

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2012

N° 168

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de PNEUMOLOGIE

par

Mathilde Robert
née le 21/04/1984 à Alfortville

Présentée et soutenue publiquement le 29/10/2012

**Intérêt d'un bilan standardisé en hôpital de jour pour la
prise en charge des asthmes difficiles.**

Président : Monsieur le Professeur Antoine Magnan

Directeur de thèse : Madame le Docteur Anaïs Pipet

TABLE DES MATIERES

Remerciements.....	2
Liste des abréviations.....	6
I. Introduction générale.....	6
II. Revue de la littérature et objectifs de l'étude	7
A. Définition de l'asthme.....	7
B. Epidémiologie	7
C. Objectif de la prise en charge de l'asthme : obtention du contrôle	8
D. Définition de la sévérité de l'asthme dans la littérature	9
E. Hétérogénéité de la maladie asthmatique	13
1. Phénotypes, endotypes	13
2. Les traitements de l'asthme sévère	14
3. Le point sur les possibles futurs traitements dans l'asthme sévère.....	15
F. Démarche diagnostique devant un asthme difficile	17
G. Objectifs de l'étude.....	24
III. Méthodologie	25
A. Type d'étude, population étudiée et période d'inclusion	25
B. Bilan standardisé en hospitalisation de jour	25
1. Evaluation du contrôle de l'asthme.....	25
2. Examens complémentaires	26
3. Expectoration induite.....	28
4. Bilan radiologique.....	29
5. Consultation ORL.....	29
6. Consultation avec la psychologue	29
C. Base EPIDATA : recueil des données	30
IV. Résultats.....	31
A. Description de la population.....	31
1. Environnement, profession et expositions professionnelles.....	31
2. Antécédents familiaux	31
3. Maladie asthmatique	32
B. Résultats du bilan standardisé en hôpital de jour.....	32
1. Contrôle de l'asthme, thérapeutiques en cours (dont observance et évaluation de la technique de prise).....	32
2. Examen clinique.....	34
3. Examens complémentaires	34

4.	Conclusions et prise en charge suite à l'Hdj	36
C.	Evolution de l'asthme à 6 et 12 mois	39
1.	Evolution du score de contrôle de l'asthme	39
2.	Evolution du nombre d'exacerbations.....	40
3.	Evolution du stade GINA et de la posologie des CSI	40
4.	Evolution de la fonction respiratoire (VEMS), et du taux de NO expiré	41
5.	Modifications thérapeutiques et inclusion dans un protocole de recherche clinique	42
V.	Discussion.....	43
A.	Intérêt de la réalisation du bilan en hôpital de jour	43
B.	Intérêt de ce bilan en terme de diagnostics positifs, de diagnostics différentiels et de diagnostics de formes rares d'asthme.....	44
C.	Apports de ce bilan dans l'identification des facteurs de mauvais contrôle et dans le phénotypage des patients.....	47
D.	Apports de ce bilan en termes d'amélioration du contrôle de l'asthme, du nombre d'exacerbations, de la fonction respiratoire, du palier GINA	50
E.	Conséquences sur les thérapeutiques et l'inclusion dans les protocoles de recherche clinique	51
VI.	Conclusion.....	53
	Bibliographie.....	55
	Serment médical.....	64

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Critères de contrôle de l'asthme selon l'HAS et le GINA.	8
Tableau 2 : Critères de diagnostic de l'asthme sévère selon l'ATS 2000.	10
Tableau 3 : Les 5 paliers de sévérité de l'asthme selon le GINA 2006.....	11
Tableau 4 : Equivalences des doses des corticoïdes inhalés (µg/jour).	12
Tableau 5 : Les 5 stades de l'ABPA selon Patterson (39).....	20
Tableau 6 : Anomalies retrouvées en TDM thoracique.	35
Tableau 7 : Anomalies retrouvées en TDM sinusienne.....	36
Tableau 8 : Diagnostics différentiels posés suite au bilan standardisé.....	37
Tableau 9 : Comorbidités diagnostiquées lors du bilan standardisé.....	38
Tableau 10 : Diminution significative du nombre d'exacerbations 12 mois avant et 12 mois après l'Hdj (n=32).....	40
Tableau 11 : Palier GINA et doses de CSI à 6 et 12 mois.	40
Tableau 12 : VEMS et NO expiré à 6 et 12 mois.	41
Tableau 13 : Comparaison du contenu de notre bilan standardisé avec celui des autres études réalisant aussi un bilan standardisé.	44

TABLES DES FIGURES

Figure 1 : Stratégie d'adaptation thérapeutique selon le GINA 2006 (pour les enfants >5ans, adolescents et adultes).....	11
Figure 2 : Les comorbidités dans l'asthme d'après Boulet (43).	21
Figure 3 : Répartition des patients selon le praticien adressant pour avis spécialisé.	31
Figure 4 : Répartition des patients selon les paliers du GINA en Hdj.	32
Figure 5 : Traitements de l'asthme pris par les 91 patients.	33
Figure 6 : Les différents diagnostics suite au bilan standardisé pour asthme difficile.....	36
Figure 7 : Evolution du score de contrôle de l'asthme pour les patients ayant un suivi de 12 mois après l'Hdj (n=27).....	39
Figure 8 : Intérêt du bilan standardisé en termes de diagnostics et d'identification de facteurs de mauvais contrôle.	50

TABLES DES IMAGES

Image 1 : Coupe scannographique chez un patient atteint de PCIE (niveau=T5 : présence d'infiltrats alvéolaires à prédominance sous pleurale périphérique.	37
Image 2 : Polychondrite atrophiante, coupes scannographiques en inspiration (à droite) et en expiration (à gauche).....	38

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : questionnaire de contrôle de l'asthme d'après E. Juniper.....	60
Annexe 2 : protocole de réalisation de l'expectoration induite.....	61
Annexe 3 : Classification de GOLD de la BPCO.....	63

LISTE DES ABREVIATIONS

ABPA : aspergillose broncho-pulmonaire allergique
ACQ : Asthma Control Questionnaire de Juniper
ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
ATS : American Thoracic Society
 β 2 CDA : bêta-2-agoniste de courte durée d'action
 β 2 LDA : bêta-2-agoniste de longue durée d'action
BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive
BMI : body mass index (kg/m²) (traduction en français : indice de masse corporel (IMC))
CFTR : Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CHU : centre hospitalo-universitaire
CV : capacité vitale
CSI : corticostéroïdes inhalés
CSO : corticostéroïdes oraux
DEP : débit expiratoire de pointe
DDB : dilatation des bronches
EFR : explorations fonctionnelles respiratoires
ERS : European Respiratory Society
FeNO : fraction expirée bronchique du monoxyde d'azote
GINA : Global Initiative for Asthma
Hdj : hôpital de jour
Il : Interleukine
Ig : Immunoglobuline
Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale
INVS : Institut National de Veille Sanitaire
IPP : inhibiteur de la pompe à protons
NFS : numération formule sanguine
ORL : oto-rhino-laryngée
OMS : organisation mondiale de la santé
PCIE : pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles
PNO : polynucléaire éosinophile
ppb : de l'anglais : part per billion (en français : partie par milliard (ppm))
RGO : reflux gastro-oesophagien
SAS : syndrome d'apnée du sommeil
SCS : syndrome de Churg et Strauss
TDM : tomodensitométrie
VEMS : volume expiré maximal en une seconde
VAI : voies aériennes inférieures
VAS : voies aériennes supérieures

I. Introduction générale

L'asthme est une pathologie inflammatoire des voies aériennes fréquente, puisqu'elle touche environ 300 millions de personnes dans le monde. Dans la majorité des cas, l'évolution est favorable sous traitement et surveillance régulière, impliquant le médecin généraliste et un spécialiste référent. La situation devient beaucoup plus difficile à gérer en médecine générale lorsque l'asthme s'avère mal contrôlé et requiert des thérapeutiques multiples. Depuis 2007, le service de pneumologie du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Nantes propose une consultation spécialisée d'asthmologie. Les patients y sont adressés le plus souvent pour un asthme qualifié de sévère traduisant les difficultés d'obtention d'un contrôle prolongé. Notre démarche est de considérer en premier lieu l'asthme comme difficile, se définissant comme un asthme dont le contrôle n'est pas obtenu malgré la prescription de thérapeutiques adaptées. Cette situation concerne environ 5 % des asthmatiques et les expose à un risque d'exacerbations graves, d'hospitalisations parfois en secteur de réanimation ou de soins intensifs. L'absence de contrôle de la maladie peut s'expliquer par un défaut d'observance du traitement, l'existence d'une pathologie ou de comorbidités associées, la persistance de l'exposition à une source allergénique, la poursuite d'un tabagisme. Dans certains cas, il peut également s'agir d'une forme rare d'asthme voire même d'un diagnostic différentiel avec des symptômes mimant ceux d'un asthme. Un certain nombre de précautions sont donc nécessaires avant d'affirmer le diagnostic d'asthme, à fortiori sévère. Il est indispensable d'identifier les comorbidités et les facteurs favorisant le mauvais contrôle mais aussi d'avoir un recul suffisant vis-à-vis de l'évolution de la maladie avant de poser le diagnostic d'asthme sévère dont la prise en charge peut impliquer la prescription de thérapeutiques lourdes et parfois très coûteuses. Ces différentes étapes d'évaluation du patient porteur d'un asthme difficile ont été regroupées dans un bilan standardisé que nous faisons réaliser depuis fin 2007 lors d'une hospitalisation de jour. Nous souhaitons à travers ce travail évaluer l'intérêt d'un tel bilan, en d'autres termes, évaluer notre pratique de prise en charge des asthmes difficiles.

II. Revue de la littérature et objectifs de l'étude

A. Définition de l'asthme

L'asthme est défini par le Global Initiative for Asthma (GINA) comme une maladie chronique inflammatoire des voies aériennes inférieures associée à une hyperréactivité bronchique amenant à des épisodes récidivants de dyspnée, sibilance, toux, sensation d'oppression thoracique. Il peut en résulter une obstruction bronchique réversible spontanément ou après la prise d'un traitement bronchodilatateur (1).

B. Epidémiologie

L'OMS estime que 300 millions de personnes, tous âges et ethnies confondus, souffrent actuellement d'asthme à travers le monde (2).

En France, l'Enquête Santé Protection Sociale (ESPS), pilotée par l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS), a questionné 8000 foyers soit 22000 individus à propos de leur état de santé en 2006 : la prévalence de l'asthme actuel (antécédent de symptômes d'asthme ou de prise d'un traitement pour l'asthme dans les 12 derniers mois) a été évaluée à 6,7 % ce qui correspondait à environ 4,15 millions de personnes asthmatiques (3). Cette même enquête mettait en évidence un contrôle nettement insuffisant des symptômes de la maladie chez 6 asthmatiques sur 10 (dans la population âgée de 16 ans et plus). En effet, 46 % des asthmatiques étaient partiellement contrôlés et 15% totalement non contrôlés selon la définition du GINA. L'obésité, le faible niveau social et économique, le tabagisme actif et l'âge situé entre 40 et 64 ans ressortaient comme des facteurs de risque d'un mauvais contrôle. Par ailleurs, parmi les asthmatiques totalement non contrôlés, 22 % ne prenaient pas de traitement de fond. Il apparaissait donc que les asthmatiques étaient globalement insuffisamment pris en charge. Dans l'ouest de la France, l'Observatoire Régional de la Santé (Pays de la Loire, Bretagne et Poitou-Charentes) a rapporté une prévalence de l'asthme en 2003-2004 pour les adolescents en classe de troisième de 9,2 % pour une prévalence nationale dans cette même catégorie de population de 8,5 % (4). Les données de l'évolution de la prévalence en France ces dernières années reposent essentiellement sur l'enquête IRDES, il semble que cette prévalence soit en augmentation. Pour les asthmes sévères, les données épidémiologiques de prévalence et d'évolution de la prévalence sont moins nombreuses tant en population générale qu'au sein de la population asthmatique. Les données sont très hétérogènes d'une enquête à l'autre étant donné l'absence de standardisation des critères définissant l'asthme sévère dans la littérature. D'après les chiffres disponibles, la prévalence de l'asthme sévère serait estimée entre 1 et 3 % dans la population générale (5) et à environ 10 % au sein de la population asthmatique.

Concernant le nombre de décès annuel par asthme dans le monde, celui-ci a été évalué par le GINA à environ 250000. En France, en 2006, la base de données CépiDC de l'Inserm a recensé 1038 décès liés à l'asthme soit un taux brut annuel de mortalité par asthme de 1,1/100000 habitants. Ces chiffres se situent dans la moyenne des chiffres des autres pays européens. La mortalité par asthme a reculé depuis 1995 après une phase de plateau et un pic de mortalité en 1985 attribué à une épidémie hivernale de grippe (6). En Loire Atlantique, 65 décès par asthme sont survenus entre 2005 et 2007 dont les trois quarts concernaient des personnes de 75 ans et plus. Actuellement, le taux régional de décès de la Loire Atlantique est proche du taux national (4).

Le coût annuel de l'asthme en France est évalué à environ 1,5 milliard d'euros. D'après la littérature française étudiée dans la revue générale de Gadenne en 2011, la consommation médicale dépend directement du degré de sévérité et du niveau de contrôle de la maladie. Le coût d'un asthme sévère serait 5 à 10 fois supérieur à celui d'un asthme intermittent (7). Dans leur modélisation médico-économique, Chouaid et al. ont estimé le coût moyen annuel d'un patient asthmatique de 631 ± 299 euros, 298 euros pour les patients stables, 1052 euros pour les patients ayant fait au moins une crise d'asthme et 3811 euros pour les patients hospitalisés dans l'année (8). La diminution des dépenses serait donc possible avec l'amélioration du contrôle de l'asthme.

C. Objectif de la prise en charge de l'asthme : obtention du contrôle

Le but du traitement de l'asthme est d'obtenir un contrôle prolongé de la maladie. La prise en charge doit, selon les recommandations françaises (Haute Autorité de Santé (HAS)) et les recommandations internationales (GINA), se centrer à chaque consultation de suivi sur l'évaluation du contrôle afin d'adapter les thérapeutiques.

Voici ci-après les différents paramètres pris en compte dans l'évaluation du contrôle de l'asthme dans les recommandations de l'HAS et du GINA (**Tableau 1**).

Paramètres	HAS	GINA
Symptômes diurnes	<4 jours/semaine	absence
Symptômes nocturnes	<1 nuit /semaine	absence
Limitation de l'activité	aucune	absence
Exacerbations	Légères, peu fréquentes	-
Absentéisme scolaire ou professionnel	Aucun	-
Prise de $\beta 2$ CDA	<4 doses/semaines	<2 fois /semaine
VEMS ou DEP	>85 %	Normal
Variation DEP	<15 % (optionnel)	-

Tableau 1: Critères de contrôle de l'asthme selon l'HAS et le GINA.

Le contrôle de l'asthme peut être qualifié, d'après l'HAS, d'optimal (absence de symptôme ou normalité des paramètres), d'acceptable (tous les critères du tableau sont remplis) ou d'inacceptable (lorsqu'un ou plusieurs critères ne sont pas satisfaits). Selon le GINA la maladie est jugée contrôlée (tous les critères remplis), partiellement contrôlée (1 ou 2 critères non remplis) ou non contrôlée (au moins 3 critères non remplis).

Il existe plusieurs questionnaires ou scores qui ont été développés et validés par la littérature pour évaluer le contrôle clinique de l'asthme mais sans pour autant que l'un d'entre eux soit consensuel. La période d'évaluation du contrôle varie entre 7 jours et 1 mois (9).

On peut citer:

- le questionnaire de contrôle de l'asthme d'Elisabeth Juniper ou Asthma Control Questionnaire (ACQ) (**Annexe 1**),
- le score de Louis Philippe Boulet : Quantification du contrôle de l'asthme,
- le score de perception du contrôle de l'asthme ou Perceived Control of Asthma Questionnaire (PCAQ) de l'équipe de Patricia Katz (Etats-Unis)
- l'index de contrôle de l'asthme ou Asthma Therapy Assessment Questionnaire (ATAQ) de l'équipe de Sonia Buist (Etats-Unis).

Lorsque le contrôle de l'asthme n'est pas obtenu malgré la prescription de thérapeutiques adaptées, on parle d'asthme difficile. Cette absence de contrôle peut être due à une mauvaise compliance au traitement, à la persistance d'une exposition à des allergènes ou à des substances toxiques/irritantes, à la présence de comorbidités insuffisamment ou non traitées (10-11).

D. Définition de la sévérité de l'asthme dans la littérature

Dans la littérature de ces quinze dernières années, la sévérité de l'asthme est définie et nommée de différentes façons. Il est en effet difficile d'établir une définition unique étant donné l'hétérogénéité de la présentation des patients au sein de cette notion d'asthme sévère. Ces patients ont en tout cas en commun le risque d'être victime d'exacerbations sévères pouvant nécessiter des cures de corticoïdes ou pouvant conduire à une hospitalisation en secteur de soins intensifs ou de réanimation.

En 1999, le groupe de travail de l'European Respiratory Society (ERS) a défini le "difficult / therapy-resistant asthma" comme un asthme mal contrôlé avec un recours fréquent aux bêta-2-agonistes de courte durée d'action (β_2 CDA) malgré la prescription de corticoïdes inhalés (CSI) à posologie maximale (2000 μ g par jour de béclométhasone ou équivalent). La définition proposée sous-entend que l'asthme puisse être mal contrôlé en raison d'une mauvaise observance, d'une mauvaise technique de prise des traitements inhalés, de l'existence de facteurs psychologiques et de comorbidités (12).

En 2000, la définition du "refractory asthma" (l'asthme "sévère", tel qu'on l'entend aujourd'hui) est développée par l'American Thoracic Society (ATS) lors de son Workshop. Il s'agit d'asthme sévère lorsque le patient présente au moins 1 des 2 critères majeurs et au moins 2 critères mineurs (**Tableau 2**). Cette définition est valable lorsque le diagnostic d'asthme est certain et lorsque le patient est observant (13).

<p>Critères majeurs</p> <p>Pour parvenir à obtenir un contrôle équivalent au niveau de l'asthme persistant léger à modéré</p>	<ul style="list-style-type: none"> - soit une corticothérapie orale continue ou presque continue (>50 % de l'année) - soit une corticothérapie inhalée à forte dose - soit les 2
<p>Critères mineurs</p> <p>Après :</p> <ul style="list-style-type: none"> - exclusion des diagnostics de : BPCO, DDB (y compris ABPA et Mucoviscidose), dysfonction des cordes vocales - traitement optimal des exacerbations - vérification de l'observance 	<ul style="list-style-type: none"> - nécessité d'un traitement de fond comportant : β2-agonistes de longue durée d'action, théophylline, anti leucotriènes en plus des corticoïdes inhalés - prise quotidienne ou presque quotidienne de β2-agonistes d'action rapide - obstruction permanente des voies aériennes (VEMS<80 % ; variabilité du DEP>20 %) - au moins une consultation en urgence par an pour asthme - au moins 3 cures courtes de corticoïdes oraux par an - aggravation rapide lorsque l'on diminue d'au moins 25% les doses de corticoïdes oraux ou inhalés - antécédent d'asthme presque fatal

Tableau 2 : Critères de diagnostic de l'asthme sévère selon l'ATS 2000.

Avant 2006, le GINA proposait une classification de la sévérité de l'asthme selon la présence des symptômes de la maladie, l'utilisation des traitements bronchodilatateurs de courte durée d'action, le débit expiratoire de pointe (peak-flow) ou le VEMS. Ainsi l'asthme était classé en 4 niveaux de sévérité : asthme intermittent, asthme persistant léger, persistant modéré et persistant sévère. Cette classification était utilisée pour déterminer le traitement initial du patient et ne tenait pas compte de la réponse au traitement.

Désormais, le GINA 2006 ne recommande plus d'utiliser les 4 stades comme niveaux de sévérité mais a défini 5 paliers correspondant à 5 niveaux de traitement anti-asthmatique. La sévérité de l'asthme est maintenant évaluée par rapport à la charge thérapeutique reçue et au niveau de contrôle de la maladie.

Comme représenté sur la figure du GINA (**Figure 1**), on attribue au patient (valable pour les adultes et les enfants de plus de 5 ans) un des paliers selon son traitement en cours.

Lorsque l'asthme vient d'être diagnostiqué, le traitement commence généralement au palier 2 voire 3 en cas de très mauvais contrôle de la maladie.

