

L'asthme : dépistage et traitement en médecine générale

Asthma : diagnosis and treatment in general practice

O. Michel

Clinique d'Immuno-Allergologie, Service de Médecine interne, C.H.U. Brugmann, ULB

RESUME

Basé sur les dernières recommandations internationales, ce travail résume les concepts actuels du diagnostic et du traitement de l'asthme, en les adaptant à la pratique de la médecine générale.

Rev Med Brux 2017 ; 38 : 295-9

ABSTRACT

Based on the last international guidelines, this paper summarise the current concepts on diagnosis and treatment of asthma, adapted to the general medicine.

Rev Med Brux 2017 ; 38 : 295-9

Key words : asthma, diagnosis, treatment, general physician

L'ASTHME : UNE NOUVELLE DEFINITION D'UN SYNDROME

La définition de l'asthme en 2017

L'asthme est une maladie hétérogène, habituellement caractérisée par une inflammation chronique des voies aériennes. Elle est définie par des symptômes respiratoires tels que le sifflement, la dyspnée, l'oppression thoracique et la toux, variables au cours du temps et en intensité. Ces symptômes sont associés à une limitation variable des débits expiratoires. Ajoutons à cette définition que la variation des symptômes et des débits expiratoires est, d'une part, souvent provoquée par l'exercice, l'exposition aux allergènes, les changements climatiques et les infections virales et, d'autre part, résolue spontanément ou en réponse au traitement¹.

En Belgique, l'asthme touche environ 12 à 15 % d'enfants et 7 à 8 % d'adultes, soit plus d'un million d'habitants². L'asthme n'est pas une maladie spécifique mais s'apparente à un syndrome, c'est-à-dire à un ensemble de caractéristiques cliniques et physiologiques communes à plusieurs maladies. En effet, depuis une dizaine d'années, on s'est rendu compte qu'il existe plusieurs formes cliniques d'asthme, appelés phénotypes. Ces phénotypes correspondant à des mécanismes biologiques différents, appelés endotypes, eux-mêmes déterminés, en partie, par des facteurs intrinsèques transmis appelés génotypes et, en partie,

par les conditions d'exposition environnementale propre à chaque individu³. Supprimer ou contrôler les causes environnementales constitue la base de tout traitement en médecine. Toutefois cette approche se révèle souvent complexe à mettre en œuvre.

Jusqu'au début des années 2000, l'approche thérapeutique de l'asthme reposait sur la pharmacochimie, principalement les anti-inflammatoires et les bronchodilatateurs, visant à contrôler les deux principales caractéristiques de l'asthme : l'inflammation et les anomalies bronchomotrices. Cette approche avait connu auparavant deux "révolutions" majeures : celle de l'arrivée au milieu des années 80, des corticostéroïdes inhalés ("inhaled corticosteroids" ou ICS) à haute dose, qui ont entraîné une diminution très significative de la mortalité par asthme³, et celle des bronchodilatateurs de longue action ("Long Acting Beta2-Agonist" ou LABA) qui a entraîné une diminution de la morbidité, entre autre par un effet cortico-épargnant⁴.

Si l'arsenal thérapeutique au niveau du génotype reste réduit et du domaine du futur, l'approche phénotypique et endotypique, appliquée aux mécanismes biologiques spécifiques des différentes formes d'asthme, a ouvert de nouveaux champs d'application de la pharmacobiologie, dès le milieu des années 2000. Il s'agit ici de cibler le principal coupable de l'inflammation, en utilisant des anticorps bloquants certains médiateurs ou leurs récepteurs³.

