l'IMC est inversement lié à l'éosinophilie dans les expectorations et au FeNO et positivement associé à la présence de facteurs de comorbidité et à une fonction pulmonaire réduite [130].

Comme pour les autres patients asthmatiques, les CSI sont le pilier du traitement chez les patients obèses, bien que leur réponse puisse être réduite. La

réduction de poids doit être incluse dans le plan de traitement des patients obèses souffrant d'asthme. Une augmentation de l'exercice à elle seule semble insuffisante. La perte de poids peut améliorer le contrôle de l'asthme, la fonction pulmonaire, l'état de santé et réduire les besoins en médicaments chez les patients obèses. Les résultats les plus marquants ont été observés après une chirurgie bariatrique mais même une perte de poids de 5 à 10% peut améliorer le contrôle de l'asthme et la qualité de vie.

3.3 Asthme de la femme [131]

Il existe des différences entre l'asthme de la femme et de l'homme, ayant vraisemblablement une origine hormonale, mais les effets des hormones sexuelles reste encore mal connu, et interviennent également d'autres facteurs comme l'anatomie, l'environnement ou l'activité physique. Avant l'adolescence, l'asthme est plus souvent sous-diagnostiqué chez la fille. Le sexe féminin est associé à un phénotype d'asthme tardif non atopique souvent sévère. Les androgènes auraient un effet protecteur sur le développement de l'inflammation allergique, alors que les œstrogènes sont pro-inflammatoires à faible concentration mais anti-inflammatoires à forte concentration. L'asthme prémenstruel, l'asthme de la ménopause et l'asthme au cours de la grossesse posent des problèmes particuliers.

- **L'asthme prémenstruel :**

L'asthme prémenstruel (APM) concernerait 8,2 à 40 % des asthmatiques fertiles, selon le critère diagnostique retenu (aggravation subjective des symptômes, diminution objective de 20 % du VEMS, évaluation sur un ou plusieurs cycles successifs. . .) [132]. Le diagnostic d'APM, même s'il n'est pas défini précisément, nécessite une étude des symptômes mais surtout du DEP au cours de plusieurs cycles menstruels. L'APM est souvent un asthme difficile à contrôler. Il a été associé à indice de masse corporelle plus élevé, une capacité vitale forcée plus basse, une fréquence accrue de reflux gastro-œsophagien mais également une association fréquente à une

intolérance à l'aspirine et à une polypose nasosinusienne. Il est également plus fréquent chez les femmes présentant un syndrome prémenstruel, ce qui a fait évoquer l'hypothèse que l'inflation hydrosodée observée à cette période pourrait participer à la majoration des symptômes d'asthme par le biais d'un œdème bronchique. Les approches thérapeutiques de l'APM, notamment dans les formes responsables d'exacerbations répétées, voir d'asthme aigu grave, restent rares et controversées. Les antagonistes du récepteur des leucotriènes ont montré une diminution de la variation du DEP chez 11 femmes avec APM [133]. À ce jour, il n'y a pas de preuve formelle du bénéfice d'un traitement hormonal bloquant l'ovulation. Même en l'absence de certitude sur la majoration réelle de l'inflammation bronchique à cette période, le renforcement du traitement de fond en fin de cycle est parfois proposé, là encore sans preuve aucune du bénéfice.

- **L'asthme de la ménopause :**

On définit des nouveaux cas d'asthme survenant à cette période de la vie. Cependant, la distinction avec l'aggravation en période ménopausique d'un asthme préexistant n'est pas toujours claire dans la littérature. L'incidence de l'asthme de la ménopause, sur une cohorte de 98 995 femmes, est évaluée à 1,15 cas/1000 femmes/an [134]. La fonction respiratoire des femmes ménopausées depuis plus de 6 mois est inférieure à celle de femmes du même âge, non ménopausées [135]. L'asthme tardif chez la femme est le plus souvent non atopique, associé à une obésité et difficile à traiter. Une étude a rapporté une augmentation du taux de polynucléaires neutrophiles et d'IL-6 dans l'expectoration chez des femmes asthmatiques ménopausées, comparativement à des asthmatiques en phase de pré-ménopause [136]. Cette inflammation était associée à des taux plasmatiques d'œstradiol aussi élevés que ceux observés chez les femmes non ménopausées. Ces données pourraient

permettre d'identifier l'asthme de la ménopause comme un phénotype à part, dont la prise en charge spécifique reste à définir.

- **L'asthme au cours de la grossesse :**

La grossesse est souvent considérée comme une période d'instabilité de l'asthme, majorant par deux le risque d'exacerbation. Le rôle de l'augmentation des taux d'œstrogènes et de la progestérone, maximaux au 3eme trimestre, est bien sûr évoqué, mais il ne doit pas faire oublier que les modifications immunitaires sont également profondes lors de la grossesse. D'autre part, le stress, la fréquence de comorbidités telles que le reflux gastro-œsophagien ou la rhinite, l'obésité, le tabagisme, les infections virales doivent également être pris en compte dans le risque d'aggravation. Enfin un défaut de prise en charge, notamment l'absence de traitement de fond par corticoïdes inhalés, est un élément majeur dans la perte de contrôle observé au cours de la grossesse: la crainte de la tératogénicité des traitements inhalés concerne près de 40 % des patientes [137] mais les médecins semblent souvent réticents à prescrire des corticoïdes en cas d'exacerbation.

Pendant le travail et l'accouchement, les médicaments de contrôle habituels doivent être pris, avec un soulagement si nécessaire. Les exacerbations aiguës pendant le travail et l'accouchement sont rares, mais la bronchoconstriction peut être induite par une hyperventilation pendant le travail et doit être prise en charge avec le SABA. Une hypoglycémie néonatale peut être observée, en particulier chez les bébés prématurés, lorsque des doses élevées de bêta-agonistes ont été administrées dans les 48 heures précédant l'accouchement. Si des doses élevées de SABA ont été administrées pendant le travail et l'accouchement, la glycémie doit être surveillée chez le bébé (surtout s'il est prématuré) pendant les 24 premières heures.

3.4 L'asthme de la personne âgée [138]

Avec le vieillissement de la population, le nombre de personnes âgées souffrant d'asthme augmente de façon constante. La prévalence de l'asthme est estimée entre 6 et 17 % chez les personnes de 65 ans et plus vivant en pays industrialisés [139,140]. Il est cependant probable que ces chiffres sous-estiment sa prévalence, en raison de la faible perception ou déclaration des symptômes d'asthme dans cette population, en plus de la confusion avec la BPCO ou l'insuffisance cardiaque, entre autres.

Les changements physiologiques et dégénératifs associés au vieillissement contribuent au déclin progressif de la fonction pulmonaire, avec une diminution des débits expiratoires parallèlement à une augmentation du volume résiduel.

Le diagnostic d'asthme est parfois difficile à établir chez la personne âgée, car les symptômes rapportés ont une faible valeur prédictive dans cette population et sont également retrouvés dans d'autres pathologies, dont l'insuffisance cardiaque, la BPCO, l'aspiration chronique et les lésions tumorales bronchiques. L'asthme du patient âgé se manifeste par des symptômes identiques à l'adulte et Certains patients âgés présentent une altération de la perception de la dyspnée.

Plusieurs comorbidités coexistent avec l'asthme et complexifient son diagnostic et sa prise en charge. La polymédication qui en résulte peut affecter l'asthme, particulièrement si elle inclut les bêtabloquants, l'aspirine (chez les patients intolérants) et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens. D'autres médicaments peuvent causer des symptômes d'allure asthmatique, telle la toux lors de la prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Parmi les comorbidités les plus fréquentes, on retrouve l'obésité, de plus en plus prévalente avec l'âge et qui augmente considérablement les probabilités de développer de l'asthme, en plus d'en rendre le contrôle plus difficile. Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est fréquent chez la personne âgée et peut contribuer à la symptomatologie asthmatique par une

augmentation de l'hyperactivité bronchique associée ou par de micro-aspirations du contenu gastrique dans les voies aérienne. Le syndrome d'apnée du sommeil est également plus prévalent chez la personne âgée en raison des changements anatomiques et du gain de poids, particulièrement si l'asthme est sévère.

- **Sous-phénotypes cliniques :**

Deux « sous-phénotypes » principaux ont été décrits pour l'asthme gériatrique, selon la date de début des symptômes [141]. Dans l'asthme d'apparition précoce (early-onset), le début des symptômes remonte à l'enfance ou à l'âge adulte mais avant 40 ans et on y observe une réduction progressive de la fonction pulmonaire. Ce phénotype est souvent associé à la présence d'atopie et répond bien à la corticothérapie. Pour l'asthme d'apparition tardive (late-onset), le début des symptômes apparaît à l'âge adulte, généralement après 40 ans, et ce phénotype est fréquemment associé aux infections respiratoires et à des facteurs environnementaux. La présentation clinique de ce dernier est variable, certains patients ne présentant qu'une forme légère d'asthme, mais plusieurs démontrant un déclin rapide de la fonction pulmonaire avec exacerbations fréquentes [142]. Ces patients avec asthme sévère présentent souvent des symptômes de rhinosinusite associés et une inflammation marquée au niveau des voies aériennes avec de forts taux d'éosinophiles dans les expectorations et un FeNO élevé. Les asthmes à début tardif ont également une hyperréactivité des voies aériennes plus importante que les asthmes de longue durée. Il sera donc intéressant de mieux caractériser ces divers sous-phénotypes de l'asthme de la personne âgée et déterminer l'approche thérapeutique idéale pour ces asthmes sévères apparus tardivement. C'est probablement dans ce type d'asthme plus sévère que les nouveaux traitements en développement seront les plus utiles.

4. Phénotypes basés sur les biomarqueurs [92]

Les marqueurs non invasifs de l'inflammation des voies respiratoires trouvés dans les échantillons de biopsie bronchique, les expectorations induites, le sang périphérique ou l'air expiré sont également utilisés pour identifier les phénotypes d'asthme qui peuvent nécessiter des thérapies ciblées spécifiques.

4.1 Asthme éosinophilique

L'inflammation éosinophile des voies respiratoires survient dans tous les groupes d'âge, dans l'asthme modéré à sévère et en association avec des phénotypes allergiques et non allergiques. Le terme «asthme éosinophile» fait référence à l'asthme avec des éosinophiles élevés dans les échantillons de biopsie bronchique, les expectorations induites ou le sang périphérique, avec ou sans traitement concomitant avec des corticostéroïdes inhalés. Chez les sujets ne recevant pas de corticostéroïdes, l'asthme éosinophilique est défini comme la présence de ≥2% d'éosinophiles du nombre total de globules blancs dans les expectorations induites, alors que, chez les sujets sous corticothérapie inhalée à forte dose, les seuils de 2% à 4% sont utilisés pour identifier ce phénotypes.

En raison de l'accès limité aux expectorations, l'éosinophilie du sang périphérique est de plus en plus utilisée pour identifier le phénotype de l'asthme éosinophile. Une étude menée en 2014 sur des sujets souffrant d'asthme non contrôlé sous corticothérapie inhalée d'entretien a identifié le seuil optimal pour la présence d'éosinophilie sanguine à 2,7% et le nombre absolu d'éosinophiles sanguins à 260 cellules / µl [143]. De manière surprenante, l'éosinophilie du sang périphérique semble être un meilleur prédicteur de la réponse à l'anticorps anti-IL-5 mépolizumab que l'éosinophilie des expectorations [148].

Des études utilisant des analyses en grappes ont distingué 2 phénotypes éosinophiles différents: 1 avec concordance entre les symptômes et l'éosinophilie des

voies respiratoires, caractérisé par l'apparition dans l'enfance et l'allergie aux allergènes aéroportés («asthme allergique précoce»), et 1 avec discordance entre les symptômes et l'éosinophilie des voies respiratoires, caractérisée par peu de symptômes, une maladie non atopique d'apparition tardive, et avec ou sans limitation persistante du débit d'air («asthme éosinophile d'apparition tardive») [112,115,126,127,149,150]. L'éosinophilie dans cette dernière catégorie semble être la plus réfractaire aux corticostéroïdes inhalés. Il est suggéré que l'éosinophilie dans ces 2 phénotypes est médiée par différentes voies. Le premier est entraîné par des cellules Th2 adaptatives spécifiques à un allergène, et le second est entraîné par des cellules lymphoïdes innées indépendantes de l'allergène [151]. Les deux produisent de l'IL-5 par stimulation, une cytokine qui recrute les éosinophiles de la moelle osseuse et favorise la persistance et l'activation de ces cellules.

La présence d'éosinophiles chez les sujets sous corticostéroïdes inhalés ou oraux à forte dose est souvent associée à une maladie symptomatique et sujette aux exacerbations. La posologie de corticostéroïdes inhalés ou oraux en fonction du taux d'éosinophiles dans les expectorations diminue les exacerbations par rapport aux évaluations standard basées sur les guidelines, ce qui renforce le lien éosinophile-exacerbation. Cette amélioration des paramètres cliniques, spécifiquement associée à la réduction des éosinophiles, a été confirmée dans une série d'études avec le mépolizumab, un antagoniste de l'IL-5, dans laquelle des réductions des éosinophiles des expectorations ont diminué le nombre d'exacerbations sévères [145,147,152] et a permis une diminution progressive des corticostéroïdes [146,153]. L'éosinophilie dans «l'asthme éosinophile d'apparition tardif» est fortement associée à la sensibilité à l'aspirine, à la rhinosinusite chronique et à la polypose nasale. L'analyse des données suggère également que l'inflammation éosinophile persistante par rapport à «l'asthme non eosinophile» est associée à un IMC inférieur [154].

La prévalence de l'asthme éosinophile dans différentes études varie de 36% à 67% des sujets qui n'étaient pas sous corticothérapie inhalée et de 17% à 39% des sujets qui ont été traités par corticostéroïdes inhalés [128,154,155]. Cependant, la prévalence de l'asthme sévère peut atteindre 45% [156]. Les patients présentant ce phénotype ont continué à présenter une inflammation éosinophile des voies respiratoires après 5 à 6 ans, ce qui suggère des mécanismes sous-jacents sont persistants. Cependant, le nombre d'éosinophiles peut diminuer si les doses de corticostéroïdes systémiques sont suffisamment élevées.

4.2 Asthme neutrophile

L'inflammation neutrophile a été mise en évidence chez des sujets souffrant d'asthme persistant de sévérité variable et elle est définie en utilisant le nombre de cellules des expectorations induites, avec des seuils allant de 41% à 61% du total des cellules [144, 157]. Cependant, l'existence du «phénotype neutrophile» est controversée [155,158]. Une classification erronée des phénotypes inflammatoires peut facilement se produire en raison de facteurs de confusion, tels que l'utilisation concomitante de corticostéroïdes, le tabagisme, l'âge, la pollution de l'air, l'occupation, l'exercice de haut niveau, une infection respiratoire, une sensibilisation à Aspergillus et une maladie gastro-œsophagienne . Une étude a montré qu'un phénotype d'asthme neutrophile pur ne pouvait pas être identifié après l'arrêt des corticostéroïdes inhalés chez les adultes non-fumeurs souffrant d'asthme stable modérément sévère [155]. La réinstauration du traitement par corticostéroïdes inhalés chez ces sujets a été associée à une augmentation des neutrophiles des voies respiratoires et à un passage à un phénotype neutrophile [155].

Comparé à l'asthme éosinophile, l'asthme non éosinophile répond moins au traitement par corticostéroïdes. L'inflammation des voies respiratoires neutrophiles serait plus fréquente chez les sujets plus âgés que chez les sujets plus jeunes. Par

rapport à l'éosinophilie des expectorations, la neutrophilie des expectorations est associée à un IMC plus élevé chez les sujets souffrant d'asthme légèrement persistant. Dans l'asthme sévère, une augmentation du nombre de neutrophiles dans les expectorations induites est associée au piégeage de l'air comme on le voit sur la tomodensitométrie. De même, une relation entre la neutrophilie des expectorations, la durée de l'asthme et la limitation persistante du débit d'air a été observée [159].

La prévalence de l'asthme neutrophile dépend en grande partie de sa gravité. Les données provenant de 995 sujets asthmatiques qui ont été recrutés dans les essais cliniques du réseau de recherche clinique sur l'asthme ont montré que 46% des sujets ne recevant pas de glucocorticoïdes et souffrant d'asthme persistant léger à modéré avaient un asthme non éosinophile persistant, dont environ la moitié avaient > 40% de neutrophiles dans les expectorations [154]. La neutrophilie dans les expectorations, avec ou sans éosinophilie, semble être plus fréquente dans l'asthme sévère. Les antagonistes CXCR2 qui inhibent le recrutement et l'activation des neutrophiles ne montrent que de modestes améliorations du contrôle de l'asthme sévère [190]. Cependant, les macrolides montrent un effet bénéfique chez les sujets souffrant d'asthme neutrophile prédominant, probablement en raison de leurs effets antimicrobiens directs ou indirects.

4.3 Asthme pauci-granulocytaire [160]

L'asthme pauci-granulocytaire est encore moins bien compris. Ce groupe a par définition un manque d'éosinophiles et de neutrophiles dans les expectorations. La définition de ce groupe peut être difficile car elle peut nécessiter des expectorations induites répétées pour assurer une classification appropriée. Une étude chez des enfants examinant des échantillons de crachats induits en série a révélé que jusqu'à un tiers des sujets appartenant initialement à un groupe pauci-granulocytaire ont été classés comme éosinophiles lors de tests répétés, un résultat qui ne semble pas être

causé par des changements dans la dose de corticostéroïdes inhalés [162]. Dans une autre étude, environ la moitié des sujets (non sous corticostéroïdes inhalés) étaient constamment pauci-granulocytaires sur des expectorations induites répétées [163].

Dans une étude, les sujets atteints d'asthme pauci-granulocytaire avaient tendance à ressembler cliniquement étroitement à ceux souffrant d'asthme éosinophile [164]. D'autres ont suggéré que ce groupe est moins susceptible de répondre aux stéroïdes et pourrait bénéficier d'une réduction de la dose de stéroïdes [165]. Une autre étude a révélé que l'asthme pauci-granulocytaire était le phénotype le plus courant chez les adultes et les enfants souffrant d'asthme stable [166]. La suggestion la plus forte d'un vrai phénotype pauci-granulocytaire est chez les personnes souffrant d'obésité et d'asthme de l'adulte, car ces sujets étaient pauci-granulocytaires sur la base du nombre de cellules dans le lavage bronchoalvéolaire (LBA) [167].

Des recherches supplémentaires devront être effectuées pour caractériser davantage ce sous-groupe afin de déterminer les réponses au traitement.

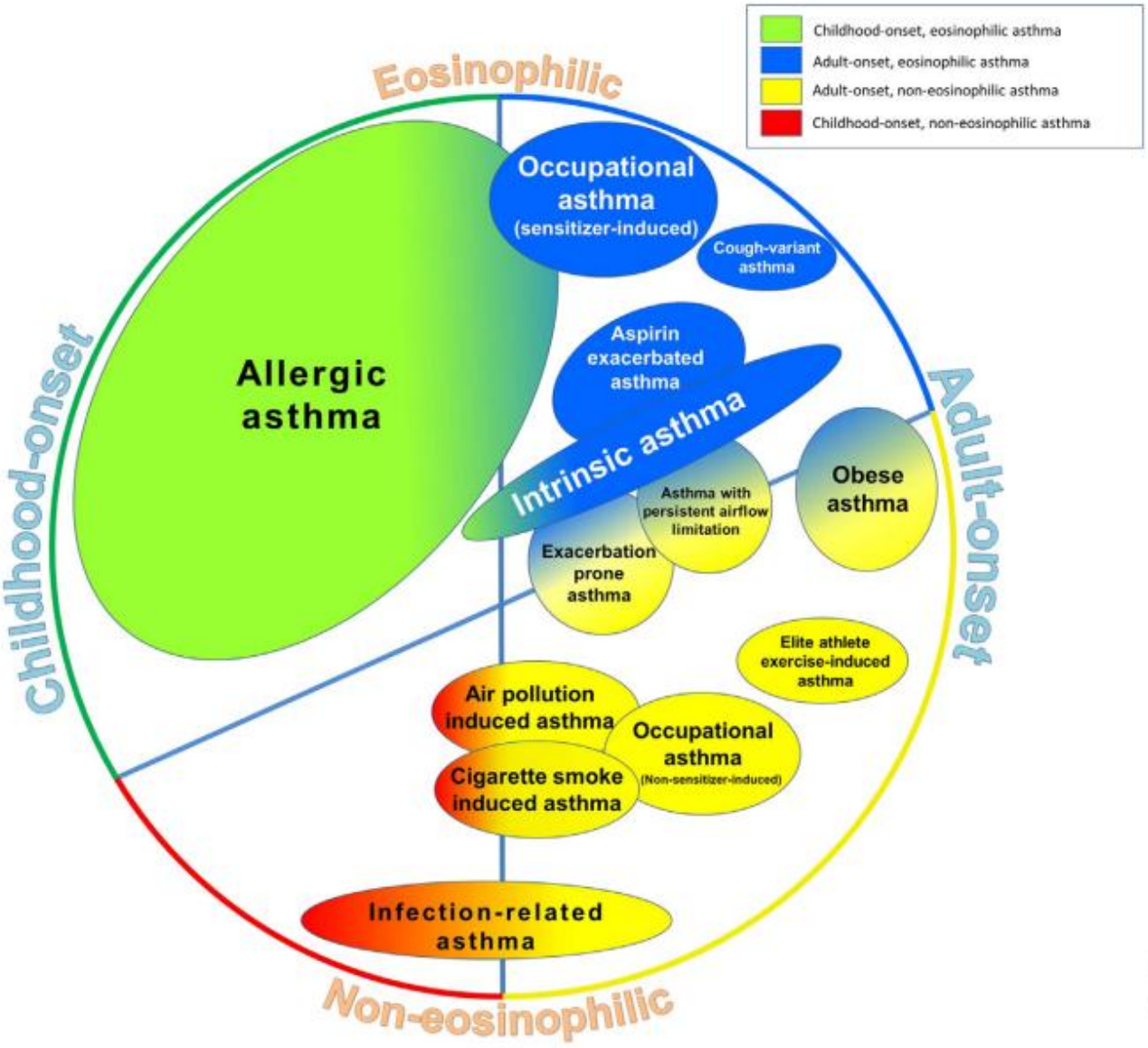


Figure 1 : Groupement théorique des phénotypes d'asthme, divisé par période d'apparition et par inflammation des voies respiratoires éosinophiles par rapport à l'inflammation des voies respiratoires non éosinophile

5. Formes rares d'asthme [168]

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.

5.1. Aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA)

Il s'agit d'une forme rare d'asthme sévère, difficile à contrôler. Cette maladie est le plus souvent due à Aspergillus fumigatus, mais parfois à d'autres espèces d'Aspergillus ou à d'autres moisissures. Il s'agit du résultat d'une réponse immunitaire mixte vis-à-vis de 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^3, 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. Le diagnostic est fondé sur un faisceau d'arguments, traditionnellement classés en « critères majeurs » et « critères mineurs » [169]. Aucun critère en effet ne peut à lui seul suffire au diagnostic. Cette maladie évoluant par poussées, dénommées « exacerbations d'ABPA», certains marqueurs tels que l'hyperéosinophilie peuvent fluctuer dans le temps et être présents uniquement lors des exacerbations. La prise en charge spécialisée est la règle et le traitement associe pendant des périodes variables et encore mal codifiées une corticothérapie par voie générale plus ou moins associée à un traitement antifongique par itraconazole. L'emploi du voriconazole a été rapporté par quelques auteurs. Une enquête à domicile par un conseiller en environnement

intérieur est ici particulièrement pertinente dans le but d'identifier la source de contamination et d'organiser son éviction. Les risques évolutifs sont le développement de DDB parfois sévères, avec une prise en charge s'apparentant à celle de la mucoviscidose, et plus rarement d'une fibrose pulmonaire. L'utilisation des antifongiques en a facilité la prise en charge et a amélioré le pronostic, mais elle reste une maladie sévère dont l'évolution est marquée par une succession d'exacerbations, difficiles à diagnostiquer précocement, et parfois difficiles à traiter. L'ABPA est caractéristique des diagnostics à évoquer systématiquement chez l'asthmatique difficile à contrôler, tant elle survient sur un terrain atopique chez un patient porteur d'asthme.

5.2. 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 extrapulmonaire en fait le pronostic, notamment l'atteinte cardiaque, qui doit systématiquement être recherchée par un électrocardiogramme (ECG), une échographie transthoracique, une scintigraphie au thallium ou, mieux, une imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque qui est désormais l'examen de référence. En effet l'atteinte spécifique peut intéresser n'importe quelle tunique cardiaque, prenant la forme d'une endocardite, d'une myocardite ou d'une péricardite avec une atteinte possible du tissu de conduction mettant le malade en risque de mort subite. L'atteinte extrapulmonaire la plus fréquente est cependant la neuropathie, qui peut prendre n'importe quelle forme : sensitive ou motrice, à type de poly- ou de multinévrite, périphérique ou centrale. Les autres atteintes extrapulmonaires sont rénales, gastro-intestinales cutanées ou vasculaires [170]. L'asthme précède la maladie systémique dans plus de 90 % des cas,

parfois de plusieurs années, de sorte que, devant un asthme sévère avec hyperéosinophilie, les atteintes extrathoraciques doivent toujours être recherchées. Les critères de l'American College of Rhumatology, édictés en 1990, s'appliquent à des patients chez qui le diagnostic de vascularite a été porté histologiquement, en vue d'obtenir une standardisation de la classification des vascularites : asthme, éosinophilie sanguine supérieure à 10 % ou 1 500 éléments/mm3, neuropathie, infiltrats pulmonaires, anomalie otorhinolaryngologique (ORL), éosinophilie extravasculaire histologique. La présence des six critères rend le diagnostic certain, tandis que celle de quatre critères le fait considérer comme hautement probable (sensibilité de 85 % et spécificité de 99,7 %) [171]. Les critères de Lanham [172] (asthme, hyperéosinophilie sanguine supérieure à 1,500 Giga/l ou plus de 10 % des leucocytes circulants, vascularite systémique avec au moins deux atteintes extrapulmonaires) sont utilisés pour le diagnostic avec une sensibilité et une spécificité de 95 %. Les anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont présents dans moins de 50 % des cas et contribuent peu au diagnostic. Il s'agit le plus souvent de p-ANCA (antimyéloperoxydase). La présence d'ANCA est plus fréquemment associée à une atteinte rénale, tandis que leur absence rend plus probable une atteinte cardiaque. Il s'agit d'une maladie corticonécessitante pour laquelle il faut rechercher la dose minimale efficace. L'évolution est le plus souvent favorable en quelques mois ou années et le sevrage en corticoïdes est le plus souvent possible. Dans certains cas, la maladie évolue vers une pathologie handicapante avec parfois fibrose pulmonaire. L'asthme sévère peut être au premier plan et nécessiter de fortes doses de corticoïdes. L'utilisation des immunosuppresseurs peut être envisagée parfois dans un but d'épargne cortisonique. Un âge supérieur à 60 ans, une créatininémie supérieure à 150 mol/l, une atteinte gastro-intestinale sévère, des

manifestations cardiaques sont des facteurs de mauvais pronostic, tandis que l'atteinte ORL est un facteur favorable.

5.3. 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, associées à une éosinophilie sanguine importante. Il est confirmé par l'existence d'une alvéolite à éosinophiles retrouvée au lavage bronchoalvéolaire. Dans certains cas, l'asthme est au premier plan. Il s'agit alors d'un asthme sévère corticodépendant, et la mise en évidence des images thoraciques est rendue difficil par l'impossibilité de diminuer la corticothérapie. Il peut s'associer une polypose nasosinusienne. La réponse à la corticothérapie (0,5 mg/kg à 1 mg/kg/jour) est en général spectaculaire, permettant l'amélioration de l'état général et de la dyspnée en quelques jours, et peut parfois constituer un test diagnostique. Elle est en général maintenue de 6 à 12 mois ; chez 50 % des patients, cette corticothérapie ne peut pas être sevrée et il faut alors être vigilant à maintenir la dose minimale efficace et à prévenir les complications de la corticothérapie au long cours.

CHAPITRE VI :

TRAITEMENT DE L'ASTHME

Table des matières

1. Principes généraux de la gestion de l'asthme 98

1.1. Objectifs de la gestion de l'asthme 98

1.2. Relation professionnel de santé-malade 98

1.3. Prise de décision pour le traitement de l'asthme [178] 100

2. Médicaments de l'asthme et stratégies thérapeutiques 101

2.1. Médicaments de l'asthme [179] 101

2.2. Stratégies thérapeutiques 108

3. LE TRAITEMENT DES FACTEURS DE RISQUE MODIFIABLES 116

4. AUTRES THÉRAPIES 118

4.1. Immunothérapie allergénique 118

4.2. Les vaccinations 118

4.3. Thermoplastie bronchique 119

4.4. Vitamine D 119

5. LES STRATÉGIES ET LES INTERVENTIONS NON PHARMACOLOGIQUES 119

6. Les techniques d'inhalation et l'observance du traitement 123

6.1. Les systèmes d'inhalation [197] 123

6.2. Education à une bonne utilisation du système d'inhalation 135

6.3. Contrôlez et améliorez l'observance des traitements de l'asthme 141

CHAPITRE VI : TRAITEMENT DE L'ASTHME

1. Principes généraux de la gestion de l'asthme

1.1. Objectifs de la gestion de l'asthme

Les objectifs à long terme de la gestion de l'asthme sont :

- obtenir un bon contrôle des symptômes et maintenir un niveau d'activité normal.
- réduire le risque de mortalité lié à l'asthme.
- réduire le risque d'exacerbations, de limitation persistante du débit aérien et d'effets secondaires du traitement.