En cas de mauvais contrôle de l'asthme alors que le traitement est bien pris (bonne observance et technique de prise correcte), en l'absence d'autre facteur déclenchant, il convient de majorer le traitement en instaurant les thérapeutiques recommandées au palier supérieur. Au contraire, lorsque l'asthme est bien contrôlé, il est recommandé de modifier le traitement en passant au palier inférieur (**Figure 1 et Tableau 3**). Le patient doit toujours recevoir, autant que possible, la dose minimale efficace de CSI.

Quel que soit le palier, un traitement broncho-dilatateur d'action rapide est proposé en cas de crise, le patient reçoit une éducation vis-à-vis de sa pathologie, de son traitement (technique de prise), et des facteurs de mauvais contrôle de l'asthme.

Aux paliers 2, 3, 4, 5, il est recommandé de prescrire un traitement de fond par CSI.

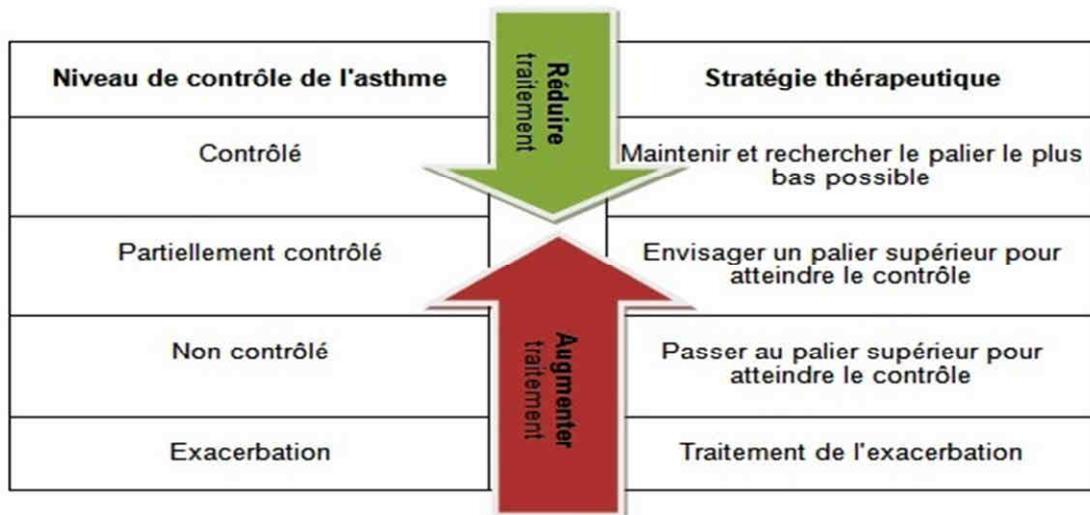


Figure 1 : Stratégie d'adaptation thérapeutique selon le GINA 2006 (pour les enfants >5ans, adolescents et adultes)

Palier 1	Palier 2	Palier 3	Palier 4	Palier 5
Education asthme Amélioration des éventuels facteurs environnementaux aggravants				
β2 CDA	β2 de courte durée d'action (β2 CDA)			
Traitement de fond	1 choix	1 choix	Ajout d'au moins 1	Ajout d'au moins 1 ou 2
	CSI à faible dose	CSI à faible dose + β2 de longue durée d'action (β2 LDA)	CSI à dose moyenne ou élevée + β2 LDA	Corticothérapie orale (CO) (plus faible dose possible)
	Antileucotriènes	CSI à dose moyenne ou élevée	Antileucotriènes	anti-IgE (omalizumab)
		CSI à faible dose + Antileucotriènes	Théophilline à libération prolongée	Discuter une inclusion dans un protocole de recherche clinique
		CSI à faible dose + Théophilline à libération prolongée		

Tableau 3 : Les 5 paliers de sévérité de l'asthme selon le GINA 2006.

Si on reprend le détail des différents paliers:

- palier 1 : il s'agit des patients qui sont asymptomatiques, avec une fonction respiratoire normale en dehors de rares symptômes bien améliorés par les broncho-dilatateurs d'action rapide (bêta 2 agonistes). Lorsque le contrôle de la maladie n'est pas acceptable, le traitement doit être majoré au palier 2 avec l'introduction d'un traitement de fond (CSI).

- palier 2 : correspond au palier pour lequel les patients nécessitent un traitement de fond en plus du traitement de la crise. Les CSI sont ici à faible dose (<500 µg/j d'équivalent béclométasone) (**Tableau 4**)

	Doses faibles	Doses moyennes	Doses fortes
béclométasone	<500	500-1000	>1000
budésonide	<400	400-800	>800
fluticasone	<250	250-500	>500

Tableau 4 : Equivalences des doses des corticoïdes inhalés (µg/jour).

- palier 3 : le traitement de fond est majoré avec des CSI de faible dose lorsqu'il s'y associe un traitement par β2 LDA ou de la théophylline et de dose moyenne à élevée lorsque les CSI ne sont pas en association.

- palier 4 : le traitement de fond associe des CSI de dose moyenne à élevée à un β2 LDA.

- palier 5 : il s'agit du palier le plus élevé. Lorsque les patients présentent un mauvais contrôle de leur asthme le renforcement des thérapeutiques inhalées peut se faire par l'ajout de corticoïdes oraux (CSO) à la plus faible posologie efficace possible (effets indésirables de la corticothérapie au long cours). Il peut également se discuter la mise en place d'un traitement par anticorps anti Ig E (omalizumab) ou la participation à un protocole de recherche clinique interventionnelle.

Ainsi, le GINA définit l'asthme sévère comme un asthme nécessitant, pour que le contrôle soit maintenu, un traitement par corticoïdes inhalés à forte dose associés à des bronchodilatateurs de longue durée d'action, ou un asthme pour lequel le contrôle n'est pas obtenu malgré un traitement important. En pratique, il s'agit des patients contrôlés ou non nécessitant une thérapeutique de palier 4 ou 5.

Dans le Workshop de 2007 de l'American Academy of Allergy, les auteurs précisent la définition du terme "severe refractory asthma" : "le diagnostic d'asthme sévère doit être réservé aux patients ayant un asthme réfractaire ("refractory asthma") après une réévaluation et un suivi par un spécialiste de l'asthme d'au moins 6 mois" (14). La réévaluation consiste à confirmer le diagnostic de l'asthme (et donc à éliminer un diagnostic différentiel), évaluer l'environnement du patient, son observance et tenir compte de ses comorbidités.

En 2010, le groupe de travail de l'OMS sur l'asthme sévère a élaboré une définition de l'asthme sévère applicable aux personnes vivant dans les pays de faible, moyen et haut revenus (15). Selon Bousquet et al. , l'intérêt de donner une définition universelle et applicable au plus grand nombre de personnes (y compris celles n'ayant pas accès au soins) est de mieux recenser les asthmes sévères à travers le monde et de créer un registre unique facilitant les études épidémiologiques et la compréhension des différents phénotypes de la maladie.

L'asthme sévère a ainsi été défini comme "un asthme non contrôlé à risque d'exacerbation sévère (ou de décès) et/ou d'effets indésirables des traitements et/ou d'une morbidité chronique (incluant une dégradation de la fonction pulmonaire et une réduction de la croissance pulmonaire chez l'enfant)". Cette définition inclut 3 groupes :

- 1) "Untreated severe asthma", qui correspond à un asthme avec signes de sévérité mais qui n'est pas traité (en raison d'un manque d'accès au soin par exemple)
- 2) "Difficult-to-treat severe asthma", qui correspond à l'asthme difficile défini plus haut.
- 3) "Treatment-resistant severe asthma", qui correspondrait plus à l'asthme sévère de l'ATS 2000

E. Hétérogénéité de la maladie asthmatique

1. Phénotypes, endotypes

Il est actuellement bien établi dans la littérature, suite à des études de grandes cohortes, que l'asthme sévère est une pathologie hétérogène (16). Depuis plusieurs années, les travaux tentent de mettre en évidence des phénotypes particuliers d'asthme sévère par analyse en "clusters". Il s'agit d'une analyse multiparamétrique qui permet de former des groupes de patients ayant des caractéristiques clinico-biologiques proches. Les groupes ainsi formés sont bien différents entre eux.

Cette nouvelle approche de la pathologie étudiée pour cela des données cliniques (âge de début de l'asthme, obésité, allergie), paracliniques (fonction respiratoire) mais aussi des paramètres de l'inflammation bronchique (ou biomarqueurs des voies aériennes) comme l'analyse de l'expectoration induite et la mesure du NO expiré.

L'intérêt de ce phénotypage est à la fois de mieux comprendre la physiopathologie de l'asthme mais aussi d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques (17), pertinentes dans certains sous-groupes de patients mais pas dans d'autres.

Dans la cohorte 856 patients du Severe Asthma Research Program (SARP), Moore et al. ont identifié par analyse de "clusters" 5 phénotypes (18). Seulement 304 patients étaient atteints d'asthme sévère selon la définition de l'ATS et étaient répartis dans 3 groupes différents (correspondant aux groupes 3, 4 et 5 détaillés ci-après). L'analyse était basée sur la fonction respiratoire avant et après la prise de bronchodilatateurs et l'âge de début de la pathologie. Les biomarqueurs de l'inflammation bronchique n'étaient pas pris en compte. Le groupe 1 correspondait majoritairement à des patients avec un asthme d'apparition précoce, atopiques, à fonction respiratoire conservée. Le groupe 2 avait le même profil mais des symptômes et un recours aux soins plus fréquent. Le groupe 3 comportait des femmes, obèses, asthmatiques tardives et non atopiques. Les groupes 4 et 5 rassemblaient des patients avec un syndrome obstructif plus sévère : le groupe 4 comportait des patients asthmatiques de longue date, atopiques; le groupe 5 se constituait majoritairement de femmes ayant un asthme souvent plus tardif et non atopique.

La deuxième grande étude d'analyse en "clusters" est celle de Haldar et al. (19) qui diffère de celle vue précédemment par la prise en compte des profils inflammatoires bronchiques. Les patients ont été regroupés selon deux dimensions de la maladie : l'intensité des symptômes et l'inflammation bronchique à éosinophiles. Chez les patients asthmatiques sévères, 3 groupes ont été identifiés : un groupe de patients atopiques dont l'asthme est apparu précocement, un groupe dont la maladie est apparue plus tardivement, présentant un trouble ventilatoire fixé et une inflammation bronchique à éosinophiles; enfin un troisième groupe de patients avec un asthme tardif, majoritairement des femmes obèses sans inflammation bronchique à éosinophiles.

Lötvall et al. ont récemment proposé une nouvelle approche de l'asthme en définissant un sous-type de la pathologie appelé endotype (20). Cette équipe voit en l'asthme un syndrome divisé en plusieurs entités ayant des mécanismes physiopathologiques bien distincts. Alors que le phénotype est décrit comme le résultat d'observations cliniques, l'endotype intéresse les mécanismes impliqués dans la maladie. Ainsi 6 endotypes ont été décrits en se basant sur 7 paramètres différents : des caractéristiques cliniques, les

biomarqueurs, la fonction pulmonaire, la génétique, l'histopathologie, l'épidémiologie et la réponse au traitement. Chaque endotype a été défini avec la description d'au moins 5 des 7 paramètres. L'asthme sévère semblerait, selon ce concept, correspondre à 4 endotypes :

- l' "Aspirin-sensitive asthma" qui correspond à un asthme aggravé par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et associé à une polypose nasosinusienne (maladie de Fernand Widal);
- l' "Allergic bronchopulmonary mycosis" (mycose bronchopulmonaire allergique) qui correspond en fait à l'ABPA;
- L' "Allergic asthma" (adult): qui correspondrait à l'asthme allergique de l'adulte débuté dans l'enfance, avec une inflammation bronchique à éosinophiles;
- "Severe late-onset hypereosinophilic asthma" : asthme hyperéosinophilique d'apparition tardive, mais sans polypose et sans critère pour une vascularite systémique.

Cette nouvelle approche de l'asthme bouleverse les recommandations du GINA et ouvre de nouvelles pistes thérapeutiques fondées sur une approche personnalisée en fonction du sous type de maladie.

2. Les traitements de l'asthme sévère

Les objectifs de la prise en charge de l'asthme sévère sont communs à tout asthme en général. Le traitement a pour but d'obtenir un contrôle prolongé des symptômes, une fonction respiratoire aussi proche que possible de la normale, de prévenir les exacerbations tout en ayant une bonne tolérance des thérapeutiques (1). La prise en charge sous entend une éducation thérapeutique solide et indispensable comprenant : l'explication de la maladie et des traitements (traitement de la crise et traitement de fond); l'apprentissage de la manipulation des dispositifs d'inhalation; l'élaboration de plans d'actions personnalisés lors de la crise et des exacerbations. La création d'un partenariat entre l'équipe soignante et le patient permet également d'obtenir une bonne observance et une acceptation du suivi.

Avant d'aborder les thérapeutiques médicamenteuses disponibles pour l'asthme sévère, il convient de revenir sur quelques précisions. Avant de conclure et de poser le diagnostic d'asthme sévère, il est important d'éliminer un diagnostic différentiel d'asthme (y compris les formes rares d'asthme), de s'assurer d'une bonne observance, de la prise en charge optimale des comorbidités et de l'éviction des facteurs favorisants. Cette démarche prend du temps et permet d'obtenir un recul suffisant sur la maladie afin de ne pas poser un diagnostic erroné. Selon les auteurs, ce temps de recul vis-à-vis de la maladie doit être de 6 mois à 1 an (11). Le passage par un diagnostic d'asthme difficile est donc incontournable avant celui d'asthme sévère impliquant la prescription de traitements parfois très coûteux.

La charge thérapeutique des patients asthmatiques sévères correspond aux paliers 4 et 5 du GINA (**Figure 2**). Le palier 4 correspond à un traitement par corticoïdes inhalés à moyenne ou forte dose associé à un β_2 LDA . Au palier 5, les corticoïdes systémiques à la posologie minimale efficace et les anticorps anti IgE s'ajoutent à ces thérapeutiques inhalées.

Le traitement par anticorps anti IgE de dénomination commune internationale omalizumab (nom commercial : Xolair®) a pour indication l'asthme sévère allergique prouvé par la positivité d'au moins un test cutané positif pour un allergène perannuel et est utilisable dès l'âge de 6 ans. Ce médicament, le

seul dans sa classe thérapeutique actuellement, est indiqué comme traitement de fond additionnel aux thérapeutiques mises en oeuvre au palier 4, en cas de persistance d'un mauvais contrôle de l'asthme.

Il s'agit d'un anticorps monoclonal recombinant humanisé IgG1 Kappa qui se lie au domaine constant epsilon 3 (Fcε3) des IgE. En formant ainsi des complexes immuns solubles, le nombre d'IgE libres diminue ce qui réduit la possibilité de liaison sur les récepteurs de haute affinité des IgE (FcεR1) situés sur les mastocytes et les basophiles. L'omalizumab ne peut agir sur les IgE déjà fixées. La diminution des IgE libres engendre un rétrocontrôle négatif sur l'expression des récepteurs de haute affinité des IgE.

Ce traitement est administré par voie sous-cutanée et sa posologie dépend du poids et du taux d'IgE totales (avant traitement). La durée de ce traitement est fonction de la réponse clinique qui est évaluée après un délai d'au moins 16 semaines, ainsi que sa tolérance (Commission de transparence de la Haute autorité de Santé du 13 janvier 2010).

L'efficacité de l'omalizumab a été mise en évidence par plusieurs études contrôlées : cette première thérapie ciblée, associée aux traitements classiques de l'asthme permet de diminuer le nombre d'exacerbations en général, le nombre d'exacerbations sévères et le nombre de visites aux urgences, d'améliorer la qualité de vie (21) et de diminuer la posologie des corticoïdes oraux dans l'asthme allergique modéré à sévère.

Les résultats à long terme sont également encourageants : Nopp et al. (22) ont montré qu'après un recul de 3 ans suite à un traitement par omalizumab de 6 années, la plupart des patients présentaient un asthme modéré et stable et un rétrocontrôle négatif sur des paramètres biologiques d'allergie. En plus de son efficacité, ce traitement semble pour le moment sûr, le principal effet indésirable étant d'ordre anaphylactique et restant rare.

Pour les patients classés en palier 5, il est intéressant de discuter d'une inclusion dans un protocole de recherche clinique.

3. Le point sur les possibles futurs traitements dans l'asthme sévère

Les axes de développement des nouveaux traitements dans l'asthme sévère sont l'optimisation de la bronchodilatation, la réduction de l'inflammation des voies aériennes, l'action sur les effecteurs et les médiateurs spécifiques des voies aériennes (thérapies ciblées), la réduction du volume du muscle lisse bronchique (23).

Cette partie aborde les thérapeutiques actuellement à l'étude dans l'asthme sévère et les résultats disponibles dans la littérature.

a) Optimiser la bronchodilatation

Le traitement bronchodilatateur de fond recommandé actuellement par le GINA pour l'asthme sévère se compose de corticoïdes inhalés à fortes doses associés à un bronchodilatateur β2 agoniste de longue durée d'action. Le tiotropium de la classe des anticholinergiques de longue durée d'action aurait des effets équivalents à ceux obtenus avec un β2 agoniste de longue durée d'action (salmétérol) dans l'asthme persistant (24). Ainsi, en addition au traitement actuellement recommandé, il permettrait d'améliorer la fonction respiratoire (25). Ce traitement pourrait être bénéfique dans les cas d'asthme sévère avec une obstruction bronchique importante. Néanmoins, cette molécule n'a pas d'autorisation de mise sur le marché dans l'asthme en France.

b) Réduire l'inflammation des voies aériennes

Grâce à l'expectoration induite, un sous groupe de patient avec une inflammation bronchique à prédominance de polynucléaires neutrophiles a pu être individualisé. L'érythromycine, de la classe des macrolides, comporte en plus de son activité antibiotique des propriétés anti-inflammatoires (ou immunomodulatrices) qui seraient intéressantes pour ces patients en terme d'amélioration des symptômes et de la qualité de vie (26). Même si ces résultats sont encourageants la place des macrolides dans l'asthme sévère reste à être précisée.

c) Les thérapies ciblées

Outre l'omalizumab, une autre thérapie ciblée émerge, mais reste à l'étude : le mepolizumab, un anticorps monoclonal humanisé anti-IL5, donnerait des résultats prometteurs chez les patients avec un profil inflammatoire bronchique à éosinophiles. Ce traitement est capable de faire diminuer le taux de polynucléaires éosinophiles dans le sang et l'expectorat et permettrait ainsi d'améliorer le contrôle de la maladie, la fonction respiratoire et la qualité de vie (27-28)

De la même façon, des anticorps anti-IL 4 et anti-IL 13 sont en cours d'évaluation.

Un antagoniste du récepteur de chémokine CXCR2 (récepteur de l'IL 8) est également à l'étude chez les asthmatiques sévères porteurs d'une inflammation bronchique à neutrophiles.

D'autres pistes thérapeutiques sont étudiées dans l'asthme, mais n'ont pas encore fait l'objet de publication pour les asthmatiques sévères. Il s'agit de la production de molécules "anti-sens" afin de diminuer le taux d'ARN messagers impliqués dans la synthèse des récepteurs de cytokines impliquées dans la maturation, la survie et la migration des polynucléaires éosinophiles. Parmi les récepteurs ciblés par ces études, on peut citer le récepteur de chémokine CCR-3, le récepteur de prostaglandines (CRTh2) situé sur les cellules Th 2 (éosinophiles et basophiles).

d) Réduire le volume du muscle lisse bronchique

Une thérapie endoscopique novatrice a été proposée, la thermoplastie, visant à réduire la masse musculaire lisse des voies aériennes lors d'un traitement par radiofréquence électrique. En chauffant les muscles lisses, leur volume diminuerait de façon durable et permettrait de limiter les phénomènes de bronchoconstriction.

Les premiers résultats (suite à 3 endoscopies thérapeutiques) montrent chez les asthmatiques sévères une amélioration de l'obstruction bronchique et du contrôle de l'asthme. La durée d'efficacité de ce traitement reste à évaluer de même que la population cible d'asthmatiques qui pourrait un jour bénéficier de ce traitement, qui reste assez lourd à mettre en pratique (29).

F. Démarche diagnostique devant un asthme difficile

Maintenant que nous avons défini l'asthme difficile plus haut, il convient de s'intéresser à ses modalités de prise en charge. Plusieurs auteurs ont proposé une démarche systématique, parfois qualifiée de standardisée (10).

