



HAL
open science

Le traitement de l'asthme et les nouvelles approches thérapeutiques de prise en charge

Henry Meulemans

► **To cite this version:**

Henry Meulemans. Le traitement de l'asthme et les nouvelles approches thérapeutiques de prise en charge. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03162450

HAL Id: dumas-03162450

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03162450>

Submitted on 8 Mar 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2021

Thèse n°29

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par MEULEMANS, Henry

Né le 12 mai 1986 au MANS

Le 22 février 2021

**LE TRAITEMENT DE L'ASTHME ET LES NOUVELLES
APPROCHES THERAPEUTIQUES DE PRISE EN CHARGE**

Sous la direction de Véronique MICHEL

Membres du jury :

Mme MICHEL, Véronique
M. COURTOIS, Arnaud
M. ISSANY, Noam

Présidente
Examinateur
Examinateur

Remerciements

À ma présidente de jury et maître de thèse, Madame Véronique MICHEL, Professeure des Universités en Pharmacologie, pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail et de présider cette thèse.

Aux membres du jury,

Monsieur Arnaud COURTOIS, Maître de Conférences, pour me faire le plaisir et l'honneur de juger mon travail.

Monsieur Noam ISSANY, Docteur en pharmacie, pour m'avoir soutenu et épaulé durant ces années et pour endosser le rôle de membre du jury.

Merci à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Table des matières

Remerciements	2
Table des matières	3
Table des figures et illustrations	6
Liste des annexes	7
I. Introduction	8
II. L'asthme	9
A. Définition de l'asthme	9
1. Physiopathologie de l'asthme.....	9
a) Rappels sur l'appareil respiratoire	9
b) Bronchoconstriction.....	10
c) Inflammation bronchique	11
d) Inflammation de type 2.....	12
2. Historique	13
a) Les origines de l'asthme depuis l'Antiquité.....	13
b) L'évolution des connaissances de la maladie depuis le XVI ^{ème} siècle.....	14
3. Étiologie	15
a) Les facteurs de risques endogènes	15
b) Les facteurs de risques exogènes.....	17
B. Diagnostic de l'asthme	19
1. Diagnostic clinique.....	19
a) Symptômes cliniques de l'asthme.....	19
b) Recherche du ou des facteurs déclenchants.....	19
2. Examens complémentaires.....	20
a) L'épreuve fonctionnelle respiratoire	20
b) La mesure du Débit Expiratoire de Pointe	22
c) La courbe débit-volume	23
d) Le test de réversibilité.....	25
e) Le test de l'hyperréactivité bronchique	25
f) Bilan allergologique.....	25
g) Diagnostic différentiel.....	26
C. Épidémiologie de l'asthme	27
1. Prévalence de l'asthme.....	27
2. Mortalité de l'asthme	27
D. Impact économique et social de l'asthme	28
1. Impact social	28
2. Impact économique.....	29
III. Les recommandations sur la prise en charge et la stratégie thérapeutique de la prise en charge du patient asthmatique en officine	31
A. Les stratégies thérapeutiques actuelles de la prise en charge de l'asthme	31
1. La prise en charge médicamenteuse	31
a) Traitements de fond et de crise dans l'asthme.....	31
b) Les médicaments de l'asthme.....	31
(1) Les traitements de fond de l'asthme.....	31
(a) Les corticoïdes	32

(b)	Les bronchodilatateurs à longue durée d'action	32
(c)	Les traitements de fond combinés de l'asthme	33
(d)	Les antileucotriènes.....	33
(e)	Le tiotropium	33
(f)	Les biothérapies	34
(g)	La théophylline	35
(2)	Les traitements de la crise d'asthme.....	35
(a)	Les bronchodilatateurs d'action rapide sous forme inhalée	35
(b)	Les bronchodilatateurs d'action rapide en nébulisation	36
(c)	Les corticoïdes	36
(d)	Le bromure d'ipratropium inhalé	36
2.	Les conseils au comptoir.....	36
3.	Les entretiens pharmaceutiques à l'officine.....	37
a)	Définition	37
b)	Encadrement et objectifs	38
c)	L'entretien du patient asthmatique.....	39
B.	Les recommandations	39
1.	Les recommandations de la HAS 2004 (mise à jour avec les recommandations supplémentaires portant sur l'asthme sévère)	39
a)	Définition	39
b)	Missions	40
c)	Objectifs des recommandations	40
d)	Classification de la maladie.....	40
2.	Les recommandations de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) 2016.....	41
a)	Définition	41
b)	Missions	41
c)	Objectifs des recommandations	42
d)	Classification de la maladie.....	42
3.	Les recommandations du groupe Global Initiative for Asthma (GINA) 2019 et leur évolution par rapport au recommandations 2018	43
a)	Définition	43
b)	Missions	43
c)	Objectifs des recommandations	43
d)	Classification de la maladie.....	44
e)	Discussion sur les évolutions des recommandations du GINA	44
4.	Résumé des recommandations de traitement de l'asthme en fonction du niveau de contrôle	45
IV.	Les pistes des nouvelles approches thérapeutiques de prise en charge de l'asthme	46
A.	L'immunothérapie peptidique.....	46
1.	Immunothérapie spécifique de l'allergène.....	46
2.	Immunothérapie peptidique	47
3.	Perspectives.....	48
B.	La médecine personnalisée	48
1.	La médecine personnalisée :	48
2.	Place de la médecine personnalisée dans l'asthme.....	49
a)	Biomarqueurs d'intérêt.....	49
b)	Principales thérapies ciblées d'intérêt dans l'asthme.....	50
(1)	Pour l'asthme dit de type 2	50
(2)	Pour l'asthme dit de « non de type 2 »	51
C.	Les thérapies probiotiques	52
1.	Définitions de microbiome et microbiote.....	52
2.	Relations entre les microbiotes et l'asthme	53
a)	Microbiote environnemental et asthme.....	53
b)	Microbiote intestinal et asthme.....	53
c)	Microbiote respiratoire et asthme.....	54