1.2. Relation professionnel de santé-malade

La gestion efficace de l'asthme exige le développement d'un partenariat entre la personne asthmatique et le professionnel de santé [173]. Cela permet au patient asthmatique d'acquérir les connaissances, la confiance et les compétences nécessaires pour assurer le rôle majeur dans la gestion de son asthme.

Il y a des preuves émergentes que le partage de la prise de décision est associé à de meilleurs résultats [174]. Les patients doivent être encouragés à participer aux décisions de traitement et avoir l'opportunité à exprimer leurs attentes et préoccupations.

Tableau 1 : stratégies de communication pour les professionnels de santé

Les stratégies clés pour faciliter une bonne communication [175, 176]
• un comportement sympathique (convivialité, humour, attention) • permettre au patient d'exprimer ses objectifs, ses croyances et ses préoccupations • l'empathie, le réconfort et le traitement rapide de toute préoccupation • donner des encouragements et des éloges • donner des informations appropriées (personnalisées) • fournir des commentaires et des révisions
Comment réduire l'impact d'une faible littératie en santé [177]
• donner les informations des plus importantes aux moindres importantes • parler lentement et utiliser des mots simples (éviter le langage médical si possible) • simplifier les concepts numériques (par exemple, utiliser les nombres au lieu des pourcentages) • utiliser des anecdotes illustratives, des dessins, des images, des tableaux ou des graphiques • demandez au patient de répéter les instructions • demander à une deuxième personne (par exemple infirmière, membre de la famille) de répéter les messages principaux • faire en sorte que les patients se sentent à l'aise

1.3. Prise de décision pour le traitement de l'asthme [178]

Le traitement de l'asthme est ajusté selon un cycle continu d'évaluation, traitement et examen de la réponse du patient concernant le contrôle des symptômes et le risque future (d'exacerbation et d'effets secondaires).

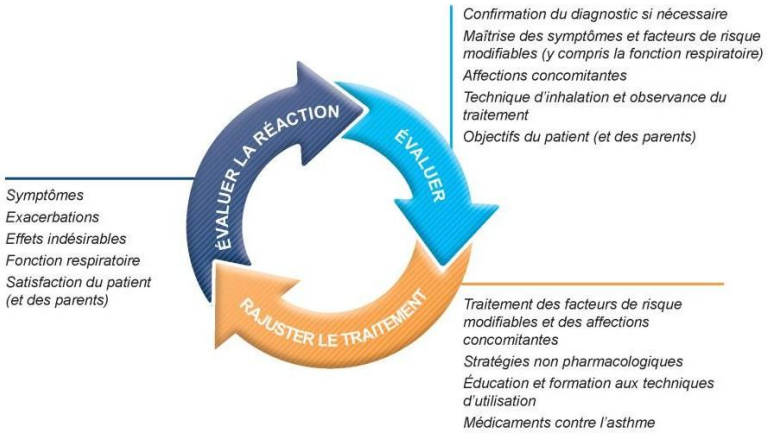


Figure 1 : cycle de la prise en charge de l'asthme

Pour les décisions au niveau de la population concernant le traitement de l'asthme, 'l'option préférée' à chaque étape représente le meilleur traitement pour la plupart des patients, basée sur les données concernant l'efficacité et l'innocuité, issues des essais contrôlés randomisés, des méta-analyses et des études observationnelles.

Pour les patients, les décisions de traitement peuvent également prendre en compte les caractéristiques ou le phénotype du patient, les préférences du patient et les questions pratiques (technique d'inhalation, l'adhérence et le coût pour le patient).

2. Médicaments de l'asthme et stratégies thérapeutiques

2.1 Médicaments de l'asthme [179]

Tableau 2 : médicaments de l'asthme

Medicaments	Action et utilisation	Effets indésirables
MEDICAMENTS DE CONTROLE:		
Corticostéroïdes inhalés (CSI)		
(aérosol-doseur ou inhalateur de poudre séche (IPS)) p. ex. béclométasone, budésonide, ciclésonide, propionate de fluticasone, furoate de fluticasone, mométasone, triamcinolone	Les CSI sont les médicaments anti-inflammatoires les plus efficaces pour l'asthme. Les CSI atténuent les symptômes, améliorent la fonction pulmonaire, améliorent la qualité de vie et réduisent le risque d'exacerbation, d'hospitalisation due à l'asthme et de décès. La puissance et la biodisponibilité des CSI varient, mais la plupart des bienfaits s'observent avec de faibles doses	La plupart des patients utilisant des CSI ne ressentent pas d'effets indésirables. Les effets indésirables locaux sont la candidose oropharyngée et la dysphonie; on peut réduire les effets indésirables locaux en utilisant un tube d'espacement avec l'aérosol-doseur et en se gargarisant avec de l'eau après l'inhalation. À long terme, les doses élevées augmentent le risque d'effets indésirables généralisés comme l'ostéoporose, les cataractes et le glaucome.
Associations de CSI et de bronchodilatateurs bêta2-agonistes à longue durée d'action (CSI-BALA)		
(aérosol-doseur ou IPS) p. ex. béclométasone - formotérol, budésonide-formotérol, furoate de fluticasone-vilantérol,	Quand une faible dose d'un CSI utilisé seul ne permet pas d'obtenir une bonne maîtrise de l'asthme, l'ajout d'un BALA au CSI atténue les symptômes, améliore la fonction pulmonaire et réduit les exacerbations chez un plus grand nombre de patients et plus rapidement que le fait de	La composante BALA peut être associée à une tachycardie, à des céphalées ou à des crampes. Selon les recommandations actuelles, les BALA et les CSI utilisés en association pour traiter l'asthme sont sûrs. L'utilisation d'un BALA sans CSI est associée à un risque

propionate de fluticasone-formotérol, propionate de fluticasone-salmétérol et mométasone-formotérol.	doubler la dose du CSI. Il existe deux régimes thérapeutiques : l'association d'une faible dose de béclométasone ou de budésonide avec une faible dose de formotérol comme traitements d'entretien et de secours; et le traitement d'entretien par CSI-BALA avec un BACA comme traitement de secours. Les traitements d'entretien et de secours intégrant une association CSI-formotérol à faible dose réduisent les exacerbations par comparaison aux thérapies d'entretien classiques où le traitement de secours est un BACA.	accru de résultat défavorable.
Modificateurs de leucotriènes		
(comprimés) p. ex. montélukast, pranlukast, zafirlukast, zileuton	Ils ont pour cible un élément du processus inflammatoire dans l'asthme. Utilisés comme traitement de contrôle de rechange, en particulier chez les enfants. Utilisés seuls, ils sont moins efficaces que les CSI à faible dose; ajoutés à un CSI, ils sont moins efficaces que l'association CSI- BALA.	Peu d'effets indésirables observés au cours des essais comparatifs avec placebo, à l'exception d'une hausse des résultats d'épreuves de fonction hépatique avec le zileuton et le zafirlukast. risque de comportement grave et de changements d'humeur, y compris chez les enfants
Chromones		
(aérosol-doseur ou IPS) p. ex. cromoglycate de sodium et nédocromil sodique	Rôle très limité dans le traitement à long terme de l'asthme. Faible effet anti-inflammatoire, moins efficace que les CSI à faible dose. Un entretien soigneux de l'inhalateur est nécessaire.	Les effets indésirables sont rares, mais comprennent la toux à l'inhalation et la gêne pharyngée.

Médicaments	Action et utilization	Effets indésirables
LES MÉDICAMENTS DE SECOURS À ACTION RAPIDE		
Bronchodilatateurs de la famille des bêta2-agonistes à courte durée d'action (BACA)		
(aérosol-doseur, IPS et, rarement, solution pour nébulisation ou injection) p. ex. salbutamol albutérol, terbutaline.	Les BACA inhalés apportent un soulagement rapide des symptômes de l'asthme et de la bronchoconstriction, y compris en cas d'exacerbation aiguë et pour prévenir la bronchoconstriction à l'effort. Les BACA ne doivent être utilisés qu'au besoin, à la dose la plus basse et le moins souvent possible.	Des tremblements et une tachycardie sont fréquemment rapportés à la première utilisation de BACA, mais une tolérance à ces effets se développe rapidement au fil d'une utilisation régulière. Une prise excessive de ce type de médicament ou une réaction insuffisante traduisent une mauvaise maîtrise de l'asthme.
Association CSI-formotérol à faible dose		
(béclométasone-formotérol ou budésonide-formotérol)	Les associations budésonide-formotérol et BDP-formotérol à faible dose sont les traitements de secours destinés aux patients auxquels on a prescrit un traitement de contrôle à prendre au besoin pour l'asthme léger, lorsqu'elles réduisent considérablement le risque d'exacerbation grave par rapport au traitement reposant sur l'utilisation exclusive de BACA. On les utilise également comme traitement de secours pour les patients souffrant d'asthme modéré ou grave auxquels on a prescrit un traitement d'entretien et de secours, lorsqu'elles réduisent le risque	Mêmes que pour l'association CSI-BALA (plus haut)

	d'exacerbation par rapport au traitement reposant sur l'utilisation au besoin de BACA, avec une maîtrise des symptômes comparable.	
Anticholinergiques à courte durée d'action		
(aérosol-doseur ou IPS) p. ex. bromure d'ipratropium, bromure d'oxitropium	Utilisation prolongée : l'ipratropium est un médicament de secours moins efficace que les BACA. Traitement à court terme de l'asthme aigu : l'ipratropium inhalé ajouté aux BACA réduit le risque d'hospitalisation.	Sécheresse de la bouche ou goût amer dans la bouche.

MEDICAMENTS DE CONTROLE D'APPOINT		
Anticholinergique à longue durée d'action		
(tiotropium administré par inhalateur, ≥ 6 ans)	Un possible traitement d'appoint au stade 4 ou 5 administré au moyen d'un inhalateur pour les patients qui présentent des antécédents d'exacerbations malgré les CSI ± BALA	Les effets indésirables sont rares, mais comprennent une sécheresse de la bouche.
Anti-IgE		
(omalizumab SC, ≥ 6 ans)	Option d'appoint pour les patients atteints d'asthme allergique grave non maîtrisé avec un CSI-BALA à forte dose. L'autoadministration peut être premise.	Les réactions au site d'injection sont fréquentes mais bénignes. L'anaphylaxie est rare.
Anti-IL5 et anti-IL5R		
(anti-IL5 mépolizumab [SC, ≥ 12 ans] ou reslizumab [IV, ≥ 18 ans], ou anti-IL5R benralizumab [SC, ≥ 12 ans]	Options d'appoint pour les patients atteints d'asthme éosinophilique grave non maîtrisé avec un CSI-BALA à forte dose. Pour l'injection sous cutanée: l'autoadministration peut être premise.	Les céphalées et les réactions au site d'injection sont fréquentes mais bénignes.
Anti-IL4R		
(dupilumab SC, ≥ 12 ans)	Option d'appoint pour les patients atteints d'asthme éosinophilique grave ou de Type 2 non maîtrisé avec un CSI-BALA à forte dose, ou qui ont besoin d'un traitement d'entretien aux CSO. Son utilisation est également approuvée pour le traitement de la dermatite atopique	Les réactions au site d'injection sont fréquentes mais bénignes. La présence d'éosinophiles dans le sang est observée chez 4 % à 13 % des patients.

	modérée ou grave. L'autoadministration peut être premise.	
Corticostéroïdes généraux		
(comprimés, suspension ou injection intramusculaire [IM] ou intraveineuse [IV]) p. ex. prednisone, prednisolone, méthylprednisolone, hydrocortisone	Le traitement à court terme (généralement de cinq à sept jours chez les adultes) est important dans le traitement des exacerbations aiguës graves, les principaux effets s'observant dans les quatre à six heures. Les corticostéroïdes oraux (CSO) sont préférables aux traitements IM et IV et sont efficaces pour prévenir les récidives. Un arrêt progressif est nécessaire quand le traitement est administré pendant plus de deux semaines. Le traitement à long terme par les CSO peut être nécessaire chez certains patients atteints d'asthme grave, mais il faut tenir compte des effets indésirables.	Utilisation à court terme : quelques effets indésirables, p. ex. troubles du sommeil, reflux, appétit accrue, hyperglycémie, troubles de l'humeur. Utilisation à long terme : limitée par des effets indésirables généraux importants, p. ex. cataractes, glaucome, hypertension, diabète, inhibition des surrénales et ostéoporose. Évaluer le risque d'ostéoporose et traiter en conséquence.

Tableau 3. Doses quotidiennes faibles, moyennes et élevées de corticostéroïdes inhalés [178]

Adultes et adolescents (12 ans et plus)			
Corticostéroïdes inhales	Dose quotidienne totale de CSI (mcg)		
	Faible	Moyenne	élevéé
Dipropionate de béclométasone (pMDI, particule standard, HFA)	200–500	>500–1000	>1000
Dipropionate de béclométasone (pMDI, particules extrafines, HFA)	100–200	>200–400	>400
Budesonide (IPS)	200–400	>400–800	>800
Ciclésonide (pMDI, particules extrafines, HFA)	80–160	>160–320	>320
Furoate de fluticasone (IPS)	100		200
Propionate de fluticasone (IPS)	100–250	>250–500	>500
Propionate de fluticasone (pMDI, particule standard, HFA)	100–250	>250–500	>500
Furoate de mométasone (IPS)	200		400
Furoate de mométasone (pMDI, particule standard, HFA)	200–400		>400
Enfants de 6 à 11 ans			
Dipropionate de béclométasone (pMDI, particule standard, HFA)	100–200	>200–400	>400
Dipropionate de béclométasone (pMDI, particules extrafines , HFA)	50–100	>100–200	>200
Budésonide (IPS)	100–200	>200–400	>400
Budesonide (nébulisation)	250–500	>500–1000	>1000
Ciclésonide (pMDI, particules extrafines , HFA)	80	>80–160	>160
Furoate de fluticasone (IPS)	50		n.a.
Propionate de fluticasone (IPS)	50–100	>100–200	>200
Propionate de fluticasone (pMDI, particule standard, HFA)	50–100	>100–200	>200
Furoate de mométasone (pMDI, particule	100		200

standard, HFA)	
Enfants de 5ans et moins	Faible dose quotidienne totale (mcg)
BDP (pMDI, particule standard, HFA)	100 (âgés de 5 ans et plus)
BDP (pMDI, particules extrafines, HFA)	50 (5 ans et plus)
Budésonide nébulisé	500 (âgés de 1 an et plus)
Propionate de fluticasone (pMDI, particule standard, HFA)	50 (4 ans et plus)
Furoate de fluticasone (IPS)	Pas suffisamment étudié chez les enfants de 5 ans et moins
Furoate de mométasone (pMDI, particule standard, HFA)	100 (âgés de 5 ans et plus)
Ciclésonide (pMDI, particules extrafines, HFA)	Pas suffisamment étudié chez les enfants de 5 ans et moins

IPS: inhalateur de poudre sèche; HFA: propulseur hydrofluoroalcane; ICS: corticostéroïde inhalé; pMDI: inhalateur doseur pressurisé; BDP: dipropionate de béclométasone ; na :non applicable ; ICS avec pMDI doit de préférence être utilisé avec un espaceur, chez les enfants de 5ans et moins il doit tjr être utilisé avec un espaceur.

2.2 Stratégies thérapeutiques

a) Début du traitement de l'asthme :

Pour obtenir les meilleurs résultats, un traitement comprenant des CSI doit être instauré le plus rapidement possible après le diagnostic [180], car:

- ✓ Tous les patients, même ceux dont l'asthme est léger, peuvent connaître des exacerbations graves
- ✓ L'utilisation de CSI à faible dose réduit de façon marquée les hospitalisations et les décès imputables à l'asthme.
- ✓ Les CSI à faible dose sont très efficaces pour prévenir les exacerbations graves, atténuer les symptômes, améliorer la fonction pulmonaire et prévenir la bronchoconstriction à l'effort, même chez les patients dont l'asthme est léger

- ✓ Un traitement précoce avec de faibles doses de CSI améliore d'avantage la fonction respiratoire qu'un traitement entrepris lorsque les symptômes sont présents depuis plus de deux à quatre ans
- ✓ Les patients qui ne prennent pas de CSI et subissent une exacerbation grave subissent une altération plus marquée de la fonction respiratoire à long terme que ceux qui ont commencé à utiliser les CSI
- ✓ Dans le cas de l'asthme professionnel, l'arrêt rapide de l'exposition et le traitement précoce augmentent la probabilité de la résolution des symptômes et de l'hyperréactivité bronchique

Avant de commencer le traitement de contrôle initial

- ✓ Consignez si possible les données démontrant le diagnostic d'asthme
- ✓ Documentez la maîtrise des symptômes et les facteurs de risque
- ✓ Évaluez si possible la fonction respiratoire
- ✓ Apprenez au patient comment utiliser correctement l'inhalateur et vérifiez sa technique
- ✓ Programmez une visite de suivi.

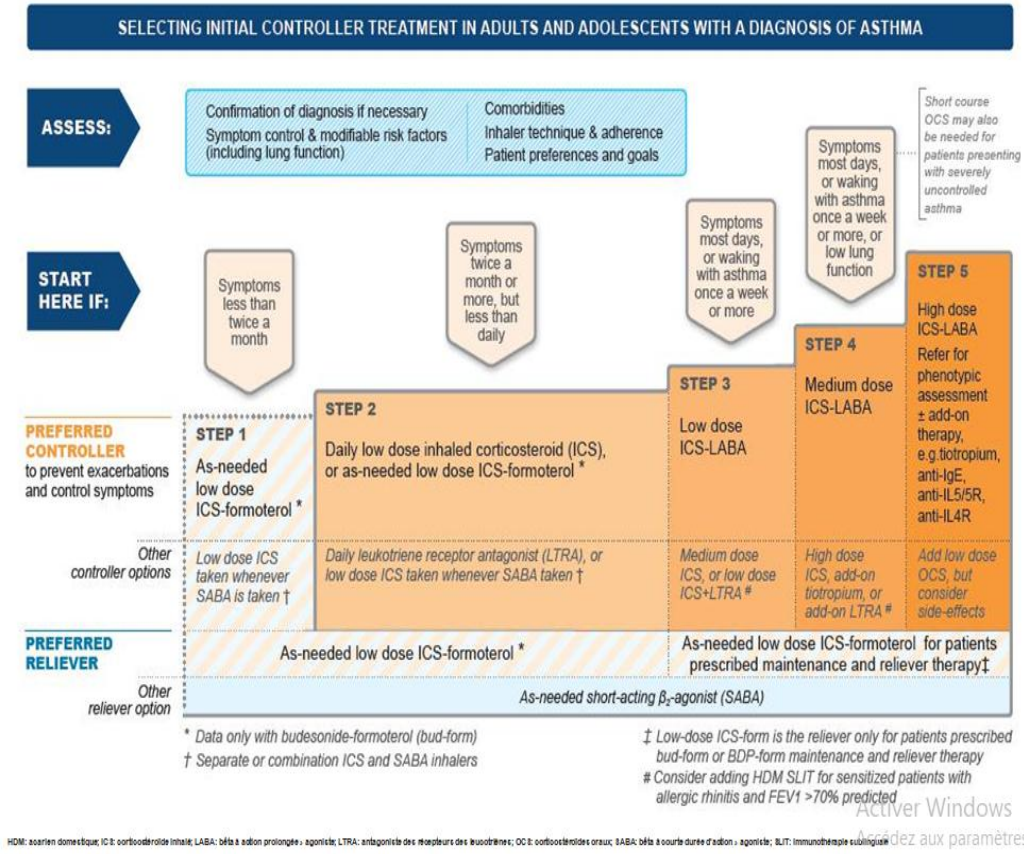
Après avoir commencé le traitement de contrôle initial

- ✓ Évaluez la réaction au bout de deux ou trois mois ou suivant l'urgence clinique
- ✓ Envisagez une diminution progressive lorsque l'asthme est bien maîtrisé depuis trois mois

Tableau 4 : Traitement initial de l'asthme - options recommandées pour les adultes et les adolescents [179]

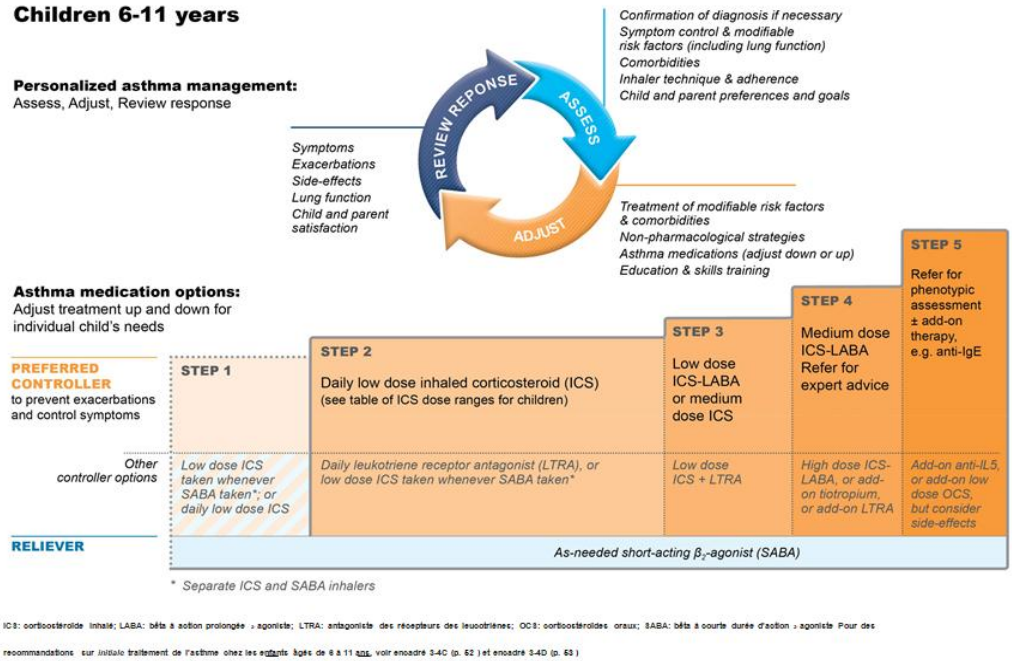
Présentation des symptoms	Traitement initial préféré
Symptômes d'asthme peu fréquents, par exemple moins de deux fois par mois et aucun facteur de risque d'exacerbations	CSI-formotérol à faible dose au besoin D'autres options incluent la prise d'ICS chaque fois que le SABA est pris, en association ou en inhalateurs séparés
Symptômes d'asthme ou besoin de medicament de soulagement deux fois par mois ou plus	ICS à faible dose avec SABA au besoin, ou CSI-formotérol à faible dose D'autres options incluent le LTRA quotidien (moins efficace que l'ICS, ou la prise d'ICS chaque fois que le SABA est pris en association ou en inhalateurs séparés . Envisager une adhérence probable avec le contrôleur si le relais est SABA.
Symptômes d'asthme gênants la plupart du temps; ou réveils nocturnes au moins une fois par semaine , surtout s'il existe des facteurs de risqué	ICS-LABA à faible dose comme traitement d'entretien et de soulagement avec ICS formotérol OU ICS-LABA pour maintenance uniquement avec SABA au besoin OU ICS à dose moyenne avec SABA au besoin
La présentation initiale de l'asthme est associée à un asthme sévèrement incontrôlé ou à une exacerbation aiguë	Commencer un traitement de contrôle régulier par ICS à dose élevée, ou ICS-LABA à dose moyenne Un traitement de courte durée par corticostéroïdes oraux peut également être nécessaire
Avant de commencer le traitement initial de fond	
Enregistrer les preuves pour le diagnostic de l'asthme ▪ Notez le niveau de contrôle des symptômes et les facteurs de risque du patient, y compris la fonction pulmonaire ▪ Tenez compte des facteurs influençant le choix entre les options de traitement disponibles ▪ Assurez-vous que le patient peut utiliser correctement l'inhalateur ▪ Prenez rendez-vous pour une visite de suivi	
Après le début du traitement initial de fond	
• voir la réponse du patient après 2 à 3 mois, ou plus tôt selon l'urgence clinique • diminuer le traitement une fois qu'un bon contrôle a été maintenu pendant 3 mois	

ICS: corticostéroïdes inhalés; LABA: bêta agoniste à action prolongée 2-; LTRA: antagoniste des récepteurs des leucotriènes; OCS: corticostéroïdes oraux; SABA: bêta agoniste à courte durée d'action



Activer Windows
Accédez aux paramètres pour activer

figure 2 : traitement initial : adultes ou adolescents (de 12 ans et plus) asthmatiques [178]



Activer Windows
Accédez aux paramètres pour

Figure 3: Prise en charge personnalisée des enfants de 6 à 11 ans [178]

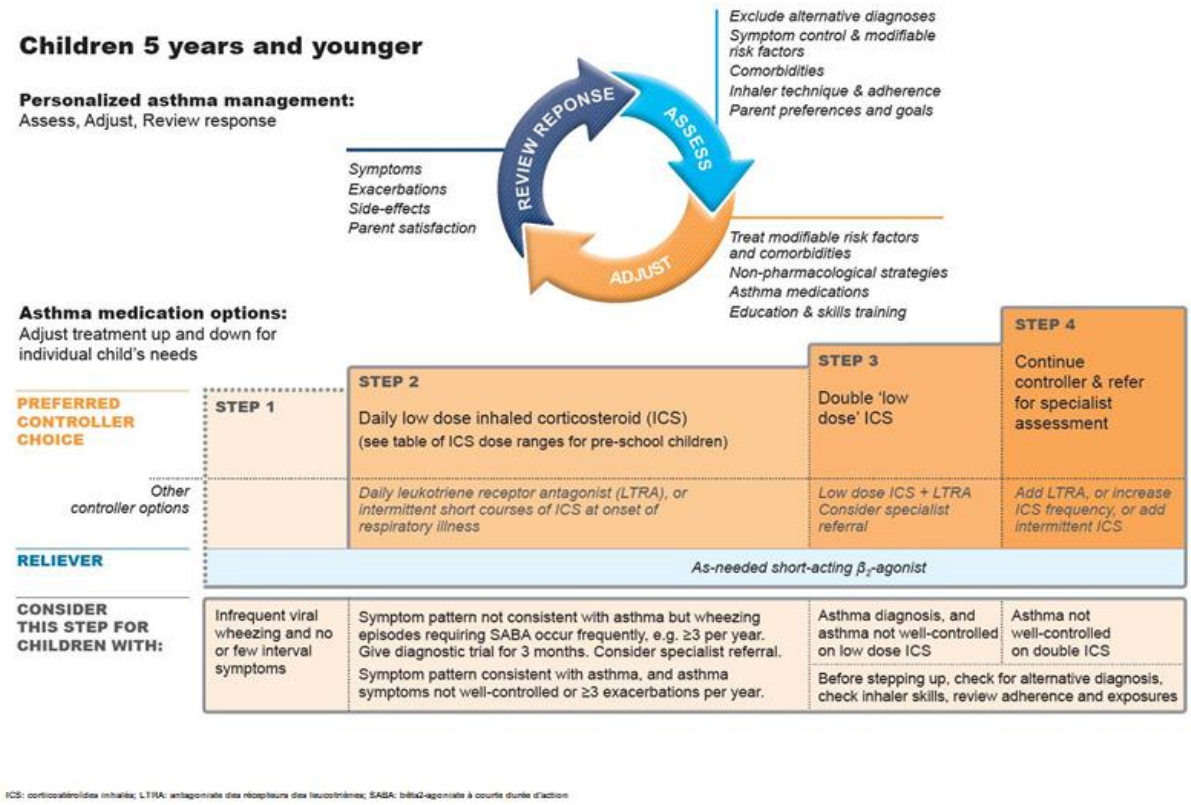


Figure 4 : Prise en charge personnalisée de l'asthme chez les enfants de 5 ans et moins [178]

b) Examen de la réponse et rajustement du traitement [180]

À quelle fréquence les patients asthmatiques doivent-ils être suivis?

De préférence, les patients doivent être vus de un à trois mois après le début du traitement, puis tous les trois à douze mois; une patiente enceinte doit être vue toutes les quatre à six semaines. Après une exacerbation, une visite de contrôle doit être programmée dans la semaine qui suit.

La fréquence des contrôles dépend du niveau de maîtrise initial des symptômes du patient, de ses facteurs de risque, de sa réaction au traitement initial et, enfin, de sa capacité et de sa volonté de s'investir dans sa propre prise en charge au moyen d'un plan d'action.

Augmentation progressive du traitement de l'asthme

L'asthme n'est pas une maladie stable et un rajustement périodique du traitement de contrôle par le médecin ou le patient peut être nécessaire.