Cette démarche est stratifiée en grandes étapes : affirmer le diagnostic d'asthme (en d'autres termes : éliminer un diagnostic différentiel), s'interroger sur l'existence d'une forme rare d'asthme, s'assurer de l'observance du traitement prescrit, identifier les facteurs environnementaux et les facteurs favorisant un mauvais contrôle de l'asthme (10-11).

1. Confirmer le diagnostic d'asthme

Cette étape est parfois difficile lorsque le patient est "polymédiqué" depuis plusieurs années, et lorsque l'obstruction bronchique n'est plus réversible après la prise de bronchodilatateurs (trouble ventilatoire obstructif fixé) en raison du remodelage bronchique. L'évaluation du terrain, des antécédents, de l'histoire de la maladie et de son évolution sont des éléments d'orientation importants.

La mesure du NO expiré, même si non validée pour l'instant en routine, représente à ce stade une aide parfois précieuse.

Certaines pathologies peuvent adopter la même présentation clinique que l'asthme en période aiguë ou peuvent être associées à l'asthme. L'insuffisance ventriculaire gauche, la dysfonction des cordes vocales (blocage en adduction des cordes vocales), le syndrome d'hyper ventilation, l'exacerbation de BPCO, les bronchiolites, les obstacles ou anomalies trachéo-bronchiques (lésions tumorales, sténose trachéale ou bronchique, corps étrangers) sont des diagnostics différentiels à éliminer.

La radiographie thoracique et les explorations fonctionnelles respiratoires sont à réaliser en première intention afin d'orienter d'autres explorations (par exemple une fibroscopie bronchique, un scanner thoracique) en cas de résultats discordants avec le diagnostic d'asthme.

2. Evaluer l'observance thérapeutique.

Lorsque l'asthme n'est pas contrôlé, l'adhésion thérapeutique doit être évaluée. L'asthme, comme toute maladie chronique, implique l'utilisation de médicaments au quotidien. Cette contrainte ne favorise pas l'observance.

L'étude de Jacqueline Gamble en 2009, menée à Belfast en Irlande, a mis en évidence l'ampleur du problème de l'inobservance au sein d'une population de 182 patients asthmatiques difficiles. En effet, sur une période de 6 mois, 35 % des patients prenaient moins de 50 % des thérapeutiques combinées inhalées prescrites (CSI associés aux β_2 LDA), et 45 % des patients prenaient entre 50 et 100 % des thérapeutiques inhalées combinées prescrites. A l'inverse 21 % des patients se surmédiquaient en prenant plus de traitement que prescrit par leur médecin (30).

La mauvaise observance était associée de façon significative à un plus grand nombre d'hospitalisations pour exacerbation. Cette étude a montré que l'observance était également mauvaise pour les corticoïdes par voie orale (CSO) : 23 sur 51 patients sous CSO avaient un taux de prednisone sanguin indétectable 2 à 4 heures après la prise théorique du médicament.

Les causes de l'inobservance dans l'asthme sont multiples et différentes d'un patient à un autre. Elles sont fonction du patient, de son environnement, de son statut socio-économique, de son médecin, de sa connaissance, de ses croyances, de sa maladie et des traitements.

Le patient non observant n'a pas de profil particulier et n'est pas forcément facilement identifiable. Il n'existe pas de méthode dite "étalon-or" pour évaluer l'observance. Certains éléments peuvent orienter le praticien : la consultation de l'agenda du patient avec son relevé des débits de pointe (peak-flow), des compteurs de doses de ses inhalateurs, la date et le nombre de délivrance des médicaments par le pharmacien inscrit sur l'ordonnance. Enfin, la vérification de la technique d'utilisation des dispositifs d'inhalation est essentielle afin de s'assurer que le traitement est pris correctement.

Une réversibilité importante en réponse à la prise de bronchodilatateurs de courte durée d'action alors que le patient est censé prendre un traitement inhalé combiné à fortes doses doit alerter le médecin, de même qu'un taux de NO expiré élevé et un taux élevé de polynucléaires éosinophiles dans l'expectoration induite (10).

L'identification des patients inobservants au sein de la population asthmatique difficile est essentielle. En effet, la mauvaise observance est en cause dans le mauvais contrôle et est donc un facteur de risque d'exacerbation et d'hospitalisation induisant des dépenses de santé non négligeables. De plus, la persistance d'un mauvais contrôle pourrait engendrer des diagnostics erronés d'asthme sévère et des prescriptions injustifiées de nouvelles thérapeutiques lourdes et coûteuses (31).

L'amélioration de l'observance peut être obtenue en privilégiant les entretiens éducatifs personnalisés, l'instauration de plans d'action personnalisés en cas d'exacerbation, une simplification du traitement avec prescription de dispositifs faciles à manier et des thérapeutiques combinées (32).

3. Les formes rares d'asthme

Les formes rares d'asthme sont au nombre de 3 : le syndrome de Churg et Strauss (SCS), l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) et la pneumopathie chronique à éosinophiles. Ces pathologies ont en commun la coexistence d'un asthme volontiers sévère et d'une hyperéosinophilie.

Le syndrome de Churg et Strauss (SCS) est une vascularite systémique granulomateuse nécrosante qui touche les artères et les veines de petit calibre, associée à la présence d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) dans 48 à 66 % des cas. Cette pathologie est rare puisque son incidence est évaluée entre 2,4 et 6,8 cas par million d'habitants (dans la population générale) et 64 cas pour 1 million d'asthmatiques par an (33).

L'histoire naturelle de la pathologie se déroule classiquement en 3 phases (34) : une première phase où l'asthme, souvent associé à une atteinte rhinosinusienne (polypose), est au premier plan; une deuxième phase d'hyperéosinophilie tissulaire et sanguine supérieure à 1500 éléments/mm³; et enfin la dernière phase de vascularite systémique proprement dite survenant environ 10 ans après les premiers symptômes de la maladie.

L'atteinte pulmonaire se traduit par de l'asthme, souvent sévère débutant tardivement (vers 30 ans) et précédant quasiment toujours les signes de vascularite. La radiographie pulmonaire peut retrouver des infiltrats alvéolaires non spécifiques (verre dépoli, nodules, distribution parfois périphérique ressemblant à la pneumopathie chronique à éosinophiles) dans 40 à 70 % des cas.

Le SCS peut également se manifester par une atteinte neurologique (multinévrite distale prédominant aux membres inférieurs), cutanée (nodules sous cutanés, purpura vasculaire), cardiaque (myocardite, péricardique),

rénale (néphropathie glomérulaire segmentaire et focale liée à la présence d'ANCA), digestives (infiltrats éosinophiles du tractus digestif). Les atteintes cardiaque, rénale, digestive et du système nerveux central constituent des facteurs de gravité et de mauvais pronostic (35).

Le diagnostic du SCS est avant tout clinique et repose sur un faisceau d'arguments. Différents critères diagnostiques de la maladie ont été établis sans pour autant que certains soient recommandés (34)(36)(37). Les critères de Lanham sont les plus utilisés.

Le traitement du SCS est basé sur une corticothérapie pouvant être associée à des traitements immunosuppresseurs.

L'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) est une réaction complexe d'hypersensibilité vis à vis d'*Aspergillus*, le plus souvent *Aspergillus fumigatus*. Cette pathologie aurait une prévalence entre 1 et 2 % chez les patients atteints d'asthme persistant (ancienne classification de sévérité du GINA) (38) et d'environ 10 % chez les patients atteints de mucoviscidose.

La physiopathologie de l'ABPA est encore imparfaitement connue. Plusieurs facteurs de susceptibilité individuelle seraient impliqués dans son développement : le phénotype HLA, des mutations du gène CFTR, des particularités de la région du collagène de la protéine A2 du surfactant pulmonaire, des polymorphismes des cytokines Th2, des polymorphismes des Toll-Like Receptors (TLR).

Après inhalation de spores aspergillaires, des hyphes aspergillaires se développent anormalement dans le mucus de l'arbre bronchique et induisent une réaction immunitaire lymphocytaire T Th2 prédominante et la production d'anticorps à la fois IgE et IgG.

Chez les patients asthmatiques, le diagnostic d'ABPA est basé sur 8 critères diagnostiques, à la fois cliniques, biologiques et radiologiques : présence d'un asthme, tests cutanés positifs pour *Aspergillus fumigatus* en lecture immédiate, IgE totales élevées (>1000 ng/ml), IgE spécifiques positives envers *Aspergillus fumigatus*, présence d'anticorps précipitants (IgG) envers *Aspergillus fumigatus*, éosinophilie sanguine, infiltrats pulmonaires, bronchectasies proximales (ces dernières pouvant manquer au stade précoce).

D'autres critères sont également à prendre en considération : la présence d'*Aspergillus* dans les expectorations qui peuvent contenir des moules bronchiques.

L'évolution de la pathologie a été décrite en 5 stades (**Tableau 5**) par Patterson (39).

Stades	Caractéristiques cliniques	Biologie	Radiologie
I : Aigu	Fièvre ,toux, douleur thoracique, expectoration, hémoptysie	IgE totales élevées++ (+/- hyperéosinophilie)	Infiltrats pulmonaires (lobes supérieurs/moyen)
II : Rémission	Asymptomatique/asthme stable	IgE totales normales ou élevées+	Pas d'infiltrats (en l'absence de corticoïdes systémiques depuis plus de 6 mois)
III : Exacerbation	Symptômes mimant le stade I ou asymptomatique	IgE totales élevées+++ (+/- hyperéosinophilie)	Infiltrats pulmonaires (lobes supérieurs/moyen)
IV : asthme cortico-dépendant	Asthme sévère persistant	IgE totales normales ou élevées+	Présence ou non d'infiltrats
V : Fibrose	Cyanose, dyspnée sévère	IgE totales normales ou élevées+	Lésions cavitaires, bronchectasies, fibrose

Tableau 5 : Les 5 stades de l'ABPA selon Patterson (39).

Le traitement de l'ABPA est basé sur la corticothérapie pour ses effets anti inflammatoires et les antifongiques pour limiter le développement d'Aspergillus (le seul étant validé par des études cliniques dans cette indication étant actuellement l'Itraconazole). L'objectif est de réduire le nombre d'exacerbations et de prévenir la destruction broncho-pulmonaire.

La pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles (PCIE) appelée aussi maladie de Carrington est une pathologie rare, elle aussi qualifiable d'orpheline. Elle est de cause inconnue et associe des symptômes généraux (fièvre, altération de l'état général), respiratoires (toux, dyspnée évoluant depuis plus de 2 semaines), une hyperéosinophilie sanguine (supérieure à 1000/mm³) et/ou alvéolaire (souvent élevée >40 % au lavage bronchoalvéolaire) et des infiltrats parenchymateux pulmonaires périphériques à l'imagerie thoracique. Le diagnostic peut être retenu lorsque toute autre cause de pneumopathie avec hyperéosinophilie est exclue (cause médicamenteuse, parasitaire, hématologique dont le syndrome hyperéosinophilique chronique idiopathique, mycose bronchopulmonaire dont ABPA, SCS) (40).

La prévalence de cette maladie est difficile à évaluer, elle représenterait entre 0 et 2,5 % des pathologies interstitielles pulmonaires. Un tiers voire la moitié des patients atteints par la PCIE développeraient un asthme au cours de leur vie.

Le traitement repose sur une corticothérapie systémique qui permet une amélioration très rapide des symptômes et une disparition des images pulmonaires radiologiques. Le schéma thérapeutique n'est pas codifié et varie entre plusieurs semaines et plusieurs mois. L'arrêt du traitement peut être marqué par la survenue de récurrences parfois multiples nécessitant une corticothérapie au long cours. La corticodépendance peut également survenir lorsque l'asthme associé devient sévère.

Il existerait une forte association et une forte influence entre la PCIE et l'asthme. En effet, les patients chez qui le diagnostic d'asthme est fait avant celui de PCIE auraient des rechutes moins fréquentes : il est licite alors de s'interroger sur le rôle potentiel des corticoïdes inhalés (prescrits pour l'asthme) dans cette évolution plus favorable. De plus, la PCEI est souvent associée à un asthme sévère ou un asthme qui s'aggrave avec plus d'un tiers des patients qui nécessiteraient un traitement par corticoïdes au long cours (41).

4. Les facteurs environnementaux

Lorsque l'asthme n'est pas contrôlé, l'environnement intérieur, extérieur et professionnel doivent être évalués.

L'exposition à des allergènes, chez des individus y étant sensibilisés, est un facteur de mauvais contrôle et d'exacerbation d'asthme.

Lorsque les allergènes de l'environnement sont difficiles à identifier et que l'asthme reste non contrôlé, l'aide d'un conseiller en environnement intérieur peut être précieuse lors de sa visite au domicile du patient. Une fois les allergènes identifiés au domicile, des conseils d'éviction sont prodigués afin de limiter au maximum une exposition néfaste.

Le tabagisme actif ainsi que les allergènes de l'environnement professionnel (produits de nettoyage) constituent des facteurs de sévérité de l'asthme (42).

En milieu professionnel, il peut être utile de demander une enquête de poste au médecin du travail référent du patient.

5. Les comorbidités

La recherche et la mise en évidence des comorbidités dans l'asthme et en particulier dans la situation de mauvais contrôle sont une étape indispensable à la prise en charge d'un asthme difficile. Les principales comorbidités dans l'asthme sont représentées dans la **Figure 2** (43).

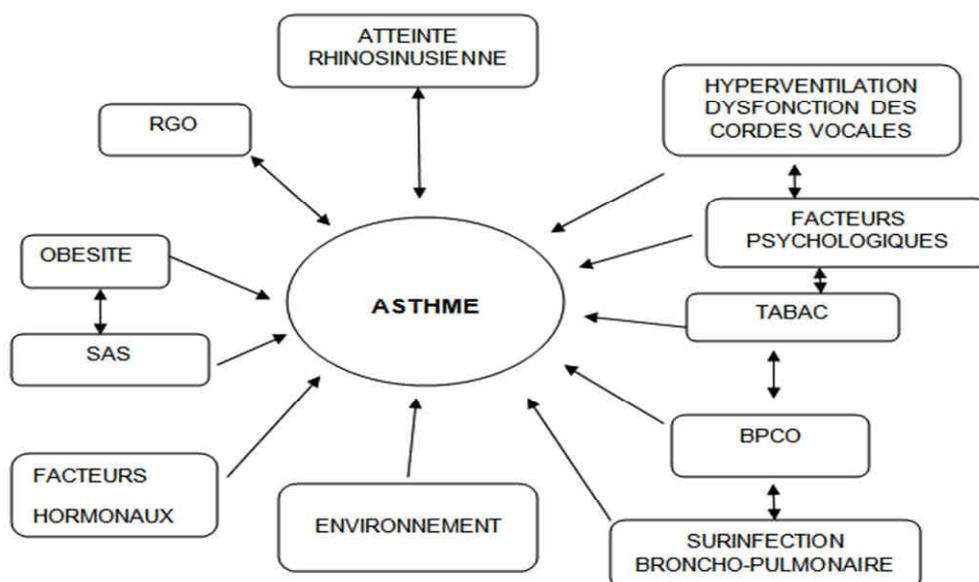


Figure 2 : Les comorbidités dans l'asthme d'après Boulet (43).

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) et l'asthme sont fréquemment associés. La prévalence du RGO serait de 59 % chez les asthmatiques en général et de 75 % chez l'asthmatique sévère (44).

Les brûlures rétrosternales (pyrosis) et les régurgitations sont les signes cliniques permettant de faire le diagnostic. Le RGO peut aussi se manifester par des symptômes respiratoires comme la toux et potentiellement aggraver l'asthme. A ce jour, tous les mécanismes physiopathologiques de l'influence réciproque de ces deux pathologies ne sont pas élucidés mais la littérature nous apporte quelques éléments d'explication. En effet, les micro-inhalations acides seraient responsables d'une bronchoconstriction réflexe. Lors des exacerbations d'asthme, la pression pleurale négative et la distension thoracique favoriseraient le RGO par modification des rapports anatomiques et du fonctionnement du sphincter inférieur de l'œsophage. De même, les thérapeutiques antiasthmiques (en dehors de la théophylline) auraient également un rôle dans le RGO en diminuant le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage (45).

Une revue de la littérature réalisée en 2003 par Gibson et al. (46) reprenant 12 études a conclu à une non amélioration de l'asthme après un traitement anti-reflux (inhibiteur de la pompe à protons (IPP)). Bon nombre d'études retrouvant un effet favorable des IPP s'avéraient insuffisamment rigoureuses sur le plan méthodologique. Une étude en 2005 a été réalisée chez les asthmatiques difficiles ("difficult to control asthma") : à nouveau, aucun bénéfice du traitement anti-reflux n'a été démontré en terme de contrôle de la maladie (44). Certains auteurs ont avancé la possibilité de l'existence de sous groupes de patients pouvant tirer bénéfice du traitement du RGO. Cette hypothèse a été réfutée par Mastrorade et son équipe sur la base d'une étude incluant 412 patients asthmatiques non contrôlés sans signe clinique de RGO (47). L'efficacité du traitement par IPP (esomeprazole) contre placebo était évaluée sur la survenue d'épisodes d'exacerbation. Après 24 semaines de traitement, aucune différence n'était retrouvée entre le groupe traité par IPP et le groupe placebo. 40 % des 412 patients avaient réellement un RGO prouvé par pHmétrie et ce sous groupe ne tirait pas non plus bénéfice, en terme de contrôle de l'asthme, du traitement par IPP.

En pratique, la conduite à tenir devant un asthme difficile est de suspecter le RGO et si celui-ci est symptomatique, il faut proposer un traitement anti-reflux. Pour les patients asymptomatiques, un traitement empirique par IPP n'est plus à proposer.

Une prise en charge chirurgicale du RGO peut être proposée dans les cas sévères en cas d'échec du traitement médical et doit être discutée en concertation avec les gastro-entérologues et les chirurgiens digestifs.

L'atteinte rhinosinusienne est la comorbidité la plus fréquente chez l'asthmatique : 80 % des asthmatiques ont une rhinite allergique, la sinusite chronique toucherait 90 % des patients asthmatiques au stade persistant léger à modéré et 100 % des asthmatiques sévères auraient des anomalies radiologiques des sinus (43).

La présence de polypes nasosinusiens semble être un facteur de risque de sévérité dans l'asthme. La polypose nasale associée à une intolérance à l'aspirine touche environ 5 % des asthmatiques. Cette triade : polypose, intolérance à l'aspirine et asthme correspond au syndrome de Widal appelé aussi Samter syndrome (48).

Les voies aériennes supérieures (VAS) et inférieures (VAI) sont très proches d'un point de vue structural, anatomique et fonctionnel. Elles interagissent entre elles. De ce fait, plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'influence d'une atteinte ORL sur le contrôle de l'asthme : l'obstruction nasale favorise la

respiration buccale et l'inhalation en grande quantité de polluants, d'irritants, d'air froid, d'allergènes pouvant contribuer à l'hyperréactivité bronchique. L'atteinte ORL serait responsable d'un relargage systémique de médiateurs de l'inflammation agissant au niveau bronchique (49).

En cas d'atteinte ORL, un avis spécialisé peut être demandé afin de préciser le diagnostic, optimiser la prise en charge et parfois envisager un geste chirurgical (polypose).

L'obésité est un facteur de risque, de sévérité et de mauvais contrôle de l'asthme (50). L'asthme chez la personne obèse est considéré comme un phénotype à part entière de la maladie (51). En effet, il existe chez l'obèse des particularités mécaniques comme une ventilation à bas volumes, une inflammation systémique liée à la masse adipeuse qui influencerait les voies aériennes, et une diminution de la réponse aux traitements corticoïdes liée à une modification de la régulation hormonale (52). Les comorbidités fréquentes de l'obésité comme le syndrome d'apnée du sommeil (SAS), l'hypertension artérielle, le diabète de type 2, le RGO peuvent également aggraver l'asthme et être des facteurs supplémentaires de mauvais contrôle.

La revue récente de la littérature par Juel et al. a montré que la perte de poids, avec ou sans traitement chirurgical, permettait d'obtenir une amélioration significative du contrôle de l'asthme, des symptômes et de la fonction respiratoire, de même qu'une diminution significative du nombre d'hospitalisations et de la consommation d'antiasthmiques (53). En revanche, la perte de poids ne s'accompagnait pas d'une diminution de l'inflammation des voies aériennes.

La dépression, l'anxiété, les troubles comportementaux peuvent être responsables d'un mauvais contrôle de la maladie par différents mécanismes dont une dégradation de l'observance. A l'inverse, une pathologie chronique mal contrôlée peut induire des troubles psychologiques.