L'ACOS , un asthmatique allergique... fumeur

A côté de l'approche ciblée du traitement de l'asthme, un nouveau concept est apparu en 2011, celui d'ACOS (*Asthma COPD Overlap Syndrome*), maladie qui combine certaines caractéristiques des asthmatiques et des BPCO (*BronchoPathies Chroniques Obstructives*)⁵. Il s'agit principalement d'asthmatiques allergiques fumeurs ou de BPCO allergiques. En réalité ce concept n'est pas neuf puisqu'il avait déjà été envisagé par Paul Vermeire en 1991, sous le nom de "maladies respiratoires chroniques non spécifiques" dans la suite de ce que l'on appelait la "Dutch Hypothesis"^{6,7}. Cette hypothèse considérait que l'asthme, la bronchite chronique, l'emphysème sont différentes expressions d'une seule maladie. Aujourd'hui on estime que 15 à 20 % des asthmatiques sont des ACOS⁸. La question est alors de savoir s'il faut appliquer les recommandations du traitement de l'asthme (GINA), de la BPCO (GOLD) ou de définir une stratégie intermédiaire. Comme dans l'asthme, il est aussi fort probable que dans un avenir proche les choix thérapeutiques reposeront sur les endotypes c'est-à-dire les caractéristiques inflammatoires et biologiques de ces patients.

DEPISTAGE

Pourquoi dépister l'asthme ?

Physiologiquement, la fonction pulmonaire diminue avec l'âge. Ce processus, variable individuellement, est accéléré chez l'asthmatique non traité. Le tabagisme exerce un effet synergique sur la dégradation liée à l'âge. Les exacerbations sévères (définies comme de l'asthme aigu requérant corticostéroïdes systémiques et/ou admission aux urgences et/ou hospitalisation) sont plus fréquents lorsque l'asthme symptomatique n'est pas contrôlé par un traitement continu.

Comment dépister et évaluer ensuite le contrôle de l'asthme ?

Aujourd'hui, on estime que 3 questions principales se posent dans la prise en charge de l'asthme :

1. dépister et confirmer le diagnostic ;
2. évaluer le contrôle de l'asthme ;
3. évaluer les facteurs de risque d'exacerbations sévères.

L'importance de ces 3 questions est renforcée par le fait que la majorité des études en cours, évaluant de nouvelles approches thérapeutiques, sont basées sur cette triple évaluation.

Dans un premier temps il faut confirmer le diagnostic d'asthme. Les symptômes correspondant à la définition de la maladie doivent être présents, d'une part, et associé à une obstruction bronchique variable ou à une hyperréactivité bronchique, d'autre part. L'obstruction bronchique se mesure par simple spirométrie et se définit par un rapport de Tiffeneau

VEMS/CVF inférieur à 0,75 (VEMS = volume maximum expiré en une seconde et CVF = capacité vitale forcée) et un VEMS < 80 % de la valeur prédite, anomalie se normalisant après traitement (par simple bronchodilatateur inhalé ou après tout autre traitement, comme des corticostéroïdes). L'hyperréactivité bronchique (HRB) repose sur la mesure du VEMS après inhalation d'un agent bronchoconstricteur comme l'histamine ou la méthacholine, ou éventuellement après test d'effort (course à pied de 6 minutes).

Ces investigations fonctionnelles et en particulier le test d'HRB devraient toujours être réalisés lorsque les symptômes évoquent de l'asthme et que la spirométrie est normale (VEMS/CVF > 0,75 et VEMS > 80 % valeur prédite).

Dans un deuxième temps, il est important d'évaluer le niveau de contrôle de l'asthme en se basant sur des critères cliniques : (1) ≥ 2 jours symptomatiques par semaine; (2) réveil nocturne du à l'asthme ; (3) besoin en bronchodilatateur ≥ 2 fois par semaine ; (4) activité limitée par l'asthme. L'asthme est défini comme " bien contrôlé " en l'absence de ces critères, " partiellement contrôlé " si un ou 2 critères sont remplis et " non contrôlé " si 3 ou 4 critères sont présents. C'est sur cette évaluation clinique simple, que le traitement sera adapté¹.

Enfin différents paramètres sont utilisés pour prédire le risque d'exacerbation : le VEMS (évalué tous les 3 mois après chaque adaptation du traitement), les symptômes non contrôlés, l'adhérence faible au traitement (en particulier pour l'utilisation des stéroïdes inhalés), un VEMS < 60 %, les troubles psychologiques, l'exposition aux allergènes ou à des fumées, les comorbidités (obésité, rhinosinusite, allergie alimentaire), la grossesse, des taux élevés de NO expiré ou de l'éosinophilie (sanguine et/ou dans l'expectoration). Les facteurs de risque d'asthme irréversible sont le traitement insuffisant par ICS, le tabagisme, l'exposition aux vapeurs toxiques, une éosinophilie, une hypersecrétion muqueuse.

