

Diagnostic et prise en charge

Asthme allergique

L'asthme est l'une des maladies les plus fréquentes dans la population. Sa prévalence est en augmentation et environ la moitié des patients asthmatiques sont sensibilisés à un allergène ou plus. Ainsi, il est important d'identifier ce groupe de patients allergiques afin de leur proposer un traitement optimal et ciblé.

L'asthme représente un problème majeur de santé publique, affectant 300 millions de personnes dans le monde, avec une prévalence croissante et une augmentation globale prévue de 400 millions dans les 30 prochaines années (1,2). L'asthme allergique présente une prévalence variant de 30 à 60% chez l'adulte (3). Les coûts économiques de l'asthme sont considérables (4).

La prise en charge de patients souffrant d'un asthme, en particulier allergique, impose d'établir de façon précoce le diagnostic de cette maladie, d'évaluer l'importance des symptômes et la présence d'une éventuelle atopie, d'identifier les facteurs d'exacerbation, de traiter et d'apprécier le degré de contrôle de l'asthme sous traitement.

Diagnostic

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires conduisant à une obstruction et une hyperréactivité bronchique liées à de nombreux stimuli. Cette obstruction est souvent réversible soit spontanément soit après traitement. L'asthme est une entité hétérogène constituée de divers phénotypes (asthme éosinophilique, non-éosinophilique, neutrophilique etc.) et dont les mécanismes pathogéniques permettent de définir différents endotypes (5).



Dr Olfa Karoui
Lausanne



Pr François Spertini
Lausanne

Démonstration du syndrome obstructif

L'approche diagnostique d'un asthme allergique devant un patient présentant des symptômes évocateurs, comme une toux, une dyspnée, une oppression thoracique et des sibilances, nécessite d'abord une anamnèse détaillée (tab. 1). Il faudra clarifier la date de début des symptômes, leur durée, intensité, fréquence, circonstances d'apparition et les facteurs qui les aggravent. L'évaluation de l'atopie est également une étape importante. En effet, ces patients présentent souvent un asthme allergique accompagné ou précédé par une rhinite allergique, une dermatite atopique et/ou une allergie alimentaire (6).

La spirométrie constitue la méthode de référence, simple et rapide de réalisation, pour le dépistage d'un asthme et l'évaluation de sa sévérité. Ce test doit objectiver un syndrome obstructif, défini par un rapport de Tiffneau (volume expiré à la première seconde (VEMS) / capacité vitale forcée (CVF)) inférieur à la valeur prédite de 11% chez la femme et 12% chez l'homme. Un test de réversibilité aux bronchodilatateurs est alors effectué montrant une augmentation d'au moins 12% (≥ 200 ml) du VEMS et/ou de la CVF. En l'absence d'obstruction et une anamnèse suggérant un asthme, un test de provocation bronchique souvent à la méthacholine ou moins souvent au mannitol sera réalisé pour évaluer la réactivité des voies aériennes.