- *Augmentation progressive continue (pendant deux ou trois mois au moins) :* En cas de persistance des symptômes ou des exacerbations malgré deux ou trois mois de traitement de contrôle, éliminez les problèmes fréquents ci-dessous avant d'envisager d'augmenter le traitement :
  - ✓ Mauvaise technique d'inhalation
  - ✓ Défaut d'observance du traitement
  - ✓ Facteurs de risque modifiables, par exemple le tabagisme
  - ✓ Présence d'affections concomitantes, par exemple une rhinite allergique
- *Augmentation progressive à court terme (pendant une ou deux semaines)* par le médecin ou par le patient disposant d'un plan d'action écrit par exemple pendant une infection virale ou une exposition allergénique.

Diminution du traitement quand l'asthme est bien maîtrisé:

Dès qu'une bonne maîtrise de l'asthme a été obtenue et s'est maintenue pendant trois mois, songez à diminuer le traitement et à déterminer le plus faible traitement assurant la maîtrise des symptômes et des exacerbations et réduisant au minimum les effets indésirables.

- Choisissez le moment approprié pour diminuer le traitement (absence d'infection respiratoire, patient ne voyageant pas, patiente non enceinte)
- Documentez l'état initial (maîtrise des symptômes et fonction pulmonaire), fournissez un plan d'action écrit de maîtrise de l'asthme, assurez une surveillance étroite et fixez une visite de suivi
- Diminuez en utilisant les formulations existantes de façon à diminuer la dose de CSI de 25 % à 50 % tous les deux ou trois mois.

Tableau 5:les options du step-down du traitement une fois l'asthme est bien contrôlé

[178]

Les principes généraux du step down du traitement de l'asthme		
• Envisagez le step down lorsque les symptômes d'asthme sont bien contrôlés et que la fonction pulmonaire est stable depuis 3 mois ou plus. I Si le patient présente des facteurs de risque d'exacerbations, par exemple une histoire d'exacerbations au cours de l'année écoulée ou limitation persistante du débit d'air, ne descendez pas sans surveillance étroite. • Choisissez un moment approprié (pas d'infection respiratoire, le patient n'est pas en voyage, femme non enceinte). • Abordez chaque étape comme un essai thérapeutique. Impliquez le patient dans le processus; documenter son état d'asthme (contrôle des symptômes, fonction pulmonaire et facteurs de risque); fournir des instructions claires; fournir un plan d'action écrit contre l'asthme et s'assurer que le patient dispose de suffisamment de médicaments pour reprendre sa dose précédente si nécessaire, surveiller les symptômes et / ou DEP; et planifier une visite de suivi • Réduire les doses de CSI de 25 à 50% tous les 3 mois est faisable et sans danger pour la plupart des patients		
Etape actuelle	Médicament actuel et dose	Options du step down
Étape 5	forte dose ICS-LABA plus corticostéroïdes oraux (OCS)	• Continuer ICS-LABA à forte dose et réduire la dose d'OCS • Utiliser une approche guidée par les expectorations pour réduire les OCS • Traitement OCS un jour sur deux • Remplacer OCS par ICS à haute dose
	forte dose ICS-LABA plus autres agents complémentaires	• Référez pour des conseils d'experts
Étape 4	CSI-LABA à dose modérée à élevée	• Poursuivre l'association ICS-LABA avec une réduction de 50% du composant ICS • L'arrêt de BALA peut entraîner une détérioration
	CSI-formotérol * à dose moyenne comme traitement d'entretien et de soulagement	• Réduire le traitement d'entretien CSI formotérol à une faible dose et continuer au besoin du CSI-formotérol * à faible dose comme traitement de soulagement

	ICS forte dose plus un deuxième médicament Contrôleur	• Réduisez la dose ICS de 50% et continuez avec le deuxième contrôleur
Étape 3	faible dose ICS-LABA	• Réduire ICS-LABA à une fois par jour • L'arrêt de BALA peut entraîner une détérioration
	CSI-formotérol * à faible dose comme traitement d'entretien et de soulagement	• Réduire la dose d'entretien de CSI-formotérol * à une fois par jour et continuer au besoin à faible dose CSI-formotérol de soulagement
	ICS à dose moyenne ou élevée	• Réduisez la dose ICS de 50% • L'ajout de LTRA † peut permettre de réduire la dose d'ICS
Étape 2	ICS à faible dose	• Dose une fois par jour (budésonide, ciclésonide, mométasone • Passer à l'ICS-formotérol à faible dose au besoin • Passer à l'ICS chaque fois que SABA est pris
	ICS à faible dose ou LTRA	• Passer au formotérol ICS à faible dose au besoin • L'arrêt complet du CSI chez l'adulte et l'adolescent n'est pas conseillé car le risque d'exacerbations est augmenté avec le traitement par SABA seul.

BDP: dipropionate de béclométasone; ICS: corticostéroïdes inhalés; LABA: bêta2-agoniste à action prolongée; LTRA: antagoniste des récepteurs des leucotriènes; OCS: corticostéroïdes oraux. * Le traitement d'entretien et de soulagement de l'ICS-formotérol peut être prescrit avec une faible dose de budésonide-formotérol ou de BDP-formotérol. † Notez l'avertissement de la FDA sur les effets neuropsychiatriques du montélukast (205)

3. LE TRAITEMENT DES FACTEURS DE RISQUE MODIFIABLES

Certans patients continuent de subir des exacerbations même avec les doses maximales du traitement. Avoir une seule exacerbation augmente le risque qu'un patient ait une autre dans les 12 prochains mois [181]. La recherche s'intéresse de plus en plus à l'identification des patients à risque et l'étude de nouvelles stratégies pour réduire davantage le risque d'exacerbation. Dans la pratique clinique, le risque d'exacerbation peut être réduit à la fois en optimisant les médicaments contre l'asthme et en identifiant et en traitant les facteurs de risque modifiables.

Tableau 6: traitement des facteurs de risqué modifiables pour réduire les exacerbations [178]

Facteur de risque	Stratégie de traitement
Tout patient avec ≥ 1 facteur de risqué d'exacerbations (y compris un mauvais contrôle des symptômes)	• S'assurer que qu'un traitement de fond contenant un SCI est prescript au patient • S'assurer que le patient dispose d'un plan d'action écrit adapté à sa littératie en santé • Examiner le patient plus fréquemment que les patients à faible risque • Vérifiez fréquemment la technique de l'inhalateur • Identifiez les facteurs de risque modifiables
≥1 exacerbation sévère l'année dernière	• Envisager d'autres schémas de contrôle pour réduire le risque d'exacerbation, ex. schéma d'entretien et de soulagement du CSI-formotérol • Envisager d'intensifier le traitement si aucun facteur de risque modifiable • Identifier tous les déclencheurs évitables d'exacerbations
Exposition à la fumée de tabac	• Encourager le sevrage tabagique par le patient / sa famille; fournir des conseils • Envisager une dose plus élevée de CSI si l'asthme est mal contrôlé
VEMS faible 1, surtout si <60% prédit	• Envisager un essai de 3 mois de traitement avec des ICS à forte dose et / ou des OCS de 2 semaines • Exclure les autres maladies pulmonaires, par exemple la BPCO • Consulter un expert si aucune amélioration
Obésité	• Stratégies de réduction de poids • Distinguer les symptômes d'asthme des symptômes dus à la restriction mécanique et / ou à l'apnée du sommeil
Problèmes psychologiques majeurs	• Organiser une évaluation de la santé mentale • Aider le patient à faire la distinction entre les symptômes d'anxiété et d'asthme; fournir des conseils sur la gestion des crises de panique
Problèmes socio-économiques majeurs	• Identifier le régime basé sur le SCI le plus rentable
Allergie alimentaire confirmée	• Évitement alimentaire approprié; épinéphrine injectable
Exposition aux allergènes si sensibilisé	• Envisager de tester des stratégies d'évitement simples; considérer le coût • Envisager une intensification du traitement du contrôleur • Envisager d'ajouter une SLIT chez les patients adultes symptomatiques sensibles aux acariens de la poussière de maison et atteints de rhinite allergique malgré un CSI, à condition que le VEMS 1 est> 70% prévu
Éosinophilie dans les expectorations	• Augmenter la dose de CSI indépendamment du niveau de contrôle des symptômes

VEMS : volume expiratoire maximum pendant la 1ère secondeICS: corticostéroides inhalées; OCS: corticostéroide orale; SLIT: immunothérapie sublinguale

4. AUTRES THÉRAPIES

1.1. Immunothérapie allergénique

L'immunothérapie spécifique peut être une option de traitement lorsque l'allergie joue un rôle de premier plan, y compris l'asthme avec rhinoconjonctivite allergique [182,183]. Il existe actuellement deux approches: l'immunothérapie sous-cutanée (SCIT) et l'immunothérapie sublinguale (SLIT). Les allergènes les plus couramment inclus dans les études d'immunothérapie allergénique sont les acariens et les pollens de graminées. Les preuves de l'innocuité et de l'efficacité de l'immunothérapie allergénique chez les patients sensibilisés aux moisissures sont insuffisantes [184].

Comme pour tout traitement, les avantages potentiels du SLIT pour chaque patient doivent être mis en balance avec le risque d'effets indésirables et le coût pour le patient et le système de santé.

1.2. Les vaccinations

La grippe entraîne une morbidité et une mortalité importantes dans la population générale et contribue à certaines exacerbations aiguës de l'asthme. Le risque d'infection grippale peut être réduit par la vaccination annuelle. Une revue systématique récente et une méta-analyse comprenant des études d'observation avec un large éventail de plans d'étude suggéraient que la vaccination contre la grippe réduit le risque d'exacerbations de l'asthme [185].

Les personnes asthmatiques, en particulier les enfants et les personnes âgées, courent un risque plus élevé de maladie pneumococcique [186], mais les preuves sont insuffisantes pour recommander la vaccination antipneumococcique systématique chez les personnes souffrant d'asthme [187].

1.3. Thermoplastie bronchique

La thermoplastie bronchique est une option de traitement potentielle à l'étape 5 dans certains pays pour les patients adultes dont l'asthme reste incontrôlé malgré des schémas thérapeutiques optimisés. La thermoplastie bronchique implique le traitement des voies respiratoires au cours de trois bronchoscopies distinctes avec une impulsion radiofréquence localisée [188]. Un suivi prolongé de certains patients traités a rapporté une réduction soutenue des exacerbations par rapport au prétraitement [189]. Cependant, un suivi à plus long terme de cohortes plus importantes comparant l'efficacité et l'innocuité est nécessaire.

1.4. Vitamine D

Plusieurs études transversales ont montré que de faibles taux sériques de vitamine D sont liés à une fonction pulmonaire altérée, une fréquence d'exacerbation plus élevée et une réponse corticostéroïde réduite [190]. La supplémentation en vitamine D peut réduire le taux d'exacerbation de l'asthme nécessitant un traitement par corticostéroïdes systémiques chez les patients asthmatiques dont la valeur initiale de 25 (OH) D est inférieure à 25 nmol / L [191]. Dans une méta-analyse, des avantages pour l'aggravation de l'asthme ont été observés dans certaines études, mais à ce jour, il n'y a aucune preuve de bonne qualité que la supplémentation en vitamine D conduit à une amélioration du contrôle de l'asthme ou à une réduction des exacerbations [192-194]. D'autres études sont nécessaires.

5. LES STRATÉGIES ET LES INTERVENTIONS NON PHARMACOLOGIQUES

En plus des traitements pharmacologiques, d'autres stratégies peuvent être envisagées, le cas échéant, pour aider à améliorer le contrôle des symptômes et / ou réduire les risques futurs.

Tableau 7: interventions non pharmacologiques [178]

Intervention	Conseil / recommandation
Arrêt du tabagisme et l'exposition à la fume du tabac	• À chaque visite, encouragez fortement les personnes asthmatiques qui fument à cesser de fumer. Donner accès à des programmes de conselling et d'abandon du tabac (si disponibles)
	• Conseillez aux parents / tuteurs d'enfants asthmatiques de ne pas fumer et de ne pas permettre de fumer dans les chambres ou les voitures que leurs enfants utilisent
	• Encouragez fortement les personnes asthmatiques à éviter l'exposition à la fumée dans l'environnement
	• Évaluer les fumeurs / anciens fumeurs pour la BPCO ou les caractéristiques du syndrome de chevauchement de l'asthme et de la BPCO car des stratégies de traitement supplémentaires peuvent être nécessaires
Activité physique	• Encourager les personnes asthmatiques à pratiquer une activité physique régulière pour ses bienfaits pour la santé générale
	• Fournir des conseils sur la prévention de la bronchoconstriction induite par l'exercice avec des CSI réguliers
	• Fournir des conseils sur la prévention de la bronchoconstriction induite par l'exercice avec ○ échauffement avant l'exercice ○ SABA avant l'exercice ○ ICS-formotérol à faible dose avant l'exercice
	• L'activité physique régulière améliore la condition cardio-pulmonaire, mais ne confère aucun autre avantage spécifique sur la fonction pulmonaire ou les symptômes d'asthme, à l'exception de la natation chez les jeunes asthmatiques
	• Il y a peu de preuves pour recommander une forme d'activité physique plutôt qu'une autre
Prévention des expositions professionelles	• Interrogez tous les patients souffrant d'asthme de l'adulte sur leurs antécédents professionnels et autres expositions
	• Dans la prise en charge de l'asthme professionnel, identifier et éliminer les sensibilisants professionnels dès que possible, et éloigner les patients sensibilisés de toute exposition ultérieure à ces agents
	• Les patients souffrant d'asthme professionnel suspecté ou confirmé doivent être référés pour une évaluation et des conseils d'experts
Éviter les médicaments qui peuvent aggraver l'asthme	• Renseignez-vous toujours sur l'asthme avant de prescrire des AINS et conseillez aux patients d'arrêter de les utiliser si l'asthme s'aggrave
	• Interrogez toujours les personnes asthmatiques sur les médicaments concomitants
	• L'aspirine et les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) ne sont généralement pas contre-indiqués, sauf en cas d'antécédents de réactions à ces agents
	• Décidez de la prescription de bêtabloquants oraux ou ophtalmiques au cas par cas. Initier le traitement sous étroite surveillance médicale
	• Si les bêtabloquants cardiosélectifs sont indiqués pour les événements coronariens aigus, l'asthme n'est pas une contre-indication absolue, mais les, risques / bénéfices relatifs doivent être pris en compte
Régime équilibré	• Encouragez les patients asthmatiques à consommer une alimentation riche en fruits et légumes pour ses bienfaits pour la santé générale

Tableau 7 (suite): interventions non pharmacologiques

Intervention	Conseil / recommendation
Évitement des allergenes	• L'évitement des allergènes n'est pas recommandé comme stratégie générale dans l'asthme
	• L'assainissement de l'humidité ou de la moisissure dans les maisons réduit les symptômes d'asthme et l'utilisation de médicaments chez les adultes
	• Pour les patients sensibilisés aux acariens et / ou aux animaux domestiques, il existe des preuves limitées d'un bénéfice clinique pour l'asthme avec des stratégies d'évitement (uniquement chez les enfants)
	• Les stratégies d'évitement des allergènes sont souvent compliquées et coûteuses, et il n'y a pas de méthodes validées pour identifier ceux qui sont susceptibles d'en bénéficier
Perte de poids	• Inclure la réduction de poids dans le plan de traitement des patients obèses souffrant d'asthme • Pour les adultes obèses asthmatiques, un programme de réduction de poids ainsi que des exercices d'aérobic et de musculation deux fois par semaine sont plus efficaces pour contrôler les symptômes que la réduction de poids seule
Exercices respiratoires	• Les exercices de respiration peuvent être un complément utile à la pharmacothérapie de l'asthme pour les symptômes et la qualité de vie, mais ils n'améliorent pas la fonction pulmonaire ou ne réduisent pas le risque d'exacerbation
Prévention de la pollution de l'air Intérieur	• Encouragez les personnes asthmatiques à utiliser des sources de chauffage et de cuisson non polluantes et à évacuer les sources de polluants à l'extérieur lorsque cela est possible
Évitement des allergens extérieurs	• Pour les patients sensibilisés, lorsque le nombre de pollens et de moisissures est le plus élevé, la fermeture des fenêtres et des portes, le maintien à l'intérieur et l'utilisation de la climatisation peuvent réduire l'exposition aux allergènes extérieurs
Gérer le stress émotionnel	• Encouragez les patients à identifier des objectifs et des stratégies pour faire face au stress émotionnel s'il aggrave leur asthme
	• Les preuves sont insuffisantes pour soutenir une stratégie de réduction du stress plutôt qu'une autre, mais les stratégies de relaxation et les exercices de respiration peuvent être utiles

	• Organiser une évaluation de la santé mentale des patients présentant des symptômes d'anxiété ou de dépression
Évitement de la pollution d'air extérieure / conditions météorologiques	• Dans des conditions environnementales défavorables (temps très froid ou forte pollution de l'air), il peut être utile de rester à l'intérieur dans un environnement à température contrôlée et d'éviter une activité physique intense en plein air
Évitement des aliments et des produits chimiques alimentaires	• Pour l'allergie alimentaire confirmée, l'évitement des allergènes alimentaires peut réduire les exacerbations de l'asthme. Ils doivent disposer d'un auto-injecteur d'épinéphrine à tout moment et être formés à son utilisation
	• Si la sensibilité chimique des aliments est confirmée, une évitement complet n'est généralement pas nécessaire et la sensibilité diminue souvent lorsque la maîtrise de l'asthme s'améliore
RGO	• les bénéfices des inhibiteurs de la pompe à protons dans l'asthme semblent être limités aux patients présentant à la fois un reflux symptomatique et des symptômes respiratoires nocturnes [195] • D'autres options de traitement incluent les agents de motilité, les changements de mode de vie et la fundoplicature
	• les patients souffrant d'asthme mal contrôlé ne doivent pas être traités par un traitement sauf s'ils présentent également un reflux symptomatique
Rhinite allergique	• ARIA [196] recommande des corticostéroïdes intranasaux pour le traitement de la rhinite allergique

AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens; SABA: bêta2- agoniste à courte durée d'action ;ARIA : allergic rhinitis and its impact on asthma

6. Les techniques d'inhalation et l'observance du traitement

6.1. Les systèmes d'inhalation [197]

La voie inhalée est la voie d'administration des maladies bronchiques qui a le meilleur rapport bénéfice-risque car elle permet d'avoir des concentrations topiques élevées au prix de concentration systémiques faibles. On peut classer les systèmes d'inhalation en fonction:

- ✓ De la nature de leur composant: liquide ou solide (poudre);
- ✓ Du mécanisme de propulsion: gaz, pressurisation mécanique, depression respiratoire;
- ✓ Du mécanisme de déclenchement manuel ou par l'inspiration.

a. Les aerosols doseurs pressurisés

Dans l'aérosol doseur pressurisé, le medicament en solution ou en suspension est conditionné dans un recipient maintenu sous pression avec du gaz propulseur liquéfié. Quand on appuie sur le système d'inhalation, la preparation est libérée à l'aide d'une valve doseuse sous forme d'un aerosol dans le gaz propulseur qui permet la dispensation de bouffées calibrées de medicament (doses) [198] (1).

Les gaz propulseurs CFC (chlorofluorocarbure) sont désormais remplacés par les HFA (hydrofluoroalkanes) plus écologiques. Les nouvelles formulations avec HFA présentent des tailles de particules d'aérosols souvent plus fines et donc de meilleurs caractéristiques pharmacodynamiques [199] (3).

Les trois types d'aérosols doseurs pressurisés:

i. Aérosol doseur pressurisé:

- pMDI=pressurized metered dose inhaler
- le médicament est propulsé par un gaz de type hydrofluoroalkane (HFA) dans la majorité des cas
- le medicament sous forme d'aérosol sort du système d'inhalation à grande vitesse, la dose délivrée est précise et reproductible mais l'impaction dans la sphere ORL est importante. Ces systèmes donc nécéssitent une bonne coordination main-inspiration pour synchroniser la génèration de l'aérosol et l'inspiration du patient.
- le système peut être utilisé seul ou avec une chambre d'inhalation en cas de mauvaise coordination.
- le compteur de dose quand il est présent sur ce type de système d'inhalation ne sert qu'à indiquer le nombre de doses restantes.

Tableau 8 : exemples d'aérosols pressurisés disponibles au Maroc

DCI	Classe pharmaco-thérapeutique	Exemples de Spécialités commercialisées
Salbutamol	Béta-2mimétique de courte durée d'action	Ventoline Butovent Inaler
Fénotérol+bromure d'ipratropium	Béta-2mimétique de courte durée d'action+anticholinérgique de courte durée d'action	Bronchodual
Fluticasone	Corticoïde	Flixotide 50,125; 250
Beclométhasone	Corticoïde	Aircort 250 Clenil forte 250 Cortivent 250
Budesonide	Corticoïde	Budéna 200
Formotérol	Béta-2mimétique de longue durée d'action	Foster 100;200
Salmétérol	Béta-2mimétique de longue durée d'action	SEREVENT
Fluticasone+salmétérol	corticoïde+beta-2mimétique de longue durée d'action	Sérétide 50;125; 250 Saflu 50; 125; 250 Oxyflow 125;250

ii. Aérosol doseur pressurisé autodéclenché ou “autohaler”

- BA-pMDI=breath actuated-pMDI
- la génération de l’aérosol est déclenchée par l’inspiration
- le debit inspiratoire minimal pour déclencher l’aérosol est de 30l/min [200]

- Ce type de système d’inhalation ne necessite pas de coordination main-inspiration
  - il est toutefois possible de brancher une chamber d’inhalation et de déclencher la génération de l’aérosol manuellement.

Tableau 9 : exemples d’aérosols doseurs autodéclenchés (non disponibles au Maroc)

DCI	Classe pharmaco-thérapeutique	Exemples de spécialités
Salbutamol	Béta-2mimétique de courte durée d’action	AIROMIR AUTOHALER
Beclométhasone	Corticoïde	ECOBEC QVAR AUTOHALER

iii. Aérosol doseur pressurisé avec chambre d'inhalation integrée (non disponible au Maroc):

- le seul représentant actuellement commercialisé en France dans cette catégorie est le BECLOJET (Beclométhasone).
- Ce type de système d'inhalation ne nécessite pas de coordination main-inspiration
- l'impaction du medicament dans la sphere ORL est moins importante

b. Les chambres d'inhalation:

L'aérosol doseur préssurisé (ADP) nécéssite une manipulation précise et notamment une bonne coordination entre l'inspiration et la libération de la bouffée d'aérosol. Pour diminuer cette nécessité de synchronisation sont apparues les chambres d'inhalation.

✓ La chambre d'inhalation a pour objectif

- de diminuer le besoin de coordination «main-poumon »
- de diminuer la taille des particules en augmentant le temps de mise en suspension de l'aérosol dans l'espace de rétention que constitue la chambre d'inhalation ;
- de ralentir le flux du médicament qui passera la sphère oropharyngée à la vitesse du flux inspiratoire et n'y sera pas propulsé à la vitesse du jet de l'ADP ;

- de diminuer notablement l'impaction oropharyngée du médicament ;
- de diminuer ainsi les effets secondaires systémiques et locaux.

✓ Les chambres d'inhalation sont composées de :

- un connecteur permettant d'emboiter l'embout de l'aérosol doseur ;
- un réservoir dans lequel sera libérée la bouffée de médicament ;
- une valve inspiratoire qui permet d'inhaler le contenu du réservoir lors de l'inspiratoin et évite à l'air expiré d'envahir ce reservoir lors de l'expiration ;
- un système permettant l'évacuation de cet air expiré vers l'extérieur du réservoir ;
- un embout buccal ou un masque d'inhalation en contact avec la bouche ou le visage du patient.

✓ La chambre d'inhalation est prescrite pour les patients qui ne savent pas coordonner comprenant les enfants de moins de 6-8ans, les personnes âgées, dépendantes, déficientes…et plus généralement les patients chez qui est détectée une mauvaise manipulation d'un ADP [201].

✓ Une éducation à la bonne technique de prise est indispensable, cette dernière devant être contrôle à chaque consultation.

c. Les inhalateurs de poudre

➢ les systèmes d'inhalation de poudre séche permettent de s'affranchir de la coordination main-poumon et de l'utilisation de gaz propulseur.

➢ ils sont tous déclenchés par dépression respiratoire.

➢ ces appareils d'inhalation délivrent soit des doses mesurées industriellement unitaires (gélule, aerolizer, breezhaler, handihaler, etc.) ou multiples (plaquettes ou ruban thermoformés, ellipta, diskus, etc.), soit des doses préparées extemporanément par les patients à partir d'un reservoir de poudre (turbuhaler, easyhaler, novelizer, spiromax, etc.)

- les caractéristiques de la poudre et du système determinent la désagregation de la poudre, la taille des particules et la deposition bronchique.
- la préparation de la dose, l'absence d'expiration dans la poudre, l'inhalation suffisante favorisée par une expiration avant l'inhalation sont des points clés à surveiller.
- l'enseignement de l'utilisation correcte et la verification régulière de la bonne prise sont essentiels comme pour tout système d'inhalation.

Tableau 10 : exemples d'inhalateurs de poudre disponibles au Maroc

DCI	Classe pharmaco-thérapeutique	Dispositif	Spécialité commercialisée
béclométhasone	corticoide	Aerolizer	Miflasone 200, 400
Indacatérol	bêta-2-agoniste de longue durée d'action	breezhaler	ONBREZ150, 300
Bromure de Glycopyrronium	Anticholinergiquede longue durée d'action	breezhaler	SEEBRI
formotérol	Béta-2mimétique de courte durée d'action	Aerolizer	FORADIL
Bromure de tiotropium	Anticholinergiquede longue durée d'action	Handihaler	SPIRIVA
Fluticasone+salmétérol	corticoïde+beta-2mimétique de longue durée d'action	diskus	SERETIDE 100, 250, 500
Fluticasone+Vilantérol	corticoïde+beta-2mimétique de longue durée d'action	Ellipta	RELVAR 92, 184
Budésonide+ formotérol	corticoïde+beta-2mimétique de longue durée d'action	turbuhaler	SYMBICORT100, 200, 400

Handihaler

Turbuhaler

Diskus

Aerolizer

Ellipta

Breezhaler

Figure 5 : les différents dispositifs d'inhalation de poudre

d. L'inhalateur de brumisat

- L'inhalateur de brumisat est à part dans les différents systèmes d'inhalation actuellement disponibles. En effet, il se différencie des aérosols doseurs par l'absence de gaz propulseur.il se différencie des inhalateurs de poudre séche car le principe actif est contenu dans une solution liquide. Enfin il se différencie des nébulisations car il ne necessite pas d'appareillage extérieur.
- L'inhalateur de brusimat est commercialisé dans un système d'inhalation le Respimat
- exemple d'inhalateur de brusimat= SPIRIVA RESPIMAT (DCI=Bromure de tiotropium)
- L'inhalateur de brumisat est composé d'une cartouche de principe actif en solution liquide, percée par une aiguille permettant la remontée de la solution via un capillaire vers l'uniblock [202].Quand le système est armé et que le bouton est préssé, c'est la force du ressort qui propulse la solution liquide à travers un réseau de fins capillaires rendant le flux laminaire. Ces microcapillaires convergent vers deux capillaires dont le calibre est identique [183]. Ainsi les deux débits de sortie du liquide via ces deux capillaires est identique.
- Le système d'inhalation de brumisat permet de s'affranchir de l'utilisation de gaz propulseur
- Il est insensible à l'humidité
- La faible vélocité du brumisat permet de diminuer les dépôts oropharyngées

- La faible taille des particules de brumisat permet des dépôts pulmonaires importants
- La durée plus longue de sortie du brumisat rend l'importante de la coordination main-poumon moins prégnante
- La faible résistance du système d'inhalation de brumisat permet son utilisation même à faible débit inspiratoire

e. Les systèmes d'inhalation connectés

Avec la génération des smartphones, les applications mobiles de santé de développent de plus en plus pour évaluer l'état de santé des patients. L'objectif principal est d'améliorer l'observance des traitements par voie inhalée, en enregistrant le nombre et les horaires des prises,mais aussi en contribuant à l'éducation thérapeutique via des informations sur la maladie et sa prise en charge intégrées à l'application voire à d'autres fonctions disponibles selon les modèles.

Les avantages attendus de ces dispositifs sont, notamment, un enregistrement des données d'observance qui soit accessible aux professionnels de santé et dont la représentation facilite l'échange avec les patients, le repérage des variations de l'usage des dispositifs selon les jours, les heures, les activités professionelles ou scolaires, les vacances, etc. les pricipales limites sont le cout d'acquisition du dispositive et de l'application,le sentiment d'être espionné qui pourrait rebuter les patients, une fiabilité et une precision des mesures incertaine, l'absence d'évaluation de la technique de la prise, le temps et la charge de travail supplémentaire que l'usage de ces dispositifs pourrait imposer lors des consultations.