La dépression et l'anxiété (toutes formes confondues) concerneraient respectivement de 25 à 50 % et de 20 à 35 % des patients atteints d'asthme modéré à sévère (54-55).

Les patients asthmatiques difficiles auraient des croyances différentes qui pourraient interférer sur leur prise en charge et leur observance thérapeutique. Ainsi, Halimi et al. ont comparé un groupe de patients asthmatiques difficiles à un groupe témoin (asthme contrôlé) et a mis en évidence suite à une évaluation par une échelle de comportement un profil psychologique particulier chez les asthmatiques difficiles (56). En effet, leur "locus of control" (lieu de contrôle) était déterminé par l'échelle de J.B. Rotter : les patients asthmatiques difficiles présentaient majoritairement un "locus externe" comparé aux asthmatiques contrôlés. Cette caractéristique de personnalité signifie que ces patients pensent que les événements qui surviennent sont le résultat du hasard, de la chance, du destin. L'asthme serait donc perçu comme un handicap, un accident et non pas comme une maladie qui se soigne. De plus, l'étude montre que ce même groupe aurait une moins bonne observance thérapeutique. Ce travail souligne l'importance d'une prise en charge psychologique pour les asthmatiques difficiles et l'influence des croyances sur l'observance.

G. Objectifs de l'étude

Depuis fin 2007, un bilan standardisé est proposé pour les patients asthmatiques difficiles consultant au CHU de Nantes. Ce bilan a pour objectif de caractériser les patients par un examen clinique, un bilan biologique, fonctionnel, radiologique, une évaluation psychologique.

Nous avons souhaité évaluer notre pratique après la réalisation de ce bilan chez une première centaine de patients ce qui correspond aux bilans réalisés sur une période d'un peu plus de 2 ans en hospitalisation de jour.

Le but de ce travail est d'évaluer l'intérêt global d'une telle prise en charge pour les asthmatiques difficiles en termes de diagnostic, d'amélioration de leur prise en charge thérapeutique et d'amélioration du contrôle de la maladie.

Ainsi, par une enquête rétrospective, nous souhaitons déterminer le nombre de diagnostics d'asthme confirmés, de diagnostics rares d'asthme et de diagnostics différentiels posés suite au bilan. Nous voulions également connaître l'apport de ce bilan dans la réalisation des diagnostics des comorbidités, dans la recherche systématique d'anomalies tomodensitométriques thoraciques et sinusiennes. Enfin, nous souhaitons aussi connaître l'impact de ce bilan sur le contrôle de la maladie, sur le nombre d'exacerbations (après un recul de 6 à 12 mois) et enfin sur le nombre de diagnostics d'asthmes réellement sévères et les conséquences en termes de d'adaptation thérapeutique et de recherche clinique.

III. Méthodologie

A. Type d'étude, population étudiée et période d'inclusion

Cette étude est mono-centrique. Elle a été réalisée dans le service de pneumologie du CHU de Nantes.

La population étudiée comprend des adultes de sexe masculin et féminin asthmatiques difficiles, selon la définition de l'ERS Task Force (12).

L'asthme difficile est ainsi défini comme un asthme restant mal contrôlé malgré des thérapeutiques adaptées.

Le plus souvent, ces patients ont été adressés pour second avis par des confrères pneumologues, allergologues ou généralistes. A l'issue de cet avis spécialisé, les patients ont été convoqués pour la réalisation d'un bilan standardisé, décrit ci-dessous.

Notre enquête est rétrospective, la période considérée s'étend du 1er septembre 2007 au 31 décembre 2009, ce qui correspond aux deux premières années de mise en place de ce bilan standardisé. Nous avons inclus 91 patients.

B. Bilan standardisé en hospitalisation de jour

Le bilan standardisé se déroule pendant une journée d'hospitalisation dans le service de pneumologie du CHU de Nantes.

Il est réalisé en routine en hospitalisation de jour du fait du nombre d'examens complémentaires, évitant ainsi des déplacements contraignants et multiples si le bilan était fait en externe. L'hospitalisation de jour permet la réalisation d'une synthèse par un médecin sénior à l'issue du bilan.

Ce bilan comprend un examen clinique et des examens complémentaires (biologiques, allergologiques, radiologiques et fonctionnels); la plupart des patients ont également pu rencontrer lors de cette hospitalisation de jour une psychologue du service et une infirmière d'éducation thérapeutique.

Les patients inclus ont ensuite été réévalués à distance, une consultation de synthèse étant systématiquement programmée dans les six semaines suivant ce bilan. La plupart des patients ont aussi été revus à 6 puis à 12 mois afin d'évaluer leur évolution sur le long terme.

1. Evaluation du contrôle de l'asthme

a) Score de contrôle de l'asthme : Test de JUNIPER

Il est recommandé d'évaluer le contrôle de l'asthme lors de chaque consultation de suivi du patient. Dans le service de pneumologie du CHU de Nantes, le Questionnaire de Contrôle de l'Asthme d'Elisabeth Juniper ou Asthma Control Questionnaire (ACQ) est utilisé en routine depuis fin 2007 (57). Ce questionnaire comporte 7 items dont les 6 premiers sont un auto-questionnaire qui évalue, sur une échelle de 0 à 6, sur les 7 derniers jours, les éléments suivants : la fréquence des réveils nocturnes liés à l'asthme, les symptômes d'asthme au réveil, la limitation des activités quotidiennes liée à l'asthme, la dyspnée, les sibilances et le recours aux bronchodilatateurs de courte durée d'action. Le 7ème item, correspondant au VEMS, est complété par le médecin (**Annexe 1**).

Pour les 7 questions, il est demandé au patient de se situer sur une échelle allant de 0 (bon contrôle) à 6 (mauvais contrôle). Le score final est la moyenne des 7 réponses. Pour l'analyse de nos résultats, nous avons choisi de garder le score total sur 7 items et non la moyenne, ce qui permet une meilleure lisibilité des résultats bruts (scores à 1 voire 2 chiffres au lieu de moyennes avec décimales)

b) Recherche de facteurs de mauvais contrôle de l'asthme

Conformément aux recommandations de la littérature, lorsque la maladie asthmatique n'est pas contrôlée, nous cherchons à identifier de potentiels facteurs de mauvais contrôle.

Sont systématiquement recherchés :

- la prescription d'un traitement inhalé inadéquat
- une mauvaise technique d'utilisation des dispositifs d'inhalation
- une mauvaise observance du traitement qui est appréciée par l'équipe de l'Hdj (médecin, infirmière, psychologue)
- une exposition allergénique chez les sujets allergiques
- une exposition à des polluants de l'environnement intérieur ou extérieur, des polluants professionnels, un tabagisme actif ou passif
- une atteinte rhinosinusienne associée : rhinite allergique, polyposse nasosinusienne, infection chronique de la sphère ORL
- un reflux gastro-œsophagien (RGO); une pH-métrie a été réalisée pour certains patients (examen non systématique, réalisé en cas de symptômes atypiques)
- un facteur psychologique associé : anxiété, dépression

c) Stratégies d'adaptation du traitement pharmacologique en fonction du contrôle

L'adaptation des thérapeutiques des patients a été réalisée selon la stratégie du GINA en 5 paliers (**Tableau 3 et Figure 1**).

d) Définition d'une exacerbation

Pour ce travail, nous utilisons la définition de l'exacerbation qui suit : aggravation des symptômes de l'asthme (toux, dyspnée, oppression thoracique, sifflements dans la poitrine) et/ou des paramètres d'obstruction bronchique (DEP, VEMS) au moins pendant 2 jours, sans retour à l'état de base et nécessitant une prise de corticoïdes par voie orale.

L'exacerbation est qualifiée de sévère lorsqu'elle nécessite une prise en charge urgente pour éviter une hospitalisation ou un décès par asthme aigu grave. Les exacerbations modérées peuvent être prises en charge en ambulatoire (58).

2. Examens complémentaires

a) Biologie

Le bilan biologique comprend une NFS, un bilan rénal, une recherche d'ANCA pour aider au diagnostic différentiel avec une vascularite, une sérologie aspergillaire, le dosage des IgE totales et spécifiques d'*Aspergillus fumigatus* et enfin la recherche d'IgE spécifiques orientée par les tests cutanés. Les IgE spécifiques des acariens, des phanères de chien et chat étaient systématiquement dosées en vue d'une prescription éventuelle d'anticorps anti IgE.

b) Test cutanés allergologiques

Des prick-tests sont effectués à l'aide d'extraits standardisés de pneumallergènes des laboratoires Stallergènes® et/ou ALK-Abello®. Les allergènes suivants ont toujours été testés : acariens de maison (Dermatophagoïdes pteronyssimus ou Der p, Dermatophagoïdes farinae ou Der f), chien, chat, *Alternaria*, graminées, chêne, bouleau, ambroisie, armoise, latex. Selon l'anamnèse, certains allergènes supplémentaires ont pu être testés.

Au préalable, il est vérifié l'arrêt de tout traitement antihistaminique depuis au moins 5 jours et l'absence de dermatose sur la face antérieure des avant-bras qui pourrait troubler l'interprétation des tests cutanés.

Les prick-tests sont réalisés sur la face antérieure des avant-bras après nettoyage de la peau à l'alcool à 70 degrés. Les extraits d'allergènes sont identifiés et déposés sur la peau séparés par un espace d'environ 2 centimètres. Une lancette plastique (Stallerpoint®) est utilisée pour réaliser une piqûre à travers chaque goutte afin de faire pénétrer les allergènes dans l'épiderme (une lancette par allergène). La peau est essuyée par tamponnement après 1 minute.

Les tests sont lus et interprétés après 15 à 20 minutes. Le test est positif lorsque le diamètre de la papule obtenue mesure au moins 3 millimètres, cerclée d'un érythème, ou lorsque le diamètre de la papule mesure au moins 50 % du diamètre obtenu avec le témoin positif (réalisé avec un extrait d'histamine ou de codéine standardisés). Le témoin négatif ne doit pas donner de papule significative.

Dans certains cas de dermographisme ou en cas de prise d'antihistaminiques (malgré la consigne de leur arrêt), les tests cutanés n'ont pas pu être interprétables.

c) Tests fonctionnels respiratoires

(1) Explorations fonctionnelles respiratoires

Les patients réalisent des explorations fonctionnelles respiratoires sur l'appareil Masterscreen Body Jaeger® : une courbe débit volume, une pléthysmographie ainsi qu'un test de réversibilité pharmacologique aux bêta-2-mimétiques. Le test de réversibilité est interprété comme positif lorsque le VEMS augmente de 12 % et de 200 ml par rapport au VEMS réalisé avant inhalation de bronchodilatateur.

Il est conseillé aux patients de se présenter le matin du bilan sans avoir pris leurs traitements inhalés (depuis 12h pour les bronchodilatateurs de longue durée d'action, et depuis 6h pour les bronchodilatateurs d'action rapide). Cependant, certains patients ont été dans l'impossibilité de suivre cette consigne en raison de symptômes trop invalidants.

(2) Mesure du NO bronchique expiré

La mesure de la fraction expirée bronchique de NO au débit expiratoire contrôlé de 50 ml/s (FeNO50) est réalisée aux explorations fonctionnelles respiratoires à l'aide de l'appareil Niox Aerocrine Multiflex®.

La mesure du NO expiré, qui n'est pas recommandée en routine est utilisée comme un outil de réflexion obtenu de façon non invasive. Le NO expiré oriente le praticien vers l'existence d'une hyperéosinophilie bronchique lorsque le taux est élevé (>25 ppb) et la possibilité d'une

réponse à un traitement par CSI. Il peut constituer un élément de suivi dans l'inflammation bronchique, et enfin peut faire suspecter une mauvaise observance thérapeutique (NO expiré élevé persistant malgré la prescription de CSI). A l'inverse, une mesure basse de NO expiré chez un patient adressé pour asthme difficile doit faire rechercher attentivement un diagnostic différentiel.

La valeur est interprétée comme normale lorsqu'elle est inférieure à 25 ppb. Le taux de NO expiré est considéré élevé lorsqu'il est supérieur à 50 ppb et signifie qu'il existe une probable inflammation bronchique à polynucléaires éosinophiles. Cette valeur prédit également une bonne réponse du patient aux corticoïdes inhalés.

Enfin, une valeur comprise entre 25 et 50 ppb est à interpréter selon le contexte clinique. Lorsque le patient est tabagique, le taux de NO expiré est faussement abaissé et est donc ininterprétable (59).

3. Expectoration induite

a) Réalisation (Annexe 2)

L'expectoration induite est réalisée avec un kinésithérapeute selon un mode opératoire préalablement défini. L'examen est contre-indiqué en cas d'exacerbation en cours. En cas de doute, le kinésithérapeute peut à tout moment joindre un pneumologue afin d'évaluer la faisabilité de ce geste.

La courbe débit-volume de base est mesurée avant toute intervention, à l'aide d'un spiromètre. Le patient reçoit ensuite une nébulisation d'une solution de Chlorure de Sodium à 4,5 % pendant 7 minutes (nébulisateur ultra-sonique). Si la quantité de l'expectorat est suffisante, l'examen est terminé. Dans le cas contraire la nébulisation et la réalisation de l'expectoration sont répétées jusqu'à 3 fois au maximum. Après chaque expectoration les débits expiratoires sont contrôlés afin d'évaluer la tolérance de l'examen. En cas de gêne respiratoire avec chute du VEMS supérieure ou égale à 20 % l'examen est arrêté et le patient reçoit des bronchodilatateurs en chambre d'inhalation ou en nébulisation.

Du fait du risque de crise d'asthme, cet examen est toujours réalisé sous la responsabilité d'un médecin pneumologue, accessible à tout moment.

L'expectorat qui est recueilli dans un flacon stérile de 50 ml est acheminé rapidement au laboratoire d'anatomo-cytopathologie pour la numération cellulaire.

b) Analyse anatomopathologique

Au laboratoire, l'anatomopathologiste sélectionne la partie de l'expectorat où il n'y a pas de salive : le «plug». Celui-ci est ensuite pesé et mis en présence de mucolytique : le dithiothreitol à 0,1 %. Après agitation pendant 20 minutes à température ambiante, le plug est mélangé à quatre volumes x poids d'une solution tampon (PBS) puis le tout est filtré (filtre en Nylon de 45 µm) et centrifugé pendant 5 minutes à 1500 tours/minute à une température de 4 °C.

Le culot cellulaire obtenu est repris dans la solution tampon, mis en présence d'une coloration de bleu tryptan et déposé dans une cellule de Malassez pour le comptage cellulaire. Une cyto-centrifugation est réalisée afin d'obtenir une fine couche cellulaire sur la lame. La lecture

cytologique au microscope se fait après coloration au May-Grünwald-Giemsa.

L'échantillon est jugé analysable si la viabilité cellulaire est d'au moins 50 % et si la contamination par des cellules salivaires n'excède pas 20 %.

L'analyse de l'expectoration induite permet de déterminer un profil cytologique de l'inflammation. L'inflammation bronchique peut être qualifiée à éosinophiles ou à neutrophiles lorsque les cellules correspondantes sont respectivement supérieures à 3 et 30 % dans l'expectorat (60)(61).

4. Bilan radiologique

a) Tomodensitométrie (TDM) thoracique

La tomodensitométrie thoracique est réalisée sur l'appareil GE Lightspeed VCT 64®. Cet examen n'a pas été refait pour les patients qui étaient en possession de clichés récents.

Des coupes parenchymateuses en inspiration et en expiration sont demandées afin de rechercher des anomalies liées à la pathologie asthmatique (syndrome bronchique, distension thoracique) mais aussi des signes orientant vers un diagnostic différentiel (infiltrats parenchymateux, plages en verre dépoli, nodules, micronodules, emphysème, malformations). L'acquisition en expiration permet de mettre en évidence un trappage, signe d'obstruction des petites voies aériennes.

b) TDM sinusienne

La TDM sinusienne est réalisée sur l'appareil GE Lightspeed VCT 64®. L'examen est réalisé pour rechercher un foyer infectieux, des signes en faveur d'une polypose nasosinusienne.

Dans le cadre d'une polypose nasosinusienne, ce bilan est utile à l'ORL afin de juger de l'étendue et de l'opérabilité de la polypose.

5. Consultation ORL

Les patients ayant une symptomatologie ORL sont vus en consultation par un médecin spécialiste.

L'examen clinique consiste à rechercher des signes de polypose nasosinusienne, de rhinite allergique, et de foyer infectieux chronique.

6. Consultation avec la psychologue

Un entretien avec un psychologue est proposé systématiquement aux patients venant en hospitalisation de jour. Cependant, pour des raisons d'organisation il n'est pas toujours possible de l'obtenir. Depuis la mise en place de ces bilans, aucun patient n'a refusé l'entretien avec un psychologue.

C. Base EPIDATA : recueil des données

Le recueil de données a été réalisé à l'aide des dossiers médicaux des patients inclus dans l'étude.

Les données ont été colligées dans une base de données informatique à l'aide du logiciel EPIDATA.

Le masque de la base a été réalisé par Béatrice Guyomarch, Biostatisticienne de l'Institut du Thorax du CHU de Nantes.

IV. Résultats

A. Description de la population

Sur la période comprise entre septembre 2007 et décembre 2009, soit 28 mois, 91 patients ont été vus en hospitalisation de jour pour bilan d'asthme difficile. Cette population comprenait 53 % d'hommes et 47 % de femmes âgés de 15 à 85 ans, avec une moyenne d'âge de 48,3 ans.

Le recours à un asthmologue du CHU était demandé majoritairement par des confrères pneumologues (69 %), plus rarement par des médecins généralistes (18 %) ou des allergologues (13 %) (**Figure 3**).

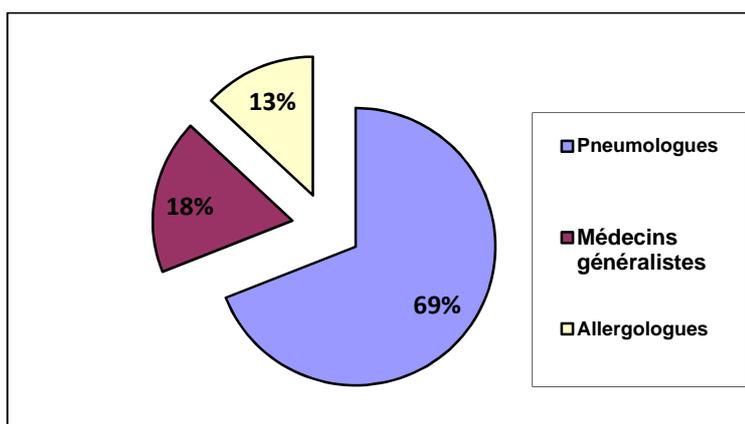


Figure 3 : Répartition des patients selon le praticien adressant pour avis spécialisé.

1. Environnement, profession et expositions professionnelles

Les patients avaient pour lieu d'habitation les départements des régions Pays de la Loire et Bretagne : Loire Atlantique (70 %), Vendée (22 %), Morbihan (4 %), Maine-et-Loire (3 %), Ille-et-Vilaine (1 %). Le pays de naissance était la France pour 93 % des patients.

Quatre-vingt-deux pourcent des patients vivaient en ville et 18 % en campagne. Au domicile, 41 % des patients possédaient un ou plusieurs animaux domestiques. Une source importante d'acariens ou de moisissures était retrouvée à l'interrogatoire respectivement dans 18 et 15 % des logements.

Au sein des patients, nous avons compté 15 retraités, 4 patients en invalidité (1 boulanger reconnu pour asthme professionnel, 1 coiffeuse, 1 maçon et 1 commercial). Des professions avec un risque d'exposition à des allergènes ont été mises en évidence : 3 peintres, 2 boulangers et 3 agents d'entretien.

2. Antécédents familiaux

A l'interrogatoire, nous avons retrouvé un antécédent familial (parents, grands-parents et fratrie) d'asthme chez 32 % des patients (information inconnue par 6 % des patients) et un antécédent familial d'allergie chez 12 % des patients (information inconnue par 11 % des patients).

3. Maladie asthmatique

La maladie asthmatique était d'apparition précoce (avant 10 ans) pour 38,5 % des patients (n=35), et tardive (après 40 ans) pour 17,5 % des patients (n=16). La moyenne d'âge du début de la maladie était de 22 ans [1-75].

