

LES ASTHMES DIFFICILES A TRAITER

Professeur Houria Haouichat
Service de pneumologie. Hôpital Central de l'Armée. BP 244. Kouba. Algérie

Introduction

Les connaissances scientifiques que nous avons actuellement sur la maladie asthmatique et les différentes classes thérapeutiques dont nous disposons, nous permettent d'obtenir virtuellement le contrôle de l'asthme chez la quasi-totalité des asthmatiques, quel que soit le grade de sévérité de leur maladie.

Mais en pratique, il n'est pas rare d'observer des difficultés à traiter un asthmatique, malgré le recours à un traitement optimal, ce qui confronte les médecins comme les patients à un constat d'échec et d'impuissance face à une maladie considérée a priori comme bénigne mais pouvant non seulement altérer de façon très sérieuse la qualité de vie mais aussi compromettre le pronostic vital.

Si la littérature fait état d'une prévalence très faible de ces asthmes difficiles à traiter (appelés également asthmes réfractaires) qui représenteraient 5 à 10% sur l'ensemble des asthmatiques, le nombre réel de patients souffrant de ce type d'asthme dépendra de la définition retenue et des critères utilisés pour les identifier.

Définition

Un groupe d'experts de l'European Respiratory Society propose en 1997 d'adopter une définition très large quitte à perdre en précision, permettant d'inclure tous les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé par une corticothérapie inhalée à fortes doses, associée ou non à une corticothérapie orale en cure courte ou régulière.

L'absence de contrôle est définie par un ou plusieurs des 3 critères suivants : la fréquence des exacerbations qui nécessitent le recours à une corticothérapie orale ou par voie systémique, la présence de symptômes chroniques (toux, dyspnée, réveils nocturnes...), et la fréquence du recours aux bêta2 agonistes de courte durée d'action.

Les fortes doses de corticoïdes inhalés sont quant à elles définies de façon arbitraire et correspondent à des doses quotidiennes au-delà desquelles le risque des effets secondaires de la corticothérapie devient important, c'est-à-dire 2000 µg de beclométhasone, 1600 µg de budesonide et 1000µg de fluticasone chez l'adulte et 800 µg de budesonide et 400µg de fluticasone chez l'enfant. L'insuffisance de contrôle doit être évaluée par un spécialiste de l'asthme et sur une durée suffisamment longue d'au moins 6 mois.

L'American Thoracic Society en 2000, adopte une définition plus opérationnelle comportant l'association d'un critère majeur sur deux et d'au moins deux critères mineurs sur sept ; les deux critères majeurs étant représentés par une corticothérapie inhalée à fortes doses et une corticothérapie orale sur plus de 50% de l'année (Tableau 1).

Tableau 1. Critères de définition des asthmes réfractaires (ATS 2000)

Critères majeurs (1/2)

- Corticothérapie orale > 50% année
- Corticoïdes inhalés à fortes doses

Critères mineurs (2/7)

- Traitement associé : B2agonistes longue durée, théophylline, antileucotriènes
- B2agonistes de courte durée d'action tous les jours
- VEMS < 80% - ΔDEP > 20%
- Au moins 1 visite /an en urgence
- Au moins 3 cures de corticoïdes oraux /an
- Détérioration après dégression des corticoïdes de moins de 25%
- 1 épisode « fatal ou presque-fatal » dans le passé

Diagnostic de l'asthme difficile à traiter

Il existe plusieurs raisons qui pourraient expliquer la réponse incomplète ou l'absence de réponse au traitement de l'asthme.

- le diagnostic d'asthme est erroné
- le traitement prescrit n'est pas optimal ou n'est pas correctement suivi par le patient
- des facteurs aggravants intrinsèques ou extrinsèques interfèrent avec l'évolution de l'asthme
- l'asthme est réellement réfractaire.