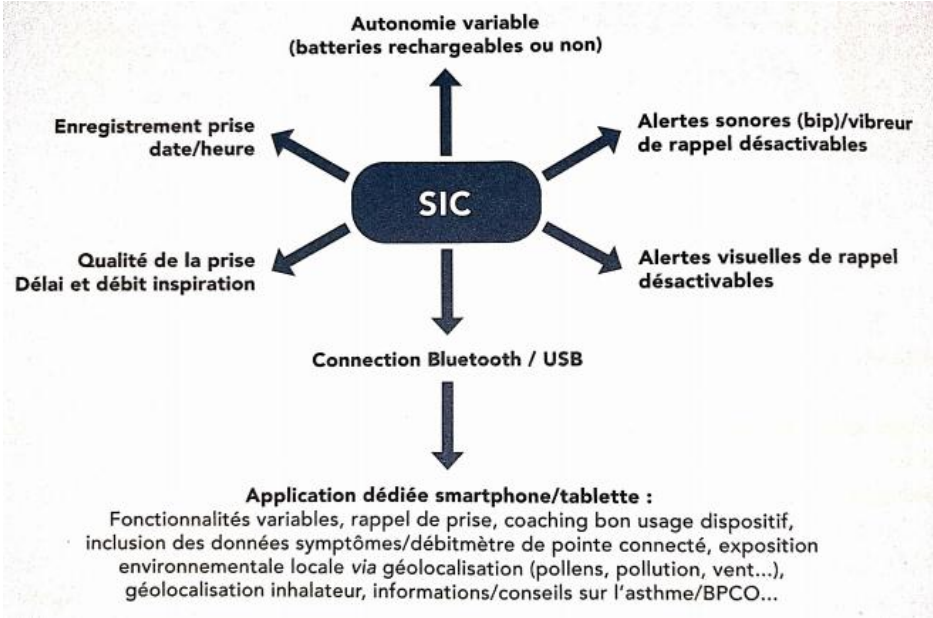


Figure 6 : les différentes fonctions des systèmes d'inhalation connectés et de leurs applications dédiées.

f. Choisir un appareil d'inhalation pour les enfants de 5 ans et moins

Tableau 11. Choisir un appareil d'inhalation pour les enfants de 5 ans et moins [178]

Age	Appareil préféré	Autre appareil
0–3 ans	Inhalateur doseur pressurisé plus chambre d'inhalation avec masque facial	Nébuliseur avec masque facial
4–5 ans	Inhalateur doseur pressurisé plus chambre d'inhalation avec embout buccal	Inhalateur doseur pressurisé et chambre d'inhalation avec masque facial ou nébuliseur avec embout buccal ou masque facial

6.2. Education à une bonne utilisation du système d'inhalation

La plupart des patients (jusqu'à 80 %) ne savent pas utiliser correctement leur inhalateur. Cette lacune contribue à une mauvaise maîtrise des symptômes et des exacerbations. Pour assurer une utilisation efficace de l'inhalateur :

- **Choisissez** le dispositif convenant le mieux au patient avant de le prescrire en tenant compte du type de médicament, des problèmes physiques (p. ex. l'arthrite), de l'habileté du patient et du coût; pour les CSI délivrés au moyen d'un aérosol-doseur, prescrivez une chambre d'inhalation.
- **Vérifiez** la technique d'inhalation chaque fois que vous le pouvez. Demandez au patient de vous montrer comment il se sert de l'inhalateur. Vérifiez sa technique.
- **Corrigez** la technique pendant que le patient en fait la démonstration, en attirant son attention sur les points incorrects. Vérifiez de nouveau la technique, jusqu'à deux ou trois fois s'il le faut.
- **Confirmez** que vous disposez de la notice pour chacun des inhalateurs que vous prescrivez et que vous pouvez vous-même montrer la bonne façon de les utiliser.
- Ces principes s'appliquent à tous les types de dispositifs d'inhalation. Pour les patients auxquels on a prescrit des inhalateurs doseurs préssurisés (pMDI), l'utilisation d'une chambre d'inhalation améliore l'administration et pour les CSI réduit le potentiel d'effets secondaires locaux tels que la dysphonie et la candidose buccale [203]. Avec ICS, le risque de candidose peut également être réduit en rinçant la bouche et en crachant après utilisation.
- Une démonstration physique est essentielle pour améliorer la technique d'inhalation [204].

TECHNIQUES D'INHALATION
Usage du SPRAY

1- Tenir verticalement le Spray, embout vers le bas. Enlever le capuchon

2- Agiter bien le Spray

3- Expirer profondément

4- Se tenir en position droite

5- Placer l'embout devant la bouche, presser sur le contenant en métal et inspirer profondément

6- Retenir la respiration pendant quelques secondes

CHAMBRE D'INHALATION

1- Réunir les 2 parties De la chambre d'inhalation puis appuyer pour les assembler

2- Agiter bien le Spray après avoir enlever le capuchon

3- Placer le Spray dans l'ouverture de la chambre d'inhalation située à l'opposé de l'orifice buccal

4- Placer l'orifice buccal de la chambre dans la bouche. Presser sur le contenant. Inspirer et expirer lentement trois à quatre fois

5- laver la chambre par de l'eau au moins une fois par semaine

6- laisser la chambre d'inhalation sécher à l'air libre sur un linge propre

TECHNIQUE D'INHALATION
Usage du TURBUHALER

1-Tenir verticalement le Turbuhaler, dévisser et enlever le couvercle

2- Tourner la base vers la droite puis revenez vers la gauche jusqu'à entendre un clic

3– Expiration profonde

4 – Serrer les lèvres autour de l'embout puis inspirer profondément

6 - Retenir la respiration quelques secondes

7–Remettre le couvercle verticalement

TECHNIQUE D'INHALATION
Usage du DISKUS

1- Tenir le boîtier dans une main

2- Ouvrir le boîtier en poussant le couvercle

3- Faire glisser le levier aussi loin que possible, jusqu'à entendre un clic

4- Expiration profonde

5– Serrer les lèvres autour de l'embout puis inspirer profondément

6-Retenir la respiration pendant quelques secondes

7- Fermer le Diskus en ramenant la partie mobile à sa position initiale jusqu'à entendre un déclic

Figure 7 : illustrations des techniques d'inhalation [205]

Les techniques d'inhalation des différents dispositifs sont disponibles en video (en anglais) sur le site: https://www.asthma.org.uk/advice/inhaler-videos/

6.3. Contrôlez et améliorez l'observance des traitements de l'asthme

Au moins 50 % des adultes et des enfants ne prennent pas leurs traitements de contrôle de la façon prescrite. Or une faible d'observance nuit à la maîtrise des symptômes et des exacerbations. Elle peut être involontaire (p. ex. oubli, coût, mauvaise compréhension) ou intentionnelle (p. ex. nécessité du traitement non perçue, peur des effets indésirables, considérations d'ordre culturel, coût).

Pour déterminer si le patient a un problème d'observance :

- Posez une question empathique, par exemple : « La plupart des patients n'utilisent pas leur inhalateur exactement selon ce qui a été prescrit. Au cours des quatre dernières semaines, combien de jours par semaine l'avez-vous utilisé? Jamais, un jour, deux jours [etc.]? » ou
- « Trouvez-vous plus facile de vous rappeler d'utiliser votre inhalateur le matin ou le soir? »
- Vérifiez la prise des médicaments en vérifiant la date de prescription, la date et la dose des inhalations, les documents de délivrance
- Interrogez le patient sur son attitude et ses croyances à l'égard de l'asthme et des médicaments
- Parmi les interventions touchant l'observance qu'on a étudiées de près, seulement quelques-unes ont amélioré l'observance sur le terrain.
- Prise de décision partagée à l'égard du choix de médicament et de dose
- Rappels des doses omises pour l'inhalation
- Sensibilisation globale à l'asthme, avec des visites à domicile d'infirmières spécialistes de l'asthme
- Retour du médecin sur le dossier pharmacologique du patient

- Programme de reconnaissance vocale automatisé qui transmet des messages téléphoniques lorsque le temps de renouveler l'ordonnance s'en vient ou est passé
- Observation directe du traitement de contrôle à l'école, avec surveillance par télémédecine
- Les systèmes d'inhalation connectés

CHAPITRE VI :

FORMATION À L'AUTO-GESTION GUIDÉE DE L'ASTHME

Table des matières

1. Auto-surveillance des symptômes et / ou du débit de pointe 145
2. Plans d'action écrits contre l'asthme 147
3. Examen régulier par un professionnel de la santé 149

CHAPITRE VI : FORMATION À L'AUTO-GESTION GUIDÉE DE L'ASTHME

Les éléments essentiels d'une éducation à l'autogestion guidée efficace de l'asthme sont [206]:

- Auto-surveillance des symptômes et / ou du débit de pointe
- Un plan d'action écrit contre l'asthme pour montrer comment reconnaître et répondre à l'aggravation de l'asthme;
- et un examen régulier du contrôle, du traitement et des compétences de gestion de l'asthme par un professionnel de soins de santé.

L'éducation à l'autogestion qui comprend ces éléments réduit considérablement la morbidité de l'asthme chez les adultes [206-208] et les enfants [208, 209].

1. Auto-surveillance des symptômes et / ou du débit de pointe

- **Autosurveillance des symptômes**

Les patients doivent être formés pour suivre leurs symptômes, et remarquer et prendre des mesures si nécessaire lorsque les symptômes commencent à s'aggraver.

L'utilisation de fiches d'autosurveillance clinique permet une évaluation continue des symptômes par le patient et permet au professionnel de santé d'avoir des informations prospectives sur le contrôle de l'asthme

- **La surveillance du débit expiratoire de pointe (DEP):**

Le DEP est utile pour :

- la Surveillance à court terme :
  - ✓ surveiller la récupération à la Suite à une exacerbation
  - ✓ évaluer si la réponse Suite à un changement de traitement
  - ✓ avoir une preuve objective du degré d'altération de la fonction pulmonaire (Si les symptômes semblent excessifs)

- ✓ aider à l'identification des facteurs déclenchants professionnels ou domestiques de l'aggravation du contrôle de l'asthme

➢ la Surveillance à long terme

- ✓ Pour une détection précoce des exacerbations, principalement chez les patients ayant une mauvaise perception de la limitation du débit d'air [211].
- ✓ Pour les patients ayant des antécédents d'exacerbations sévères soudaines
- ✓ Pour les patients souffrant d'asthme difficile à contrôler ou sévère

Pour les patients effectuant une surveillance DEP, l'utilisation d'un graphique DEP montrant 2 mois sur une page permet une identification plus précise de l'aggravation de l'asthme que les autres graphiques [212]. Un de ces graphiques est disponible en téléchargement sur www.woolcock.org.au/moreinfo/

Symptômes : répondre par (0), (+), (++), (+++) en fonction de la sévérité des symptômes.

Toux																														
Gêne ou essoufflement à l'effort																														
Respiration sifflante																														
Gêne respiratoire et toux nocturne																														
Gêne ou essoufflement au repos																														
Oppression Thoracique																														
Béta2-mimétiques (nombre de bouffées)																														

Figure 1 : exemple de fiche de surveillance des symptômes de l'asthme [210]

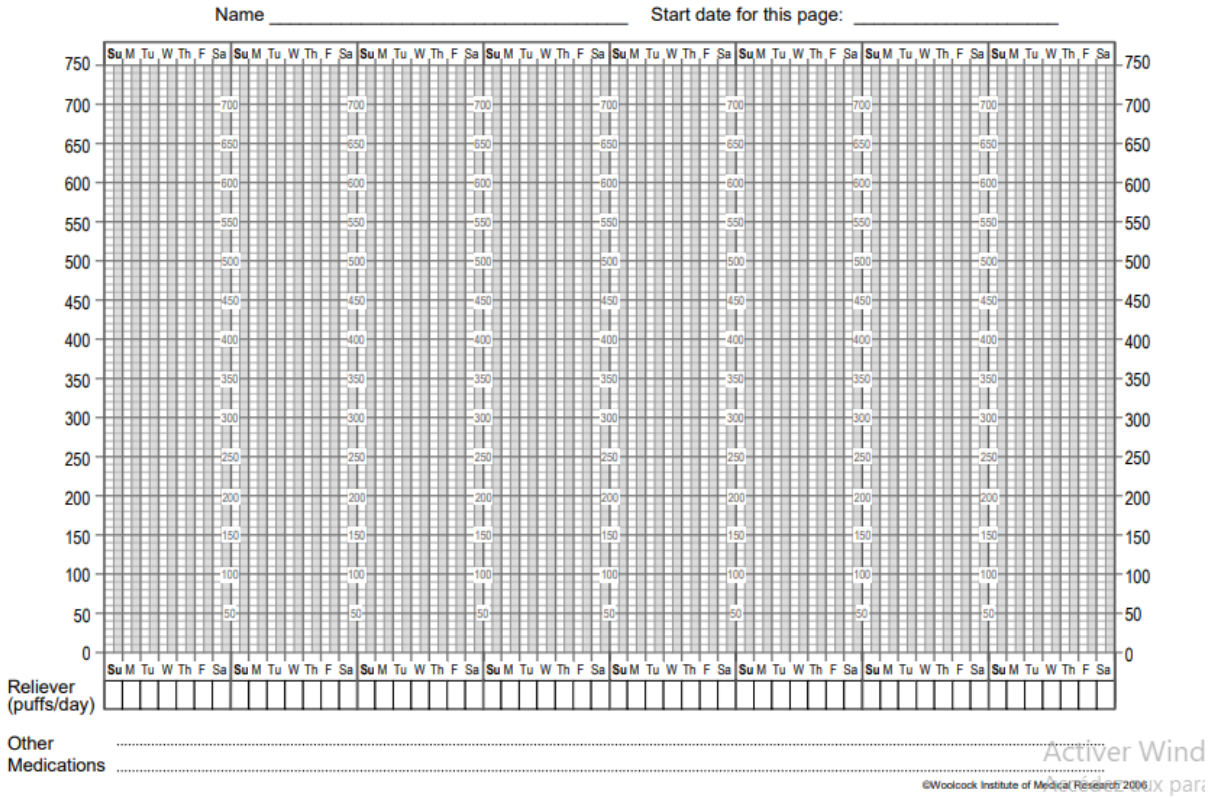


Figure 2 : exemple de graphique de surveillance de l'asthme

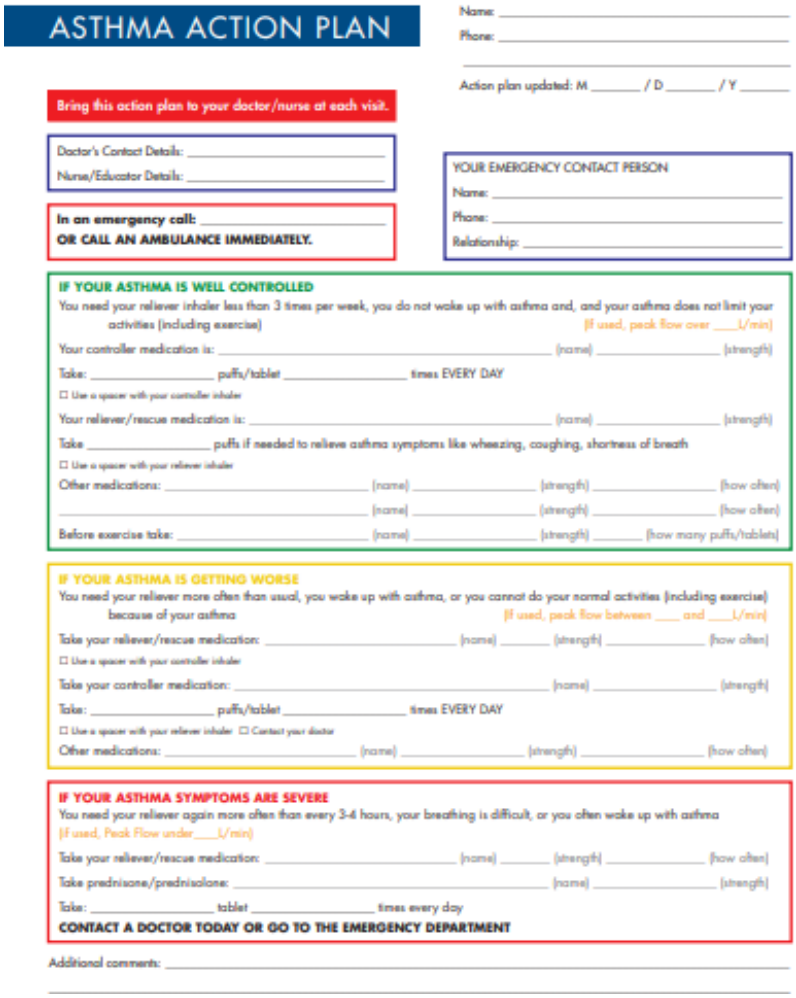
2. Plans d'action écrits contre l'asthme

Les plans d'action écrits personnels sur l'asthme montrent aux patients comment apporter des changements à court terme à leur traitement en réponse aux changements de leurs symptômes et / ou du DEP. Ils décrivent également comment et quand accéder aux soins médicaux [213,214].

Des exemples de modèles de plans d'action contre l'asthme écrits, y compris pour les patients adultes et pédiatriques peu alphabétisés, peuvent être trouvés sur plusieurs sites Web

(par exemple, Asthma UK, www.asthma.org.uk; Société canadienne de l'asthme, www.asthma.ca ; Groupe des médecins de famille sur les voies respiratoires du Canada, www.fpagc.com; National Asthma Council Australia, www.nationalasthma.org.au)

Les professionnels de soins de santé devraient se familiariser avec les plans d'action qui sont pertinents pour leur système de santé local, les options de traitement et le contexte culturel et d'alphabétisation.



ASTHMA ACTION PLAN

Name: _____
Phone: _____
Action plan updated: M _____ / D _____ / Y _____

Bring this action plan to your doctor/nurse at each visit.

Doctor's Contact Details: _____
Nurse/Educator Details: _____

YOUR EMERGENCY CONTACT PERSON
Name: _____
Phone: _____
Relationship: _____

In an emergency call: _____
OR CALL AN AMBULANCE IMMEDIATELY.

IF YOUR ASTHMA IS WELL CONTROLLED
You need your reliever inhaler less than 3 times per week, you do not wake up with asthma and, and your asthma does not limit your activities (including exercise) (If used, peak flow over ____L/min)
Your controller medication is: _____ (name) _____ (strength)
Take: _____ puffs/tablet _____ times EVERY DAY
☐ Use a spacer with your controller inhaler
Your reliever/rescue medication is: _____ (name) _____ (strength)
Take _____ puffs if needed to relieve asthma symptoms like wheezing, coughing, shortness of breath
☐ Use a spacer with your reliever inhaler
Other medications: _____ (name) _____ (strength) _____ (how often)
_____ (name) _____ (strength) _____ (how often)
Before exercise take: _____ (name) _____ (strength) _____ (how many puffs/tablets)

IF YOUR ASTHMA IS GETTING WORSE
You need your reliever more often than usual, you wake up with asthma, or you cannot do your normal activities (including exercise) because of your asthma (If used, peak flow between ____ and ____L/min)
Take your reliever/rescue medication: _____ (name) _____ (strength) _____ (how often)
☐ Use a spacer with your controller inhaler
Take your controller medication: _____ (name) _____ (strength)
Take: _____ puffs/tablet _____ times EVERY DAY
☐ Use a spacer with your reliever inhaler ☐ Contact your doctor
Other medications: _____ (name) _____ (strength) _____ (how often)

IF YOUR ASTHMA SYMPTOMS ARE SEVERE
You need your reliever again more often than every 3-4 hours, your breathing is difficult, or you often wake up with asthma (If used, Peak Flow under____L/min)
Take your reliever/rescue medication: _____ (name) _____ (strength) _____ (how often)
Take prednisone/prednisolone: _____ (name) _____ (strength)
Take: _____ tablet _____ times every day
CONTACT A DOCTOR TODAY OR GO TO THE EMERGENCY DEPARTMENT

Additional comments: _____

Figure 3: exemple de plan d'action [215]

Les détails des ajustements de traitement spécifiques qui peuvent être recommandés pour les plans d'action écrits contre l'asthme sont décrits dans le chapitre sur le traitement des exacerbations.

3. Examen régulier par un professionnel de la santé

Le troisième élément d'une éducation efficace à l'autogestion de l'asthme est un examen régulier par un professionnel de la santé qualifié. Des consultations de suivi devraient avoir lieu à intervalles réguliers. Un examen régulier devrait inclure les éléments suivants :

- Demander au patient s'il a des questions et des préoccupations.
- Discuter des problèmes et fournir des messages éducatifs supplémentaires si nécessaire;
- Évaluer le contrôle de l'asthme, les facteurs de risque du patient et les comorbidités.
- Vérifier le journal du DEP et des symptômes si disponibles
- Se renseigner sur les poussées et identifier les facteurs contributifs et si la réponse du patient était appropriée (par exemple, un plan d'action a-t-il été utilisé?).
- Vérifier la technique d'inhalation, corrigez et revérifiez la technique si nécessaire.
- valuer l'observance des médicaments et poser des questions sur les obstacles à l'observance. Se renseigner sur l'observance d'autres interventions (par exemple, l'arrêt du tabac).
- mettre à jour le plan d'action contre l'asthme si le niveau de contrôle ou de traitement de l'asthme a changé [216].

CHAPITRE VII :

EVALUATION DE L'ASTHME

Table des matières

1. Evaluation du contrôle de l'asthme et des facteurs de risque 153
2. Le rôle du suivi du DEP à court et long terme 156
3. Evaluation de la gravité de l'asthme 157

CHAPITRE VII : EVALUATION DE L'ASTHME

Le niveau de contrôle de l'asthme est la mesure dans laquelle les caractéristiques de l'asthme peuvent être observées chez le patient, ou ont été réduites ou éliminées par le traitement.

Le contrôle de l'asthme est évalué dans deux domaines: contrôle des symptômes et risque futur de résultats indésirables.

La gravité de l'asthme est évaluée rétrospectivement, après au moins 2 à 3 mois de traitement, à partir du niveau de traitement requis pour contrôler les symptômes et les exacerbations. Il est important de faire la distinction entre l'asthme sévère et l'asthme incontrôlé, par exemple en raison d'une technique d'inhalation incorrecte et / ou d'une mauvaise adhérence.

1. Evaluation du contrôle de l'asthme et des facteurs de risque

Encadré 1 : Évaluation GINA de la maîtrise de l'asthme chez les adultes, les adolescents et les enfants de 6 à 11 ans

A. Contrôle des symptômes de l'asthme		Niveau de contrôle des symptômes d'asthme		
Au cours des 4 dernières semaines, le patient a-t-il eu:		Bien contrôlé	Partiellement Contrôlé	Non contrôlé
• Symptômes d'asthme diurnes plus de deux fois / semaine?	Oui· Non·	Aucun d'eux	1 à 2 d'entre eux	3 à 4 d'entre eux
• Une nuit de réveil à cause de l'asthme?	Oui· Non·			
• Utilisation de SABA pour les symptômes plus de deux fois / semaine? *	Oui· Non·			
• Une limitation d'activité due à l'asthme?	Oui· Non·			

B. Facteurs de risque de mauvais résultats de l'asthme

Évaluer les facteurs de risque au moment du diagnostic et périodiquement, en particulier pour les patients souffrant d'exacerbations. Mesurer le VEMS au début du traitement, après 3 à 6 mois de traitement de contrôle pour enregistrer la meilleure fonction pulmonaire du patient, puis périodiquement pour une évaluation continue des risques.

Facteurs de risque d'exacerbations :	
Avoir des symptômes d'asthme incontrôlés est un facteur de risque important d'exacerbations [217]. **Les facteurs de risque supplémentaires d'exacerbations, potentiellement modifiables, même chez les patients présentant peu de symptômes, incluent :** • *Médicaments :* utilisation élevée de SABA [218] (*avec* augmentation de la mortalité si> 1 x boîte de 200 doses / mois [219] *)*; ICS non prescrit; mauvaise adhérence [220] ; technique d'inhalation incorrecte [221]	**Avoir l'un de ces facteurs de risqué augmente le risqué d'exacerbations du patient *même s'ils***

- *Comorbidités :* obésité [222,223] ; rhinosinusite chronique [223,224] ; RGO [217] ; allergie alimentaire confirmée [225] ; grossesse [226].
- *Expositions :* tabac [227] exposition à un allergène si sensibilisé [227] ; la pollution de l'air [228-230]
- problèmes psychologiques ou socio-économiques majeurs [231]
- *Fonction pulmonaire :* VEMS1 faible, en particulier <60% prédit [227,232]; grande réversibilité aux BD [223,233, 234]
- *Autres tests* chez les patients présentant une inflammation de type 2: éosinophiles sanguins [223,233,235]; FeNO élevé (chez les adultes souffrant d'asthme allergique sous CSI) [236]

présentent peu de symptômes d'asthme

Autres facteurs de risque indépendants majeurs de poussées (exacerbations) :

- ATCD d'intubation ou d'hospitalisation en unité de soins intensifs pour l'asthme [237]
- ≥1 exacerbation sévère au cours des 12 derniers mois [238,239]

Facteurs de risque de développement d'une limitation persistante du débit d'air :

- Antécédents: naissance prématurée, faible poids à la naissance, une prise de poids importante pendant l'enfance [240] ; hypersécrétion chronique de mucus [241,242]
- Médicaments: absence de traitement ICS [243]
- Expositions: fumée de tabac [241] ; produits chimiques nocifs; expositions professionnelles [244]
- Investigations: VEMS initial faible [242] ; éosinophilie dans les expectorations ou sanguine [242]

Facteurs de risque d'effets secondaires des médicaments :

- Systémique: prise fréquente de OCS; prise de ICS à forte dose à long terme; la prise des inhibiteurs de P450
- Local: ICS à forte dose [245,246] ; mauvaise technique d'inhalation [247]

BD: bronchodilatateur; VEMS: volume expiratoire maximum en 1 seconde; ICS: corticostéroïde inhalé; OCS: corticostéroïde oral; Inhibiteurs P450: inhibiteurs du cytochrome P450 tels que le ritonavir, le kétoconazole, l'itraconazole; SABA: bêta2-agoniste à courte durée d'action. * Basé sur le SABA (ICS-formotérol non inclus); exclut

le médicament de soulagement pris avant l'exercice. † Les facteurs de risque «indépendants» sont ceux qui sont importantes après ajustement du niveau de contrôle des symptômes.

Encadré 2 : Évaluation GINA du contrôle de l'asthme chez les enfants de 5 ans et moins

A. Contrôle des symptoms			**Niveau de contrôle des symptômes d'asthme**		
Au cours des 4 dernières semaines, l'enfant a-t-il eu:			**Bien contrôlé**	**Partiellement contrôlé**	**Non contrôlé**
Symptômes d'asthme diurnes pendant plus de quelques minutes, plus d'une fois par semaine?	oui▪	non▪	Auc une d'eux	1à2 D'entre eux	3à4 D'entre eux
Une limitation d'activité due à l'asthme? (joue moins que les autres enfants, se fatigue facilement lors des promenades / jeux?)	oui▪	non▪			
Besoin de medicament de secours nécessaire * plus d'une fois par semaine?	oui▪	non▪			
Une nuit de réveil ou de toux nocturne à cause de l'asthme?	oui▪	non▪			

B. Risque futur de mauvais résultats de l'asthme
Facteurs de risque d'exacerbations de l'asthme au cours des prochains mois • Symptômes d'asthme incontrôlés • Une ou plusieurs exacerbations sévères (visite au service d'urgence, hospitalisation ou recours aux OCS) au cours de l'année précédente • Le début de la saison des poussées d'asthme pour l'enfant (surtout en automne) • Expositions: fumée de tabac; pollution de l'air intérieur ou extérieur; allergènes d'intérieur (p. ex. acariens, cafards, animaux domestiques, moisissures), en particulier en association avec une infection virale [256] • Problèmes psychologiques ou socio-économiques majeurs pour l'enfant ou la famille • Mauvaise adhérence au médicament de contrôle ou technique d'inhalation incorrecte • Pollution extérieure (NO2 et particules) [257]
Facteurs de risque de limitation persistante du débit d'air • Asthme sévère avec plusieurs hospitalisations • Histoire de la bronchiolite
Facteurs de risque d'effets secondaires des médicaments • Systémique: Cures fréquentes d'OCS, ICS à forte dose • Local: CSI à dose modérée / élevée; technique d'inhalation incorrecte; défaut de protection de la peau ou des yeux lors de l'utilisation de l'ICS par nébuliseur ou par chambre d'inhalation avec masque facial

ICS: corticostéroïdes inhalés; OCS: corticostéroïdes oraux; * Exclure la prise du médicament de soulagement avant l'exercice. Avant d'intensifier le traitement, assurez-vous que les symptômes de l'enfant sont dus à l'asthme, que l'enfant a une bonne technique d'inhalation et une bonne adhérence au traitement existant.

2. Le rôle du suivi du DEP à court et long terme

Une fois le diagnostic d'asthme posé, la surveillance du débit expiratoire de pointe à court terme (DEP) peut être utilisée pour évaluer la réponse au traitement, pour évaluer les déclencheurs (y compris au travail) de l'aggravation des symptômes ou pour établir une base de référence pour les plans d'action. Après le démarrage de

l'ICS, le meilleur DEP personnel (à partir de lectures deux fois par jour) est atteint en moyenne dans les 2 semaines [248].

Le DEP moyen continue d'augmenter et la variabilité diurne du DEP diminue pendant environ 3 mois [248,249]. Une variation excessive du DEP suggère un contrôle sous-optimal de l'asthme et augmente le risque d'exacerbations [250]

La surveillance du DEP à long terme n'est désormais généralement recommandée que pour les patients souffrant d'asthme sévère ou ceux dont la perception de la limitation du débit d'air est altérée [251,252-255].