Dans les 12 mois précédents le bilan, les patients ont présentés en moyenne $2 \pm 3,8$ exacerbations. Sur la même période, 20 patients (22 %) ont été hospitalisés 1 fois pour asthme, et 3 patients (3 %) ont été hospitalisés 2 fois pour asthme. Vingt patients (22 %) ont consulté en urgence 1 fois pour asthme et 5 patients ont consulté 2 fois pour asthme.

Quinze pourcent des patients (n=14) avaient un antécédent d'hospitalisation en réanimation médicale ou en secteur de soins intensifs pour asthme durant leur vie. Trois patients avaient un antécédent d'intubation et de ventilation mécanique : 2 patients ont été intubés 1 fois et 1 patient a été intubé à 2 reprises.

B. Résultats du bilan standardisé en hôpital de jour

1. Contrôle de l'asthme, thérapeutiques en cours (dont observance et évaluation de la technique de prise)

Le contrôle de l'asthme a été évalué par l'ACQ chez 73 patients (80 %). La moyenne du score était de 18,2/42 ce qui correspond à une majorité de patient non contrôlés. Seulement 22 patients étaient contrôlés (score entre 0 et 14), 5 patients avaient un score égal à 14 et 46 patients avaient un asthme totalement non contrôlé (score >14).

La répartition des patients selon les paliers GINA a été réalisable pour 88 patients (**Figure 4**).

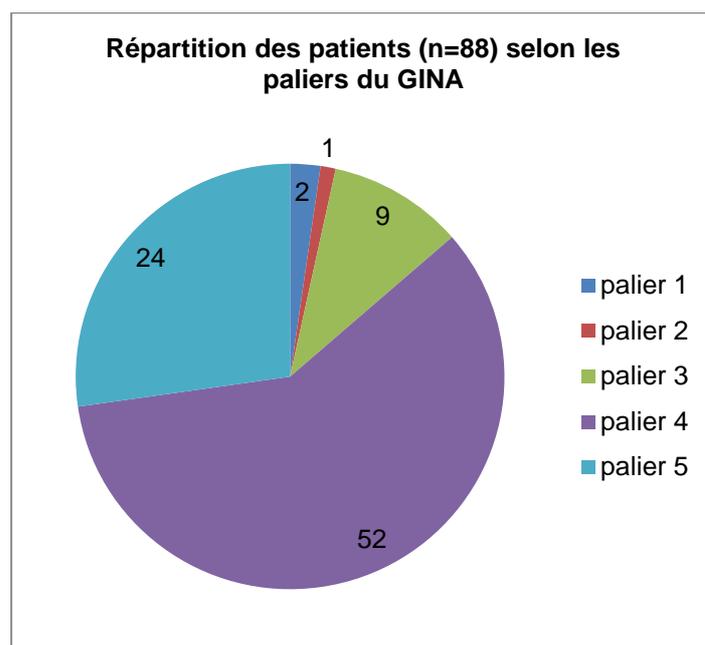


Figure 4 : Répartition des patients selon les paliers du GINA en Hdj.

Les traitements antiasthmatiques des patients sont répertoriés dans la **Figure 5**. Des CSI étaient pris par 82 patients (90 %) dont 1 patient à faible dose, 33 à dose moyenne et 48 à forte dose. 25 patients prenaient des CSO dont la posologie s'échelonnait de 4 à 60 mg d'équivalent prednisone. La majorité des patients recevait une dose entre 10 et 40 mg (n=21), 4 patients recevaient une dose entre 40 et 60 mg.

Huit patients recevaient des bronchodilatateurs en nébulisation : β 2 CDA seuls (n=2), β 2 CDA associé à un anticholinergique (n= 6).

Seuls 3 patients étaient sous traitement anti IgE.

Divers autres traitements étaient associés : antidépresseur (n=5), macrolide (n=2), antihistaminique (n=26), IPP (n=21), corticoïdes par voie nasale (n=7), sartan (n=4), ARA 2 (n=1), salicylé (aspirine) (n=2), antiarythmique (flécaïne) (n=1), inhibiteur calcique (n=2), antidiabétiques oraux (n=1), bêta-bloquant (n=1), antimétabolite (méthotrexate) (n=1).

L'observance au traitement a été évaluée par l'équipe soignante (médecin, infirmier(e), psychologue) à l'interrogatoire chez 81 patients (89 %) : elle était qualifiée de bonne pour 63 patients (69 %) et de mauvaise pour 18 patients (20 %).

La technique de prise des dispositifs d'inhalation a été évaluée pour 76 patients (84 %) : elle était qualifiée de correcte pour 71 patients (78 %) et d'incorrecte pour seulement 5 patients (5 %).

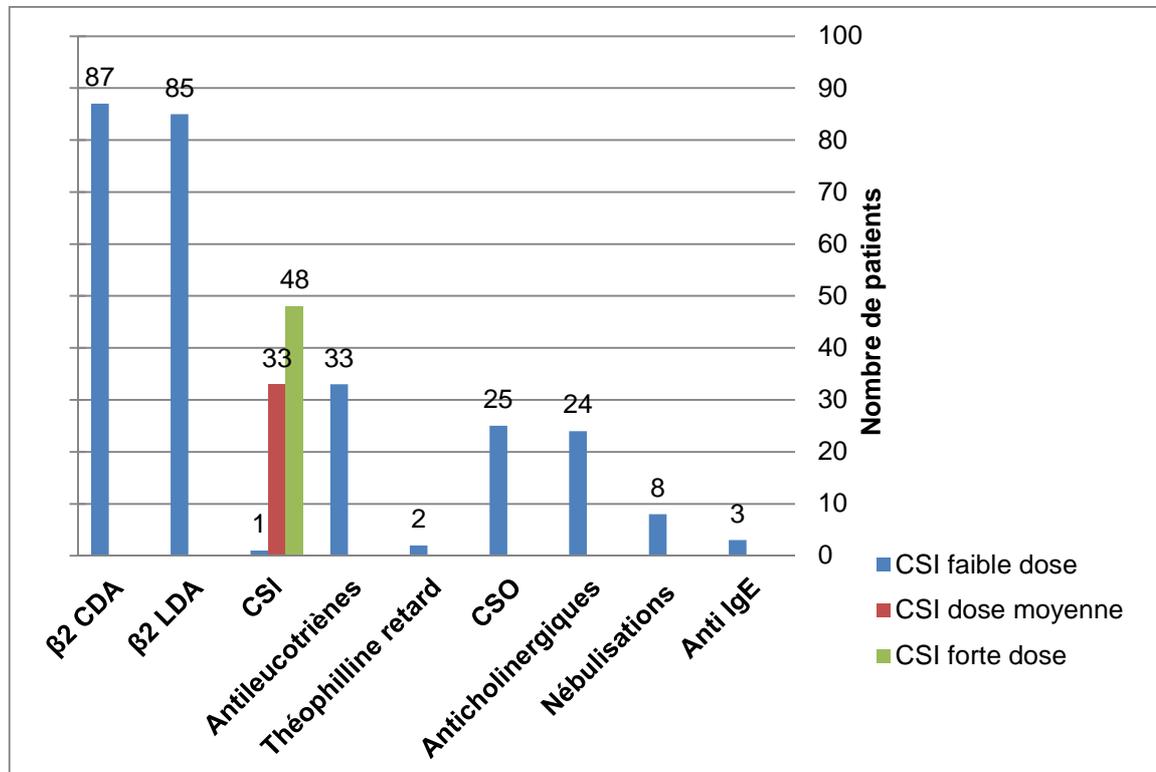


Figure 5 : Traitements de l'asthme pris par les 91 patients.

2. Examen clinique

L'examen clinique réalisé chez tous les patients retrouvait des critères d'exacerbation chez 12 d'entre eux (13 %). La toux et les sibilants auscultatoires étaient retrouvés pour respectivement 26 patients (31 %) et 31 patients (36 %).

3. Examens complémentaires

a) Biologie

La NFS a été réalisée pour les 91 patients : l'éosinophilie était normale pour 76 % des patients; une hyperéosinophilie modérée (entre 500 à 1000 éléments/mm³) était observée pour 18 % des patients ; enfin une minorité des patients présentait une hyperéosinophilie supérieure à 1000 éléments/mm³ (7 %), et 1 seul patient présentait une hyperéosinophilie supérieure à 1500/mm³ (patient atteint de maladie de Carrington).

La sérologie aspergillaire, réalisée chez 85 patients, était normale dans la majorité des cas (n= 76, 83 %). Les autres cas se répartissaient ainsi : 1 arc (n=3), 2 arcs (n=2), 3 arcs (n=2), 5 arcs (n=2).

La recherche d'ANCA a été réalisée chez 87 patients et a été pour tous négative.

Les IgE totales ont été dosées pour 86 des patients, la moyenne étant de 514 UI/ml [1-5000] (écart type 938).

b) Tests cutanés (Prick-tests)

Les tests cutanés ont été réalisés pour 71 patients (78 %).

43 patients (47 %) étaient atopiques c'est à dire présentaient au moins un test cutané positif. Trente et un patients étaient sensibilisés aux acariens. Les pollens, les animaux (chien ou chat), les moisissures (dont *Aspergillus*) étaient positifs respectivement chez 18,18 et 11 patients.

c) EFR

Les EFR ont été réalisées chez tous les patients.

Le rapport de Tiffeneau (VEMS/CV) était en moyenne à 61,95 % ± 15,75 [30-99].

Le VEMS était en moyenne à 67,8 ± 23,8 % de la théorique [30-143].

Le test de réversibilité aux β₂ CDA a été réalisé chez 67 patients (73 %) et était positif pour 36 d'entre eux.

d) NO expiré

La mesure du NO expiré a été réalisée chez 46 patients (51 %). L'examen n'a pas pu être réalisé pour 45 patients en raison de problèmes techniques le jour de l'examen.

Le taux de NO expiré moyen était de 33 ppb [4,9-161,2] (écart-type 34,7). 19 patients présentaient une mesure élevée (supérieure ou égale à 25 ppb).

e) Expectoration induite

L'expectoration induite a été réalisée avec succès chez 36 patients (40 %). Un échec de la manœuvre (aucune expectoration) était noté dans 19 % des cas. Enfin, l'examen n'a pas pu être réalisé chez 42 % des patients en raison de difficultés d'organisation.

Concernant les 36 résultats exploitables l'expectorat comportait en moyenne 22 % d'éosinophiles [0-86] (écart type 26) et 25 patients présentaient un taux d'éosinophiles supérieur à 3 %. Les neutrophiles étaient retrouvés en moyenne à 51% [0-90] (écart type 27) et 26 patients présentaient un taux de neutrophiles supérieur à 30 %.

f) Imagerie : TDM thoracique et sinusienne

La TDM thoracique a été réalisée chez 87 patients (96 %). L'examen était interprété par le radiologue comme normal pour 16 patients (18 %).

Les anomalies retrouvées étaient en rapport avec l'asthme pour 60 patients : syndrome bronchique (n=45), lésions de piégeage/trappage (n=8), syndrome bronchique associé au trappage (n=2).

Les autres anomalies sont rapportées dans le **Tableau 6**.

Anomalies retrouvées en TDM thoracique	
(réalisation chez 87 patients)	
Lésions liées à l'asthme	
Syndrome bronchique	45
Piégeage/trappage	8
Syndrome bronchique et piégeage	2
Autres lésions	
DDB	16
Nodule pulmonaire unique	5
Bronchiolite	3
Infiltrats parenchymateux	3
Lésions en verre dépoli	2
Plaques pleurales	1
Anomalie du cartilage trachéobronchique	1
Signes d'HVG et d'HTAP	1
Nodule du sein	1
Nodule thyroïdien	1
Situs inversus	1

Tableau 6 : Anomalies retrouvées en TDM thoracique.

La TDM sinusienne a été réalisée chez 68 patients (75 %). L'examen était interprété comme normal pour 22 patients.

L'anomalie la plus fréquemment rencontrée était la polypose nasosinusienne (n=25, 27 %).

L'ensemble des anomalies retrouvées est répertorié dans le **Tableau 7**.

Anomalies retrouvées en TDM sinusienne	
(réalisation chez 68 patients)	
Signes de polypose nasosinusienne (PNS)	25
Pansinusite	9
Sinusite maxillaire unilatérale ou bilatérale	8
Foyer infectieux dentaire (granulome)	2
Oedème/hypertrophie des cornets	2
Muqueuse sinusienne épaissie	2
Concha bullosa	2
Stigmates de chirurgie de PNS	2
Image évocatrice d'aspergillome sinusien	1
Mucocèle maxillaire	1
Fistule bucco-sinusienne	1
Asymétrie de pneumatisation des sinus sphénoïdaux	1

Tableau 7 : Anomalies retrouvées en TDM sinusienne.

4. Conclusions et prise en charge suite à l'Hdj

Le diagnostic d'asthme a été confirmé pour 84 patients (90 %) et 7 diagnostics différentiels ont été posés (Figure 6).

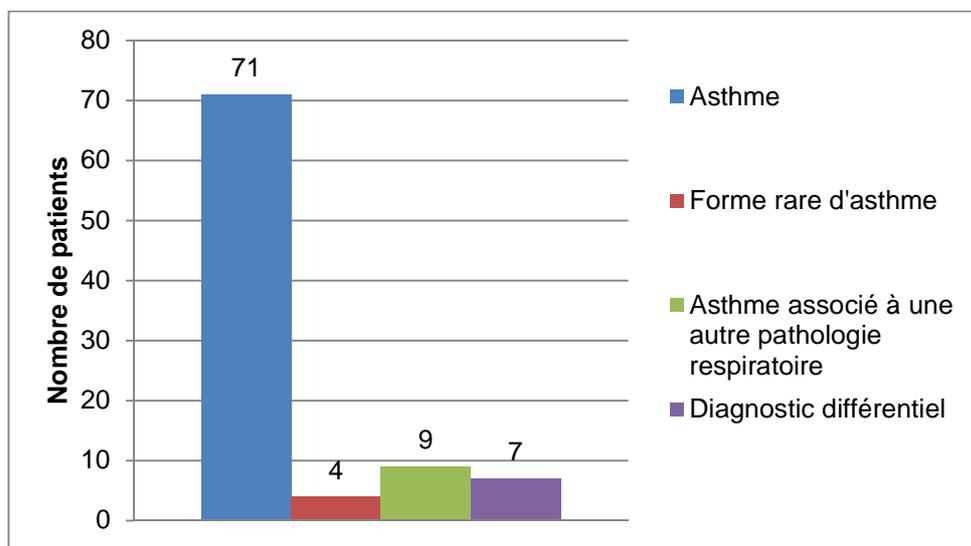


Figure 6 : Les différents diagnostics suite au bilan standardisé pour asthme difficile.

a) Les diagnostics différentiels posés (Tableau 8)

Diagnostics différentiels d'asthme	7
BPCO post-tabagique	3
Bronchite à éosinophiles	2
Toux chronique sans étiologie	1
Manifestations respiratoires psychiatriques (Névrose)	1

Tableau 8 : Diagnostics différentiels posés suite au bilan standardisé

b) Les formes rares d'asthme

Quatre cas ont été diagnostiqués : 1 cas d' ABPA, 1 cas de vascularite de Churg et Strauss (SCS) et 2 cas de maladie de Carrington (PCIE).



Image 1 : Coupe scannographique chez un patient atteint de PCIE (niveau=T5 : présence d'infiltrats alvéolaires à prédominance sous pleurale périphérique.

c) Les pathologies associées à l'asthme

L'asthme était associé à une autre pathologie dans 9 cas : 1 polychondrite atrophiante, 1 sarcoïdose, 1 dysfonction des cordes vocales, 4 BPCO post-tabagique, 1 cas d'insuffisance cardiaque et 1 cas probable d' hypertension artérielle pulmonaire sur drépanocytose connue.

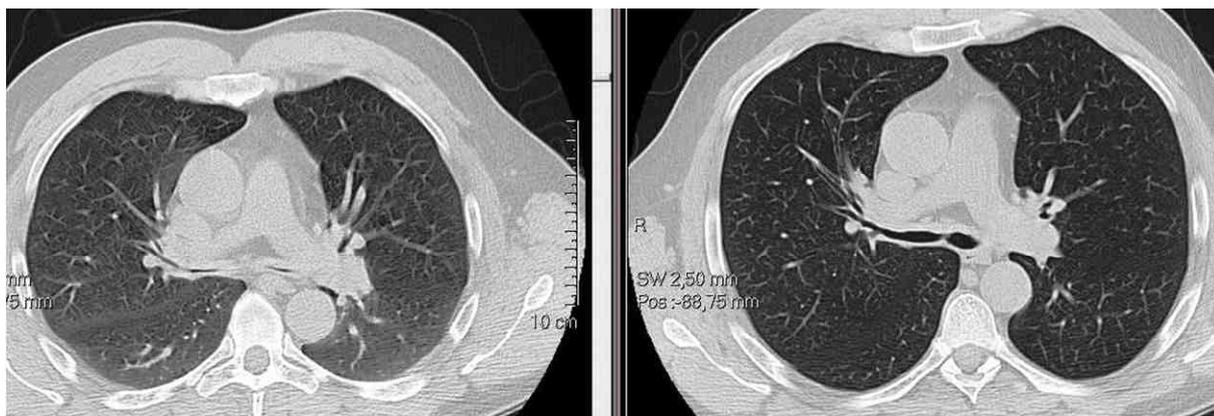


Image 2 : Polychondrite atrophante, coupes scannographiques en inspiration (à droite) et en expiration (à gauche).

d) Les comorbidités

Les diagnostics de comorbidités posés, suite au bilan standardisé, sont répertoriés dans le **Tableau 9**.

Comorbidités diagnostiquées lors du bilan standardisé (91 patients)
Rhinosinusite chronique : 45
RGO : 35; dont 15 prouvés par pHmétrie
Polypose nasosinusienne : 29 dont 3 cas de maladie de Widal
Obésité : 26; dont 23 sévérité grade I/II (BMI entre 30 et 40 Kg/m ²); dont 3 sévérité grade III (BMI >40Kg/m ²)
Exposition persistante aux allergènes : 16
Tabagisme : actif : 9; passif : 1; Cannabis : 1
Troubles psychiatriques : 11 dont : anxiété : 1; syndrome dépressif : 10
Foyer infectieux dentaires : 2
Ethylisme chronique : 1
Sinusite aspergillaire : 1
Traitement bêta-bloquant : 1

Tableau 9 : Comorbidités diagnostiquées lors du bilan standardisé

e) Modification des traitements

Suite à l'Hdj (dès la sortie de l'Hdj ou à la consultation de synthèse faite dans les 6 semaines suivant l'Hdj), le traitement médicamenteux de 63 patients (69 %) a été modifié :

- la nature du traitement de fond inhalé a été modifiée pour 17 patients
- la posologie des CSI a été modifiée pour 22 patients
- une prise des corticoïdes inhalés selon un schéma "SMART" (traitement à la fois de crise et de fond par l'association budésonide/formotérol) a été instaurée pour 7 patients
- un nouveau traitement inhalé a été prescrit pour 19 patients : nébulisations de β_2 CDA associé à un anticholinergique (n=6),

nébulisation de $\beta 2$ CDA (n=1), nébulisations d'anticholinergique seul (n=1), ajout d'un anticholinergique de longue durée d'action (n=3).
 -ajout d'un traitement (autre que inhalé) pour 33 patients : ajout d'un antihistaminique (n=3), ajout d'un 2ème antihistaminique (n=1), ajout d'un antileucotriène (n=2), ajout d'un $\beta 2$ LDA (n=1), ajout d'un traitement corticoïdes par voie nasale (n=9), ajout de CSO pour exacerbation (n=5), ajout d'un traitement IPP simple dose (n=10), ajout d'un traitement IPP double dose (n=2), ajout d'un macrolide (n=6), ajout d'un antifongique (itraconazole) associé à des CSO (n=1)
 -une prescription d'omalizumab (anti IgE) a été faite chez 14 patients.

C. Evolution de l'asthme à 6 et 12 mois

Cinquante-huit patients (64 %) ont été revus en consultation de suivi à 6 mois et 56 patients (62 %) ont été revus en consultation de suivi à 12 mois.

1. Evolution du score de contrôle de l'asthme

Lors de la consultation de suivi à 6 mois, l'ACQ a été réalisé chez 45 patients sur 58 (78 %). La moyenne du score était de 13,62/42; 25 patients avaient un asthme contrôlé de façon acceptable (score<14), 20 patients obtenaient un score \geq à 14 traduisant un mauvais contrôle.

Lors de la consultation à 12 mois, l'ACQ a été réalisé chez 40 patients sur 56. La moyenne du score était de 14,2/42; 22 patients obtenaient un contrôle acceptable (score<14) et 18 patients n'étaient pas du tout contrôlés (score>14).