3.	Pistes de nouvelles approches thérapeutiques	57
a)	La sensibilisation allergique chez l'enfant.....	57
b)	Asthme chez l'adulte.....	57
c)	Asthme résistant aux traitements par corticothérapie.....	58
V.	Conclusion	60
VI.	Annexes.....	61
VII.	Bibliographie	63

Table des figures et illustrations

Figure 1 : Vue générale de l'appareil respiratoire

Figure 2 : Vue d'ensemble des voies respiratoires chez un individu sain

Figure 3 : Vue d'ensemble des voies respiratoires chez un individu asthmatique

Figure 4 : Exemple de spirogramme

Figure 5 : Calcul du Débit Expiratoire de Pointe en fonction en fonction du sexe, de l'âge et de la taille

Figure 6 : Courbe débit/volume Sujet normal

Figure 7 : Courbe débit/volume Trouble ventilatoire obstructif

Figure 8 : Courbe débit/volume Trouble ventilatoire restrictif

Liste des annexes

Annexe 1 : Facteurs déclenchants de l'asthme & conseils pour les éviter – partie 1

Annexe 2 : Facteurs déclenchants de l'asthme & conseils pour les éviter – partie 2

I. Introduction

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) définit l'asthme comme une maladie chronique caractérisée par des crises récurrentes au cours desquelles sont observées des difficultés respiratoires et une respiration sifflante, et dont la gravité et la fréquence varient d'une personne à l'autre, les symptômes pouvant se manifester plusieurs fois par jour ou plusieurs fois par semaine et pouvant s'aggraver chez certains sujets lors d'un effort physique ou pendant la nuit. Toujours d'après l'OMS, il y aurait à l'heure actuelle environ 360 millions d'asthmatiques dans le monde, et 495000 personnes décèderaient chaque année d'asthme.

L'asthme n'est pas un problème de santé publique cantonné aux pays à haut revenu. En effet, cette pathologie est rencontrée dans tous les pays à travers la planète quel que soit leur niveau de développement, et plus de 80% des décès dus à l'asthme sont enregistrés dans des pays à revenu faible (ou intermédiaire). Par ailleurs, l'asthme représente une lourde charge pour les individus et les familles et limite souvent l'activité du malade tout au long de sa vie.

Physiopathologiquement parlant, l'asthme, selon l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), correspond à une inflammation chronique des bronches, à l'origine d'une hyperréactivité de ces dernières. Les causes profondes demeurent encore imparfaitement élucidées à ce jour, mais les plus gros facteurs de risque seraient liés à l'association d'une prédisposition génétique et de l'exposition à des substances et/ou des particules présentes dans l'environnement (acariens, polluants, squames, moisissures, fumée du tabac, etc.) qui, inhalées, pourraient entraîner des réactions allergiques et/ou irriter les voies respiratoires. L'air froid, les émotions ou l'exercice physique, feraient partie des autres facteurs possibles de déclenchement. Par ailleurs, certains médicaments tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les β -bloquants, pourraient déclencher des crises d'asthme.

Bien qu'il n'existe pas à proprement parler de traitement curatif de l'asthme, une prise en charge appropriée, pluridisciplinaire, globale, centrée sur le patient, associant des thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses, permet de maîtriser la maladie (en dehors de l'asthme sévère) et d'assurer aux patients asthmatiques une qualité de vie satisfaisante.

L'objectif de ce travail de thèse est de présenter la prise en charge thérapeutique ainsi que les recommandations actuelles, puis de faire le point sur les nouvelles approches thérapeutiques en cours de développement.