3. Evaluation de la gravité de l'asthme

Actuellement, la gravité de l'asthme est évaluée rétrospectivement à partir du niveau de traitement requis pour contrôler les symptômes et les exacerbations [258-260]. Elle peut être évaluée une fois que le patient a été sous traitement de contrôle pendant plusieurs mois. La gravité de l'asthme n'est pas une caractéristique statique et peut changer au fil des mois ou des années.

Asthme léger est l'asthme qui est bien contrôlé avec le traitement de l'étape 1 ou de l'étape 2, par exemple avec un ICS-formotérol seul au besoin, ou avec un traitement de contrôle d'entretien de faible intensité tel que des ICS à faible dose

Asthme modéré est l'asthme qui est bien contrôlé avec le traitement de l'étape 3, par exemple ICS-LABA à faible dose.

Asthme sévère est l'asthme qui nécessite un traitement de l'étape 4 ou 5, par exemple ICS-LABA à forte dose, pour éviter qu'il ne devienne «incontrôlé», ou un asthme qui reste «incontrôlé» malgré ce traitement.

CHAPITRE VIII :

ASTHME NON CONTROLE, DIFFICILE A TRAITER ET SEVERE

CHAPITRE VIII : Asthme non contrôlé, difficile à traiter et sévère

1. Définitions [261]

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 (≥ 2/an) nécessitant des corticostéroïdes oraux (CSO), ou exacerbations sévères (≥ 1/an) nécessitant une hospitalisation

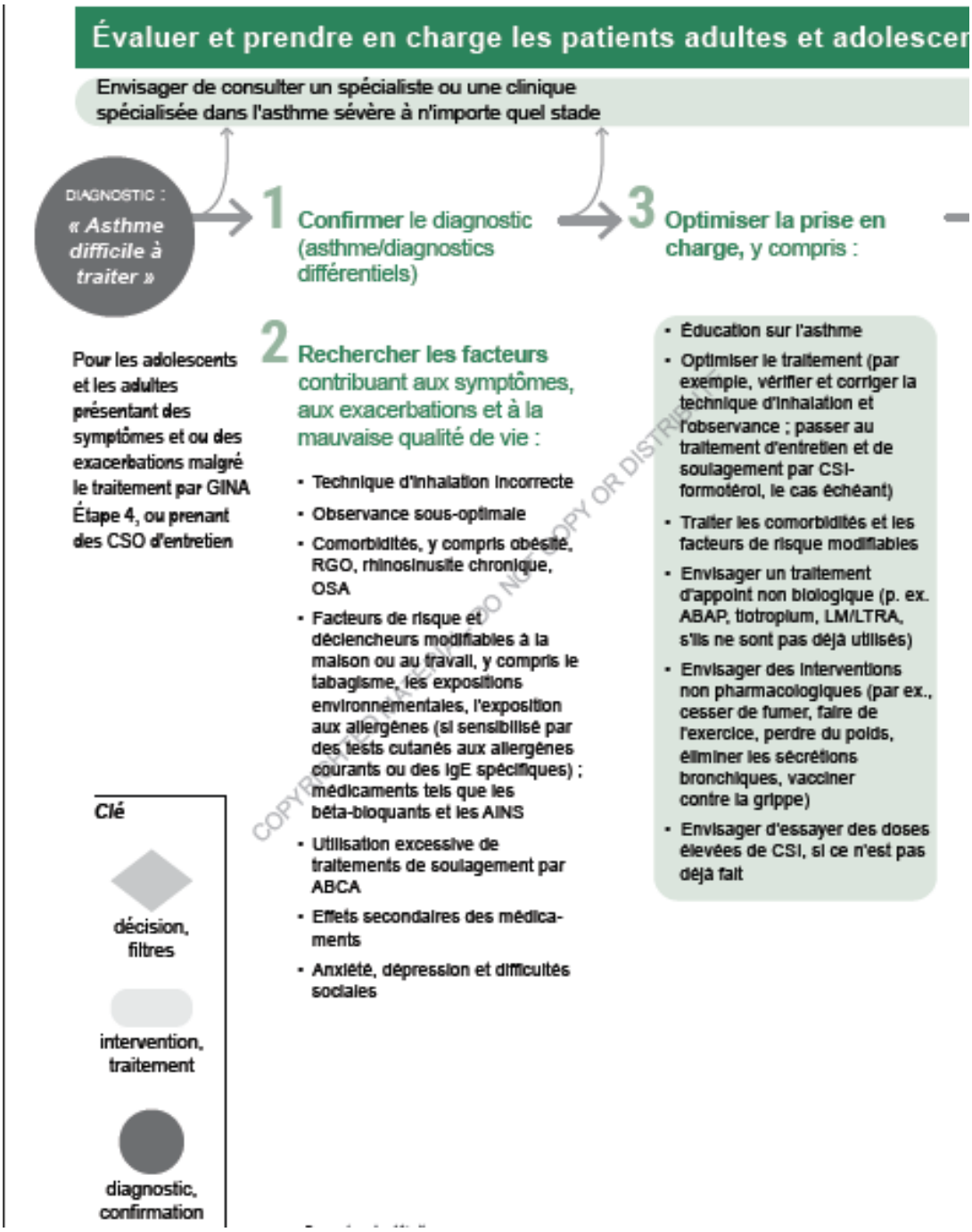
L'asthme difficile à traiter est l'asthme non contrôlé malgré le traitement par GINA Étape 4 ou 5 (par exemple, corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose moyenne ou élevée avec un deuxième contrôleur ou requérant un CSO d'entretien), ou nécessitant un tel traitement pour maintenir un bon contrôle des symptômes et réduire le risque d'exacerbations. 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 un diagnostic incorrect.

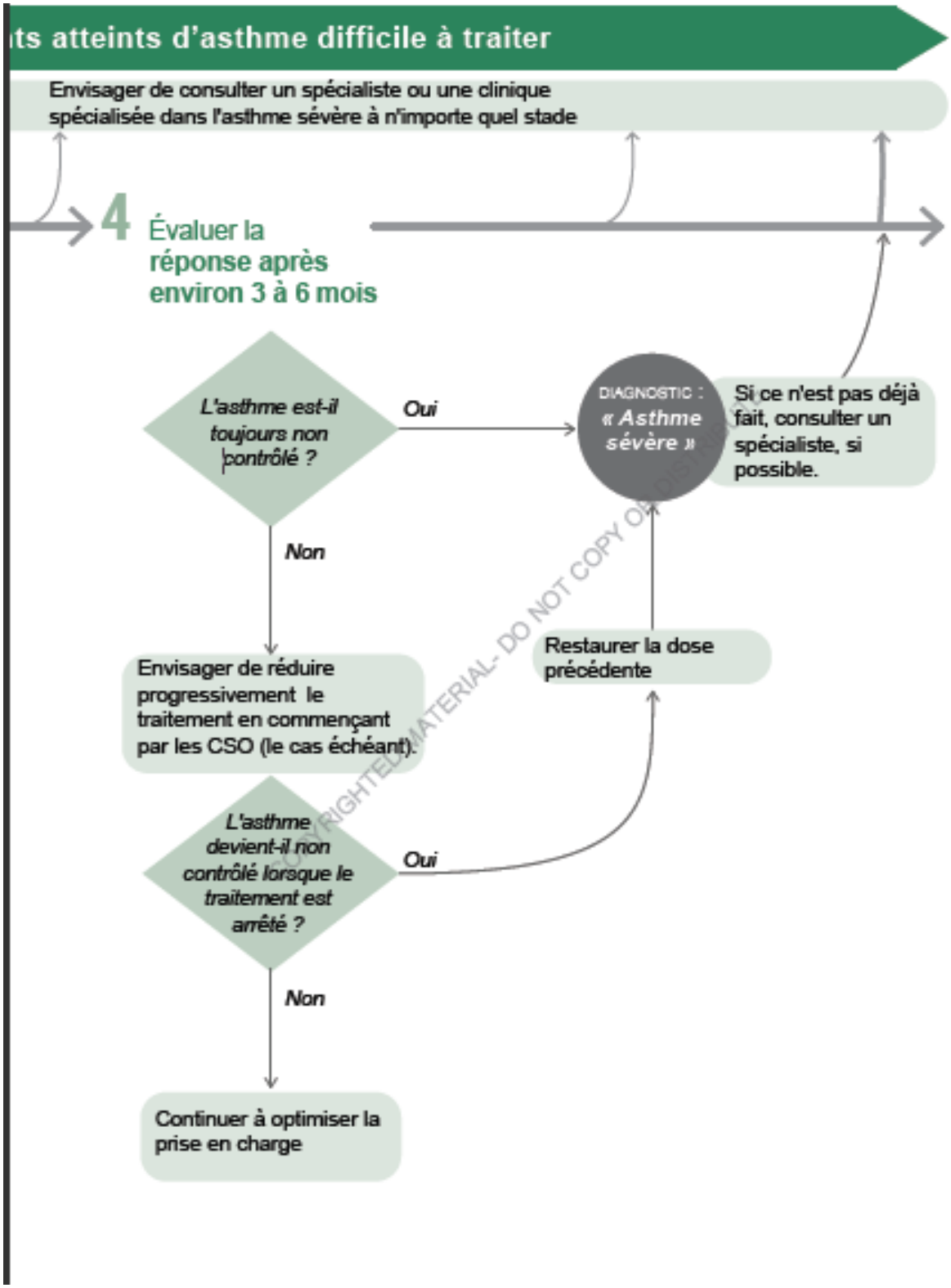
L'asthme sévère est un sous-groupe de l'asthme difficile à traiter. Cela signifie un asthme non contrôlé malgré l'observance d'un traitement optimisé et le traitement des facteurs contributifs, ou qui s'aggrave lorsque le traitement à dose élevée est diminué.

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 [262].

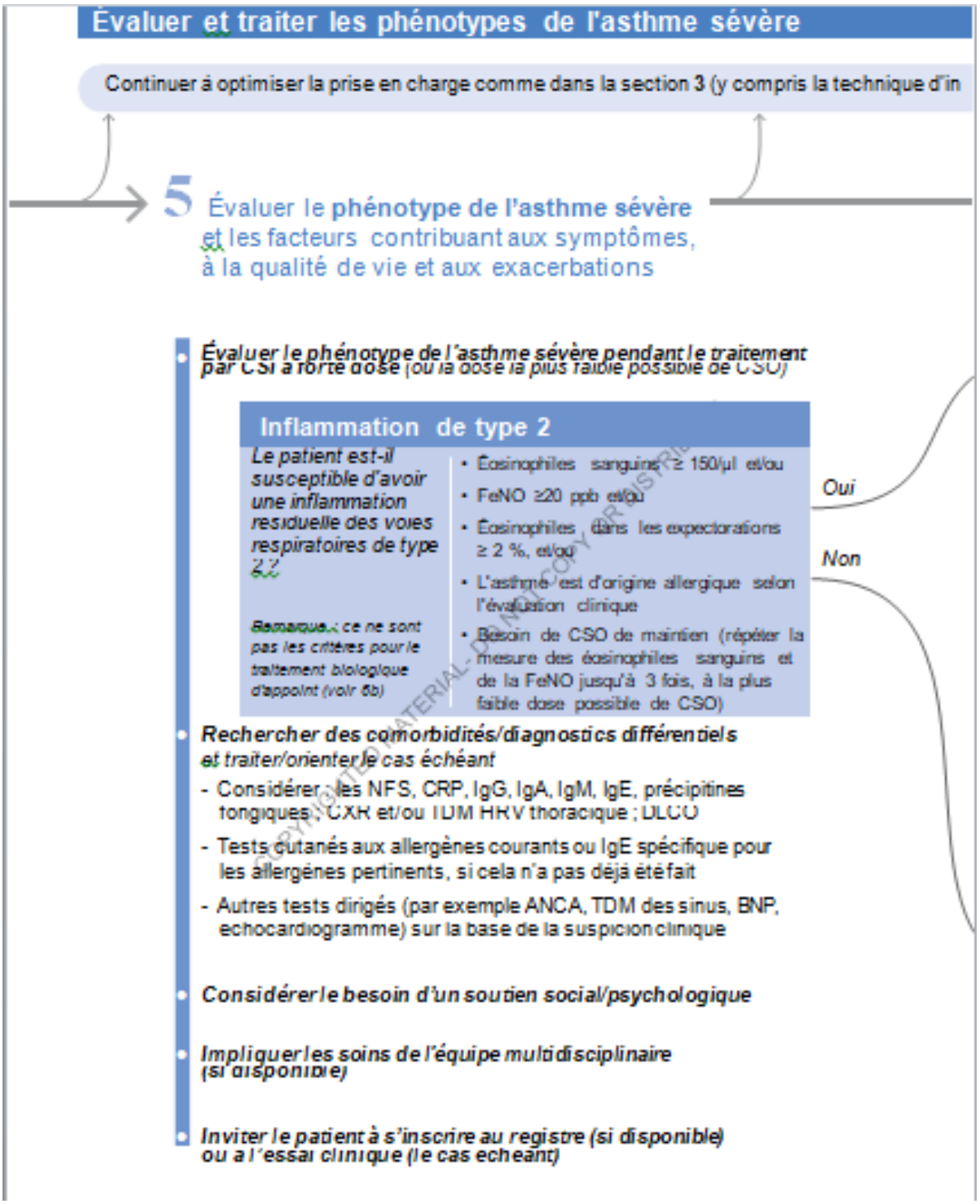
Arbre décisionnel pour l'asthme sévère : diagnostic et prise en charge

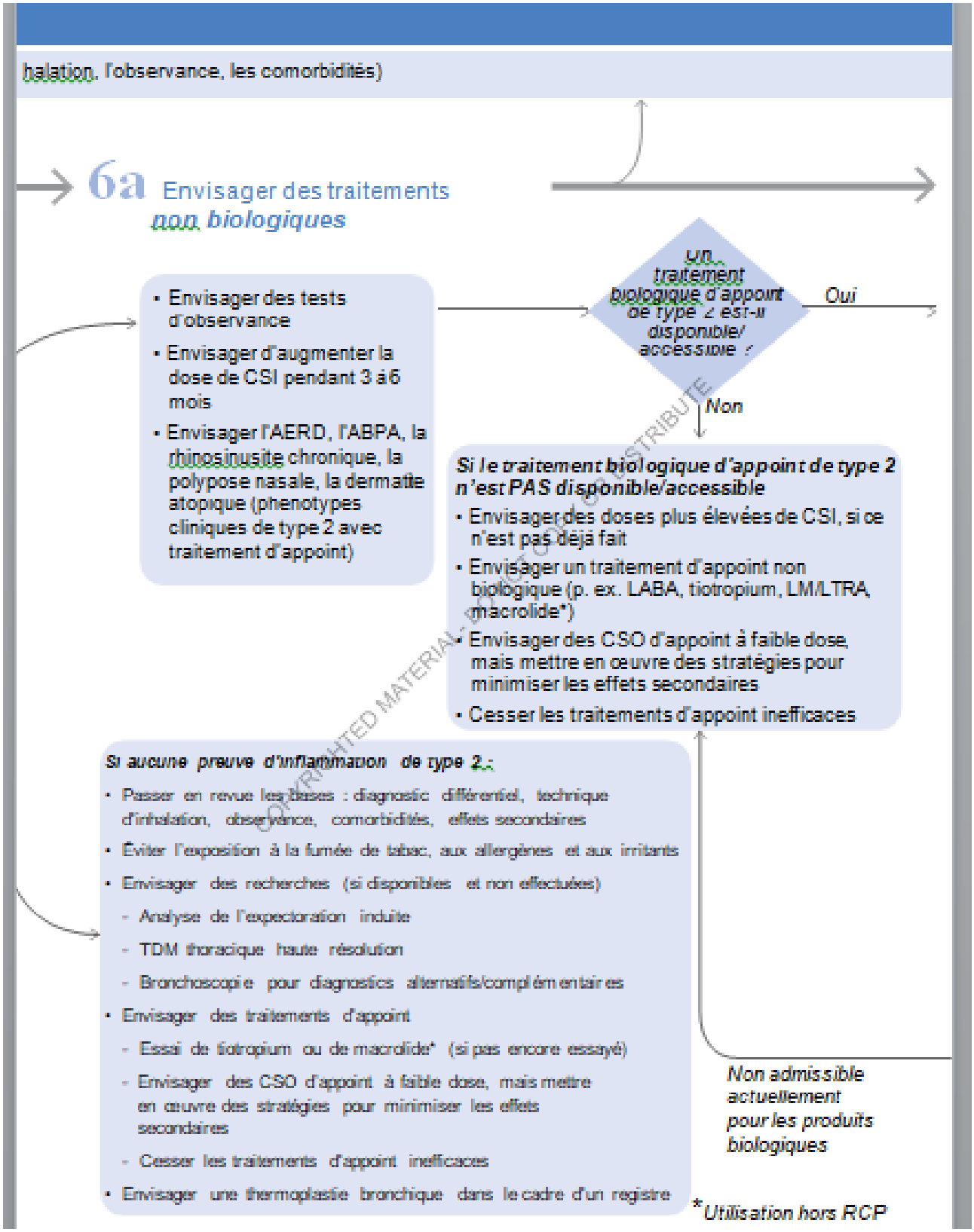
SOINS DE PREMIÈRE LIGNE OU SPÉCIALISÉS

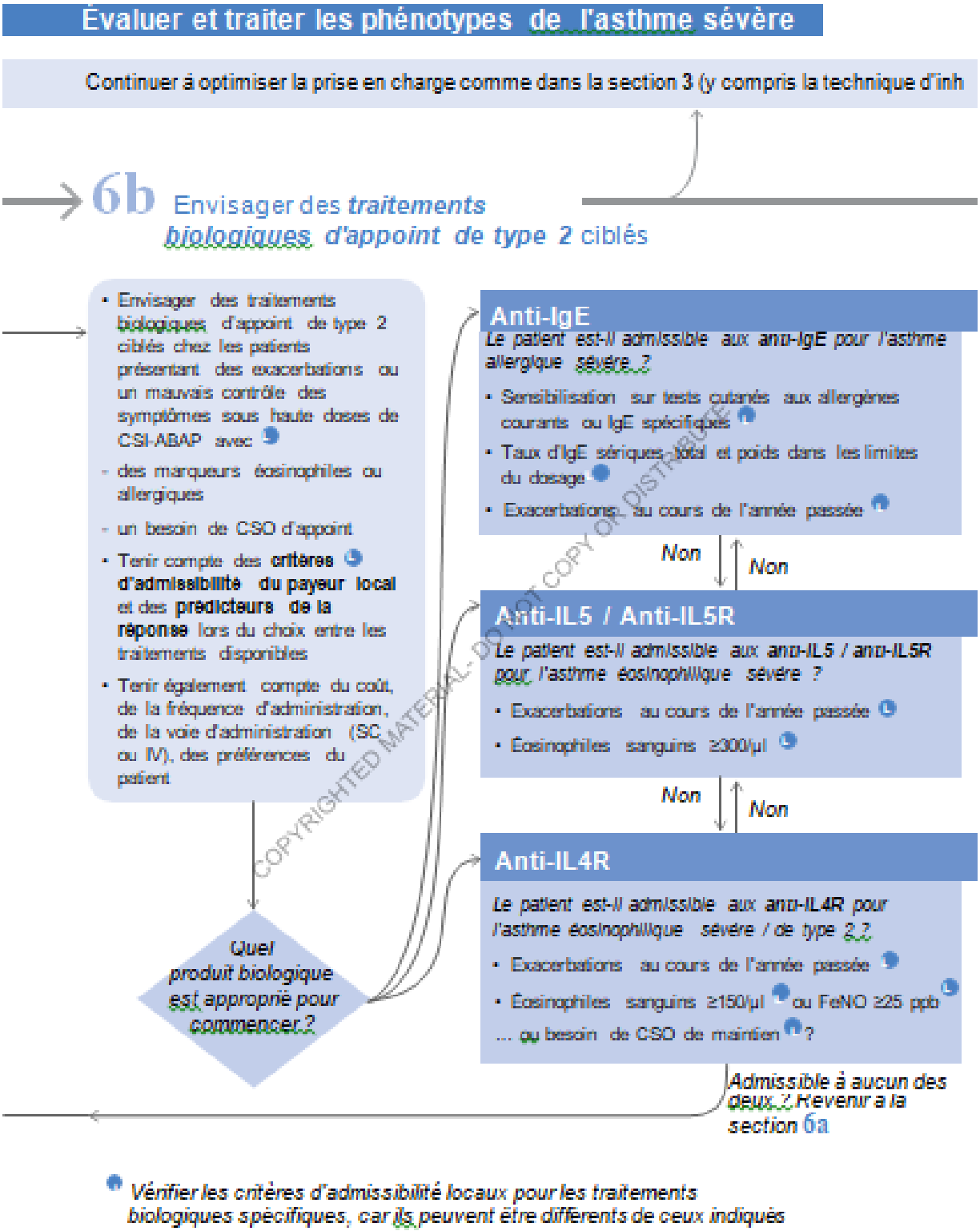



ts atteints d'asthme difficile à traiter
Envisager de consulter un spécialiste ou une clinique spécialisée dans l'asthme sévère à n'importe quel stade
4 Évaluer la réponse après environ 3 à 6 mois
L'asthme est-il toujours non contrôlé ?
Oui
DIAGNOSTIC : « Asthme sévère »
Si ce n'est pas déjà fait, consulter un spécialiste, si possible.
Non
Envisager de réduire progressivement le traitement en commençant par les CSO (le cas échéant).
Restaurer la dose précédente
L'asthme devient-il non contrôlé lorsque le traitement est arrêté ?
Oui
Non
Continuer à optimiser la prise en charge

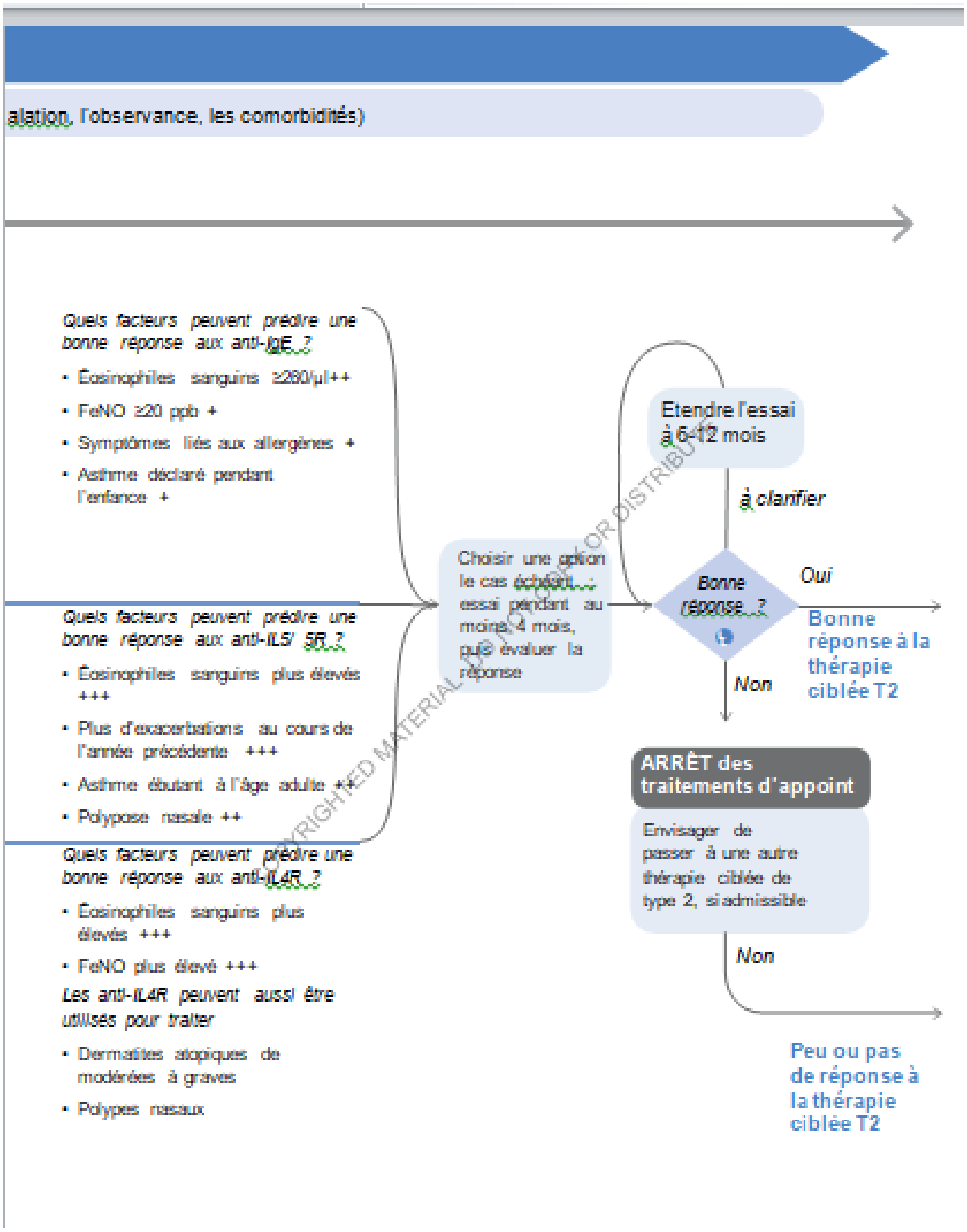
SOINS SPÉCIALISES; CLINIQUE SPÉCIALISÉE DANS L'ASTHME SÉVÈRE SI DISPONIBLE

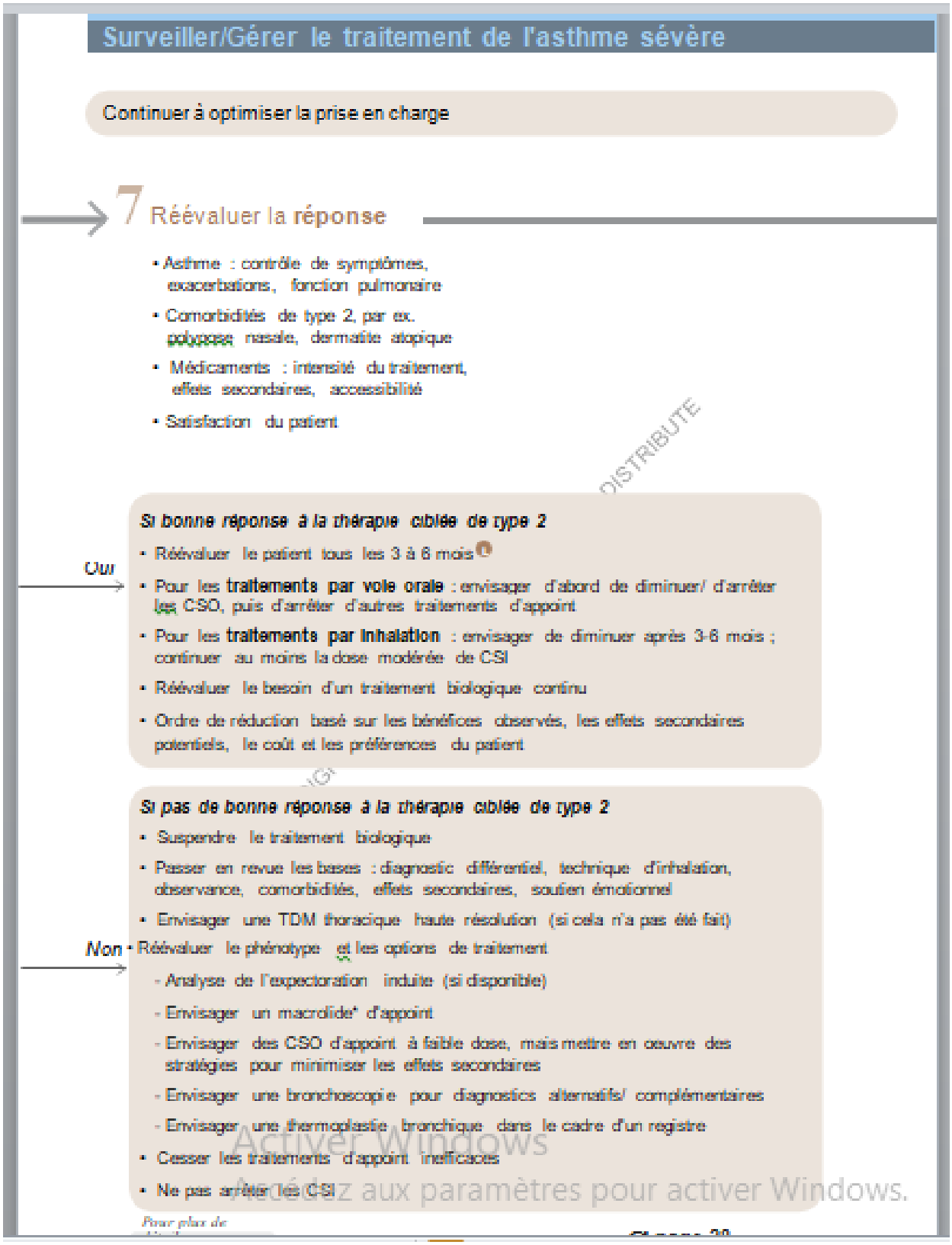


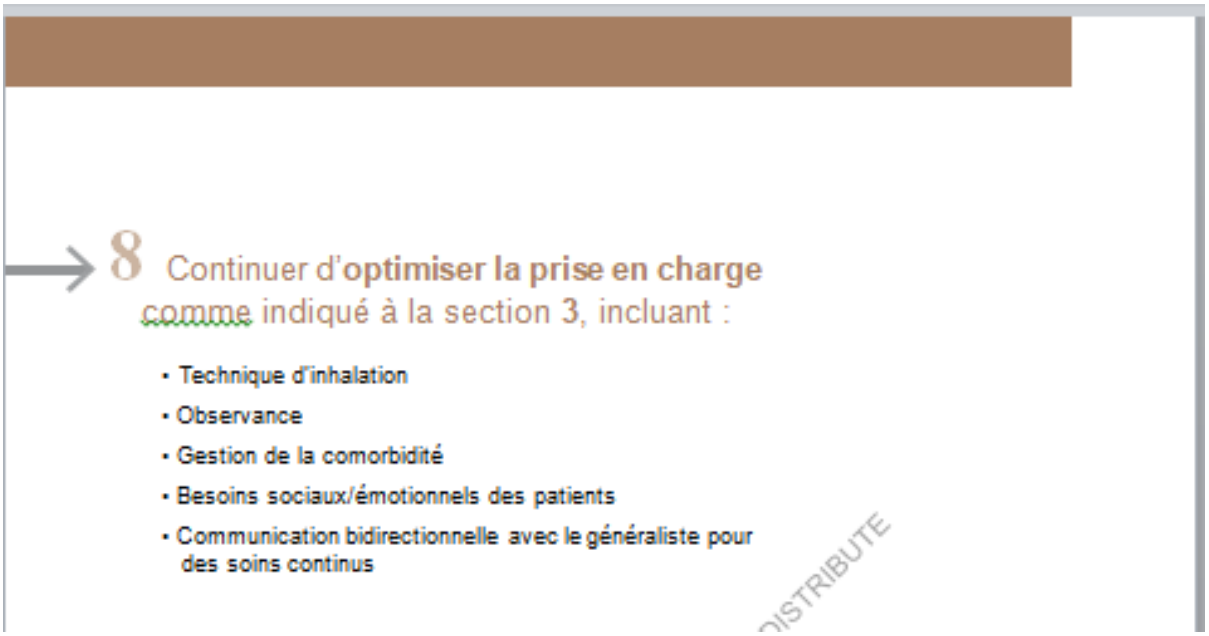

halation, l'observance, les comorbidités)
6a Envisager des traitements non biologiques
• Envisager des tests d'observance
• Envisager d'augmenter la dose de CSI pendant 3 à 6 mois
• Envisager l'AERD, l'ABPA, la rhinosinusite chronique, la polypose nasale, la dermatite atopique (phenotypes cliniques de type 2 avec traitement d'appoint)
Un traitement biologique d'appoint de type 2 est-il disponible/ accessible ?
Oui
Non
Si le traitement biologique d'appoint de type 2 n'est PAS disponible/accessible
• Envisager des doses plus élevées de CSI, si ce n'est pas déjà fait
• Envisager un traitement d'appoint non biologique (p. ex. LABA, tiotropium, LM/LTRA, macrolide*)
• Envisager des CSO d'appoint à faible dose, mais mettre en œuvre des stratégies pour minimiser les effets secondaires
• Cesser les traitements d'appoint inefficaces
Si aucune preuve d'inflammation de type 2 :
• Passer en revue les bases : diagnostic différentiel, technique d'inhalation, observance, comorbidités, effets secondaires
• Éviter l'exposition à la fumée de tabac, aux allergènes et aux irritants
• Envisager des recherches (si disponibles et non effectuées)
- Analyse de l'expectoration induite
- TDM thoracique haute résolution
- Bronchoscopie pour diagnostics alternatifs/complémentaires
• Envisager des traitements d'appoint
- Essai de tiotropium ou de macrolide* (si pas encore essayé)
- Envisager des CSO d'appoint à faible dose, mais mettre en œuvre des stratégies pour minimiser les effets secondaires
- Cesser les traitements d'appoint inefficaces
• Envisager une thermoplastie bronchique dans le cadre d'un registre
Non admissible actuellement pour les produits biologiques
*Utilisation hors RCP
COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE



COPYRIGHTED MATERIAL. DO NOT COPY OR DISTRIBUTE


alation, l'observance, les comorbidités)
Quels facteurs peuvent prédire une bonne réponse aux anti-IgE ?
• Éosinophiles sanguins ≥260/µl++
• FeNO ≥20 ppb +
• Symptômes liés aux allergènes +
• Asthme déclaré pendant l'enfance +
Quels facteurs peuvent prédire une bonne réponse aux anti-IL5/ 5R ?
• Éosinophiles sanguins plus élevés +++
• Plus d'exacerbations au cours de l'année précédente +++
• Asthme débutant à l'âge adulte ++
• Polypose nasale ++
Quels facteurs peuvent prédire une bonne réponse aux anti-IL4R ?
• Éosinophiles sanguins plus élevés +++
• FeNO plus élevé +++
Les anti-IL4R peuvent aussi être utilisés pour traiter
• Dermatites atopiques de modérées à graves
• Polypes nasaux
Choisir une option le cas échéant : essai pendant au moins 4 mois, puis évaluer la réponse
Bonne réponse ?
Oui
Bonne réponse à la thérapie ciblée T2
Non
Etendre l'essai à 6-12 mois
à clarifier
ARRÊT des traitements d'appoint
Envisager de passer à une autre thérapie ciblée de type 2, si admissible
Non
Peu ou pas de réponse à la thérapie ciblée T2
COPYRIGHTED MATERIAL DO NOT COPY OR DISTRIBUTE


Surveiller/Gérer le traitement de l'asthme sévère
Continuer à optimiser la prise en charge
7 Réévaluer la réponse
• Asthme : contrôle de symptômes, exacerbations, fonction pulmonaire
• Comorbidités de type 2, par ex. polypose nasale, dermatite atopique
• Médicaments : intensité du traitement, effets secondaires, accessibilité
• Satisfaction du patient
Oui
Si bonne réponse à la thérapie ciblée de type 2
• Réévaluer le patient tous les 3 à 6 mois
• Pour les traitements par voie orale : envisager d'abord de diminuer/ d'arrêter les CSO, puis d'arrêter d'autres traitements d'appoint
• Pour les traitements par inhalation : envisager de diminuer après 3-6 mois ; continuer au moins la dose modérée de CSI
• Réévaluer le besoin d'un traitement biologique continu
• Ordre de réduction basé sur les bénéfices observés, les effets secondaires potentiels, le coût et les préférences du patient
Non
Si pas de bonne réponse à la thérapie ciblée de type 2
• Suspendre le traitement biologique
• Passer en revue les bases : diagnostic différentiel, technique d'inhalation, observance, comorbidités, effets secondaires, soutien émotionnel
• Envisager une TDM thoracique haute résolution (si cela n'a pas été fait)
• Réévaluer le phénotype et les options de traitement
- Analyse de l'expectoration induite (si disponible)
- Envisager un macrolide* d'appoint
- Envisager des CSO d'appoint à faible dose, mais mettre en œuvre des stratégies pour minimiser les effets secondaires
- Envisager une bronchoscopie pour diagnostics alternatifs/ complémentaires
- Envisager une thermoplastie bronchique dans le cadre d'un registre
• Cesser les traitements d'appoint inefficaces
• Ne pas arrêter les CSI


8 Continuer d'optimiser la prise en charge comme indiqué à la section 3, incluant :
• Technique d'inhalation
• Observance
• Gestion de la comorbidité
• Besoins sociaux/émotionnels des patients
• Communication bidirectionnelle avec le généraliste pour des soins continus

CHAPITRE IX :

TRAITEMENT DES EXACERBATIONS

Table des matières

1. Facteurs déclenchants 170

2. Facteurs de risque de décès lié à l'asthme 171

3. AUTO-GESTION DES EXACERBATIONS A DOMICIL AVEC UN PLAN D'ACTION ÉCRIT POUR L'ASTHME [273] 171

4. Prise en charge des exacerbations en soins primaires et au service des urgences 174

4.1. Évaluation 174

4.2. Prise en charge des exacerbations légères à modérées de l'asthme en soins primaires ou aux urgences [273,278] 176

4.3. Gestion des exacerbations sévères d'asthme dans le département des urgences [278, 279] 179

4.4. Critères d'hospitalisation ou de sortie du service des urgences [287] 183

CHAPITRE IX : TRAITEMENT DES EXACERBATIONS

Une exacerbation de l'asthme est une aggravation aiguë ou subaiguë des symptômes et une détérioration de la fonction respiratoire par rapport à l'état habituel du patient; il peut s'agir de la première manifestation de l'asthme.

La prise en charge d'un asthme qui s'aggrave et des exacerbations doit être envisagée comme un processus continu : le patient se prend en main grâce à un plan d'action écrit contre l'asthme, obtient des soins de première ligne lorsqu'il présente des symptômes plus aigus et se rend au service des urgences et à l'hôpital lorsque la situation s'aggrave.

1. Facteurs déclenchants

Les exacerbations surviennent généralement en réponse à une exposition à un agent externe (par exemple, infection virale des voies respiratoires supérieures, pollen ou pollution) et / ou à une mauvaise observance du traitement médicamenteux; cependant, un sous-ensemble de patients se présente de manière plus aiguë et sans exposition à des facteurs de risque connus [263, 264]. Des exacerbations sévères peuvent survenir chez les patients présentant des symptômes d'asthme légers ou bien contrôlés [265, 266].

Les facteurs déclenchants d'exacerbation comprennent:

- Infections respiratoires virales [267]
- Exposition aux allergènes, par exemple pollen de graminées [268], spores fongiques
- Allergie alimentaire [269]
- Pollution de l'air extérieur [264, 270]
- Changements saisonniers [271]
- Mauvaise adhérence à la corticothérapie inhalée [272]

2. Facteurs de risque de décès lié à l'asthme

En plus des facteurs connus pour augmenter le risque d'exacerbations de l'asthme (encadré2 ; chapitre : Evaluation de l'asthme), certaines caractéristiques sont spécifiquement associées à une augmentation du risque de décès lié à l'asthme. La présence d'un ou plusieurs de ces facteurs de risque doit être rapidement identifiable et ces patients doivent rechercher des soins médicaux urgents au début d'une exacerbation [273] :

- Antécédents : Antécédents de crises d'asthme quasi mortelles (même juste une fois) ayant nécessité intubation et ventilation assistée; hospitalisation ou visite au soins d'urgence au cours des 12 derniers mois
- Médicaments : le patient n'utilisant pas actuellement des CSI ou n'observe pas rigoureusement le traitement aux CSI; il utilise actuellement ou a récemment cessé d'utiliser des CSO (ce qui indique une gravité récente); il surutilise les BACA (surtout plus d'un contenant par mois)
- Affections concomitantes : antécédents d'affections psychiatriques ou de problèmes psychosociaux; allergie alimentaire confirmée chez un patient asthmatique
- Absence de plan d'action écrit contre l'asthme

3. AUTO-GESTION DES EXACERBATIONS A DOMICIL AVEC UN PLAN D'ACTION ÉCRIT POUR L'ASTHME [273]

Un plan d'action écrit pour maîtriser l'asthme, adapté à la capacité de prise en charge personnelle et de compréhension de la maladie, devrait être remis à tous les patients. Ce plan leur permettra de reconnaître une aggravation de leur asthme et d'y réagir.

Le plan d'action écrit pour maîtriser l'asthme doit préciser :

- Les médicaments antiasthmatiques habituels du patient
- Quand et comment augmenter la dose de médicaments et commencer le traitement aux CSO
- Comment accéder à des soins médicaux en l'absence de soulagement des symptômes

Le plan d'action peut reposer sur les symptômes ou sur le DEP. Les patients dont l'état se détériore rapidement doivent être incités à obtenir des soins d'urgence immédiatement.

a) Modifications du traitement pour les plans d'action écrits pour maîtriser l'asthme:

Augmentation de la fréquence du médicament de secours inhalé (BACA ou CSI-formotérol à faible dose); en cas d'utilisation d'un aérosol-doseur, il faut le doter d'un tube d'espacement.

Augmentation du traitement de contrôle : Augmentation rapide du traitement de contrôle, selon le traitement de contrôle habituellement utilisé et le régime thérapeutique :

- *CSI :* Chez les adultes et les adolescents, quadrupler la dose.
- *Association CSI-formotérol d'entretien :* Quadrupler la dose d'entretien de CSI-formotérol (jusqu'à une dose maximale de formotérol de 72 mcg/jour).
- *Association CSI-autre BALA d'entretien :* Passer à la dose supérieure, ou songer à l'addition d'un inhalateur de CSI distinct pour atteindre une dose de CSI quadruplée.
- *Association CSI-formotérol d'entretien et de secours à action rapide :* Maintenir la dose d'entretien; augmenter au besoin la dose du traitement de secours (dose maximale de formotérol de 72 mcg/jour).

Corticostéroïdes oraux :

Pour la plupart des patients, le plan d'action écrit pour l'asthme doit fournir des instructions sur le moment et la façon de commencer la CO. En règle générale, une courte cure de CO est utilisée (par exemple, 40 à 50 mg / jour, généralement pendant 5 à 7 jours [274] pour les patients qui:

- Ne répondent pas à une augmentation des médicaments de soulagement et de contrôle pendant 2 à 3 jours
- Se détériorent rapidement ou qui ont un DEP ou un VEMS < 60% de leur record personnel ou de leur valeur prévue
- ont des antécédents d'exacerbations sévères soudaines.

Pour les enfants de 6 à 11 ans, la dose recommandée de CO est de 1 à 2 mg / kg / jour jusqu'à un maximum de 40 mg / jour, généralement pendant 3 à 5 jours.

Les patients doivent contacter leur médecin s'ils commencent à prendre les CO.

b) Révision de la réponse

Les patients doivent consulter immédiatement leur médecin ou se présenter à une unité de soins si leur asthme continue de s'aggraver malgré le respect de leur plan d'action écrit contre l'asthme, ou si leur asthme s'aggrave soudainement.

c) Suivi après une exacerbation autogérée

Après une exacerbation autogérée, les patients doivent consulter leur fournisseur de soins de santé primaires pour un examen semi-urgent (par exemple dans les 1 à 2 semaines, idéalement avant de cesser les corticostéroïdes oraux si prescrits), pour évaluer le contrôle des symptômes et les facteurs de risque

supplémentaires d'exacerbations et d'identifier la cause potentielle de l'exacerbation. Cette visite offre l'occasion de recevoir une formation supplémentaire sur l'asthme.

Le plan d'action écrit contre l'asthme doit être revu pour voir s'il répond aux besoins du patient. Le traitement de contrôle d'entretien peut généralement être repris aux niveaux précédents 2 à 4 semaines après l'exacerbation, sauf si les antécédents suggèrent que l'exacerbation s'est produite sur un fond d'asthme à long terme mal contrôlé. Dans cette situation, à condition que la technique d'inhalation et l'observance aient été vérifiées, une augmentation du traitement est indiquée.

4. Prise en charge des exacerbations en soins primaires et au service des urgences

4.1. Évaluation

Une brève anamnèse et un examen physique doivent être effectués en même temps que le début du traitement qui comprend:

a. **Anamnèse**

- Heure d'apparition et cause (si connue) de l'exacerbation actuelle
- Gravité des symptômes d'asthme, y compris tout exercice limitant ou sommeil perturbant
- Tout symptôme d'anaphylaxie
- Facteurs de risque de décès lié à l'asthme
- Tous les médicaments de soulagement et de contrôle actuels, y compris les doses et les dispositifs prescrits, tout changement de dose récent et la réponse au traitement actuel.

b. Examen physique

L'examen physique doit évaluer:

- Signes de gravité de l'exacerbation, y compris les signes vitaux (par exemple, niveau de conscience, température, pouls, fréquence respiratoire, tension artérielle, capacité à terminer des phrases, utilisation de muscles accessoires)
- Facteurs de complication (par exemple anaphylaxie, atélectasie, pneumothorax ou pneumomédiastin)
- chercher d'autres étiologies de la dyspnée aiguë (par exemple, insuffisance cardiaque, corps étranger inhalé, embolie pulmonaire, etc).

c. Examens complémentaires :

- Mesure de la fonction pulmonaire: Si possible et sans retarder le traitement (DEP ou VEMS).
- Saturation d'oxygène: Chez les enfants, la saturation en oxygène est normalement> 95%, et la saturation<92% est un prédicteur du besoin d'hospitalisation [275]. Des niveaux de saturation <90% chez les enfants ou les adultes signalent la nécessité d'une thérapie agressive.
- Les mesures des gaz du sang artériel ne sont pas systématiquement requises [276]: Ils doivent être envisagés pour les patients avec DEP ou VEMS < 50% prédit [277], ou pour ceux qui ne répondent pas au traitement initial ou se détériorent. Lors d'une exacerbation de l'asthme, la PaCO2 est souvent inférieure à la normale (<40 mmHg). La fatigue et la somnolence suggèrent que la pCO 2 peut augmenter. PaO 2 < 60 mmHg (8 kPa) et PaCO normal ou augmenté 2 (en particulier> 45 mmHg) indiquent une insuffisance respiratoire.
- La radiographie pulmonaire n'est pas systématiquement recommandée: recherche de complications barotraumatiques (pneumothorax,

pneumomédiastin), recherche de foyer parenchymateux, éliminer les diagnostics différentiels

4.2. Prise en charge des exacerbations légères à modérées de l'asthme en soins primaires ou aux urgences [273,278]

- **Commencer par** :

➢ des doses successives de BACA : habituellement administrées au moyen d'un aérosol doseur avec tube d'espacement, jusqu'à 4 à 10 bouffées toutes les 20 minutes pendant la première heure. Après la première heure, la dose de SABA requise varie de 4 à 10 bouffées toutes les 3 à 4 heures jusqu'à 6 à 10 bouffées toutes les 1 à 2 heures, ou plus souvent. Aucun SABA supplémentaire n'est nécessaire s'il y a une bonne réponse au traitement initial (par exemple, DEP> 60 à 80% du record prévu ou personnel pendant 3 à 4 heures)

➢ un traitement précoce aux CSO : La dose recommandée pour les adultes est de 1 mg de prednisolone / kg / jour ou l'équivalent jusqu'à un maximum de 50 mg / jour, et de 1 à 2 mg / kg / jour pour les enfants de 6 à 11 ans jusqu'à un maximum de 40 mg / jour.

➢ Une oxygénothérapie, si possible : Rajuster l'oxygène pour maintenir une saturation de 93 à 95 % chez les adultes et les adolescents (de 94 à 98 % chez les enfants âgés de 6 à 12 ans).

- **Prendre des dispositions en vue du transfert immédiat** du patient vers un établissement de soins actifs (s'il présente des signes d'exacerbation grave) ou vers un service de soins intensifs (en cas de somnolence, de confusion ou de silence expiratoire). Il faut administrer immédiatement à ces patients un BACA inhalé, du bromure d'ipratropium inhalé, de l'oxygène et des corticostéroïdes généraux.

- **Evaluation de la réponse :**

Contrôler fréquemment les symptômes et la saturation pendant le traitement et mesurer la fonction pulmonaire au bout d'une heure. Rajuster le traitement à la lumière de la réponse. Transférer le patient dans un service disposant d'un meilleur plateau technique en cas d'aggravation ou d'absence de réponse.

Décider de la nécessité d'une hospitalisation en fonction de l'état clinique, de l'ensemble des symptômes, de la fonction pulmonaire, de la réaction au traitement, des antécédents récents et anciens d'exacerbations et des possibilités de prise en charge à domicile.

Avant la sortie, prendre les dispositions pour la poursuite du traitement. Prescrire à la plupart des patients un traitement de contrôle régulier (ou augmenter la dose actuelle) afin de réduire le risque de nouvelles exacerbations. Continuer d'augmenter la dose du traitement de contrôle pendant deux à quatre semaines et diminuez le traitement de secours à action rapide à la dose nécessaire. Vérifier la technique d''inhalation et l'observance du traitement.

Fournir par écrit un plan d'action provisoire de maîtrise de l'asthme.

Programmer un suivi peu de temps après toute exacerbation, soit dans les deux à sept jours qui suivent.

- **Suivi après une exacerbation :**

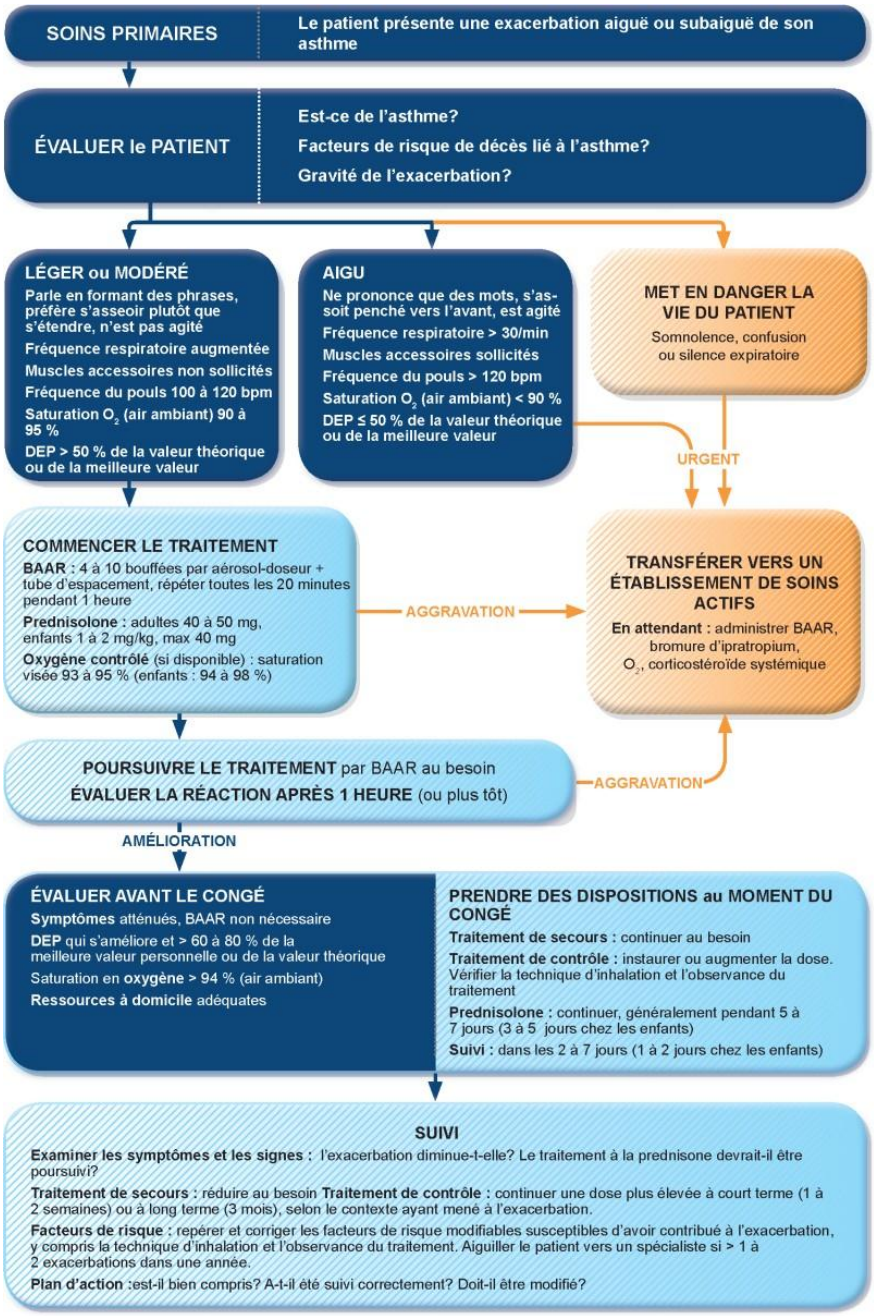
L'exacerbation reflète souvent un échec du traitement de l'asthme chronique et offre l'occasion de revoir la prise en charge de l'asthme du patient. Tous les patients doivent être suivis régulièrement par un professionnel de la santé jusqu'à la normalisation des symptômes et de la fonction pulmonaire.

Profitez de l'occasion pour :

- S'assurer que le patient comprend la cause de l'exacerbation
- Revoir les facteurs de risque modifiables d'exacerbations, par exemple le tabagisme

- Vérifier la compréhension des objectifs des traitements et des techniques d'inhalation.
- Examiner et réviser le plan d'action écrit de maîtrise de l'asthme

Encadré : Prise en charge des exacerbations de l'asthme en soins primaires [273]



4.3. Gestion des exacerbations sévères d'asthme dans le département des urgences [278, 279]

Les exacerbations sévères sont potentiellement mortelles et leur traitement nécessite une évaluation minutieuse et une surveillance étroite.

- **Oxygènothérapie :**

Au moyen de sonde nasale ou d'un masque. L'objectif est d'atteindre une saturation en Oxygène de 93 à 95% (94 à 98% pour les enfants de 6 à 11 ans)

- **Administration de Bêta 2- agonistes à courte durée d'action :**

En nébulisation continue pendant la première heure

- **Corticostéroïdes systémiques :**

Les corticostéroïdes systémiques accélèrent la résolution des exacerbations et préviennent les rechutes.

Voie d'administration: l'administration orale est aussi efficace qu'intraveineuse. La voie orale est préférée car elle est plus rapide, moins invasive [280,281].

Des corticostéroïdes intraveineux peuvent être administrés lorsque les patients sont trop dyspnéiques pour avaler; si le patient vomit; ou lorsque les patients nécessitent une ventilation ou une intubation non invasive.

La posologie recommandée est de 1mg/Kg (max 60mg) chez l'adulte dans la 1ère heure et chez l'enfant 2mg/Kg maximum 80mg

- **Bromure d'ipratropium**

Sur le 1er aérosol et surtou si le DEP<50% de la théorique puis 1ampoule /08H (0,5mg/08h) (0,25mg/08h si<6ans)

- **Sulfate de Magnésium :**

2g en IVL (pendant 20min) pour les cas plus graves surtout pour un DEP peu réversible après la 1ère heure (<10% de reverssibilité),

- **Corticoïdes inhalés :**

Au sein du service d'urgence: CSI à dose élevée administrée dans la première heure après la présentation réduit le besoin d'hospitalisation chez les patients ne recevant pas de corticostéroïdes systémiques [282]. Lorsqu'ils sont administrés en plus des corticostéroïdes systémiques, les preuves sont contradictoires [282].

- **L'adrénaline :**

L'adrénaline intramusculaire (adrénaline) est indiquée en plus du traitement standard de l'asthme aigu associé à l'anaphylaxie et à l'œdème de Quincke. Il n'est pas systématiquement indiqué pour les exacerbations de l'asthme.

Autres traitements

- **Oxygénothérapie à l'hélium**

Elle peut être envisagée pour les patients qui ne répondent pas au traitement standard; cependant, la disponibilité, le coût et les problèmes techniques doivent être pris en compte [283].

- **Antagonistes des récepteurs des leucotriènes**

Il existe des preuves limitées pour soutenir le rôle des LTRA oraux ou intraveineux dans l'asthme aigu. De petites études ont démontré une amélioration de la fonction pulmonaire [284, 285] mais le rôle clinique et la sécurité de ces agents nécessitent des études plus approfondies.

- **Antibiotiques (non recommandés)**

Les preuves ne soutiennent pas l'utilisation systématique d'antibiotiques dans le traitement des exacerbations aiguës de l'asthme à moins qu'il n'y ait de fortes preuves d'infection pulmonaire (par exemple fièvre ou expectorations purulentes ou signes radiographiques de pneumonie) [286].