Diagnostic allergologique

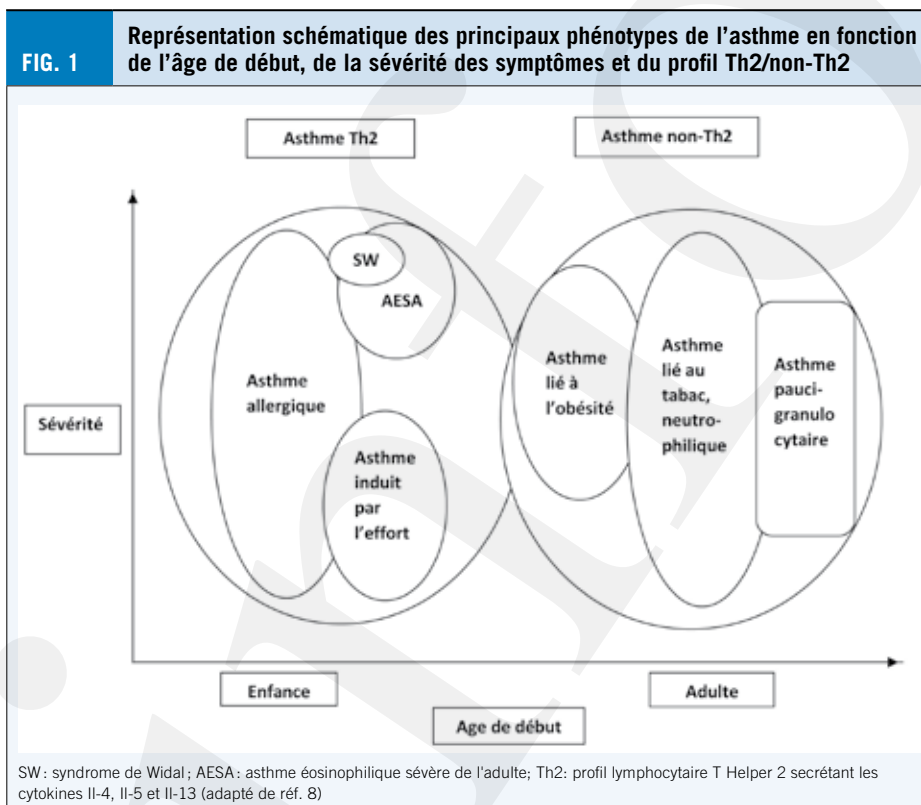
Lorsque le diagnostic d'asthme allergique est évoqué, il est recommandé d'interroger le patient sur son environnement domestique, extérieur et professionnel, et de rechercher un lien entre une exposition à un allergène et la survenue des symptômes. Le bilan allergologique du praticien peut comporter, en première intention, un test sanguin comprenant le dosage d'IgE d'un mélange de pneumallergènes courants tel que le Phadiatop™ (ThermoFisher). En deuxième intention et avec l'objectif d'un traitement ciblé d'immunothérapie spécifique ou d'une désensibilisation, des tests cutanés par *prick-tests* par le spécialiste seront indiqués pour identifier la sensibilisation à un ou plusieurs allergènes respiratoires tels que les pollens de graminées, d'arbres (aulne, bouleau, noisetier, chêne,

TAB. 1 Approche diagnostique de l'asthme allergique

1. Diagnostic d'asthme :
<ul style="list-style-type: none"> • Antécédents/comorbidités : rhinite allergique, dermatite atopique, allergie alimentaire, obésité, tabagisme ... • Symptômes et signes évocateurs • Facteurs déclenchants/aggravants : pneumallergènes, irritants, AINS, aspirine, infection virale, obésité, effort, menstruations ... • Spirométrie avec test de réversibilité aux bronchodilatateurs • Test de provocation à la méthacholine si nécessaire
2. Facteurs favorisants ou situation particulière à écarter :
<ul style="list-style-type: none"> • Infections respiratoires récidivantes • Médicaments (bêta-bloquants, inhibiteur de l'enzyme de conversion, ...) • Reflux gastro-œsophagien • Dysfonction des cordes vocales
3. Bilan allergologique (selon la clinique) :
<ul style="list-style-type: none"> • Généraliste : <ul style="list-style-type: none"> – Phadiatop™ • Spécialiste : <ul style="list-style-type: none"> – <i>Prick-tests</i> pour les pneumallergènes courants – IgE sériques spécifiques aux pneumallergènes courants (extraits totaux des allergènes individuels, recombinants ou purifiés) – Eosinophilie • Situations particulières : <ul style="list-style-type: none"> – Imagerie (radiographie/CT-scan thoracique, CT-scan des sinus) – Test de provocation nasale ou conjonctivale
<small>AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens</small>

frêne, hêtre), d'herbacées (plantain, chénopode, armoise, ambrosie), les acariens de la poussière (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*), les moisissures (*Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium*, *Alternaria alternata*, ...), la blatte, le latex, les squames de chat et de chien. D'autres pneumallergènes peuvent être testés en fonction de l'écologie et de l'histoire clinique. Les tests en *prick in vivo* seront préférés à la recherche d'IgE spécifiques *in vitro*, car le coût d'une trentaine de tests en *prick* est plus favorable que le coût du dosage d'IgE spécifiques. La recherche d'IgE spécifiques en petit nombre et bien définies par le spécialiste aura essentiellement comme objectif de confirmer certains *prick-tests* dans leur positivité ou leur négativité, en particulier dans le contexte d'une désensibilisation. En cas d'un bilan cutané et sanguin tous les deux négatifs pour une sensibilisation à un allergène suspect devant une clinique parlante, un test de provocation nasale ou conjonctivale à ce dernier pourrait être considéré.