Vingt-sept patients ont été revus et ont été évalués par l'ACQ à 6 et à 12 mois. D'après le test de Wilcoxon, entre l'Hdj et la consultation à 6 mois, il existe une diminution significative du score ACQ ($p=10^{-4}$). Il en est de même pour la comparaison du score entre l'Hdj et la consultation à 12 mois ($p=0.002$). Il n'y a pas de différence significative entre le score ACQ à 6 mois et 12 mois.

Pour les patients revus uniquement à 6 mois, 38 ont été évalués par l'ACQ : il existe une diminution significative du score entre l'Hdj et la consultation à 6 mois ($p=10^{-4}$).

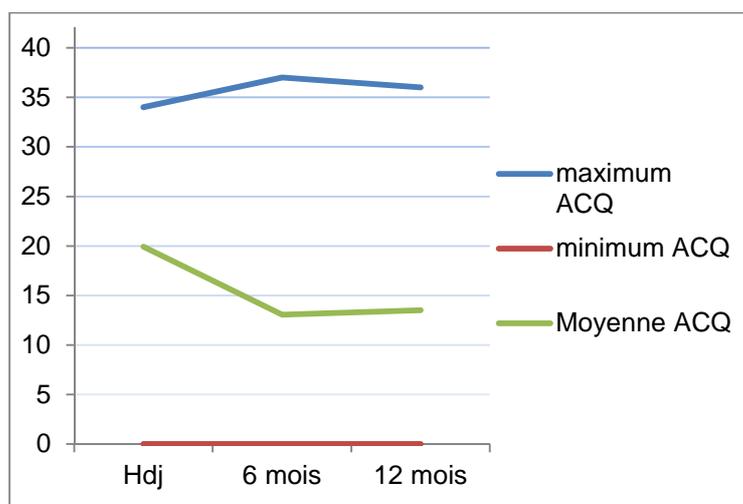


Figure 7 : Evolution du score de contrôle de l'asthme pour les patients ayant un suivi de 12 mois après l'Hdj (n=27).

2. Evolution du nombre d'exacerbations

Sur les 6 premiers mois écoulés après l'Hdj, le nombre d'exacerbations était connu pour 54 patients et en moyenne les patients avaient présenté 0.8 ± 0.98 exacerbations. Quatre patients ont consulté pour une exacerbation d'asthme aux urgences.

Lors de cette consultation à 6 mois, 6 patients présentaient des signes d'exacerbation.

Le nombre d'exacerbation sur les 12 mois suivant l'Hdj était connu pour 48 patients seulement. En moyenne ces patients ont présenté 1.9 ± 2 exacerbations.

Nous disposons des résultats du nombre d'exacerbations survenues 12 mois avant puis 12 mois après l'Hdj pour seulement 32 patients. D'après le test de Wilcoxon, il existe une diminution significative du nombre d'exacerbations chez ces patients entre les 12 mois précédant l'Hdj et les 12 mois suivant l'Hdj ($p=0.01$) (**Tableau 10**).

Lors de cette consultation à 1 an du bilan, 8 patients présentaient des signes d'exacerbation.

Exacerbations	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
Dans les 12 mois précédant l'Hdj :	3.0	2,8	0	12
Dans les 12 mois suivant l'Hdj	1,95	2,02	0	7

Tableau 10 : Diminution significative du nombre d'exacerbations 12 mois avant et 12 mois après l'Hdj (n=32).

3. Evolution du stade GINA et de la posologie des CSI

La répartition des patients selon les paliers du GINA et les doses de CSI prises par les patients à 6 et 12 mois sont colligées dans le **Tableau 11**.

	Consultation à 6 mois	Consultation à 12 mois
Palier GINA	n=57 Palier 1 : 1 Palier 2 : 1 Palier 3 : 4 Palier 4 : 26 Palier 5 : 25	n=55 Palier 3 : 2 Palier 4 : 26 Palier 5 : 27
Doses de CSI	n=53 Faible dose : 3 Dose moyenne : 22 Forte dose : 28	n=52 Faible dose : 3 Dose moyenne : 14 Forte dose : 35

Tableau 11 : Palier GINA et doses de CSI à 6 et 12 mois.

Quarante cinq patients ont été revus à 6 et 12 mois. Globalement suite à l'Hdj, les patients n'ont pas changé de palier GINA. En effet, d'après le test de Wilcoxon, il n'y a pas de différence significative entre les paliers GINA d'un même patient entre l'Hdj et la consultation à 6 mois ($p=0.05$), entre l'Hdj et la consultation à 12 mois ($p=0.07$) et entre les consultations à 6 et 12 mois ($p=1$).

Au moment de la consultation des 6 mois, 51 patients (60 %) de la cohorte initiale se situaient en palier 4 et 5. Selon la définition du GINA, ces patients ont été considérés comme des asthmatiques sévères.

D'après le test de symétrie de Bowker, les posologies de corticoïdes inhalés des patients ne diffèrent pas significativement entre l'Hdj et les consultations à 6 et 12 mois : entre l'Hdj et la consultation à 6 mois $p=0,31$, entre les consultations à 6 et 12 mois $p=0,055$ et enfin entre l'Hdj et la consultation à 12 mois $p=0,39$.

4. Evolution de la fonction respiratoire (VEMS), et du taux de NO expiré

Les résultats du VEMS et du taux de NO expiré obtenus pendant les consultations à 6 et 12 mois sont rapportés dans le **Tableau 12**.

	Consultation à 6 mois	Consultation à 12 mois
VEMS	n= 54 Moyenne VEMS : 70 % de la théorique Valeurs de 26 à 140 %, écart-type : 23	n=53 Moyenne VEMS : 69 % de la théorique Valeurs de 23 à 120 %, écart-type : 21
NO expiré	n=26 Moyenne du NO expiré : 42.5 ppm Valeurs de 5 à 194 Valeur élevée (≥ 25 ppm) : 12 patients	n=27 Moyenne du NO expiré : 65.4 ppm Valeurs de 5.4 à 379.5 Valeur élevée (≥ 25 ppm) : 16 patients

Tableau 12 : VEMS et NO expiré à 6 et 12 mois.

La comparaison du VEMS entre le bilan et les évaluations à 6 et 12 mois était réalisable pour 41 patients. D'après le test de Wilcoxon, il n'y a pas de différence significative entre la valeur du VEMS entre l'Hdj et la consultation à 6 mois ($p=0.1$), entre les consultations à 6 et 12 mois ($p= 0.83$) ni entre l'Hdj et la consultation à 12 mois ($p=0.1$).

Seulement 6 patients ont eu un suivi du NO expiré à 6 et 12 mois. La valeur du NO expiré n'est pas différente entre la mesure de l'Hdj et la consultation à 6 mois ($p=0.6$), ni entre la consultation à 6 et 12 mois ($p=0.75$), ni entre l'Hdj et la consultation à 12 mois.

Lorsqu'on reprend les valeurs des 12 patients ayant eu un suivi seulement à 6 mois : là non plus il n'y a pas de différence ($p=0.87$).

5. Modifications thérapeutiques et inclusion dans un protocole de recherche clinique

Lors de la consultation à 6 mois, une modification de traitement a été réalisée pour 28 patients (sur 58). Neufs traitements ont été arrêtés dont : CSO (n=2), corticothérapie par voie nasale (n=1), antileucotriènes (n=1), omalizumab (inefficacité) (n=1), antihistaminique (n=1).

Des traitements ont été diminués : CSO (n=6), CSI (n=2).

Des traitements ont été majorés : CSO (n=1)

Des traitements ont été introduits : nébulisations β 2 CDA et anticholinergique (n=1), CSO (n=2), corticoïdes par voie nasale (n=3), omalizumab (n=5), macrolides (n=2), anticholinergique de longue durée d'action (n=1).

Lors de la consultation à 12 mois, une modification des traitements a été réalisée pour 25 patients.

Neuf traitements ont été arrêtés dont : itraconazole (arrêt pour intolérance) (n=1), macrolide (n=1), omalizumab (n=1; arrêt pour inefficacité).

Des traitements ont été diminués : CSI (n=3), CSO (n=2).

Des traitements ont été majorés : CSO (n=1), CSI (n=1).

Des traitements ont été introduits : nébulisation de β 2 CDA et d'anticholinergique (n=1), macrolides (n=3), omalizumab (n=3 dont finalement un refus), anticholinergique de longue durée d'action (n=1).

V. Discussion

A. Intérêt de la réalisation du bilan en hôpital de jour

Il est bien admis aujourd'hui qu'un asthme difficile doit être évalué de façon rigoureuse afin de pouvoir identifier les facteurs contribuant au mauvais contrôle (10-12). Afin de réaliser un bilan complet, l'organisation d'une hospitalisation de jour semblait une bonne solution. L'avantage de cette pratique est le gain de temps pour le patient par rapport à la réalisation d'un bilan fragmenté lors de plusieurs consultations externes. Le fait de regrouper les examens en une seule fois permet également d'éviter les redondances des demandes. Aussi, certains examens sont plus facilement réalisables en hospitalisation pour des raisons logistiques (bilan allergologique, expectoration induite). Le cadre de l'hôpital de jour permet de s'affranchir des contraintes de temps de la consultation : la durée d'une journée est propice pour reprendre l'anamnèse de la maladie, son évolution, aborder l'observance thérapeutique, insister sur l'éducation thérapeutique (technique d'utilisation des dispositifs d'inhalation, plan d'action en cas de crise), organiser la rencontre avec un psychologue.

En outre, cette formule permet au praticien de "faire le point" de façon standardisée et structurée et de disposer de l'ensemble des résultats utiles à sa réflexion. Le médecin qui prend en charge l'hôpital de jour n'est pas celui qui adresse le patient pour le bilan, ce qui permet d'avoir un deuxième avis diagnostique et thérapeutique vis à vis de la pathologie posant des difficultés.

Trois travaux ont déjà étudié l'asthme difficile en s'appuyant sur les résultats d'un bilan systématique. Les examens étaient réalisés pour une des études lors d'une hospitalisation de 4 jours (62); pour les autres, les examens semblent avoir été réalisés en externe (données non précisées dans la méthodologie (63-64).

Le contenu du bilan des ces 3 études diffère de celui qui est réalisé à Nantes comme le montre le **Tableau 13**. Le travail de Irwin et al. , est le plus éloigné du nôtre, ce qui peut s'expliquer par son ancienneté (1993).

Etudes	Eléments non faits dans notre bilan et faits dans l'étude citée	Eléments faits dans notre bilan et non faits dans l'étude citée
Robinson et al.(62)	-Questionnaire de qualité de vie (St Georges) -IgE spécifiques systématiques (chien, chat, graminés, acariens, <i>Aspergillus</i>) -dosage sérique de cortisol et prednisone	-score de contrôle de l'asthme -TDM sinusienne -ANCA -mesure FeNO -expectoration induite -Recherche d'une obésité -recherche de RGO
Heaney et al.(63)	-Questionnaire d'anxiété et dépression - Questionnaire de qualité de vie -mesure du transfert du monoxyde de carbone (CO) aux EFR	-TDM sinusienne -ANCA -mesure FeNO -expectoration induite -Evaluation de l'observance thérapeutique -Recherche d'une obésité
Irwin et al.(64)	-test à la métacholine -Recherche d'allergie alimentaire et médicamenteuse (antiinflammatoires non stéroïdiens).	-TDM sinusienne réalisée mais non systématique -TDM thoracique -mesure FeNO -bilan allergologique (tests cutanés ± biologiques) -ANCA -IgE totales et spécifiques -Bilan psychologue -expectoration induite -Recherche d'une obésité

Tableau 13 : Comparaison du contenu de notre bilan standardisé avec celui des autres études réalisant aussi un bilan standardisé.

B. Intérêt de ce bilan en terme de diagnostics positifs, de diagnostics différentiels et de diagnostics de formes rares d'asthme

Notre travail a permis de réfuter 7 diagnostics d'asthme (7 % des patients vus en Hdj) pour des patients qui présentaient jusqu'alors des symptômes mimant un asthme mal contrôlé.

Trois diagnostics de BPCO post-tabagique ont été posés. Les patients étaient tous tabagiques (10, 17 et 27 paquets-année) et ne présentaient pas de réversibilité aux EFR. Leurs symptômes respiratoires étaient pour tous d'apparition tardive (à 53, 53 et 75 ans) et évoluaient depuis quelques années seulement (depuis 3, 4 et 6 ans). La maladie était classée selon Gold en stade 2 pour l'un et stade 3 pour les 2 autres (Classification de GOLD, **Annexe 3**). La TDM thoracique montrait des lésions d'emphysème pour les 2 patients les plus sévères. Un de ces patients avait une mauvaise observance au traitement et présentait une sinusite maxillaire pouvant favoriser le déséquilibre de sa BPCO. Ces 3 patients n'ont pas été revus en consultation d'asthmologie à 6 et 12 mois mais ont été orientés vers une consultation de pneumologie générale.

Faire la différence entre un asthme et une BPCO n'est pas si aisé. En effet, il s'agit de deux pathologies qui peuvent s'intriquer chez les patients fumeurs. La prévalence du tabagisme actif chez les patients asthmatiques serait très proche de la prévalence

en population générale soit presque 30 % en France (65). La BPCO est donc une pathologie fréquente chez l'asthmatique. La difficulté pour différencier les deux pathologies existe lorsqu'on ne retrouve pas de réversibilité aux EFR dans les situations d'asthme vieilli ou d'asthme sévère, lié au remodelage bronchique.

Deux diagnostics de bronchite à éosinophiles ont été faits : l'un chez un homme de 50 ans, non fumeur, sans terrain atopique, traité par β_2 CDA à la demande. Les EFR étaient normales, le test de réversibilité négatif, le NO exhalé normal ainsi que le scanner thoracique et le bilan biologique. L'analyse de l'expectoration induite retrouvait 22 % de polynucléaires éosinophiles (PNE). Un diagnostic de RGO a été posé en pHmétrie. L'autre patiente, âgée de 62 ans, non tabagique présentait un syndrome obstructif modéré non réversible et 39% de PNE à l'examen de son expectoration induite.

Un bilan pour toux chronique associée à un discret syndrome obstructif (VEMS/CV : 68 %, VEMS : 98 %) a fait éliminer le diagnostic d'asthme. Il s'agissait d'un homme de 29 ans présentant une symptomatologie de toux chronique et dyspnée, depuis presque 2 ans, avec inefficacité des traitements inhalés. Le bilan standardisé ne retrouvait pas d'argument pour un asthme (EFR sans réversibilité) qui a été confirmé par la suite par un test à la métacholine négatif. La pHmétrie a également éliminé un RGO. Un suivi fonctionnel annuel a été organisé sans diagnostic précis retenu. A noter que l'expectoration induite n'a pas été réalisée en Hdj. L'hypothèse d'une bronchite à éosinophile est peu probable étant donné l'absence d'amélioration sous corticoïdes inhalés.

Enfin, le diagnostic d'asthme n'a pas été retenu pour une patiente qui présentait des épisodes atypiques de dyspnée. Le bilan n'a pas retrouvé d'élément d'orientation pour une pathologie respiratoire mais pour une pathologie psychiatrique avec des manifestations anxieuses majeures. Le diagnostic de névrose a donc été retenu et la patiente a été orientée vers une prise en charge psychiatrique.

De la même façon, Robinson et al. ont mis en évidence, suite à la réalisation d'un bilan systématique chez 100 patients étiquetés asthmatiques difficiles (*difficult-to-treat asthma*), 12 diagnostics différentiels : 6 cas de BPCO post-tabagique, 1 cas d'emphysème dans un contexte de déficit en alpha1-antitrypsine, 1 cas de mucoviscidose, 1 cas de cardiomyopathie, 1 cas de bronchiolite oblitérante, 1 cas d'incoordination des muscles respiratoires, 1 cas d'anxiété sévère associée à une dysfonction des cordes vocales (62).

Heaney et al. ont mis en évidence, suite à un bilan systématique dans une population de 73 asthmatiques étiquetés mal contrôlés, 25 diagnostics complémentaires : 9 cas de bronchectasies, 7 cas de dyspnée d'origine psychologique ("dysfunctional breathlessness"), 3 cas de dysfonction des cordes vocales, 3 cas de BPCO sévères, 2 cas de bronchite chronique, 1 cas de déficit en IgA. L'auteur ne précise pas s'il s'agissait de diagnostics différentiels ou associés à un asthme confirmé.

Suite à notre bilan standardisé, 9 patients pour qui nous avons retenu le diagnostic d'asthme présentaient un diagnostic associé : 4 BPCO post-tabagiques, 1 insuffisance cardiaque, et 1 probable hypertension artérielle pulmonaire chez un patient porteur d'une drépanocytose (dilatations des cavités cardiaques droites et des artères pulmonaires à l'imagerie thoracique).

Un diagnostic de sarcoïdose a été suspecté après la réalisation de la TDM thoracique qui retrouvait des adénopathies médiastinales multiples, des plages de verre dépoli, un syndrome interstitiel micronodulaire. Le diagnostic a été confirmé sur une biopsie ganglionnaire en médiastinoscopie (suite à l'absence de diagnostic apporté par les prélèvements en fibroscopie bronchique).

Un cas de dysfonction des cordes vocales chez une femme de 40 ans a été mis en évidence suite à la consultation ORL. La patiente a été orientée vers une orthophoniste pour des séances de rééducation du larynx. Deux comorbidités ont

également été identifiées : une obésité et un syndrome dépressif pour lequel un suivi psychologique a été mis en place.

Un diagnostic de polychondrite atrophiante a été posé chez un homme de 50 ans. Connu asthmatique allergique depuis l'enfance, il présentait des épisodes de dyspnée sifflante invalidante inhabituelle (il était jusque là bien contrôlé). Il était également traité par méthotrexate pour une pathologie rhumatologique étiquetée polyarthrite rhumatoïde. Le diagnostic de polychondrite atrophiante a été suspecté en raison d'anomalies tomodensitométriques de la trachée et des bronches à type d'épaississement des parois et de la présence d'une trachéobronchomalacie majeure (collapsus de la trachée et des bronches au temps expiratoire). Ce diagnostic a été confirmé suite à une endoscopie bronchique. Cette pathologie inflammatoire rare atteint dans 20 à 50 % des cas les cartilages du larynx, de la trachée et des bronches entraînant leur affaissement et créant des sténoses des voies aériennes. Cette atteinte constitue un signe de gravité et est potentiellement létale. Les symptômes respiratoires retrouvés sont par fréquence décroissante : dyspnée progressive, toux, stridor, enrouement, douleurs pariétales et défaillances respiratoire d'après une étude de 145 cas (66). Les manifestations articulaires du patient pourraient être en lien avec la polychondrite atrophiante elle-même ou correspondre à une authentique polyarthrite rhumatoïde qui est une pathologie inflammatoire classiquement associée (67). Il faut souligner que le patient a développé cette atteinte trachéobronchique sous méthotrexate, qui est un des traitements possibles de la polychondrite atrophiante. Le patient a poursuivi son suivi dans un centre hospitalier parisien (patient non revu en consultation à 6 et 12 mois). Deux comorbidités ont également été diagnostiquées : un RGO (confirmé en pHmétrie) et un syndrome dépressif.

Dans l'étude de Robinson et al., au sein des 55 patients chez qui le diagnostic d'asthme a été confirmé, 5 présentaient un diagnostic associé : 2 cas de bronchectasies, 1 cas d'hypertension artérielle pulmonaire, 1 cas d'hyperéosinophilie, 1 cas d'alvéolite allergique. Le cas d'hyperéosinophilie n'est pas développé dans l'article, et nous ne disposons pas de la numération des polynucléaires éosinophiles. Peut-être s'agissait-il d'un diagnostic de forme rare d'asthme?

Dans notre étude, 4 formes rares d'asthme ont été identifiées suite au bilan standardisé : 1 cas d'ABPA, 1 cas de vascularite de Churg et Strauss (SCS) et 2 cas de pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles (PCIE).

Le diagnostic d'ABPA a été fait chez un homme de 52 ans, dont la symptomatologie asthmatique avait débuté à l'âge de 10 ans. Le diagnostic a été suspecté devant la réunion d'anomalies tomodensitométriques thoraciques (dilatation des bronches et infiltrats parenchymateux), d'une sérologie aspergillaire positive (1 arc et activité catalasique positive), des IgE totales et spécifiques aspergillaires élevées (respectivement > 3000kU/l, 40kU/l). Suite à la confirmation du diagnostic avec la mise en évidence d'*Aspergillus fumigatus* sur les prélèvements endoscopiques, un traitement par CSO et itraconazole a été introduit.