- **Sédatifs**

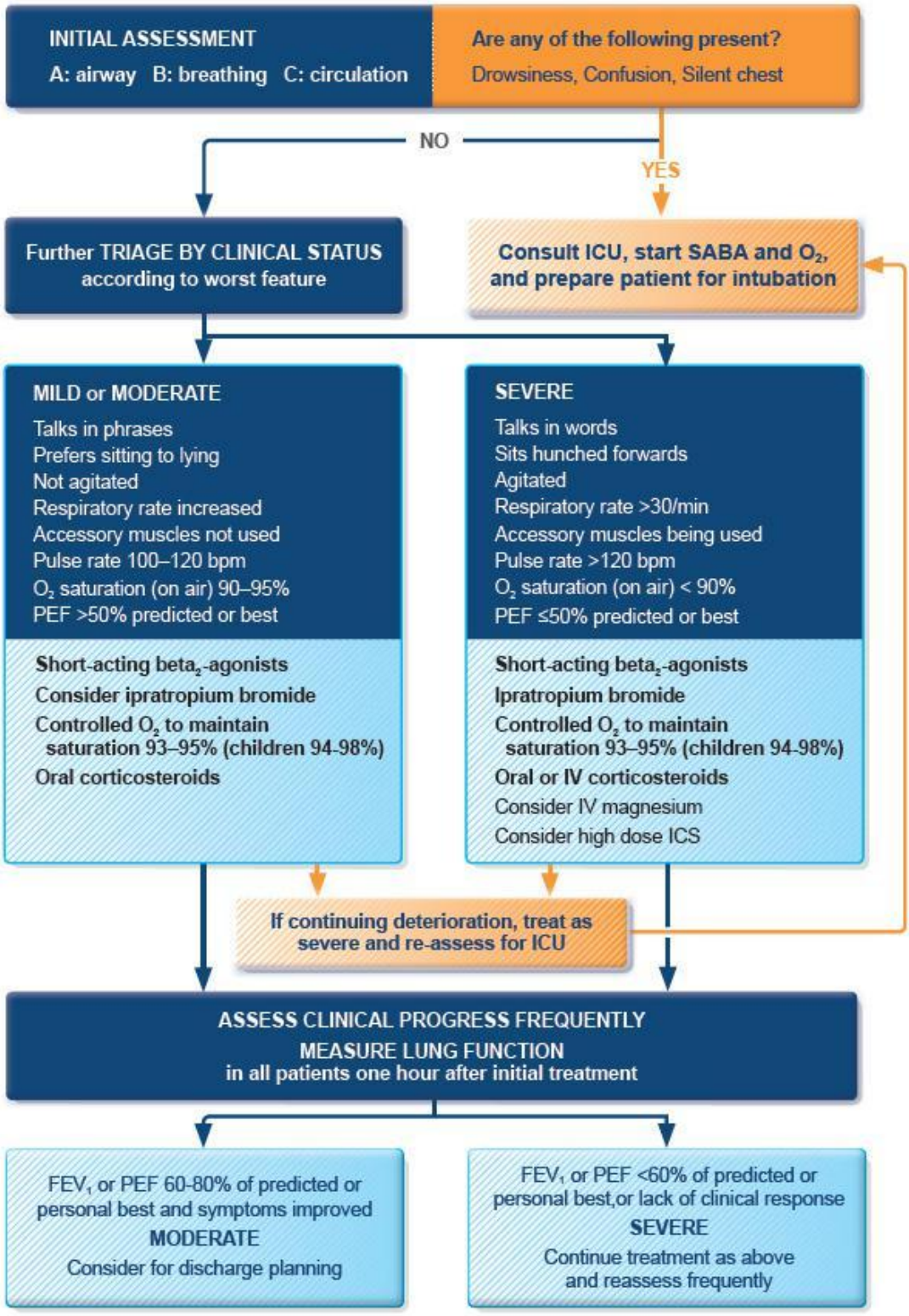
La sédation doit être strictement évitée pendant les exacerbations de l'asthme en raison de l'effet dépresseur respiratoire des médicaments anxiolytiques et hypnotiques.

- **Ventilation non invasive (VNI)**

Les preuves concernant le rôle de la VNI dans l'asthme sont faibles. Aucune recommandation n'est proposée. Si la VNI est essayée, le patient doit être étroitement surveillé. Il ne doit pas être tenté chez les patients agités, et les patients ne doivent pas être sous sédation afin de recevoir la VNI.

Révision de la réponse

L'état clinique et la saturation en oxygène doivent être réévalués fréquemment, le traitement ultérieur étant titré en fonction de la réponse du patient. La fonction pulmonaire doit être mesurée après une heure, et les patients qui se détériorent malgré un traitement intensif par bronchodilatateur et corticostéroïde doivent être réévalués pour transfert en unité de soins intensifs.



Encadré : Prise en charge des exacerbations de l'asthme aux urgences [279]

ICS: corticostéroïdes inhalés; USI: unité de soins intensifs; IV: intraveineux;

O 2: oxygène; PEF: débit expiratoire de pointe; FEV 1: volume expiratoire forcé en 1 sec

4.4. Critères d'hospitalisation ou de sortie du service des urgences [287]

Toute exacerbation d'asthme doit être évaluée après un à deux heures de prise en charge.

Un délai de quatre heures d'observation apparaît suffisant pour décider de l'orientation du patient, soit hospitalisation, soit retour à domicile.

La sortie à domicile doit prendre en compte les facteurs de risque du patient et la disponibilité des soins de suivi.

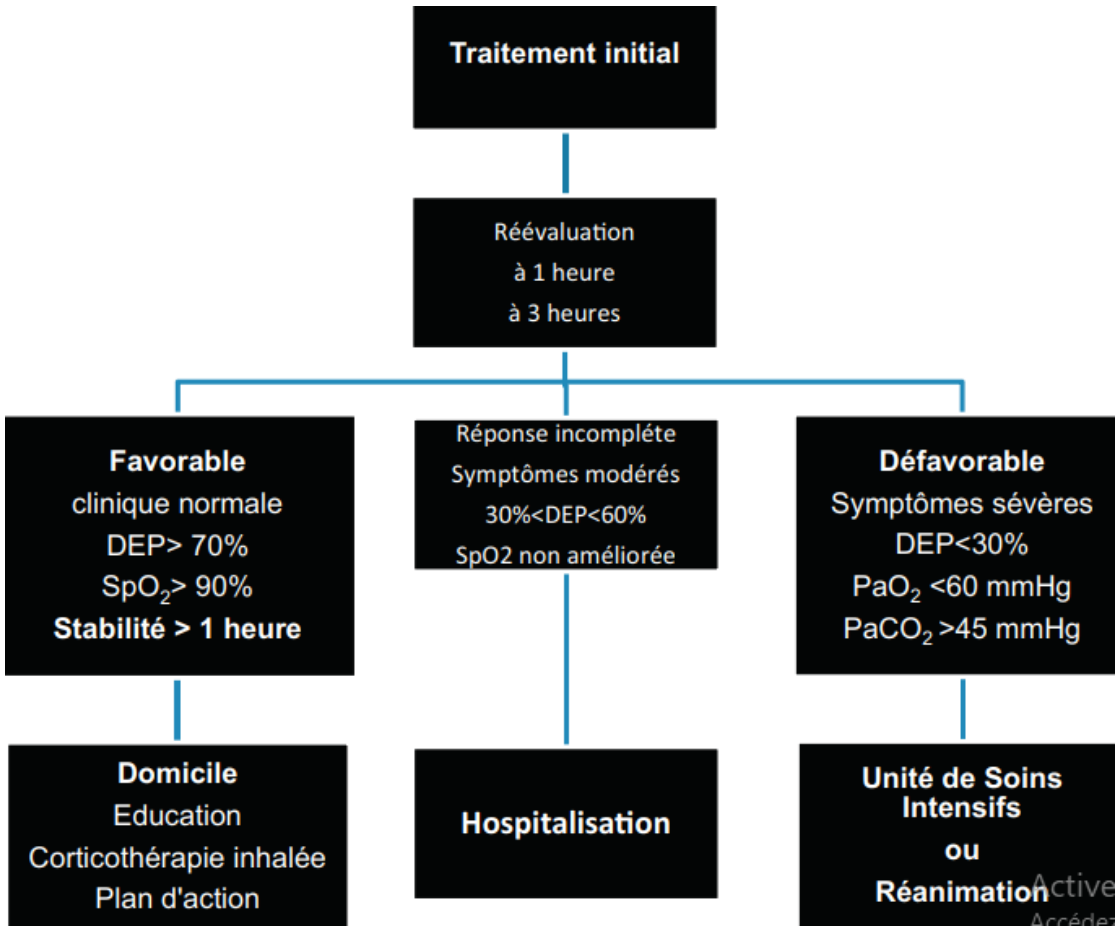


Figure : Algorithme de prise en charge de l'exacerbation d'asthme de l'adulte en fonction de la réponse au traitement initial.

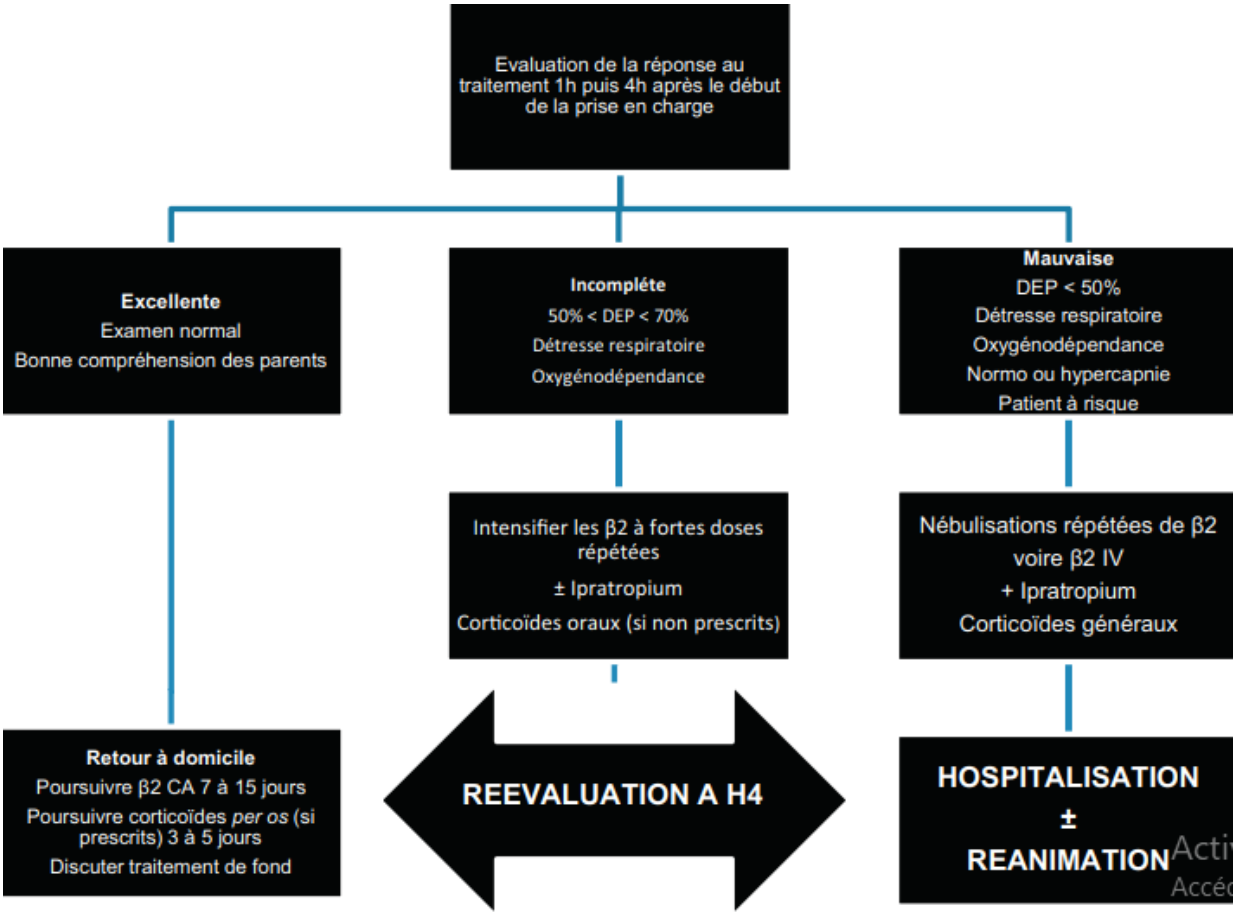


Figure : Algorithme de prise en charge de l'exacerbation d'asthme de l'enfant après 1 à 4 heures.

a. Les critères d'hospitalisation en réanimation [279]

- **EPIDEMIOLOGIQUES**
  - Milieu social défavorisé ou maladie psychiatrique
  - Toxicomanie (héroïne/cocaïne)
  - Mauvaise perception de la dyspnée
  - ATCD d'IOT/VM ou H en USC/réa pour ESA
  - Utilisation répétée de BACA
    - ≥ 1 inhalateur/mois
  - Utilisation régulière de corticoïdes PO
- **CLINIQUES**
  - Signes de détresse respiratoire
  - DEP < 200
  - DEP peu réversible à H1 (≤ 10%)
  - Signes de CPA
  - Mauvaise tolérance hémodynamique
  - Pa CO2 ≥ 45 mmHg qqs le PH
  - Acidose métabolique ou mixte
  - Anomalie de la RT : barotraumatisme ou pneumopathie systématisée

La ventilation mécanique (intubation) est indiquée devant [17]:

- tableau grave d'emblée : trouble de conscience ou bradypnée
- hypoxémie réfractaire
- acidose hypercapnique s'aggravant

- signes d'épuisement respiratoire

b. Planification de la sortie et suivi

Avant de quitter le service des urgences ou l'hôpital pour rentrer à la maison, des dispositions doivent être prises pour un rendez-vous de suivi dans les 2 à 7 jours, et des stratégies pour améliorer la prise en charge de l'asthme, y compris les médicaments, les techniques d'inhalation et un plan d'action écrit pour l'asthme, doivent être abordées [288].

Après sa sortie, le patient doit être examiné régulièrement par son fournisseur de soins de santé au cours des semaines suivantes jusqu'à ce qu'un bon contrôle des symptômes soit atteint et que la meilleure fonction pulmonaire personnelle soit atteinte ou dépassée.

Les patients sortis après une présentation à l'urgence ou une hospitalisation pour asthme devraient être particulièrement ciblés pour un programme d'éducation sur l'asthme. Les patients hospitalisés sont particulièrement plus réceptifs aux informations et aux conseils sur leur maladie. Les prestataires de soins de santé devraient profiter de l'occasion pour examiner:

- La compréhension par le patient de la cause de l'exacerbation de son asthme
- Facteurs de risque modifiables d'exacerbations (y compris le tabagisme)
- La compréhension par le patient des objectifs et des utilisations correctes des médicaments

Les actions que le patient doit entreprendre pour répondre à l'aggravation des symptômes.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Organisation mondiale de la santé. Disponible sur : https://www.who.int/topics/asthma/fr/ (consulté le 13/10/2020)

[2] GINA REPORTS. Archived Reports. Disponibles sur le site : https://ginasthma.org/archived-reports/

[3]GINA : GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION (2020 update). Disponible sur le site : https://ginasthma.org/

[4] S. El Fadili, S.Ait Batahar, H.Sajiai, H. Serhane, L. Amro. Évaluation du contrôle d'asthme à Marrakech. Revue Française d'Allergologie, Avril 2016.Vol 56, Issue 3, p.323.

[5] Organisation mondiale de la santé Disponible sur : https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/asthma (consulté le 13/10/2020)

[6] European Community Respiratory Health Survey Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication Eur Respir J 1996 ; 9 : 687-95.

[7] The International Study of Asthma and Allergies in Childhood Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms Eur Respir J 1998 ; 12 : 315-35.

[8] S. Nafti , S. Taright , M. El Ftouh , N. Yassine , A. Benkheder , H. Bouacha , M. Ali-Khoudja , H. Fakhfakh , S. Schück , N. Texier Prévalence de l'asthme dans les pays du Maghreb : étude AIRMAG , A. El Hasnaoui Revue des Maladies Respiratoires Vol 26, N° HS1 - janvier 2009 p. 33

[9] A. Bennis. Rapport Marocain sur l'asthme. 15ème Congrès Médical Maghrébin 1986.

[10] 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.

[11] 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

[12] Boccuzzi SJ., Indirect health care costs. Cardiovascular Health Care Economics. 1st ed. HumanaPress, NY, USA: 2003. pp63-79.

[13] Godard P, et al., Costs of asthma are correlated with severity, 1-yr prospective study. EurRespir J 2002; 19: 61-7.

[14] Organisation mondiale de la Santé. L'asthme : une épidémie silencieuse. La revue ReMeD, n°35 juillet 2007. p20

[15] WHO/NHLBI workshop report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2012 Disponible sur: www.Ginasthma.org

[16] Von Mutius E. Gene-environment interactions in asthma. *J. Allergy Clin Immunol* 2009;123:3-11 [quiz 12-3].

[17] Bukantz SC, Lockey RF. IgE immediate hypersensitivity, *Weiss EB, Stein M (eds)*, Bronchia/Asthma. Mechanisms and Therapeutics, 3rd ed. Boston, Little, Brown, 1993, ch 8.

[18] Roitt IM. Immunology, Physiology, Pathology, and Clinic. London, Blackwel! Scientific, 1992.

[19] Gauchat JF, et al. Induction of human IgE synthesis in B cells by mast cells and basophils. Nature 1993; 365:340-343.

[20] Romagnani S. Role of Th2 lymphocytes in the genesis of allergic disorders and mechanisms involved in their development, in Holgate ST, et al (eds), Asthma: Physiology, Immunopharmacology, and Treatment. London, Academic Press, 1993, ch 13.

[21] Snapper CM, Mond JJ. Towards a comprehensive view of immunoglobin class switching. *Immunol Today 1993*; 14:15-17.

[22] Kay AB. Asthma and inflammation. *J. Allergy Clin Immunol 1991* ; 87:893-910.

[23] Holgate S. Mediator and cytokine mechanisms in asthma. *Thorax 1993*; 48:103-109.

[24] Del Prete G. Human Thl and Th2 lymphocytes: their role in the pathophysiology of atopy. *Allergy 1992*; 47:450-455.

[25] Del Prete GF, et al. Allergen exposure induces the activation of allergen-specific Th2 cells in the airway mucosa of patients with allergic respiratory disorders. *Eur J Immunol 1993*; 23:1445-1449.

[26] Kemeny DM, Diaz-Sanchez D, Holmes BJ. CD8+ T cells in allergy. *Allergy 1992*; 47:12-21.

[27] Montefort S, Holgate ST, Howarth PH: Leucocyte-endothelial adhesion molecules and their role in bronchial asthma and allergic rhinitis. Eur Respir J 1993; 6:1044-1054.

[28] Hollins F. et al. Human airway smooth muscle promotes human lung mast cell sur- vival, proliferation, and constitutive activation: cooperative roles for CADM1, stem cell factor, and IL-6. *J. Immunol 2008*;181:2772-80.

[29] Hackett TL. et al. Intrinsic phenotypic differences of asthmatic epithelium and its inflammatory responses to respiratory syncytial virus and air pollution. *Am J Respir Cell Mol Biol 2011*;45:1090-100.

[30] Zhao Y, Usatyuk PV, Gorshkova IA, He D, Wang T, Moreno-Vinasco L, et al. Regulation of COX-2 expression and IL-6 release by parti- culate matter in airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol 2009*;40:19-30.

[31] Damera G, Panettieri Jr RA. Does airway smooth muscle express an inflammatory phenotype in asthma? Br J Pharmacol 2011;163:68-80.

[32] Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol 2011*;128:451-62 [quiz 463-4].

[33] Holgate ST, Holloway J, Wilson S, Bucchieri F, Puddicombe S, Davies DE. Epithelial-mesenchymal communication in the pathogenesis of chronic asthma. *Proc Am Thorac Soc 2004*;1:93-8.

[34] Laila Abarray. Profil des patients asthmatiques pris en charge au service de pneumologie de l'Hôpital militaire Avicenne de Marrakech (160cas). *Thèse N 237*, année 2018.

[35] A.Bourdin, P.Chanez. asthme : physiopathologie, diagnostic et suivi d'une maladie chronique des voies aériennes. *EMC. Pneumologie*. Volume 10, N°4, 2013.

[36] GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHME. GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION (2020 update), disponible sur le site Web : https://ginasthma.org/

[37] A.Bourdin, P.Chanez. asthme : physiopathologie, diagnostic et suivi d'une maladie chronique des voies aériennes. EMC. Pneumologie. Volume 10, N°4, 2013.

[38] GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHME. GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION (updated 2012), disponible sur le site Web : https://ginasthma.org/archived-reports/

[39] Miningou Soli Délwendé. Etude épidemiologique de l'asthme de l'adulte dans la communauté urbaine de BoboDioulasso. Thèse de médecine BURKINA FASO, 1998. Disponible en ligne sur : http://www.beep.ird.fr/collect/upb/index/assoc/FSS-1998-MIN-ETU/FSS-1998-MIN-ETU.pdf

[40] Perdrix A. : Guide pratique d'exploration fonctionnelle respiratoire — Utilisation en milieu professionnel. Collection de monographies de médecine du travail. Masson Éditeur 1994 : 184p.

[41] Recommandations européennes pour les explorations fonctionnelles respiratoires — Seconde édition française — Numéro spécial — Rev Mal Respir, 2001 ; 18 : 6S6-6S119.

[42] Dassonville J., Beillot J. : Spirométrie et courbes débit-volume : méthodes de mesures et applications pratiques. Éditions Lavoisier 2002 : 266p.

[43] Wanger J. : Exploration fonctionnelle pulmonaire — Une approche pratique. Masson Éditeur 1997 : 273p.

[44] Miller M.R., Crapo R., Hankinson J., et al. : Considérations générales sur les explorations fonctionnelles respiratoires. Rev Mal Respir, 2006 ; 23 : 17S11-17S21.

[45] Brendan G Cooper. An update on contraindications for lung function testing. Thorax 2011;66:714-723

[46] Quanjer PH, Weiner DJ, Pretto JJ, Brazzale DJ, Boros PW. Measurement of FEF25-75 % and FEF75 % does not contribute to clinical decision making. Eur Respir J 2015;43:1051-8.

[47] Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multiethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur Respir J 2012;40:1324-43. [4] Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J 2005;26: 948-68.

[48] Boutin B,KoskasM, Guillo H,Maingot L, LaRoccaMC, BouleM, et al. Forced expiratory flows' contribution to lung function interpretation in schoolchildren. Eur Respir J 2015;45:107-15.

[49] Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur Respir J 2012;40:1324-43.

[50] Minnesota Department of Health. Asthma Program, asthma basics. 3M pharmaceuticals ; 2004.

[51] Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005;26:319-38.

[52] Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, Dijkman JH. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. Thorax 1992;47(3):162-6.

[53] Boezen HM, Schouten JP, Postma DS, Rijcken B. Distribution of peak expiratory flow variability by age, gender and smoking habits in a random population sample aged 20-70 yrs. Eur Respir J 1994;7(10):1814-20.

[54] Killian KJ, Watson R, Otis J, St Amand TA, O'ByrnePM.Symptom perception during acute bronchoconstriction.Am J Respir Crit 2000 ;162 (2Pt1) : 490-6.

[55] Reddel HK, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Which index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma? Am J Respir Crit Care Med 1995;151(5):1320-5.

[56] A. S. Meuric1, M. Leroy1, B. Raffestin1, E. Bidat2. Observance et acceptabilité d'un nouveau débitmètre de pointe électronique, le PiKo-1. Rev Mal Respir 2005 ; 22 : 935-41

[57] B. PiKo® Monitors. Electronic Lung Health Monitor. User's Manual. disponible sur le lien : http://www.quickmedical.com/downloads/nspire-piko-1-piko-6-lung-health-meter-manual.pdf

[58] Kroegel C, Warner JA, Virchow JC, Matthys H. Pulmonary immune cells in health and disease: the eosinophil leucocyte (Part II).Eur Respir J 1994;7:743-60.

[59] Lewis SA, Pavord JD, Stringer JR, Knox AJ, Weiss ST, Britton JR. The relation between peripheral blood leukocyte counts and respiratory symptoms, atopy, lung function and airway responsiveness in adults. Chest 2001;119:105-14.

[60] Recommandations de la Société de pneumologie de langue française sur « Asthme et Allergie ». Rev Mal Respir 2007;24:7S3-7S67.

[61] Delacourt C, Labbe D, Vassault A, Brunet-Langot D, De Blic J, Scheiman P. Sensitization to inhalant allergens in wheezing infants is predictive of the development of infantile asthma. Allergy 1994; 49:843-7.

[62] Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN. Developments in the diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Rev Respir Med. 2016 Dec;10(12):1317-1334. doi: 10.1080/17476348.2016.1249853. Epub 2016 Nov 7.

[63]Bernstein L, Storms WW. Summary statements of practice parameters for allergy diagnostic tests. Ann Allergy 1995;75:543-52.

[64] Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Rance F, Dutau G. Evaluation des moyens diagnostiques de l'allergie alimentaire dans 113 cas de dermatite atopique. Rev Fr Allergol Immunol Clin 1996;36:239-44.

[65] Meiffren I, Didier A, Jalut G, Leophonte P, Delaude A. Airborne pollen of Toulouse (southern France): medical implications. In: Brasser LJ, Mulder WC editors. Proceedings of the 8th World Clean Air Congress, The Hague, The Netherlands, 11-15 september 1989. p. 53-7.

[66] Demoly P, Bousquet J, Mandersheid JC, Dreborg S, Dhivert H, Michel FB. Precision of skin prick and puncture tests with nine methods. J Allergy Clin Immunol 1991;88:758-62.

[67] Van Asperen PP, Kemp AS, Melli CM. Skin test reactivity and clinical allergen sensitivity in infancy. J Allergy Clin Immunol 1984;73:381-6.

[68] Bousquet J. Allergies respiratoires : mécanismes et diagnostic. In: Godard P, Bousquet J, Michel FB, editors. Maladies respiratoires. Paris: Masson; 1993. p. 340-50.

[69] Plebani M, Borghesan F, Faggian D. Clinical efficiency of in vitro and in vivo tests for allergic diseases. Ann Allergy Asthma Immunol 1995; 74:23-8.

[70] Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C, Bonini S, Canonica GW, Romagnani S, et al. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy: I. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients asymptomatic allergy to common aeroallergens. J Allergy Clin Immunol 1995;96:580-7.

[71] Weyer A, Guilloux L, Motin J, Ville G, David B. Interprétation des dosages biologiques: critères à définir pour un objectif de recherche ou pour un diagnostic clinique. Applications en allergologie. Rev Fr Allergol Immunol Clin 1997;37:819-26.

[72] De Blay F, Zana H, Offner M, Verot A, Velten M, Pauli G. Receiver operating characteristic analysis: a useful method for a comparison of the clinical relevance of two in vitro IgE tests. J Allergy Clin Immunol 1993;92:255-63.

[73] Metz-Favre C, Birba E, Metivier AC, De Blay F, Pauli G. Intérêt du dosage des IgE vis-à-vis de l'allergène recombinant rBet v1 dans la prise en charge de la pollinose printannière. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2005;45:584-9.

[74] Indication du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques (document HAS-Mai 2005).

[75] Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JF, Spijker R, Sterk PJ, Bel EH, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med 2015;3:290-300.

[76] Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many. Nature Reviews Immunology 2015;15:57-65.

[77] American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:912-30.

[78] Haccuria A, Michils A, Michiels S, Van Muylem A. Exhaled nitric oxide: a biomarker integrating both lung function and airway inflammation changes. J Allergy Clin Immunol 2014;134:554-9.

[79] RO * Crapo R Casaburi AL Coates Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. Am J Respir Crit Care Med 2000 (161) [Medline]

[80] DW ** Cockroft Direct challenge tests. Airway hyperresponsiveness in asthma : Its measurement and clinical significance. Chest 2010 (138) [Medline]

[81] GF * Joos B O'Connor SD Anderson ERS Task Force. Indirect airway challenges. Eur Respir J 2003 (21) [Medline]

[82] M Silverman SD. Anderson Standardization of exercise tests in asthmatic children. Arch Dis Child 1972 (47) [Medline]

[83] GJ Argyros JM Roach KM Hurwitz AH Eliasson YY. Phillips Eucapnic voluntary hyperventilation as a bronchoprovocation technique : Development of a standardized dosing schedule in asthmatics. Chest 1996 (109)

[84] CM Smith SD. Anderson Hyperosmolarity as the stimulus to asthma induced by hyperventilation ?. J Allergy Clin Immunol 1986 (77) [Medline]

[85] SD Anderson J Brannan J Spring A new method for bronchial provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol. Am J Respir Crit Care Med 1997 (156) [Medline]

[86] JD Brannan M Gulliksson SD Anderson N Chew M. Kumlin Evidence of mast cell activation and leukotriene release after mannitol inhalation. Eur Respir J 2003 (22) [Medline]

[87] JD Brannan M Gulliksson SD Anderson Inhibition of mast cell PGD2 release protects against mannitol-induced airway narrowing. Eur Respir J 2006 (27) [Medline]

[88] Doherty G, Bush A. Diagnosing respiratory problems in young children. Practitioner 2007;251:20, 2-5.

[89] Pedersen S. Preschool asthma--not so easy to diagnose. Prim Care Respir J 2007;16:4-6.

[90] Brand PL, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, Garcia-Marcos L, Hedlin G, Henderson J, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. Eur Respir J 2014;43:1172-7.

[91] GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHME. GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION (2020 update), disponible sur le site Web : https://ginasthma.org/

[92] Pieter-Paul W et al. Developing and Emerging Clinical Asthma Phenotypes. J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT. Nov-Dec 2014;2(6):671-80.

[93] GRAZIA K et al. Asthme professionnel. Rev Med Suisse 2016; 12: 1972-5

[94] Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. Guidelines for the management of workrelated asthma. Eur Respir J 2012; 39: 529-45.

[95] Woolcock AJ, Peat JK, Salome CM, Yan K, Anderson SD, Schoeffel RE, et al. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in a rural adult population. Thorax 1987;42:361-8.

[96] Chen Y, Dales R, Krewski D, Breithaupt K. Increased effects of smoking and obesity on asthma among female Canadians: the National Population Health Survey, 1994-1995. Am J Epidemiol 1999;150:255-62.

[97] Plaschke PP, Janson C, Norrman E, Bjornsson E, Ellbjar S, Jarvholm B. Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:920-4.