TRAITEMENT

Prévention

La prévention primaire de l'asthme peut s'envisager " *in utero* " ou au début de la vie. Cependant, peu de données interventionnelles sont disponibles. L'éviction allergénique ne semble pas modifier le risque de développer un asthme. En revanche, l'éviction du tabagisme passif, l'allaitement, et peut-être la limitation des traitements par paracétamol et antibiotiques à large spectre (quand cela est possible) pourraient diminuer le risque d'asthme.

La prévention secondaire et tertiaire repose sur l'éviction des allergènes, du tabagisme et des toxiques environnementaux et de certains médicaments comme les AINS. Les beta-bloquants-1 sélectifs ne sont plus

considérés comme une contre-indication absolue dans l'asthme. Le sport ne modifie pas la fonction pulmonaire mais améliore les performances cardio-pulmonaires et la qualité de vie.

Stratégie générale

Le traitement de l'asthme est un processus continu au cours du temps basé sur l'évaluation du contrôle de la maladie, entraînant l'ajustement du traitement, suivi par l'évaluation de la réponse (figure).

La pharmacothérapie de l'asthme

Comme rappelé plus haut, les corticostéroïdes inhalés (ICS) sont, encore aujourd'hui la clé de voûte du traitement de l'asthme. Les ICS diminuent les symptômes, les exacerbations, les hospitalisations et la mortalité. Même si la première étape du traitement repose sur les bronchodilatateurs de courte durée d'action (en anglais " *Short Acting Beta2-Agonists* ", SABA) tel que le salbutamol, les ICS à petites doses sont introduits rapidement dans l'asthme non contrôlé ou partiellement contrôlé, comme défini plus haut (étape 2). Une petite dose d'ICS est définie comme étant : béclométhasone 500 mcg/jour ou budésonide 400 mcg/jour ou propionate de fluticasone 250mcg/jour ou furoate de fluticasone 100 mcg/jour.

En cas de mauvais contrôle, il est bien démontré qu'il est préférable d'associer un bronchodilatateur de longue durée d'action (LABA) plutôt que d'augmenter les doses d'ICS (étape 3). Une alternative est d'ajouter un anti-leukotriène (montelukast ou zafirlukast) ou parfois une théophylline à petite dose ≤ 400 mg/jour). A partir de ce stade, pour traiter les épisodes symptomatiques " à la demande ", les SABA peuvent éventuellement être remplacés par une association ICS/formotérol.

Si la stratégie " ajustement – réponse à l'ajustement – évaluation " n'est toujours pas satisfaisante, on augmente les doses de corticostéroïdes dans l'association ICS-LABA et on ajoute un anti-leukotriène et parfois une théophylline (étape 4).

Enfin, si l'asthme reste non contrôlé, on a recours, dans certains cas aux biothérapies (anti-IgE ou anti-IL5) et/ou aux corticostéroïdes oraux (méthylprednisolone, généralement 4 à 16 mg/jour) (étape 5).

Pour résumer, les mesures préventives associées aux ICS et aux ICS-LABA restent la clé de voûte du traitement de la plupart des asthmatiques.

L'importance des systèmes d'inhalation et leur choix

Les médicaments anti-asthmatiques topiques peuvent être administrés sous forme de poudre inhalée, d'inhalateur pressurisé mono-dose (pour les ICS, préférentiellement avec une chambre d'inhalation) ou sous forme de solution nébulisée. Pour une même dose, le mode inhalatoire déterminera la déposition orale (inactive et entraînant parfois des effets secondaires locaux), bronchique ou alvéolaire, fonction de trois paramètres : la taille des particules produites, le débit inspiratoire et l'apnée faisant suite à l'inhalation.