La majorité des patients avec un asthme allergique sont polysensibilisés, ce qui ne signifie pas nécessairement que toutes les sensibilisations aient une traduction clinique. Il est donc nécessaire de confronter le résultat des *prick-tests* aux données de l'anamnèse et de la clinique pour déterminer le rôle de l'allergène dans la survenue des symptômes. Enfin, il n'y a pas de corrélation entre les taux d'IgE et la sévérité de l'asthme ni d'ailleurs avec les IgE totales qui n'ont que peu d'intérêt dans le diagnostic de l'allergie.



Les divers phénotypes de l'asthme

L'asthme est une entité hétérogène constituée de divers phénotypes (éosinophilique, neutrophilique, pauci-granulocytaire, etc.) et dont les mécanismes pathogéniques permettent de définir différents endotypes (5, 7-9). Il convient de déterminer le phénotype voire l'endotype de l'asthme lors de la pose du diagnostic puisque cette caractérisation aidera au choix d'un traitement ciblé (fig. 1, tab. 2).

TAB. 2 Aperçu des phénotypes cliniques de l'asthme et leurs options thérapeutiques

Phénotype	Caractéristiques cliniques	Biomarqueurs	Thérapies ciblées
Asthme allergique	Début précoce, allergènes déclenchants, rhinite allergique	IgE spécifiques des aéroallergènes, IgE totales élevées, FeNO élevée	CSI, anti-IgE, inhibition de la voie IL-4/13
Asthme induit par l'effort	Pendant ou après l'effort	Eosinophilie variable dans le sang et dans les expectorations	Bêta-2-agoniste, anti-leucotriènes, réduire l'intensité de l'exercice physique
Asthme induit par l'aspirine/AINS (Syndrome de Widal) (9)	Début à l'âge adulte, intolérance à l'aspirine et aux AINS, polyposse naso-sinusienne avec rhinosinusite chronique et hyposmie/anosmie	Eosinophiles, leucotriènes urinaires	Eviter les inhibiteurs de la cyclooxygénase-1, corticoïdes topiques et montelukast; désensibilisation à l'Aspirine; anti-IL5
Asthme éosinophilique sévère de l'adulte	Début à l'âge adulte, exacerbations sévères, moins atopique, sinusite chronique	Eosinophilie dans le sang et dans les expectorations	CSI ou corticoïdes systémiques, anti-IL5
Asthme lié à l'obésité	Début à l'âge adulte, prédominant chez la femme, très symptomatique	Peu de marqueurs Th2, IL-6, leptines	Perte de poids, régime pauvre en graisses, anti-oxydants
Asthme neutrophilique	Début à l'âge adulte, sévérité variable	Neutrophiles augmentés dans le sang et dans les expectorations	Efficacité variable sous corticoïdes, antibiotiques
Asthme lié au tabac	Tabagisme, pas d'effet des corticoïdes	Moins éosinophilique, plus neutrophilique	Sevrage tabagisme, corticoïdes, antagonistes anti-muscariniques
Asthme pauci-granulocytaire	Symptômes modérés à sévères	Peu d'inflammation des voies respiratoires	Anti-muscariniques, bêta-2 antagonistes, thermoplastie bronchique

FeNO : fraction d'oxyde d'azote exhalée; CSI : corticostéroïdes inhalés; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens (adapté des réf. 7 et 8)

TAB. 3 Critères de contrôle des symptômes de l'asthme		
Sur les 4 dernières semaines	Contrôlé (tous les critères présents)	Partiellement contrôlé (1-2 critères présents) ou Non contrôlé (≥3 critères présents)
Symptômes diurnes	≤2x/semaine	>2 x/semaine
Limitation des activités	Aucune	Toute limitation
Symptômes nocturnes	Aucun	Tout symptôme nocturne
Traitement de secours	≤2x/semaine	>2x/semaine

(adapté de réf. 10)

Prise en charge thérapeutique

Les recommandations internationales sur l'asthme *Global Initiative for Asthma* (GINA) définissent 5 paliers thérapeutiques en fonction du degré de sévérité de l'asthme (tab. 3 et 4). Cette classification permet donc d'initier adéquatement le traitement et de l'adapter selon l'évolution (10).

Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique est une pierre angulaire de la prise en charge du patient asthmatique. Il est primordial de proposer un dispositif d'inhalation qui convient au patient et de lui enseigner la technique adéquate d'inhalation du traitement et la contrôler lors de chaque visite. Une chambre d'inhalation est préférable aux dispositifs à poudre en cas d'obstruction sévère, chez les enfants et les personnes âgées.

Le médecin fera le point sur les mesures d'éviction des allergènes incriminés, en particulier les acariens, et recommandera l'arrêt d'un éventuel tabagisme.

Suivi de l'asthme

Le score des symptômes *Asthma Control Test* (ACT), outil validé de mesure du contrôle de l'asthme durant les 4 semaines précédant la consultation, est d'une grande utilité pour étayer l'évolution de l'asthme (11). Le médecin se basera sur le carnet de contrôle du débit expiratoire de pointe que le patient a effectué à domicile. Une dégradation des fonctions pulmonaires est le reflet d'un mauvais contrôle de l'asthme. Le médecin doit donc rechercher les facteurs de complications correspondants.

La mesure de la fraction d'oxyde d'azote exhalée (FeNO), reflétant l'inflammation liée aux éosinophiles dans les voies aériennes (12), est plus élevée chez l'asthmatique allergique et diminue après traitement corticoïde inhalé. Plusieurs études ont montré que le monitoring de ce paramètre reflète l'adhérence thérapeutique et permet de déceler rapidement les exacerbations de l'asthme. Une ascension de la FeNO de plus que 30% témoigne d'une perte de contrôle de l'asthme. Cependant, une diminution de plus que 40% après augmentation de la dose des stéroïdes topiques est témoin d'une nette amélioration du contrôle de l'asthme (13).

Thérapies ciblées

L'asthme allergique est souvent associé à une rhinite. Le traitement spécifique de cette dernière peut avoir un effet bénéfique sur l'asthme (14).

Selon le contexte clinique et les sensibilisations aux pneumallergènes retrouvés au bilan allergologique d'un patient avec un asthme allergique compensé sous traitement médicamenteux, une immunothérapie spécifique avec l'extrait de l'allergène correspondant peut-être proposée soit par voie sous-cutanée soit sublinguale. Le diagnostic à l'échelle moléculaire permet vraisemblablement une meilleure sélection des indications d'immu-

TAB. 4 Approche thérapeutique par paliers pour le contrôle au long cours de l'asthme (adapté de réf. 10)					
← Contrôlé : diminuer d'un palier			→ Non contrôlé : augmenter d'un palier		
Traitement	Palier 1	Palier 2	Palier 3	Palier 4	Palier 5
Éducation thérapeutique + Prise en charge des facteurs de risque et comorbidités					
Traitement de fond privilégié	—	CSI à faible dose	CSI à faible dose + Béta-2 agoniste à longue durée d'action	CSI à dose moyenne/élevée + Béta-2 agoniste à longue durée d'action	<i>Adresser au spécialiste pour un traitement d'appoint :</i> Médicaments palier 4 + Anti-IgE (omalizumab) ou + Anti-IL5 (mépilizumab)
Autre(s) option(s) pour le traitement de fond	Considérer CSI à faible dose	– Anti-leucotriènes ou – Théophylline à faible dose	– CSI à dose moyenne/élevée ou – CSI à faible dose + Antileucotriènes ou – CSI à faible dose + Théophylline	Ajouter : – Tiotropium ou – Anti-leucotriènes ou – Théophylline	Ajouter : – Tiotropium ou – Corticoïde oral à faible dose
En réserve	Béta-2 agoniste d'action rapide		Béta-2 agoniste d'action rapide ou CSI/formatotérol à faible dose		

CSI : corticostéroïdes inhalés
(adapté de réf. 10)

nothérapie spécifique (15). L'objectif de cette désensibilisation est l'induction d'une tolérance spécifique à cet (ces) allergène(s) avec une diminution de l'inflammation au niveau des voies aériennes aboutissant à un contrôle optimal de l'asthme, l'épargne des corticostéroïdes et l'amélioration de la qualité de vie des patients (16, 17). L'utilisation d'allergènes recombinants majeurs, toujours en phase de recherche pour la désensibilisation, est une approche potentiellement prometteuse.