1. Les faux asthmes

En situation clinique et en l'absence de moyens en particulier fonctionnels, une grande partie des praticiens justifie le diagnostic d'asthme par la présence de sifflements survenant de façon épisodique ou continue, ce qui peut introduire d'autres diagnostics où la dyspnée sibilante fait partie intégrante de la présentation clinique : les bronchopneumopathies chroniques obstructives, les bronchiolites oblitérantes, les dilatations des bronches, les alvéolites allergiques extrinsèques, le syndrome de Churg et Strauss. Les sifflements peuvent également apparaître dans d'autres circonstances chez l'adulte : l'obstruction trachéale ou d'un gros tronc bronchique par une tumeur, la trachéobronchomalacie ou l'insuffisance cardiaque. D'autres entités cliniques rarement évoquées sont source de confusion avec l'asthme difficile à traiter et mériteraient d'être connues. Il s'agit du syndrome d'hyperventilation se traduisant par un tableau de spasmophilie et surtout du syndrome de dysfonctionnement des cordes vocales qui est assimilé à une hystérie de conversion et qui correspond à une adduction paroxystique des 2/3 antérieurs des cordes vocales entraînant une obstruction au niveau du larynx avec un wheezing. Ces deux syndromes peuvent être isolé ou être associés à un asthme authentique qu'ils aggravent.

2. La non compliance du patient

Une prescription même optimale des médicaments de l'asthme ne garantit pas son efficacité si une relation de partenariat ne s'établit pas entre le médecin et son patient. Lorsque l'éducation de l'asthmatique, qui est une composante essentielle de la prise en charge, a été négligée ou s'est révélée inopérante, des conséquences sur l'observance du traitement et sur la compliance sont inévitables. Les raisons sont inhérentes au médecin, au malade ou aux deux à la fois. La maladie, le traitement, les techniques d'inhalation peuvent ne pas avoir été expliqués au patient qui lui-même peut ne pas avoir compris ou ne pas avoir été convaincu de sa maladie et des modalités de prise de ses médicaments. La relation médecin-malade est parfois rendue difficile par le profil psychologique ou psychiatrique des patients ou par le statut socio-économique défavorable et les nombreuses dysfonctionnement du système de soins, notamment dans les pays en développement. Plusieurs enquêtes ont en effet montré que ces derniers facteurs représentaient des facteurs de haut risque de mortalité dans la population asthmatique.

3. Les facteurs aggravants de l'asthme.

L'asthme peut être d'emblée difficile à contrôler ou faire l'objet d'une perte de contrôle plus ou moins progressive. Un interrogatoire minutieux peut conduire à identifier un facteur aggravant dont l'élimination pourrait optimiser l'efficacité du traitement anti-asthmatique. Un tabagisme, une forte exposition à un allergène domestique, à un allergène de l'environnement externe ou professionnel, ou encore à des irritants issus de la pollution intérieure (notamment la fumée de tabac) ou atmosphérique doivent être recherchés et faire l'objet de mesures d'éviction.

L'asthme peut être également aggravé et devenir réfractaire au traitement par la présence d'une autre pathologie associée méconnue ou non traitée: une infection respiratoire à Chlamydiae, une rhinosinusite, un reflux gastro-oesophagien, un syndrome d'apnée du sommeil, une affection psychiatrique qui affecte comme cela a déjà été signalé l'observance du traitement, ou une affection nécessitant la prise de médicaments connus pour influencer l'évolution de la maladie asthmatique comme les bêta-bloquants.

4. Les autres asthmes difficiles à traiter

Le diagnostic d'asthme difficile à traiter fait appel à une démarche séquentielle ayant pour but d'éliminer les faux asthmes, les problèmes d'observance du traitement et les différents facteurs aggravants, en s'aidant de l'interrogatoire et d'investigations dont l'exhaustivité relèverait plus d'un travail de recherche que d'une exploration de pratique courante (tableau 2). Il existe un petit groupe d'asthmatiques chez lesquels aucun élément identifiable pouvant expliquer le caractère réfractaire de l'asthme n'est retrouvé. Ce type d'asthme serait présent chez 1 /1000 asthmatiques et se présenterait sous 4 formes cliniques en fonction de la fréquence des exacerbations, de la chronicité et de la rapidité des symptômes et de la variabilité du DEP et de la réponse au traitement.

a). L'asthme fatal ou presque fatal .

Il correspond à un asthme chez un patient qui a présenté au moins une fois un épisode sévère avec hypercapnie ayant conduit à la ventilation mécanique. La récurrence de cet épisode est imprévisible et ne peut pas être évitée par le traitement adéquat de l'asthme. Les patients à

risque d'asthme fatal sont ceux dont l'évolution de la maladie est perturbée par des épisodes d'asthme sévères et répétés nécessitant des cures fréquentes de corticoïdes systémiques.

b). L'asthme instable.