Le choix sera déterminé par les préférences et la compliance du patient et par le coût. Par exemple chez les enfants et les seniors, on privilégiera un aérosol doseur muni d'une chambre d'inhalation qui optimise la déposition même en l'absence d'une bonne coordination entre l'inspiration et l'activation du système. Chez les patients peu compliants on préférera des associations ICS-LABA de 24 heures de durée de vie ce qui limite leur utilisation à une seule prise par jour.

Le coût/bénéfice et les effets secondaires des LABA-ICS

Les effets secondaires des corticostéroïdes oraux sont bien connus et fréquents. Les ICS à hautes doses en traitement prolongé (6 mois) augmentent le risque d'ostéoporose et de cataracte chez l'adulte et de retard de croissance chez l'enfant. A faible dose les ICS sont responsables d'effets secondaires locaux (mycose orale, raucité) lorsque la procédure d'inhalation n'est pas optimale.

A côté de l'efficacité pharmacologique des molécules, il faut tenir compte de la performance aérodynamique des systèmes d'inhalation, des préférences du patient et du facteur " coût " (pour le patient et pour la société). Une étude récente réalisée au Royaume-Uni entre 2010 et 2012 montre que l'asthme représente 6,3 millions de consultations en médecine

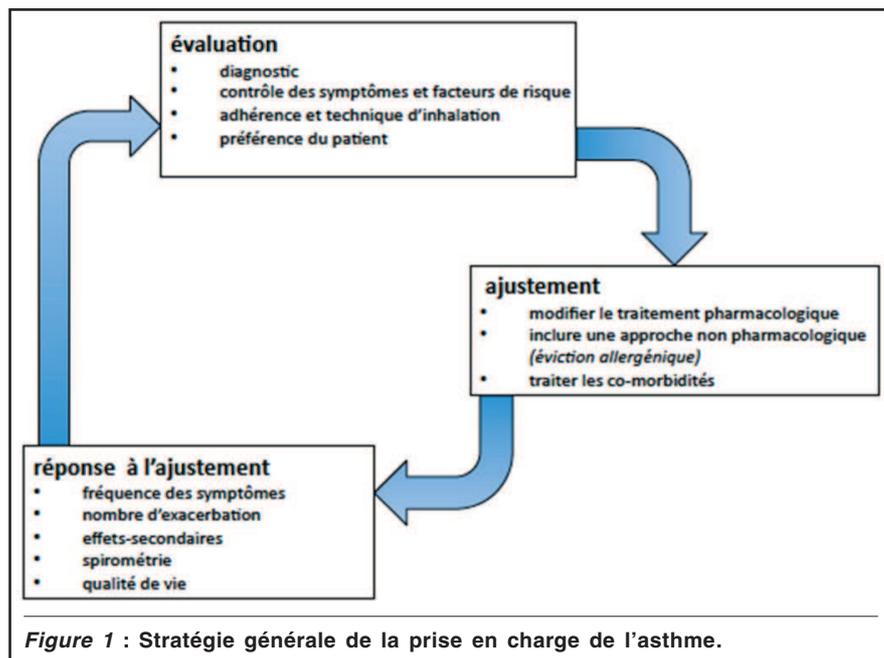


Figure 1 : Stratégie générale de la prise en charge de l'asthme.

générale, 93.000 hospitalisations pour un coût annuel de 1,1 milliard de livres (dont 40 % pour les médicaments)... et 1.160 morts⁹. Rapporté à la Belgique, cela ferait annuellement 1 million de consultations, 15.500 hospitalisations, 200 millions d'euros (dont 80 millions en médicaments)... et 200 morts. En 2014 les seules associations ICS-LABA représentaient la moitié du coût des traitements de l'asthme en Belgique¹⁰.

Afin d'améliorer la compliance au traitement et de réduire le coût des traitements de l'asthme non contrôlé, l'INAMI a mis en place un système d'éducation des patients sous la responsabilité du pharmacien qui délivre les ICS, appelé " Entretien d'accompagnement de Bon Usage des Médicaments (BUM) ". Le premier entretien comporte des informations sur l'effet du médicament et sa place dans la thérapie, l'importance de l'usage correct et d'une bonne adhérence au traitement et la motivation du patient pour une thérapie de longue durée. Des informations détaillées sont disponibles sur le site dédié de l'INAMI¹¹.