Le diagnostic de SCS a été fait chez un homme de 34 ans. Ses symptômes respiratoires évoluaient depuis plusieurs années et nécessitaient une prise de CSO au long cours. Il avait pour antécédent une polypose nasosinusienne traitée chirurgicalement et une hyperéosinophilie supérieure à 2000 éléments/mm³. Le bilan en hospitalisation de jour a mis en évidence des lésions pulmonaires en TDM : nodules, infiltrats en verre dépoli et syndrome bronchique marqué. La biologie ne retrouvait pas d'argument pour une ABPA et les ANCA étaient négatifs. Le diagnostic de SCS séronégatif, non aisé à établir, a finalement été posé avec l'aide d'un confrère interniste.

Les 2 cas de PCIE ont concerné 2 femmes l'une âgée de 43 ans et l'autre de 20 ans. Les symptômes respiratoires étaient présents depuis 8 ans pour la première et 4 ans pour l'autre. Pour ces 2 patientes, le tableau était typique en dehors des symptômes respiratoires, évocateurs d'asthme : hyperéosinophilie lors de l'Hdj ou dans les antécédents, anomalies tomodensitométriques sous pleurales biapicales en verre

dépoli et améliorations clinique et radiologique sous CSO. Le diagnostic a pu être porté en réalisant la TDM thoracique à distance de toute prise de CSO.

Les résultats de notre bilan montrent l'importance de la réalisation de la TDM thoracique systématique pour les patients asthmatiques difficiles. Cet examen est certes coûteux, irradiant mais nous a permis de faire de nombreux diagnostics. En effet, seulement 16 TDM sur 87 ont été interprétées comme normales. Il faut également souligner l'importance de la réalisation de coupes inspiratoires et surtout expiratoires sans lesquelles nous aurions pu méconnaître le diagnostic de polychondrite atrophiante (68). Enfin, l'irradiation liée à cet examen reste très modérée (environ 500 mGy.cm), et son coût est à mettre en balance avec le surcoût engendré par des diagnostics erronés ou incomplets.

C. Apports de ce bilan dans l'identification des facteurs de mauvais contrôle et dans le phénotypage des patients

Ce bilan a permis d'identifier de nombreux facteurs de mauvais contrôle de l'asthme.

Pour commencer, l'observance thérapeutique, dont l'évaluation n'était pas toujours retranscrite dans le dossier médical (seulement 89 % des patients), a été qualifiée de bonne pour 63 patients (69 %) et de mauvaise pour 18 patients (20 %). Nous avons évalué l'observance uniquement à l'interrogatoire contrairement à Robinson et al. qui l'ont évaluée, chez les patients prenant des corticoïdes systémiques, par des dosages sanguins. Cette mesure leur a permis de montrer que la moitié des patients sous plus de 15 mg/jour de prednisone n'étaient pas observants. De la même façon, Gamble et al. ont retrouvé une mauvaise observance à hauteur de 45 % chez les patients sous corticothérapie systémique. En ce qui concerne les thérapeutiques inhalées, 35 % des patients asthmatiques difficiles prenaient moins de 50 % de la dose de corticoïdes prescrite et 45 % ne prenaient que 50 à 100 % de la dose prescrite. Quatre-vingt-huit pourcent des patients avouaient leur mauvaise observance après un déni initial (30). Notre enquête retrouve un taux d'observance nettement supérieur à ces enquêtes. Notre méthode sous-évalue certainement l'inobservance. Nous apprécions cette dernière uniquement à l'interrogatoire en nous assurant que le patient connaît bien le nom de ces traitements, leur posologie et la technique de prise. Il leur est également demandé directement s'ils ressentent des difficultés à prendre quotidiennement leur traitement. L'étude de Gamble, dans laquelle, les dosages sanguins, la traçabilité de la prescription et de la délivrance des médicaments (dans un centre unique) sont réalisés en plus de l'interrogatoire permet d'avoir des données sans aucun doute plus proches de la réalité. Ces mesures, certes plus fiables, sont en pratique difficilement envisageables pour tous les patients car trop onéreuses et sont de mise en place trop complexe.

Dans le bilan pour asthme difficile proposé par l'équipe de Heaney, nous sommes surpris de ne pas retrouver d'évaluation de l'observance thérapeutique.

Les recommandations pour la prise en charge de l'asthme difficile préconisent l'évaluation de l'observance mais ne nous donnent pas de consensus quant aux outils ou méthodes à utiliser pour l'identifier et l'améliorer. Aborder ouvertement le problème d'observance avec les patients en consultation serait peut être bénéfique pour envisager des mesures personnalisées et obtenir la meilleure compliance possible et donc éliminer un potentiel facteur de mauvais contrôle (32).

Notre bilan a permis d'identifier un grand nombre de comorbidités. Les résultats qui suivent concernent les 84 patients asthmatiques (les 7 patients, pour lesquels un diagnostic différentiel a été fait, ont été ici exclus).

Les comorbidités les plus fréquemment retrouvées étaient d'ordre ORL. La rhinosinusite chronique était en tête de liste et concernait un peu plus de la moitié de

nos asthmatiques difficiles (51 %). Ce résultat est similaire à ceux des études de Robinson et de Irwin qui concernaient respectivement des cohortes de 55 et 31 patients asthmatiques difficiles. La polypose nasosinusienne était retrouvée chez un peu plus d'un tiers de nos patients (34 %) et était identifiée grâce à l'association de la TDM sinusienne et de la consultation spécialisée ORL. Trois cas de maladie de Fernand Vidal ont été recensés. L'équipe de Robinson retrouvait une polypose nasosinusienne chez 10 % de ces patients, les données de Heaney sont plus floues, en effet 50 % de leur patients présentaient une anomalie structurale des sinus qui regroupait en fait plusieurs entités : la polypose, les déviations de la cloison nasale, et l'hypertrophie des cornets. La littérature rapporte une prévalence de la polypose chez les asthmatiques, quelle que soit la sévérité, entre 7 à 15 % (69). Peut être a-t-on surestimé la présence de polypose chez nos patients du fait de la réalisation d'une TDM sinusienne systématique, même si la Société de Pneumologie de Langue Française en 2007 ne recommandait pas cet examen en première intention chez l'asthmatique présentant une symptomatologie ORL. Cette décision a été prise dans le but de disposer d'une imagerie au moment de la consultation ORL et de ne pas perdre de temps pour introduire un traitement en cas de nécessité. Il n'y a pas de recommandation vis-à-vis de la demande d'un avis spécialisé. En revanche, cet avis est nécessaire et plus que souhaitable lorsque la pathologie résiste à un traitement de première ligne. En tant que pneumologues, nous ne réalisons pas nous-mêmes la rhinoscopie antérieure, ce qui permettrait d'identifier dès la consultation les polyposes nasosinusiennes majeures.

Enfin, 3 cas de foyers infectieux ont été mis en évidence par la TDM (1 cas de sinusite aspergillaire confirmé par l'examen parasitologique, 2 cas de foyers infectieux dentaires). Il ne s'agit pas, à proprement parler, de comorbidités de l'asthme mais plutôt de facteurs pouvant favoriser les exacerbations.

Un RGO a été retrouvé pour 39 % (n=33) de nos patients. Le diagnostic a été fait pour 14 d'entre eux par pHmétrie en raison de signes cliniques douteux. Il s'agit de la deuxième comorbidité la plus fréquente retrouvée dans notre étude. Le RGO n'a pas été recherché par l'équipe de Robinson. Dans le bilan de Heaney et al. , la pHmétrie était systématique et a été réalisée chez 29 de leurs patients asthmatiques difficiles : 58 % des enregistrements retrouvaient un RGO.

L'étude de Mastronade, montre l'existence d'un RGO à hauteur de 40 % (pHmétrie) chez les asthmatiques difficiles asymptomatiques. Notre résultat sous estime certainement la fréquence de cette comorbidité étant donné que nous avons réalisé cet examen qu'en cas de doute à l'examen clinique. Néanmoins, même en cas de sous-évaluation, celle-ci ne comporte de conséquences thérapeutiques étant donné qu'il n'a pas été montré d'amélioration du contrôle de l'asthme sous traitement IPP pour ces patients asymptomatiques ayant un RGO en pHmétrie (47).

Près d'un quart des patients (24 %) de notre étude souffraient d'obésité (20 % de grade I/II et 4 % de grade III), ce qui est bien supérieur aux chiffres connus de la population générale française rendus par l'enquête ObEpi 2009 de l'INSERM (14,5%). Les 3 études dont nous avons déjà parlé précédemment n'ont pas évalué cette comorbidité. Lorsque l'on considère le nombre de patients asthmatiques sévères issus de notre étude après 6 mois de recul (voir plus loin), 27 % d'entre eux sont obèses. Il existe certainement un lien entre obésité et sévérité de l'asthme mais qui reste encore incomplètement compris. L'obésité est possiblement un facteur de sévérité, mais inversement, la sévérité de l'asthme favorise la prise de poids à cause des traitements (CSO) et de la sédentarité imposée par la limitation fonctionnelle. La prise en charge de l'obésité semble donc une des clés pour améliorer le contrôle de l'asthme et limiter l'apparition d'autres comorbidités (SAS, RGO, syndrome dépressif). La mise en place d'un suivi actif par un professionnel diététicien ou d'un endocrinologue devrait être proposée systématiquement.

La persistance d'une exposition aux allergènes dans le cadre d'une sensibilisation est un phénomène qui reste fréquent : en effet 19 % de nos patients étaient concernés. L'étude de Robinson retrouvait une exposition persistante aux allergènes à hauteur de 10 %. Dans les 2 cas, les allergènes concernaient des animaux domestiques (chien et chat). Cette prévalence de l'exposition aux allergènes serait peut-être plus importante si l'on se basait sur une évaluation objective au domicile des patients (enquête d'un Conseiller en Environnement intérieur), et non seulement sur les données de l'interrogatoire.

Les comorbidités psychiatriques ont été identifiées chez 11 % des patients suite à l'entretien avec un psychologue. D'emblée, nous savons que ce chiffre sous-estime les troubles psychiatriques étant donné que pour des raisons d'organisation, tous les patients n'ont pas pu être reçus en entretien. Dans l'étude de Heaney, presque 50 % des patients présentaient des troubles d'ordre psychiatrique (dont la dépression, l'anxiété, les troubles obsessionnels compulsifs, les troubles bipolaires).

Notre bilan a permis de caractériser le profil inflammatoire bronchique de nos patients asthmatiques difficiles par la réalisation de l'expectoration induite. Cette donnée a été utilisée dans la littérature pour le phénotypage des asthmatiques et constitue une aide dans la prise en charge thérapeutique. Cet examen a malheureusement pu être exploitable pour seulement 40 % de nos patients mais nous informe que 27 % d'entre eux avaient des PNE supérieurs à 3 % et 28 % avaient des polynucléaires neutrophiles supérieurs à 30 %. L'inflammation bronchique était à prédominance d'éosinophiles pour 23 patients (25 %) et à prédominance de neutrophiles pour 7 patients (8 %). L'obésité, la période de survenue de l'asthme au cours de la vie (précoce, tardif) sont également des éléments du phénotypage dont nous avons parlé précédemment. L'atopie est également un de ces éléments et a été retrouvée chez 47 % de nos patients. Pour comparaison, Heaney et Robinson la retrouvaient chez respectivement 62 % et 70 % de leurs patients.

Comme nous l'avons expliqué précédemment, le diagnostic d'asthme sévère ne peut être posé qu'après un bilan (comme celui réalisé en Hdj) et un recul de 6 à 12 mois sur l'évolution de la maladie. Lorsque l'on s'intéresse aux patients pour lesquels nous disposons de 6 mois de recul suite à l'Hdj, nous pouvons affirmer que l'asthme est sévère pour au moins 51 patients (60 %) de notre cohorte initiale d'asthmatiques (n=84) selon la définition du GINA. La définition de référence de l'asthme sévère reste celle de l'ATS 2000, mais étant donné les nombreux critères diagnostiques (majeurs et mineurs), il était trop complexe pour notre logiciel d'analyse des données de suivre strictement cette définition.

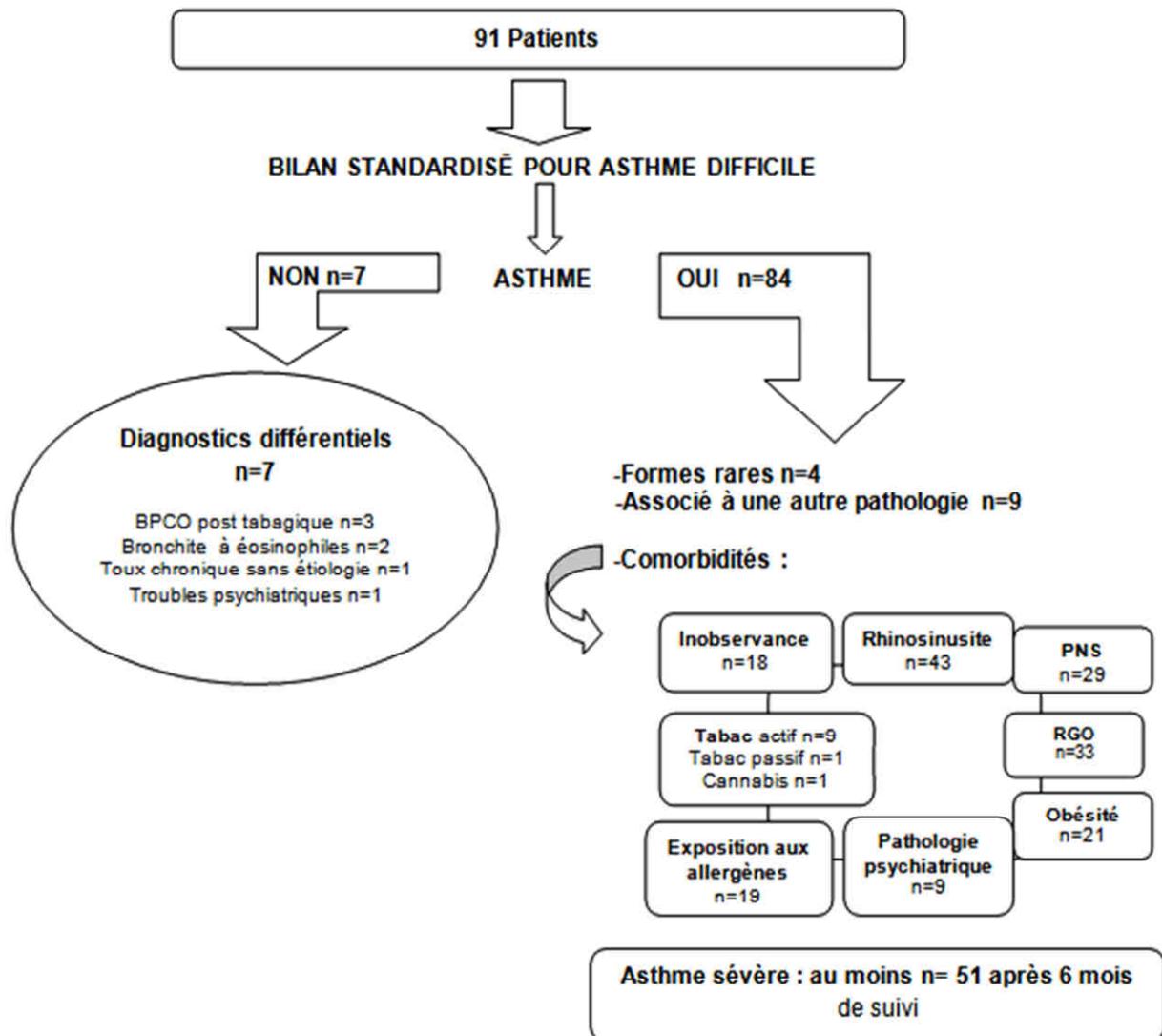


Figure 8 : Intérêt du bilan standardisé en termes de diagnostics et d'identification de facteurs de mauvais contrôle.

D. Apports de ce bilan en termes d'amélioration du contrôle de l'asthme, du nombre d'exacerbations, de la fonction respiratoire, du palier GINA

Suite à la réalisation de ce bilan standardisé, nous avons pu observer une amélioration significative du contrôle de la maladie. En effet, pour les 27 patients revus en consultation d'asthmologie à 6 et 12 mois de l'hospitalisation de jour et pour qui nous disposons d'une évaluation du contrôle de l'asthme par l'ACQ à chaque visite, le score de contrôle de l'asthme diminue significativement entre l'Hdj et la consultation à 6 mois et entre l'Hdj et la consultation à 12 mois. Il en est de même lorsque l'on examine les scores des 38 patients revus uniquement à la consultation à 6 mois.

Le nombre d'exacerbations a également diminué de façon significative lorsque l'on compare le nombre d'exacerbations durant les 12 mois précédant l'Hdj et durant les 12 mois suivant l'Hdj. Les résultats concernent seulement 32 patients pour

qui nous disposions de toutes les données. Notre étude, par analyse rétrospective des dossiers médicaux, a pour inconvénient un nombre de données manquantes non négligeable. Mais nous pouvons espérer que les dossiers des patients les plus exacerbateurs étaient les mieux complétés. La perte de patients au sein de l'effectif initial (91 patients), au fur et à mesure de l'étude, s'explique tout d'abord par une interruption du suivi spécialisé en cas de diagnostic différentiel posé au moment de l'Hdj (pour une orientation plus adéquate), mais aussi par le fait qu'il n'est pas forcément aisé pour les patients, résidant en dehors de Loire Atlantique, de maintenir un suivi à Nantes alors que leur praticien référent est plus proche de leur domicile. Ces résultats, concernant l'amélioration de l'ACQ et la diminution du nombre d'exacerbations paraissent tout de même cohérents : on sait en effet que plus l'asthme est contrôlé, moins grand est le risque d'exacerbation. L'amélioration du contrôle de la maladie peut être en lien avec une meilleure compréhension de la maladie, du rôle des thérapeutiques inhalées et de leur technique de prise revus en Hdj et lors des consultations de suivi. La réassurance vis-à-vis de l'asthme, la remotivation, la simplification des schémas thérapeutiques ont certainement permis d'améliorer l'observance.

En revanche, nous n'avons pas constaté d'amélioration significative en termes de fonction respiratoire. En effet, le VEMS n'était pas significativement différent entre l'Hdj et les consultations à 6 et 12 mois pour les patients pour qui nous disposions d'EFR à chacune de ces visites. L'existence d'un trouble ventilatoire obstructif fixé secondaire au remodelage bronchique peut expliquer en partie ces résultats.

La charge thérapeutique reflétée par le palier GINA ne s'est pas non plus modifiée ce qui est également cohérent avec l'absence de modification significative des doses de CSI prises par les patients à 6 et 12 mois.

Seule l'étude de Irwin et al. qui a suivi des patients asthmatiques difficiles nous apporte des données à confronter aux nôtres. Dans cette étude réalisée en 1993, la première de ce genre, Irwin et al. ont suivi 42 asthmatiques difficiles. Suite à la réalisation de leur bilan systématique et de leur protocole de suivi rapproché (visites toutes les 2 à 4 semaines), 74 % des patients n'étaient plus asthmatiques difficiles à l'issue de l'étude. Cela revient à interpréter ce résultat comme une amélioration du contrôle de la maladie suite au protocole mis en place.

Cependant, la définition de l'asthme difficile utilisée dans cette étude est bien différente de la nôtre et repose uniquement sur un état respiratoire nécessitant une prise quotidienne d'au moins 10 mg de prednisone durant 3 mois consécutifs dans l'année. L'amélioration était observée après un suivi moyen de 1.8 ± 1.7 années.

En ce qui concerne la fonction respiratoire des patients de cette étude, le VEMS ne s'améliorait pas significativement quel que soit le groupe (groupe de patients qui n'étaient plus asthmatiques difficiles et groupe de patients qui restaient asthmatiques difficiles) entre la visite initiale et la dernière visite.

E. Conséquences sur les thérapeutiques et l'inclusion dans les protocoles de recherche clinique

Les résultats des différents examens réalisés en hospitalisation de jour ont eu pour conséquence des modifications thérapeutiques pour plus de 2/3 des patients. Ces modifications ont concerné d'une part la prise en charge de l'asthme et d'autre part celle des comorbidités ou des pathologies associées diagnostiquées. Les prescriptions ont été faites selon les recommandations internationales du GINA soit par le médecin pneumologue de l'Hdj soit par le médecin asthmologue en consultation de synthèse (réalisée entre 4 à 6 semaines après le bilan standardisé)

dans un but d'optimiser la prise en charge, de simplifier le schéma thérapeutique (prescription d'associations fixes inhalées, schéma "SMART").