Au plan des traitements biologiques, chez les patients souffrant d'un asthme sévère réfractaire aux traitements conventionnels avec sensibilisation documentée à un allergène perannuel et des IgE totales entre 30 et 700 UI/ml, l'administration de l'anticorps monoclonal anti-IgE omalizumab induit moins d'exacerbations asthmatiques et d'hospitalisations avec une amélioration des symptômes (18).

Le mepolizumab, anticorps monoclonal humanisé IgG1 dirigé contre l'IL-5, représente une nouvelle option thérapeutique prometteuse lors de l'asthme sévère éosinophilique non contrôlé (19). D'autres molécules sont en cours de développement tel que le dupilumab, anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la sous-unité alpha du récepteur de l'IL-4, qui a montré son bénéfice chez des patients atteints d'un asthme persistant modéré à sévère. Une éosinophilie supérieure à 1,5 G/l serait un critère d'exclusion (19).

Références :

1. Ellwood P et al. The Global Asthma Network rationale and methods for Phase I global surveillance: prevalence, severity, management and risk factors. *Eur Respir J* 2017;49(1): pii: 1601605
2. The Global Asthma Report 2015 (<http://www.globalasthmareport.org/>)
3. Włodarczyk JH et al. Impact of inhaled corticosteroids on cortisol suppression in adults with asthma: a quantitative review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(1):23-30
4. Sullivan PW et al., Measuring the cost of poor asthma control and exacerbations. *J Asthma* 2017;54(1):24-31
5. Agache I, Akdis CA. Endotypes of allergic diseases and asthma: an important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergol Int* 2016;65(3):243-52
6. Alduraywish SA et al. Is there a march from early food sensitization to later childhood allergic airway disease? Results from two prospective birth cohort studies. *Pediatric Allergy Immunol* 2017;28(1):30-7
7. Lötvall J et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(2):355-60
8. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18:716-25
9. Borgeat-Kaesser A, Ribl C. Le syndrome de Widal en pratique clinique. *Praxis* 2017;106:1243-9
10. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. Available from: www.ginasthma.org
11. Asthma Control Test. Available from: www.asthmacontroltest.com
12. Payne DN. Nitric oxide in allergic airway inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3(2):133-7
13. Michils A et al. Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients. *Eur Respir J* 2008;31(3):539-46
14. Bro ek JL et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(4):950-8
15. Valenta R et al. Recombinant allergens for allergen-specific immunotherapy: 10 years anniversary of immunotherapy with recombinant allergens. *Allergy* 2011;66(6):775-83
16. Jutel M et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(2):358-68
17. Dhami S et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72(12):1825-48
18. Hanania NA et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;3;154(9):573-82
19. Buss G, Spertini F. Nouveautés dans le traitement de l'asthme sévère. *Rev Med Suisse* 2017;13(544-5):18-9

Messages à retenir

- ◆ Recommander une exploration allergologique chez tout asthmatique.
- ◆ Un diagnostic basé sur les tests de sensibilisation cutanée et les IgE sériques spécifiques des allergènes n'a de signification que s'il est confronté au contexte clinique.
- ◆ Selon la nature de l'exposition et le contexte clinique, recommander des mesures d'éviction des allergènes et si l'asthme est bien contrôlé, une immunothérapie spécifique en fonction des allergènes responsables.
- ◆ Discuter avec l'allergologue les thérapies proposées aux patients souffrant d'un asthme allergique sévère non contrôlé par les traitements conventionnels.

Dr Olfa Karoui

Pr François Spertini

Service d'Immuno-Allergologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
Rue du Bugnon 46, 1011, Lausanne
olfa.karoui@chuv.ch
francois.spertini@chuv.ch

+ **Conflit d'intérêts :** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

+ **Références :** sur notre site internet : www.medinfo-verlag.ch