Cette forme d'asthme se caractérise par des épisodes fréquents d'obstruction bronchique sévère d'installation rapide en quelques minutes (brittle asthma) ou en quelques heures, survenant à n'importe quel moment de la journée, sans aucun facteur déclenchant identifiable. Au plan fonctionnel, ces épisodes non évitables par la corticothérapie surviennent soit sur une fonction pulmonaire normale, soit sur un fond d'obstruction bronchique très variable. Dans ce groupe d'asthme, on peut distinguer l'asthme nocturne qui correspond à une forme clinique où les symptômes d'asthme sévères se manifestent la nuit ou au petit matin avec une très grande variabilité diurne du DEP et un DEP matinal très bas (morning dipper) qui peut être amélioré par les bêta2 agonistes.

5. Asthme cortico-résistant ou corticodépendant

L'asthme corticorésistant est caractérisé par une irréversibilité de l'obstruction bronchique définie comme une amélioration de moins de 15% du DEP ou du VEMS après une corticothérapie orale de 40 mg de prednisolone pendant deux semaines. L'obstruction bronchique est cependant améliorée par un traitement bronchodilatateur. Ces asthmes peuvent cependant répondre à des doses plus élevées de corticoïdes oraux de l'ordre de 60 mg par jour.

Lorsque la bronchoconstriction est améliorée de façon significative avec 40 mg de prednisolone pendant deux semaines et qu'une détérioration survient dès que la régression des doses de corticoïdes est tentée, l'asthme est décrit comme cortico-dépendant ou partiellement corticorésistant.

Les mécanismes de cette cortico-résistance semblent être élucidés. Il s'agit d'une cortico-résistance induite par une diminution du nombre de récepteurs des glucocorticoïdes, elle-même attribuée à une augmentation de l'activation de l'AP1 qui est un facteur de transcription.

6. Autres formes cliniques de l'asthme

L'asthme à l'aspirine, l'asthme prémenstruel et l'asthme tardif qui ne sont pas généralement pas associés à une atopie, représentent d'autres sous-groupes cliniques de l'asthme difficile à traiter.

Caractéristiques de l'inflammation bronchique dans les asthmes difficiles à traiter

Les asthmes réfractaires à la corticothérapie soulèvent plusieurs questions :

- existe-t-il des différences cellulaires et moléculaires entre l'inflammation bronchique des asthmes cortico-sensibles et celle des asthmes cortico-résistants ?
- les modifications de l'architecture de la paroi bronchique seraient-elles à l'origine de ces asthmes ?
- Les anomalies de la paroi bronchique serait-elle différente entre les différents phénotypes des asthmes réfractaires ?

En ce qui concerne l'inflammation bronchique, les études histologiques ainsi que les résultats des lavages broncho-alvéolaires ne sont pas en faveur d'une différence marquée entre les

différents types d'asthmes. La présence d'un nombre élevé d'éosinophiles activés reste la caractéristique de l'inflammation bronchique chez la majorité des asthmatiques (libération d'ECP dans l'expectoration) ainsi que la présence de CD4+ exprimant des cytokines comme l'IL5 et le GM-CSF, ceci aussi bien dans le LBA, les biopsies bronchiques et transbronchiques, traduisant l'atteinte proximale et distale des voies aériennes ainsi que celle du parenchyme pulmonaire.

Certaines études ont cependant rapporté une prédominance de polynucléaires neutrophiles en particulier dans l'asthme nocturne.

En ce qui concerne les modifications structurales de la paroi bronchique ou « remodeling », elles sont considérées comme un marqueur important de la sévérité de l'asthme et de la non réponse aux corticoïdes. En effet, la fibrose sous épithéliale, le dépôt de fibres collagène et l'augmentation du nombre de vaisseaux sanguins dans la sous muqueuse ainsi que l'augmentation des fibres musculaires lisses ou leur hypertrophie sont des anomalies qui restent irréversibles malgré la corticothérapie inhalée ou orale. .