Le bilan a également permis de caractériser des patients pouvant bénéficier du traitement par anticorps anti IgE. L'omalizumab a été prescrit chez 14 patients suite à l'Hdj et chez 22 patients au total (24 %) en considérant les 12 mois de suivi.

Notre bilan a également permis d'identifier des phénotypes particuliers d'asthme et ainsi d'inclure 2 patients dans un protocole de recherche interventionnelle : 1 patient a été inclus dans un protocole d'essai pour un traitement par anticorps anti Il13 et 1 patient pour un traitement par anticorps anti Il5.

De même, 20 patients, au total, après 12 mois de suivi étaient inclus dans une cohorte de recherche clinique observationnelle.

VI. Conclusion

Durant les deux premières années de sa mise en place, notre bilan standardisé a été réalisé chez 91 patients asthmatiques difficiles. Une analyse rétrospective des dossiers nous a permis d'évaluer l'intérêt de notre pratique.

Les résultats de notre travail montrent un intérêt indéniable de ce bilan dans la réalisation de diagnostics. En effet, 7 diagnostics erronés d'asthme ont pu être redressés, orientant les patients vers une prise en charge enfin adaptée. Neuf patients asthmatiques présentaient une pathologie associée et inconnue avant le bilan, 4 formes rares d'asthme ont également été mises en évidence.

De plus, ce bilan a permis d'identifier de nombreux facteurs de mauvais contrôle de la maladie comme la rhinosinusite (51 %), la polypose nasosinusienne (34 %), le RGO (39 %), l'obésité (25 %), l'exposition allergénique (22 %), les troubles psychiatriques (11 %), le tabagisme actif (13 %), l'inobservance thérapeutique (20 %).

Notre bilan standardisé a permis d'identifier au moins 51 patients asthmatiques sévères (60 % des asthmatiques de notre étude) selon la définition du GINA et éligibles pour des traitements spécifiques. En effet, 22 patients ont pu bénéficier d'un traitement par anticorps anti IgE, 2 patients ont été inclus dans des études cliniques interventionnelles (essais anticorps anti Il 5 et anti Il 13) et 20 patients font partie actuellement d'une cohorte de suivi.

Cette prise en charge en Hdj suivie de 2 consultations (à 6 et 12 mois) a permis une amélioration significative du contrôle de l'asthme, de même qu'une diminution significative du nombre des exacerbations à 12 mois. Il est vraisemblable que cette amélioration découle principalement de la prise en charge des comorbidités et de l'optimisation du traitement de l'asthme selon les recommandations du GINA.

L'évaluation de notre pratique vis-à-vis des asthmatiques difficiles est très positive et il paraît important de poursuivre ces bilans standardisés, mais en réalisant quelques modifications. Par exemple, la réalisation d'une tomodensitométrie sinusienne systématique en première intention n'étant pas recommandée, nous laisserons le spécialiste ORL la programmer, s'il la juge nécessaire. Par ailleurs, notre évaluation de l'observance thérapeutique n'est pas suffisamment rigoureuse et nous amène à sous-évaluer ce facteur de mauvais contrôle. Un auto-questionnaire d'évaluation de l'observance thérapeutique pourrait être proposé systématiquement aux patients à leur arrivée en Hdj. L'organisation de l'Hdj devra être revue afin de permettre une évaluation psychologique des patients, ce qui n'a malheureusement pas pu être fait pour tous, comme nous l'avions prévu. L'obésité, très fréquente chez nos asthmatiques difficiles, fera l'objet d'une attention particulière, dans une approche multidisciplinaire.

Enfin, l'intégration de séances collectives d'éducation thérapeutique à ces Hdj serait profitable aux patients, mais se heurte à des problèmes organisationnels (réunir plusieurs patients le même jour).

BIBLIOGRAPHIE

1. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2011. Available from: <http://www.ginasthma.org/>. [Internet]
2. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Program GI for A (GINA). The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy*. 2004; 59: 469-78.
3. Afrite A. et al. L'asthme en France en 2006 : prévalence et contrôle des symptômes. *Questions d'économie de la santé* n°138. IRDES. Décembre 2008. Disponible à l'adresse : www.irdes.fr [Internet].
4. La santé observée dans les Pays de la Loire 2012: Santé Pays de Loire [Internet]. [cité 2012 juin 20]. Available de: <http://www.santepaysdelaloire.com/sante-pays-de-la-loire/actualites/actu-pays-de-la-loire/actualite-detaillee/article/la-sante-observee-dans-les-pays-de-la-loire-edition-2012/>
5. Siroux V, Pin I, Pison C, Kauffmann F. Severe asthma in the general population: definition and prevalence. *Rev Mal Respir*. 2004; 21(5 Pt 1): 961-9.
6. Delmas M-C, Fuhrman C. Asthma in France : a review of descriptive epidemiological data. *Rev Mal Respir*. 2010; 27: 151-9.
7. Gadenne S, Pribil C, Chouaid C, Vergnenègre A, Detournay B. The cost of asthma in France and the economic implications of its levels of control. *Rev Mal Respir*. 2011; 28: 419-26.
8. Chouaid C, Vergnenègre A, Vandewalle V, Liebaert F, Khelifa A, Galipon, Zuinghedau. The cost of asthma in France: an economic analysis by a Markov model. *Rev Mal Respir*. 2004; 21: 493-9.
9. Recommandations sur le suivi de l'asthmatique adulte et adolescent. Comment définir le contrôle de l'asthme et sur quels éléments l'évaluer ? *Rev Mal respir* 2005; 22: 23-44.
10. Magnan A. Asthme difficile : une démarche standardisée. *Revue Française d'Allergologie*. 2009; 49: S49-S52.
11. Chanez P, Vachier I, Bourdin A, Halimi L, Godard P. Difficult sthma. *Presse Med*. 2006; 35(10, Part 2): 1497-506.
12. Chung KF, Godard P, Adelroth E, Ayres J, Barnes N, Barnes P, et al. Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. *European Respiratory Society. Eur. Respir. J*. 1999; 13: 1198-208.
13. Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma Current Understanding, Recommendations, and Unanswered Questions. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2000; 162: 2341-51.
14. Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, Anto JM, Bel EH, Boulet L-P, et al. Severe asthma in adults: What are the important questions? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007; 119: 1337-48.

15. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Aït-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126: 926-38.
16. Didier A, Mailhol C, Têtu L. Asthme sévère : quelles avancées ? *Revue Française d'Allergologie.* 2010 nov;50, Supplement 2(0):S29-S32.
17. Botturi K, Langelot M, Lair D, Pipet A, Pain M, Chesne J, et al. Preventing asthma exacerbations: what are the targets? *Pharmacol. Ther.* 2011; 131: 114-29.
18. 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.
19. 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.
20. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 355-60.
21. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005; 60: 309-16.
22. Nopp A, Johansson SGO, Adédoyin J, Ankerst J, Palmqvist M, Oman H. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy.* 2010; 65: 56-60.
23. O'Byrne PM, Naji N, Gauvreau GM. Severe asthma: future treatments. *Clinical & Experimental Allergy.* 2012; 42: 706-11.
24. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1715-26.
25. Kerstjens HAM, Disse B, Schröder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128: 308-14.
26. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 148-55.
27. 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.
28. Nair P, Pizzichini MMM, 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.
29. Wahidi MM, Kraft M. Bronchial thermoplasty for severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185: 709-14.

30. Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 817-22.
31. Heaney LG, Horne R. Non-adherence in difficult asthma: time to take it seriously. *Thorax.* 2012; 67(3): 268-70.
32. Gamble J, Stevenson M, Heaney LG. A study of a multi-level intervention to improve non-adherence in difficult to control asthma. *Respir Med.* 2011; 105: 1308-15.
33. Noth I, Streck ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet.* 2003; 361(9357): 587-94.
34. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore).* 1984; 63: 65-81.
35. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore).* 1996; 75: 17-28.
36. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1094-100.
37. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 187-92.
38. Tillie-Leblond I, Tonnel A-B. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy.* 2005; 60: 1004-13.
39. Patterson R, Greenberger PA, Radin RC, Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. *Ann. Intern. Med.* 1982; 96: 286-91.
40. Marchand E, Cordier J-F. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:11.
41. Marchand E, Etienne-Mastroianni B, Chanez P, Lauque D, Leclerc P, Cordier JF. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia and asthma: how do they influence each other? *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 8-13.
42. Siroux V, Oryszczyn MP, Varraso R, Le Moual N, Bousquet J, Charpin D, et al. Environmental factors for asthma severity and allergy: results from the EGEA study. *Rev Mal Respir.* 2007; 24: 599-608.
43. Boulet L-P. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 897-906.
44. Leggett JJ, Johnston BT, Mills M, Gamble J, Heaney LG. Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma: relationship to asthma outcome. *Chest.* 2005; 127: 1227-31.
45. Galmiche JP, Zerbib F, Bruley des Varannes S. Review article: respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 27: 449-64.

46. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD001496.
47. Mastrorarde JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, Teague WG, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1487-99.
48. Ceylan E, Gencer M, San I. Nasal polyps and the severity of asthma. *Respirology.* 2007; 12: 272-6.
49. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 1171-1183.
50. Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, Daures J-P, Godard P. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy.* 2006; 61: 79-84.
51. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Wood LG. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 594-602.
52. Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 1087-1093.
53. Juel CT-B, Ali Z, Nilas L, Ulrik CS. Asthma and obesity: does weight loss improve asthma control? a systematic review. *Journal of asthma and allergy.* 2012; 5: 21-6.
54. Vamos M, Kolbe J. Psychological factors in severe chronic asthma. *Aust N Z J Psychiatry.* 1999; 33: 538-44.
55. Valença AM, Falcão R, Freire RC, Nascimento I, Nascentes R, Zin WA, et al. The relationship between the severity of asthma and comorbidities with anxiety and depressive disorders. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006; 28: 206-8.
56. Halimi L, Vachier I, Varrin M, Godard P, Pithon G, Chanez P. Interference of psychological factors in difficult-to-control asthma. *Respir Med.* 2007; 101: 154-61.
57. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and Validation of a Questionnaire to Measure Asthma Control. *Eur Respir J.* 1999; 14: 902-7.
58. Montani D, Cavailles A, Bertoletti L, Botelho A, Cortot A, Taillé C, et al. Adult asthma exacerbations in questions. *Rev Mal Respir.* 2010; 27: 1175-94.
59. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184: 602-15.
60. Spanevello A, Confalonieri M, Sulotto F, Romano F, Balzano G, Migliori GB, et al. Induced sputum cellularity. Reference values and distribution in normal volunteers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162(3 Pt 1): 1172-4.
61. Boniface S, Donati Y, Romanet-Manent S, Lorec A-M, Dupuy P, Mamessier E, et al. Induced sputum as a new approach of the assessment of inflammation in asthma. *Rev Mal Respir.* 2002; 19: 747-59.
62. Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, Pfeffer J, Barnes PJ, Chung KF. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J.* 2003; 22: 478-83.

63. Heaney LG, Conway E, Kelly C, Johnston BT, English C, Stevenson M, et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax*. 2003; 58: 561-6.
64. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Difficult-to-control asthma. Contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest*. 1993; 103: 1662-9.
65. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J*. 2004; 24: 822-33.
66. Ernst A, Rafeq S, Boiselle P, Sung A, Reddy C, Michaud G, et al. Relapsing polychondritis and airway involvement. *Chest*. 2009; 135: 1024-30.
67. Lahmer T, Treiber M, von Werder A, Foerger F, Knopf A, Heemann U, et al. Relapsing polychondritis: An autoimmune disease with many faces. *Autoimmunity Reviews*. 2010; 9: 540-6.
68. Lee KS, Ernst A, Trentham DE, Lunn W, Feller-Kopman DJ, Boiselle PM. Relapsing polychondritis: prevalence of expiratory CT airway abnormalities. *Radiology*. 2006; 240: 565-73.
69. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol. Suppl*. 2007; (20): 1-136.

ANNEXE 1

Asthma Control Questionnaire (ACQ), d'après E. Juniper (57)

1. En moyenne, durant la semaine passée, à quelle fréquence avez-vous été réveillé(e) par votre asthme durant la nuit ?

- 0 : jamais
- 1 : presque jamais
- 2 : quelquefois
- 3 : plusieurs fois
- 4 : de nombreuses fois
- 5 : de très nombreuses fois
- 6 : je n'ai jamais pu dormir à cause de mon asthme

2. En moyenne, durant la semaine passée, comment ont été vos symptômes d'asthme au réveil, le matin?

- 0 : aucun symptôme
- 1 : symptômes très légers
- 2 : symptômes légers
- 3 : symptômes modérés
- 4 : symptômes assez modérés
- 5 : symptômes sévères
- 6 : symptômes très sévères

3. En général, durant la semaine passée, étiez-vous limité(e) dans vos activités à cause de l'asthme?

- 0 : pas limité(e) du tout
- 1 : très peu limité(e)
- 2 : un peu limité(e)
- 3 : moyennement limité(e)
- 4 : très limité(e)
- 5 : extrêmement limité(e)
- 6 : totalement limité(e)

4. En général, durant la semaine passée, avez vous été essoufflé(e) à cause de votre asthme?

- 0 : jamais essoufflé(e)
- 1 : presque pas essoufflé(e)
- 2 : un peu essoufflé(e)
- 3 : moyennement essoufflé(e)
- 4 : assez essoufflé(e)
- 5 : très essoufflé(e)
- 6 : extrêmement essoufflé(e)

5. En général, durant la semaine passée, combien de fois avez vous eu une respiration sifflante?

- 0 : jamais
- 1 : très rarement
- 2 : rarement
- 3 : parfois
- 4 : assez souvent
- 5 : presque tout le temps
- 6 : tout le temps

6. En moyenne, durant la semaine passée, combien avez vous pris de bouffées de bronchodilatateur d'action rapide (type Ventoline®)?

- 0 : aucune
- 1 : 1-2 bouffées, la plupart des jours
- 2 : 3-4 bouffées, la plupart des jours
- 3 : 5-8 bouffées, la plupart des jours
- 4 : 9-12 bouffées, la plupart des jours
- 5 : 13-16 bouffées, la plupart des jours
- 6 : plus de 16 bouffées, la plupart des jours

7. Mesure du VEMS (rempli par le médecin) :

- 0 : >95 % de la valeur théorique
- 1 : 95-90 %
- 2 : 80-89 %
- 3 : 79-70 %
- 4 : 69-60 %
- 5 : 59-50 %
- 6 : <50 %

ANNEXE 2

 <p>CIC NANTES</p> <p>Centre Hospitalier Universitaire de Nantes</p> <p>Inserm</p>	Mode opératoire :	10/06/2010	MO . EI
	TITRE <u>EXPECTORATION INDUITE</u>	1/2	VERSION 1

1. Objet :

Décrire les différentes étapes pour la réalisation d'une expectoration induite

2. Objectifs :

Recueillir des sécrétions bronchiques en vue d'une analyse cytologique

3. Domaine d'application :

Ce mode opératoire s'adresse :

- aux kinésithérapeutes
- aux infirmières
- aux personnels de recherche clinique

4. Matériel requis :

- spiromètre
- embout buccal et pince-nez à usage unique
- nébuliseur ultra-sonique + filtre
- kit de nébulisation (flovision SYSTAM ref : 2601RM)
- 2 dosettes de 10ml d'eau stérile
- 1 dosette de 10ml de NaCl à 20 %
- Eludril® + verre à usage unique
- minuteur
- aérosol doseur de salbutamol (Ventoline®)
- chambre d'inhalation
- tube stérile de 50 ml

matériel nécessaire en cas d'altération de la fonction respiratoire

- source d' O₂ + débit litre
- nébuliseur pneumatique
- bronchodilatateurs pour nébuliseur (Bricanyl® 5 mg/2 ml ou Ventoline® 2.5 mg/2.5 ml + Atrovent® 0.50 mg/2 ml)

5. Déroulement :

1. réalisation d'une spirométrie de base : 3 mesures sont nécessaires
2. inhalation par le patient de 4 bouffées de salbutamol avec la chambre d'inhalation et attendre au moins 10 minutes
3. mouchage
4. nébulisation à 4,5% de NaCl (17.5 ml d'eau stérile + 5 ml de NaCl 20 % : 1 amp ¾ + 1/2 amp de NaCl) d'une durée de 7 minutes
régler le débit à l'aide de la molette graduée de 1 à 5 pour obtenir 1 aérosol de moyenne intensité ne créant pas de gêne au patient
5. rinçage de la bouche avec Eludril® diluée à 10 %
6. recueil de l'expectorat dans un tube stérile de 50 ml

7. réalisation d'une nouvelle spirométrie (contrôle des débits)*
8. si quantité d'expectorat suffisante arrêt de la procédure sinon recommencer, après vérification d'un VEMS stable, une autre nébulisation en répétant les étapes de 4. à 7. (jusqu'à 3 nébulisations maximum)
9. compléter la feuille de demande anapath et porter le prélèvement immédiatement : <10 minutes

***En cas d'altération de la fonction respiratoire :**

si chute du VEMS $\geq 20\%$ du VEMS initial ou VEMS < 1litre
et/ou gêne respiratoire importante

→ arrêt de la procédure

- administrer 2 bouffées du bronchodilatateur habituel du patient
- administrer 1 nébulisation d'une association de bronchodilatateurs (Bricanyl® 5 mg/2 ml ou Ventoline® 2.5 mg/2.5 ml + Atrovent® 0.50 mg/2 ml)
- prévenir le médecin

surveillance :

- ne jamais laisser le patient seul
- contrôle du VEMS après la nébulisation
- si VEMS ne remonte pas prévenir le médecin et suivre ses prescriptions

Rédaction	Vérification	Approbation
<u>Nom</u> : CABILLIC Michel JOLY Annick <u>Fonction</u> : Kinésithérapeute ARC	<u>Nom</u> :MORISSET Megguy <u>Fonction</u> : ARC	<u>Nom</u> : Pr MAGNAN Antoine <u>Fonction</u> : Chef de service pneumologie
<u>Date d'application :12/10/2010</u>		

ANNEXE 3

Classification de GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) de la BPCO

GOLD 1 : Léger	VEMS \geq 80 % de la valeur théorique
GOLD 2 : Modéré	50 % < ou = VEMS < 80 %
GOLD 3 : Sévère	30 % < ou = VEMS < 50 %
GOLD 4 : Très sévère	VEMS<30 %

SERMENT MÉDICAL

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Titre de Thèse : **Intérêt d'un bilan standardisé en hôpital de jour pour la prise en charge des asthmes difficiles.**

RÉSUMÉ

Depuis fin 2007, un bilan standardisé est réalisé en hospitalisation de jour pour l'évaluation clinique, biologique, fonctionnelle, allergologique et radiologique des patients asthmatiques difficiles.

Notre étude rétrospective incluant 91 patients, vus durant les deux premières années de ce bilan, a montré son intérêt dans la réalisation de nombreux diagnostics : différentiels (n=7), formes rares d'asthme (n=4), diagnostics associés (n=9) et comorbidités (rhinosinusite 51 %, polypose nasosinusienne 34 %, RGO 39 %, obésité 25 %, l'exposition allergénique 22 %, troubles psychiatriques 11 %, tabagisme actif 13 %, inobservance thérapeutique 20 %).

Suite aux modifications des thérapeutiques de l'asthme selon le GINA et de la prise en charge des comorbidités identifiées, nous avons constaté une amélioration significative du contrôle de la maladie et une diminution significative du nombre d'exacerbations à 12 mois.

Après un recul de 6 mois, nous avons pu conclure à l'existence d'un asthme sévère pour 60 % des patients. Certains ont pu bénéficier de thérapeutiques spécifiques et ont pu être inclus dans des essais thérapeutiques (anticorps anti Il 5 et Il 13) ou des cohortes observationnelles.

Ces résultats nous encouragent fortement à poursuivre ce bilan standardisé en améliorant l'identification de l'inobservance, la prise en charge des troubles psychiatriques et de l'obésité, dans une approche multidisciplinaire et dans le souci d'obtenir un meilleur contrôle de la maladie.

MOTS-CLÉS

Asthme difficile, Bilan standardisé, Contrôle de l'asthme.