La place des biothérapies et des nouvelles approches thérapeutiques

En dehors de la corticothérapie orale, que pouvons-nous proposer aux patients asthmatiques sévères non contrôlés par ICS-LABA à dose maximale, avec spirométrie altérée et exacerbations sévères fréquentes (≥ 2 fois par an) ? Récemment les anti-cholinergiques de longue durée ont été approuvés (FDA) comme traitement additionnel dans l'asthme sévère principalement pour leur effet positif sur la spirométrie. La bronchothermoplastie (technique endoscopique invasive basée sur la section des fibres musculaires lisses), également approuvée par la FDA reste du domaine de la recherche parce que les indications exactes restent mal définies.

L'omalizumab (Xolair), un anticorps monoclonal humanisé anti-IgE, diminue les exacerbations sévères dans l'asthme atopique sévère non contrôlé. Le Xolair est remboursé par l'INAMI à condition qu'il s'agisse d'un asthme sévère allergique à un allergène non saisonnier et non évitable, non contrôlé avec un traitement pharmacologique maximal et présentant des exacerbations sévères au moins 2 fois par an. Il faut tenir compte de son coût lors du choix thérapeutique puisqu'il est de 364,95 €/150 mg et que, selon la posologie, le coût annuel d'un traitement peut dépasser 20.000 € par patient.

Le Méopolizumab (Nucala), le Reslizumab (anti-IL5) et le Benralizumab (bloqueur du récepteur de l'IL5) sont des anti-éosinophiles dont l'efficacité dans l'asthme éosinophilique sévère est bien montrée¹². Par exemple l'étude " Mensa " a été cruciale pour démontrer l'efficacité du Nucala, dans la diminution des exacerbations sévères, une amélioration de la qualité de la vie et une diminution des symptômes dans l'asthme sévère avec éosinophilie $> 300/\text{mm}^3$. En Belgique le Nucala est remboursé dans certaines conditions : asthme allergique ou non allergique,

éosinophilique (> 300) non contrôlé malgré un traitement optimal et ayant eu au moins 2 exacerbations sévères au cours des 12 derniers mois. Son coût actuel est de 1.309,17 €/100 mg, le coût annuel d'un traitement dépassant 15.000 € par patient.

D'autres biothérapies (anti-IL4R, anti-IL13, anti-IL4) prometteuses sont en cours de développement et pourraient rejoindre rapidement l'arsenal dont nous disposons¹³. Ces options, dans le cadre d'études en cours, devraient être envisagées chez tout patient asthmatique sévère non contrôlé, non répondeur au Xolair ou au Nucala et/ou en dehors des indications de ces 2 biothérapies.

La place de la désensibilisation

La désensibilisation allergénique, en particulier pour les acariens, peut être envisagée comme traitement additionnel dans l'asthme à condition que le VEMS soit > 70 % et que le bénéfice potentiel ait été évalué par rapport au risque de réaction systémique. Dans tous les cas une injection sous-cutanée de vaccin désensibilisant doit être suivie par au moins 30 minutes de surveillance médicale.

L'ASTHME NON CONTROLÉ EN MÉDECINE GÉNÉRALE

Le rôle du médecin généraliste est crucial dans la prise en charge de l'asthmatique non contrôlé.

En vue d'améliorer le contrôle de la maladie, plusieurs étapes sont recommandées :

1. Vérifier l'utilisation correcte des inhalateurs en montrant les modalités pour chaque système utilisé et évaluer l'adhérence par des questions simples (combien de fois avez-vous utilisé votre inhalateur au cours des 4 dernières semaines ? Préférez-vous leur utilisation le matin ou le soir ? Existe-t-il un obstacle lié au coût ?).

En cas de non-amélioration :

2. Confirmer le diagnostic d'asthme par des mesures de spirométrie et/ou des tests de provocation non spécifiques.

En cas de non-amélioration :

3. Évaluer les facteurs de risque (beta-bloquants, AINS, tabagisme, exposition allergénique ou toxique domestique ou professionnelle) et les co-morbidités (obésité, rhinosinusite, reflux gastro-oesophagien, apnée du sommeil, dépression/anxiété).