L'inflammation et le remodeling de la paroi bronchique expliquent la bronchoconstriction réfractaire sous-tendue au plan fonctionnel par une hyperréactivité bronchique importante et probablement la perte de l'interdépendance voies aériennes – parenchyme pulmonaire.

Tableau 2. Explorations dans les asthmes difficiles à traiter (ATS 2000)

<p>Evaluation de la sévérité de l'asthme</p> <ul style="list-style-type: none"> • score journalier symptomatique et médicamenteux • spirométrie • mesure de l'hyperréactivité bronchique • enregistrement de la variabilité diurne du DEP • évaluation de la qualité de vie
<p>Analyse de la réponse aux médicaments</p> <ul style="list-style-type: none"> • évaluation de la compliance au traitement et aux techniques d'inhalation • évaluation de la réponse aux beta2agonistes • évaluation de la réponse aux corticoïdes (prednisolone)
<p>Radiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> • radiographie thoracique standard • transit baryté gastro-oesophagien • Tomodensitométrie des sinus • Tomodensitométrie thoracique
<p>Biologie</p> <ul style="list-style-type: none"> • formule et numération sanguine (éosinophiles) • dosage des IgG, IgA, IgM, et sous-classes d'IgG sériques • dosage des IgE totales sériques • dosage des IgE spécifiques à des allergènes sélectionnés • tests de la fonction thyroïdienne
<p>Autres tests</p> <ul style="list-style-type: none"> • tests cutanés • marqueurs de l'inflammation (NO, éosinophiles dans l'expectoration induite) • test à la sueur • pHmétrie des 24 heures • examen ORL • test de la fonction ciliaire • fibroscopie bronchique avec biopsies bronchiques et lavage broncho-alvéolaire • Evaluation de l'état psychologique

Traitement des asthmes difficiles à traiter

1. Education des patients et prise en charge des facteurs aggravants

Dans les asthmes difficiles à traiter où l'absence de compliance au traitement est incriminée, une recherche de la cause à l'origine de cette anomalie de comportement permettra d'apporter des corrections éventuelles ou de référer le patient pour avis spécialisé lorsqu'un trouble psychiatrique est suspecté.

En présence d'une exposition allergénique ou à un irritant, des mesures d'éviction doivent être entreprises et peuvent conduire à une amélioration des symptômes d'asthme.

Les affections à l'origine d'une aggravation de l'asthme (infection respiratoire bactérienne, rhinosinusite, reflux gastro-oesophagien) doivent être traitées efficacement.

2. Traitement spécifique de l'asthme difficile à traiter

Il n'y a pas à l'heure actuelle de recommandations précises pour le traitement des asthmes difficiles à traiter. Le recours aux thérapeutiques classiques représente une première étape dans le traitement. La corticothérapie inhalée à fortes doses associée aux B2 agonistes de courte durée d'action et à un ou deux autres drogues telles que les beta2 agonistes de longue durée d'action, la théophylline à libération prolongée et les antileucotriènes, peut donner des résultats satisfaisants. La corticothérapie orale s'impose dans trois situations :

1) les symptômes chroniques et les exacerbations non contrôlés par le traitement précédent peuvent être améliorés par la prednisolone dont la dose doit être rapidement diminuée jusqu'à l'obtention de la dose minimale efficace .

2) les exacerbations fréquentes chez les sujets sous fortes doses de corticoïdes inhalés nécessitent des cures courtes de corticoïdes par voie orale

3) l'aggravation d'un asthme chez un patient déjà sous corticoïdes oraux à dose d'entretien oblige à revenir à de plus fortes doses et à amorcer la régression de ces doses après amélioration de l'état clinique et fonctionnel du patient.

En l'absence d'amélioration sous traitement classique, d'autres classes thérapeutiques peuvent être tentées. Les immunosuppresseurs (méthotrexate, sels d'or, la cyclosporine) de maniement difficile à cause des effets secondaires ont donné des résultats satisfaisants chez quelques patients. Des médicaments comme les immunoglobulines IV, la colchicine, le dapson, l'hydroxychloroquine, les aérosols de lignocaine ont fait l'objet d'essais thérapeutiques ouverts et sur de petits effectifs avec des résultats qui ne permettent pas de les recommander à l'heure actuelle.