[98] Perez L, Declercq C, Iniguez C, Aguilera I, Badaloni C, Ballester F, et al. Chronic burden of near-roadway traffic pollution in 10 European cities (APHEKOM network). Eur Respir J 2013;42:594-605.

[99] Venn AJ, Lewis SA, Cooper M, Hubbard R, Britton J. Living near a main road and the risk of wheezing illness in children. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:2177-80.

[100] Salam MT, Islam T, Gilliland FD. Recent evidence for adverse effects of residential proximity to traffic sources on asthma. Curr Opin Pulm Med 2008; 14:3-8.

[101] Kunzli N, Bridevaux PO, Liu LJ, Garcia-Esteban R, Schindler C, Gerbase MW, et al. Traffic-related air pollution correlates with adult-onset asthma among never-smokers. Thorax 2009;64:664-70.

[102] Kunzli N, Bridevaux PO, Liu LJ, Garcia-Esteban R, Schindler C, Gerbase MW, et al. Traffic-related air pollution correlates with adult-onset asthma among never-smokers. Thorax 2009;64:664-70.

[103] Penard-Morand C, Raherison C, Charpin D, Kopferschmitt C, Lavaud F, Caillaud D, et al. Long-term exposure to close-proximity air pollution and asthma and allergies in urban children. Eur Respir J 2010;36:33-40.

[104] Gasana J, Dillikar D, Mendy A, Forno E, Ramos Vieira E. Motor vehicle air pollution and asthma in children: a meta-analysis. Environ Res 2012;117: 36-45.

[105] Hwang BF, Lee YL. Air pollution and prevalence of bronchitic symptoms among children in Taiwan. Chest 2010;138:956-64.

[106] S. Clerc. Asthme et intolérance à l'aspirine. Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2015) 7, 180-183

[107] Kupczyk M, ten Brinke A, Sterk PJ, Bel EH, Papi A, Chanez P, et al. Frequent exacerbators: a distinct phenotype of severe asthma.Clin Exp Allergy 2014;44:212-21

[108] Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. Am J Respir Crit Care Med 2010;181:315-23.

[109] Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014;43:343–73.

[110] in't Veen JC, Beekman AJ, Bel EH, Sterk PJ. Recurrent exacerbations in severe asthma are associated with enhanced airway closure during stable episodes. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1902–6.

[111] ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, Spinhoven P, Schmidt JT, Zwinderman AH, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-totreat asthma. Eur Respir J 2005;26:812–8.

[112] 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;133:1280–8.

[113] ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:744–8.

[114] Amelink M, de Nijs SB, Berger M, Weersink EJ, ten Brinke A, Sterk PJ, et al. Non-atopic males with adult onset asthma are at risk of persistent airflow limitation. Clin Exp Allergy 2012;42:769–74.

[115] AmelinkM, de Nijs SB, de Groot JC, van Tilburg PM, van Spiegel PI, Krouwels FH, et al. Three phenotypes of adult-onset asthma. Allergy 2013;68:674–80.

[116] ten Brinke A, van Dissel JT, Sterk PJ, Zwinderman AH, Rabe KF, Bel EH. Persistent airflow limitation in adult-onset nonatopic asthma is associated with serologic evidence of Chlamydia pneumoniae infection. J Allergy Clin Immunol 2001;107:449–54.

[117] Pasternack R, Huhtala H, Karjalainen J. Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae serology and asthma in adults: a longitudinal analysis. J Allergy Clin Immunol 2005;116:1123–8.

[118] Lee JH, Haselkorn T, Borish L, Rasouliyan L, Chipps BE, Wenzel SE. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-totreat asthma: insights from the TENOR study. Chest 2007;132:1882-9.

[119] Shirahata K, Fujimoto K, Arioka H, Shouda R, Kudo K, Ikeda S. Prevalence and clinical features of cough variant asthma in a general internal medicine outpatient clinic in Japan. Respirology 2005;10:354-8.

[120] Lai K, Chen R, Lin J, Huang K, Shen H, Kong L, et al. A prospective, multicenter survey on causes of chronic cough in China. Chest 2013;143:613-20.

[121] Kwon NH, Oh MJ, Min TH, Lee BJ, Choi DC. Causes and clinical features of subacute cough. Chest 2006;129:1142-7

[122] Age of onset of asthma. Lancet 1971;II:477.

[123] Amelink M, de Groot JC, de Nijs SB, Lutter R, Zwinderman AH, Sterk PJ, et al. Severe adult-onset asthma: a distinct phenotype. J Allergy Clin Immunol 2013;132:336-41.

[124] De Marco R, Locatelli F, Cerveri I, Bugiani M, Marinoni A, Giammanco G. Incidence and remission of asthma: a retrospective study on the natural history of asthma in Italy. J Allergy Clin Immunol 2002;110:228-35.

[125] GINA : GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION (2020 update). Disponible sur le site : https://ginasthma.org/

[126] Newby C, Heaney LG, Menzies-Gow A, Niven RM, Mansur A, Bucknall C, et al. Statistical cluster analysis of the British Thoracic Society Severe Refractory Asthma Registry: clinical outcomes and phenotype stability. PLoS One 2014;9:e102987.

[127] 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.

[128] Moore WC, Hastie AT, Li X, Li H, Busse WW, Jarjour NN, et al. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. J Allergy Clin Immunol 20141]414;133:1557-1563.e5.

[129] Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. J Allergy Clin Immunol 2005;115:897-909. quiz 10.

[130] van Veen IH, Ten Brinke A, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Airway inflammation in obese and nonobese patients with difficult-to-treat asthma. Allergy 2008;63:570-4.

[131] C. Taillé et al. Particularités de l'asthme de la femme : quelle relation avec le statut hormonal ? Revue des maladies respiratoires. Volume 31, Issue 6, June 2014, Pages 469-477

[132] Pereira-Vega A, Sanchez JL, Gil FL, et al. Premenstrual asthma and symptoms related to premenstrual syndrome. J Asthma 2010;47:835—40.

[133] Pasaoglu G, Mungan D, Abadoglu O, et al. Leukotriene receptor antagonists: a good choice in the treatment of premenstrual asthma? J Asthma 2008;45:95—9.

[134] Romieu I, Fabre A, Fournier A, et al. Postmenopausal hormone therapy and asthma onset in the E3 N cohort. Thorax 2010;65:292—7.

[135] Real FG, Svanes C, Omenaas ER, et al. Lung function, respiratory symptoms, and the menopausal transition. J Allergy Clin Immunol 2008;121:72—80 [e3].

[136] Foschino Barbaro MP, Costa VR, Resta O, et al. Menopausal asthma: a new biological phenotype? Allergy 2010;65: 1306—12.

[137] Powell H, McCaffery K, Murphy VE, et al. Psychosocial outcomes are related to asthma control and quality of life in pregnant women with asthma. J Asthma 2011;48:1032—40.

[138] C. Robitaille , L.-P. Boulet. L'asthme de la personne âgée. Revue des maladies respiratoires. Vol 31 - N° 6. P. 478-487 - juin 2014

[139] Moorman JE, Rudd RA, Johnson CA, et al. National surveillance for asthma — United States, 1980—2004. MMWR Surveill Summ 2007;56:1—54.

[140] Stupka E, deShazo R. Asthma in seniors: part 1. Evidence for underdiagnosis, undertreatment, and increasing morbidity and mortality. Am J Med 2009;122:6—11.

[141] Braman SS, Hanania NA. Asthma in older adults. Clin Chest Med 2007;28:685—702.

[142] Ronmark E, Lindberg A, Watson L, et al. Outcome and severity of adult-onset asthma: report from the obstructive lung disease in northern Sweden studies (OLIN). Respir Med 2007;101:2370—7.

[143] Gronke L, Kanniess F, Holz O, et al. The relationship between airway hyper-responsiveness, markers of inflammation and lung function depends on the duration of the asthmatic disease. Clin Exp Allergy 2002;32:57—63.

[144] Hastie AT, Moore WC, Meyers DA, Vestal PL, Li H, Peters SP, et al. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. J Allergy Clin Immunol 2010;125:1028-36.

[145] 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.

[146] 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.

[147] Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2012;380:651-9.

[148] Katz LE, Gleich GJ, Hartley BF, Yancey SW, Ortega HG. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. Ann Am Thorac Soc 2014;11:531-6.

[149] Martinez FD, Vercelli D. Asthma. Lancet 2013;382:1360-72.

[150] Ghebre MA, Bafadhel M, Desai D, Cohen SE, Newbold P, Rapley L, et al. Biological clustering supports both "Dutch" and "British" hypotheses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol 2014. Epub ahead of print.

[151] Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the spotlight: eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. Nat Med 2013;19:977-9.

[152] Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. N Engl J Med 2014;371:1198-207.

[153] Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic Asthma. N Engl J Med 2014;371:1189-97.

[154] McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA, Lazarus SC, Sutherland ER, Chinchilli VM, et al. A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic. Am J Respir Crit Care Med 2012;185:612-9.

[155] Cowan DC, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, Taylor DR. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. Thorax 2010;65: 384-90.

[156] van Veen IH, Ten Brinke A, Gauw SA, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Consistency of sputum eosinophilia in difficult-to-treat asthma: a 5-year follow-up study. J Allergy Clin Immunol 2009;124:615-7.

[157] Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. Respirology 2006;11: 54-61.

[158] Newcomb DC, Peebles RS Jr. Th17-mediated inflammation in asthma. Curr Opin Immunol 2013;25:755-60.

[159] Little SA, MacLeod KJ, Chalmers GW, Love JG, McSharry C, Thomson NC. Association of forced expiratory volume with disease duration and sputum neutrophils in chronic asthma. Am J Med 2002;112:446-52.

[160] Russell S et al. Inflammatory phenotypes in asthma pathogenesis. Drug Discovery Today: Disease Mechanisms | Mechanisms underlying allergic asthma. Vol. 9, No. 3–4 2012

[161] Nair P, Gaga M, Zervas E, Alagha K, Hargreave FE, O'Byrne PM, et al. Safety and efficacy of a CXCR2 antagonist in patients with severe asthma and sputum neutrophils: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Clin Exp Allergy 2012;42:1097-103.

[162] Fleming, L. et al. (2012) Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma. Thorax 67, 675–681

[163] McGrath, K.W. et al. (2012) A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 185, 612–619

[164] Simpson, J.L. et al. (2006) Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. Respirology 11, 54–61

[165] Bacci, E. et al. (2006) Low sputum eosinophils predict the lack of response to beclomethasone in symptomatic asthmatic patients. Chest 129, 565–572

[166] Wang, F. et al. (2011) Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma. Eur. Respir. J. 38, 567–574

[167] Dixon, A.E. et al. (2011) Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. J. Allergy Clin. Immunol. 128, 508–515

[168] A.Magnan, A.Colchen, A.Cavaillès,A.Pipet. asthme difficil à contrôler. EMC - Pneumologie 1 Volume 9 > n◦2 > avril 2012

[169] Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN. Developments in the diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Rev Respir Med. 2016 Dec;10(12):1317-1334. doi: 10.1080/17476348.2016.1249853. Epub 2016 Nov 7.

[170] Lhote F. Le syndrome de Churg-Strauss. Presse Med 2007;36:875-89.

[171] 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 ofsystemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. Medicine 2011;90:19-27.

[172] 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.

[173] Taylor YJ, Tapp H, Shade LE, Liu TL, Mowrer JL, Dulin MF. Impact of shared decision making on asthma quality of life and asthma control among children. J Asthma 2018;55:675-83.

[174] Wilson SR, Strub P, Buist AS, Knowles SB, Lavori PW, Lapidus J, Vollmer WM. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. Am J Respir Crit Care Med 2010;181:566-77.

[175] Partridge MR, Hill SR. Enhancing care for people with asthma: the role of communication, education, training and self-management. 1998 World Asthma Meeting Education and Delivery of Care Working Group. Eur Respir J 2000;16:333-48.

[176] Maguire P, Pitceathly C. Key communication skills and how to acquire them. BMJ 2002;325:697-700.

[177] Rosas-Salazar C, Apter AJ, Canino G, Celedon JC. Health literacy and asthma. J Allergy Clin Immunol 2012;129:935-42.

[178] GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHME. GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION (2020 update), disponible sur le site Web : https://ginasthma.org/

[179](3) guide de poche pour le traitement et la prévention de l'asthme (pour les adultes et les enfants de 5ans et plus) ;GINA 2020. Dsponible sur le site web : https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/Main-pocket-guide_2020_04_03-final-wms.pdf

[180] guide de poche pour le traitement et la prévention de l'asthme (pour les adultes et les enfants de 5ans et plus) ;GINA 2019. Dsponible sur le site web : https://ginasthma.org/translated-reports/

[181] Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. Respir Med 2007;101:481-9.

[182] Rice JL, Diette GB, Suarez-Cuervo C, Brigham EP, Lin SY, Ramanathan M, Jr., Robinson KA, et al. Allergen-specific immunotherapy in the treatment of pediatric asthma: A systematic review. Pediatrics 2018;141.

[183] Lin SY, Erekosima N, Kim JM, Ramanathan M, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, Ward D, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. JAMA 2013;309:1278- 88.

[184] Di Bona D, Frisenda F, Albanesi M, Di Lorenzo G, Caiaffa MF, Macchia L. Efficacy and safety of allergen immunotherapy in patients with allergy to molds: A systematic review. Clin Exp Allergy 2018;48:1391-401.

[185] Vasileiou E, Sheikh A, Butler C, El Ferkh K, von Wissmann B, McMenamin J, Ritchie L, et al. Effectiveness of Influenza Vaccines in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Infect Dis 2017;65:1388-95.

[186] Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA, Schaffner W, et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. N Engl J Med 2005;352:2082-90.

[187] Sheikh A, Alves B, Dhami S. Pneumococcal vaccine for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2002:CD002165.

[188] Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, Fiss E, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2010;181:116-24.

[189] Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Lapa ESJR, Shah PL, Fiss E, et al. Bronchial thermoplasty: Long- term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2013;132:1295-302.e3.

[190] Cassim R, Russell MA, Lodge CJ, Lowe AJ, Koplin JJ, Dharmage SC. The role of circulating 25 hydroxyvitamin D in asthma: a systematic review. Allergy 2015;70:339-54.

[191] Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Griffiths CJ, Camargo CA, Jr., Kerley CP, Jensen ME, et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet Respir Med 2017;5:881-90.

[192] Riverin BD, Maguire JL, Li P. Vitamin D supplementation for childhood asthma: A systematic review and meta- analysis. PLoS One 2015;10:e0136841.

[193] Pojsupap S, Iliriani K, Sampaio TZ, O'Hearn K, Kovesi T, Menon K, McNally JD. Efficacy of high-dose vitamin D in pediatric asthma: a systematic review and meta-analysis. J Asthma 2015;52:382-90.

[194] Castro M, King TS, Kunselman SJ, Cabana MD, Denlinger L, Holguin F, Kazani SD, et al. Effect of vitamin D3 on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial. Jama 2014;311:2083-91.

[195] Kiljander TO, Harding SM, Field SK, Stein MR, Nelson HS, Ekelund J, Illueca M, et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:1091-7.

[196] Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, van Wijk RG, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. J Allergy Clin Immunol 2010;126:466-76.

[197] Marie Antignac et al. Thérapie par vie inhalée. Edition margauorange.Janvier 2020

[198] Dolovich MB, Dhand R. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. Lancet.2011;377: 1032-45.

[199] Anderson PJ. History of aerosol therapy: liquid nebulization to MDIs to DPIs. Respir Care.2005 50 1139-50.

[200] Geller DE. Comparing clinical features of the nebulizer, metered-dose inhaler, and dry powder inhaler. Respir Care.2005; 50: 1313-21; discussion 21-2.

[201] Pederson S, Dubus JC, Crompton GK. The ADMIT series-issues in inhalation therapy.5) Inhaler selection in children with asthma.Prim Care Respir J 2010 ; 19 : 209-16.

[202] Wachtel H, Kattenbeck S, Dunne S, Disse B. The Respimat ® development story:Patient-centred Innovation. Pulm Ther 2017; 3:19-30

[203] Newman SP. Spacer devices for metered dose inhalers. Clin Pharmacokinet 2004;43:349-60.

[204] van der Palen J, Klein JJ, Kerkhoff AH, van Herwaarden CL, Seydel ER. Evaluation of the long-term effectiveness of three instruction modes for inhaling medicines. Patient Educ Couns 1997;32:S87-95.

[205] BOUMADIANE Abderrahmane. Les supports pédagogiques pour le patient asthmatique. Thèse pour l'obtension de doctorat en médecine à la Faculté de Medecine et de Pharmacie de Fès. Année 2009. Disponible sur le site : http://scolarite.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e_theses/41-09.pdf

[206] Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood P, Bauman A, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2003:CD001117.

[207] Federman AD et al. Effect of a self-management support intervention on asthma outcomes in older adults: The SAMBA study randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2019.

[208] Pinnock H, Parke HL, Panagioti M, Daines L, Pearce G, Epiphaniou E, Bower P, et al. Systematic meta-review of supported self-management for asthma: a healthcare perspective. BMC Med 2017;15:64.

[209] Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003;326:1308-9.

[210] BOUMADIANE Abderrahmane. Les supports pédagogiques pour le patient asthmatique. Thèse pour l'obtension de doctorat en médecine à la Faculté de Medecine et de Pharmacie de Fès. Année 2009. Disponible sur le site : http://scolarite.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e_theses/41-09.pdf

[211] Killian KJ, Watson R, Otis J, St Amand TA, O'Byrne PM. Symptom perception during acute bronchoconstriction. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:490-6.

[212] Jansen J, McCaffery KJ, Hayen A, Ma D, Reddel HK. Impact of graphic format on perception of change in biological data: implications for health monitoring in conditions such as asthma. Prim Care Respir J 2012;21:94-100

[213] Fishwick D, D'Souza W, Beasley R. The asthma self-management plan system of care: what does it mean, how is it done, does it work, what models are available, what do patients want and who needs it? Patient Educ Couns 1997;32:S21-33.

[214] Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. Thorax 2004;59:94-9.

[215] Gina implementation toolbox. Disponible sur le site : https://ginasthma.org/gina-implementation-guide/

[216] Ring N, Malcolm C, Wyke S, Macgillivray S, Dixon D, Hoskins G, Pinnock H, et al. Promoting the use of Personal Asthma Action Plans: a systematic review. Prim Care Respir J 2007;16:271-83.

[217] Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS, Szefler SJ, Miller DP, Chipps BE, Simons FER, et al. Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. J Allergy Clin Immunol 2009;124:895-902.e1-4.

[218] Patel M. et al. Metrics of salbutamol use as predictors of future adverse outcomes in asthma. Clin Exp Allergy 2013;43:1144-51.

[219] Suissa S. et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:604-10.

[220] Ernst P. et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. JAMA 1992;268:3462-4.

[221] Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, Serra M, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. Respir Med 2011;105:930-8.

[222] Fitzpatrick S, Joks R, Silverberg JI. Obesity is associated with increased asthma severity and exacerbations, and increased serum immunoglobulin E in inner-city adults. Clin Exp Allergy 2012;42:747-59.

[223] Denlinger LC. et al. Inflammatory and comorbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations. Am J Respir Crit Care Med 2017;195:302-13.

[224] Bousquet J. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy 2008;63 Suppl 86:8-160.

[225] Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, Fiocchi A, et al. ICON: food allergy. J Allergy Clin Immunol 2012;129:906-20.

[226] Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. Thorax 2006;61:169-76.

[227] Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, Ettinger KM, Stibolt T, Buist AS, Vollmer WM. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. Chest 2007;132:1151-61.

[228] Lim H, Kwon HJ, Lim JA, Choi JH, Ha M, Hwang SS, Choi WJ. Short-term effect of fine particulate matter on children's hospital admissions and emergency department visits for asthma: A systematic review and meta-analysis. J Prev Med Public Health 2016;49:205-19.

[229] Zheng XY. et al. Association between air pollutants and asthma emergency room visits and hospital admissions in time series studies: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015;10:e01*146.

[230] Mazenq J, Dubus JC, Gaudart J, Charpin D, Viudes G, Noel G. City housing atmospheric pollutant impact on emergency visit for asthma: A classification and regression tree approach. Respir Med 2017;132:1-8.

[231] Sturdy PM, Victor CR, Anderson HR, Bland JM, Butland BK, Harrison BD, Peckitt C, et al. Psychological, social and health behaviour risk factors for deaths certified as asthma: a national case-control study. Thorax 2002;57:1034-9.

[232] Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Neumann PJ, Dockery DW, Weiss ST. FEV1 is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. J Allergy Clin Immunol 2001;107:61-7.

[233] Ulrik CS, Frederiksen J. Mortality and markers of risk of asthma death among 1,075 outpatients with asthma. Chest. 1995;108:10-15.

[234] Pongracic JA. et al. Distinguishing characteristics of difficult-to-control asthma in inner-city children and adolescents. J Allergy Clin Immunol 2016;138:1030-41.

[235] Belda J, Giner J, Casan P, Sanchis J. Mild exacerbations and eosinophilic inflammation in patients with stable, well-controlled asthma after 1 year of follow-up. Chest 2001;119:1011-7.

[236] Zeiger RS, Schatz M, Zhang F, Crawford WW, Kaplan MS, Roth RM, Chen W. Elevated exhaled nitric oxide is a clinical indicator of future uncontrolled asthma in asthmatic patients on inhaled corticosteroids. J Allergy Clin Immunol 2011;128:412-4.

[237] Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, FitzGerald JM. Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1804-9.

[238] Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. Respir Med 2007;101:481-9.

[239] Buelo A, McLean S, Julious S, Flores-Kim J, Bush A, Henderson J, Paton JY, et al. At-risk children with asthma (ARC): a systematic review. Thorax 2018;73:813-24.

[240] den Dekker HT, Sonnenschein-van der Voort AMM, de Jongste JC, Anessi-Maesano I, Arshad SH, Barros H, Beardsmore CS, et al. Early growth characteristics and the risk of reduced lung function and asthma: A meta-analysis of 25,000 children. J Allergy Clin Immunol 2016;137:1026-35.

[241] Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. N Engl J Med 1998;339:1194-200.

[242] Ulrik CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. Eur Respir J 1999;13:904-18.

[243] O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2009;179:19-24.

[244] Baur X. et al. Guidelines for the management of work-related asthma.[Erratum appears in Eur Respir J. 2012 Jun;39(6):1553]. Eur Respir J 2012;39:529- 45.

[245] Raissy HH, Kelly HW, Harkins M, Szefler SJ. Inhaled corticosteroids in lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:798-803.

[246] Foster JM, Aucott L, van der Werf RH, van der Meijden MJ, Schraa G, Postma DS, van der Molen T. Higher patient perceived side effects related to higher daily doses of inhaled corticosteroids in the community: a cross-sectional analysis. Respir Med 2006;100:1318-36.

[247] Roland NJ, Bhalla RK, Earis J. The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature. Chest 2004;126:213-9.

[248] Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? Thorax 2004;59:922-4.

[249] Kerstjens HA, Brand PL, de Jong PM, Koeter GH, Postma DS. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. Thorax 1994;49:1109-15.

[250] Frey U, Brodbeck T, Majumdar A, Taylor DR, Town GI, Silverman M, Suki B. Risk of severe asthma episodes predicted from fluctuation analysis of airway function. Nature 2005;438:667-70.

[251] Rosi E, Stendardi L, Binazzi B, Scano G. Perception of airway obstruction and airway inflammation in asthma: a review. Lung 2006;184:251-8.

[252] Julius SM, Davenport KL, Davenport PW. Perception of intrinsic and extrinsic respiratory loads in children with life-threatening asthma. Pediatr Pulmonol 2002;34:425-33.

[253] Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, Hida W, Homma M, Shirato K, Takishima T. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. N Engl J Med 1994;330:1329-34.

[254] Magadle R, Berar-Yanay N, Weiner P. The risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea. Chest 2002;121:329-33.

[255] Nuijsink M, Hop WC, Jongste JC, Sterk PJ, Duiverman AE, Cato Study G. Perception of bronchoconstriction: a complementary disease marker in children with asthma. J Asthma 2013;50:560-4.

[256] Murray CS, Poletti G, Kebadze T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL, Custovic A. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. Thorax 2006;61:376-82.

[257] Mazenq J, Dubus JC, Gaudart J, Charpin D, Viudes G, Noel G. City housing atmospheric pollutant impact on emergency visit for asthma: A classification and regression tree approach. Respir Med 2017;132:1-8.

[258] Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:59-99.

[259] Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, Chanez P, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. Eur Respir J 2008;32:545-54.

[260] Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. Eur Respir J 2014;43:343-73.

[261] Asthme Difficile A Traiter Et Asthme Sévèr chez les patients adolescents et adultes, Diagnostic et prise en charge. Un guide de poche GINA pour les professionnels de la santé. Avril 2019. disponible sur le site: https://ginasthma.org/severeasthma/

[262] Chung KF. et al., International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J, 2014;43:343-73.

[263] Orellano P, Quaranta N, Reynoso J, Balbi B, Vasquez J. Effect of outdoor air pollution on asthma exacerbations in children and adults: Systematic review and multilevel meta-analysis. PLoS One 2017;12:e0174050.

[264] Ramnath VR, Clark S, Camargo CA, Jr. Multicenter study of clinical features of sudden-onset versus slower-onset asthma exacerbations requiring hospitalization. Respir Care 2007;52:1013-20.

[265] Reddel H, Ware S, Marks G, Salome C, Jenkins C, Woolcock A. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control [erratum in Lancet 1999;353:758]. Lancet 1999;353:364-9.

[266] Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, Ullman A, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. Lancet 2003;361:1071-6.

[267] Jackson DJ, Johnston SL. The role of viruses in acute exacerbations of asthma. J Allergy Clin Immunol 2010;125:1178-87.

[268] Erbas B, Jazayeri M, Lambert KA, Katelaris CH, Prendergast LA, Tham R, Parrodi MJ, et al. Outdoor pollen is a trigger of child and adolescent asthma emergency department presentations: A systematic review and meta-analysis. Allergy 2018;73:1632-41.

[269] Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, Fiocchi A, et al. ICON: food allergy. J Allergy Clin Immunol 2012;129:906-20.

[270] Mazenq J, Dubus JC, Gaudart J, Charpin D, Viudes G, Noel G. City housing atmospheric pollutant impact on emergency visit for asthma: A classification and regression tree approach. Respir Med 2017;132:1-8.

[271] Pike KC, Akhbari M, Kneale D, Harris KM. Interventions for autumn exacerbations of asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2018;3:Cd012393.

[272] Williams LK, Peterson EL, Wells K, Ahmedani BK, Kumar R, Burchard EG, Chowdhry VK, et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. J Allergy Clin Immunol 2011;128:1185-91.e2.

[273] guide de poche pour le traitement et la prévention de l'asthme (pour les adultes et les enfants de 5ans et plus) ;GINA 2019. Dsponible sur le site web : https://ginasthma.org/translated-reports/

[274] Reddel HK, Barnes DJ. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. Eur Respir J 2006;28:182-99.

[275] Perrin K, Wijesinghe M, Healy B, Wadsworth K, Bowditch R, Bibby S, Baker T, et al. Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma. Thorax 2011;66:937-41.

[276] Nowak RM, Tomlanovich MC, Sarkar DD, Kvale PA, Anderson JA. Arterial blood gases and pulmonary function testing in acute bronchial asthma. Predicting patient outcomes. JAMA 1983;249:2043-6.

[277] Carruthers DM, Harrison BD. Arterial blood gas analysis or oxygen saturation in the assessment of acute asthma? Thorax 1995;50:186-8.

[278] GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHME. GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION (2020 update), disponible sur le site Web : https://ginasthma.org/

[279] V Dérogis. Asthme aigu grave /exacerbation sévère d'asthme : le point de vue de l'urgentiste. CPLF 2020. Disponible sur le site : https://splf.fr/videoscplf2020-asthme-aigu-grave-en-2020-la-vision-de-lurgentiste/

[280] Ratto D, Alfaro C, Sipsey J, Glovsky MM, Sharma OP. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? JAMA 1988;260:527-9.

[281] Harrison BD, Stokes TC, Hart GJ, Vaughan DA, Ali NJ, Robinson AA. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure. Lancet 1986;1:181-4.

[282] Edmonds ML, Milan SJ, Camargo CA, Jr., Pollack CV, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2012;12:CD002308.

[283] Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Heliox-driven beta2-agonists nebulization for children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 2014;112:29-34.

[284] Ramsay CF, Pearson D, Mildenhall S, Wilson AM. Oral montelukast in acute asthma exacerbations: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Thorax 2011;66:7-11.

[285] Watts K, Chavasse RJ. Leukotriene receptor antagonists in addition to usual care for acute asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2012;5:Cd006100.

[286] Normansell R, Sayer B, Waterson S, Dennett EJ, Del Forno M, Dunleavy A. Antibiotics for exacerbations of asthma. Cochrane Database Syst Rev 2018;6:Cd002741.

[287] M. Lubret et al. Asthme : traitement des exacerbations.revue des Maladies Respiratoires (2012) 29, 245-253

[288] Schatz M, Rachelefsky G, Krishnan JA. Follow-up after acute asthma episodes: what improves future outcomes? Proc Am Thorac Soc 2009;6:386-93.