En cas de non-amélioration :

4. Considérer des alternatives thérapeutiques (corticostéroïdes systémiques, biothérapies) et envisager de référer le patient à un centre d'expertise de l'asthme sévère.

CONCLUSION

Basée sur une approche pharmacologique relativement simple (association ICS et LABA), la stratégie du traitement de l'asthme et de son adaptation selon l'évolution du patient s'est modifiée au cours des dernières années afin d'être plus pragmatique et de se rapprocher de la pratique clinique quotidienne. Les facteurs d'adhérence au traitement et la prise en considération des co-morbidités font aujourd'hui partie intégrante du traitement de l'asthme. Enfin, pour les formes les plus sévères, l'arrivée dans notre arsenal des anti-IgE (Xolair) et anti-IL5 (Nucala) inaugurent une nouvelle ère en pleine expansion, celles des biothérapies. Pour les patients les plus sévères, échappant aux traitements actuellement disponibles, l'inclusion dans des études d'évaluation de biothérapies innovantes devrait être envisagée plus systématiquement.

Conflits d'intérêt : le Docteur O. Michel a été conférencier pour les firmes Novartis et GSK.

BIBLIOGRAPHIE

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA 2017). (Consulté le 27/06/2017). Global Initiative for Asthma. [Internet] <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
2. Navarro-Torné A, Vidal M, Trzaska DK, Passante L, Crisafulli A, Laang H *et al.* Chronic respiratory diseases and lung cancer research: a perspective from the European Union. *Eur Respir J.* 2015;46(5):1270-80.
3. Fajt ML, Wenzel SE. Asthma phenotype and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):299-310.
4. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ *et al.* Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med.* 1997;337(20):1405-11.
5. Bateman ED, Reddel HK, van Zyl-Smit RN, Agusti A. The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases? *Lancet Respir Med.* 2015;3(9):719-28.

6. Vermeire PA, Pride NB. A "splitting " look at chronic nonspecific lung disease (CNSLD): common features but diverse pathogenesis. *Eur Respir J.* 1991;4(4):490-6.
7. Sluiter HJ, Koëter GH, de Monchy JG, Postma DS, de Vries K, Orie NG. The Dutch hypothesis (chronic non-specific lung disease) revisited. *Eur Respir J.* 1991;4(4):479-89.
8. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation : Asthma, CPOD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). A joint project of GINA and GOLD (2015).
9. Mukherjee M, Stoddart A, Gupta RP, Nwaru BI, Farr A, Heaven M *et al.* The epidemiology, healthcare and societal burden and costs of asthma in the UK and its member nations: analyses of standalone and linked national databases. *BMC Med.* 2016;14(1):113.
10. INAMI : Tableaux de bord pharmaceutiques Délivrances pharmaceutiques dans le secteur ambulatoire 2014. Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments déc 2015. (Consulté le 27/06/2017). INAMI. [Internet] (<http://www.riziv.fgov.be/fr/statistiques/medicament/Pages/statistiques-medicaments-pharmanet-01.aspx#.WVTMTTPpMcg>)
11. Un nouveau service du pharmacien pour le patient asthmatique chronique : l'entretien d'accompagnement de bon usage des médicaments (BUM). (Consulté le 27/06/2017). INAMI. [Internet] (<http://www.riziv.fgov.be/fr/professionnels/sante/pharmaciens/Pages/entretien-pharmacien-patient-asthmatique-info-pharmacien.aspx#.WVKGBTpMcg>)
12. 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(13):1198-207.
13. Merritt L, Fajt, Sally E, Wenzel. Development of New Therapies for Severe Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9(1):3-14.

Correspondance et tirés et part :

O. MICHEL
C.H.U. Brugmann
Service de Médecine interne - Clinique d'Immuno-
Allergologie
Place A. Van Gehuchten, 4
1020 Bruxelles
E-mail: omichel@ulb.ac.be

Travail reçu le 30 juin 2017 ; accepté dans sa version définitive le 6 juillet 2017.