Dans une première partie nous reprendrons les notions sur la pathologie ainsi que les éléments de diagnostic de la maladie. Nous verrons dans un second temps les traitements et les recommandations de prise en charge de cette affection. Enfin, nous terminerons en présentant les nouvelles approches thérapeutiques en voie d'investigation.

II. L'asthme

A. Définition de l'asthme

L'asthme est une maladie complexe et hétérogène, généralement caractérisée par une inflammation chronique des voies respiratoires. L'asthme est défini par des antécédents de symptômes respiratoires tels que respiration sifflante, dyspnée, oppression thoracique et toux, variables en intensité et au cours du temps, avec une limitation du débit d'air variable. A plus long terme, les manifestations de l'asthme sont : des exacerbations, une perte des capacités respiratoires, des répercussions sur la qualité de vie ainsi que des comorbidités (1).

Cette inflammation chronique touche les bronches qui sont les conduits impliqués dans le transit de l'air vers les poumons. En présence d'un stimulus déclenchant la crise, les parois bronchiques se contractent, phénomène accompagné d'une hypersécrétion de mucus épais (2). Ces phénomènes vont entraver le passage de l'air vers les poumons et être à l'origine de la crise d'asthme. En dehors des crises, les bronches restent inflammatoires et hyperactives ; ce qui favorise la survenue de crises ultérieures.

On distingue deux types d'asthme :

- Les asthmes allergiques (50 % des cas) : l'origine des crises est liée à un allergène (pollen, acariens, animaux...).
- Les asthmes non allergiques (qui semblent apparaître plus tardivement, chez l'adulte) : l'origine des crises n'est pas liée à un allergène.

Les concepts qui sous-tendent la pathogenèse de l'asthme ont évolué de manière spectaculaire au cours des 25 dernières années et sont toujours en cours d'évaluation à mesure que l'on définit les différents phénotypes de cette maladie et que l'on appréhende mieux les liens entre les caractéristiques cliniques de l'asthme et les schémas génétiques.

1. Physiopathologie de l'asthme

a) Rappels sur l'appareil respiratoire

Le système broncho-pulmonaire est ouvert sur le milieu extérieur. Lors de l'inspiration, l'air rentre par les voies aériennes supérieures (bouche, nez) pour ensuite passer dans la gorge (oropharynx et pharynx), puis le larynx, la trachée et finalement rejoindre les poumons. Ces derniers sont situés dans la cage thoracique qui est entourée par les côtes et un feuillet appelé la plèvre. Pour faire une analogie, les voies aériennes inférieures ressemblent à un arbre à l'envers. La trachée correspond au tronc, les bronches aux premières divisions, puis les bronches lobaires, les bronches segmentaires, les bronchioles et enfin les alvéoles pulmonaires qui correspondraient aux feuilles de l'arbre (Figure 1). Ces alvéoles sont des petits sacs dont la paroi est recouverte de vaisseaux capillaires favorisant les échanges air/sang. L'oxygène issu de l'air respiré gagne la circulation sanguine tandis que le dioxyde de carbone fait le chemin inverse. Il existe 300 millions d'alvéoles par poumon correspondant à une surface d'échange air/sang de plus ou moins 75 m² pour un individu.

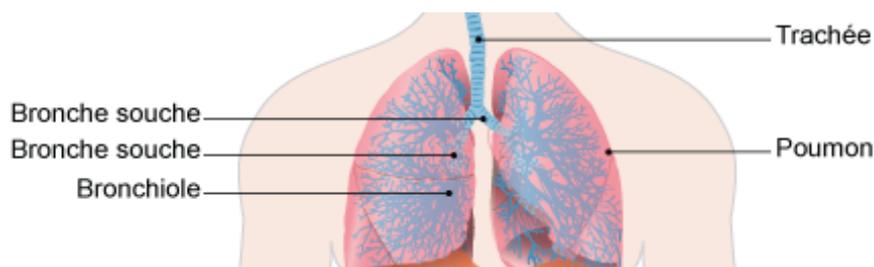


Figure 1 : vue générale de l'appareil respiratoire(3)

Au niveau musculaire, les muscles scalènes sont responsables du tirage en association avec le muscle sterno-cléido-mastoïdien. Le diaphragme est responsable des mouvements d'inspiration et d'expiration aidés par les muscles intercostaux insérés sur la paroi thoracique. À noter que la paroi des bronches contient du muscle lisse, dont l'épaisseur est souvent augmentée chez les patients asthmatiques (4).

L'appareil pulmonaire est innervé par plusieurs systèmes :

- Le système parasympathique, via le nerf vague, stimule la contraction du muscle lisse bronchique et stimule la sécrétion par glandes sous-muqueuses.
- Le système sympathique inhibe la sécrétion par les glandes sous-muqueuses et innerve les artères bronchiques.
- Le système NANC (Non Adrénérique Non Cholinérique) libérant des neuropeptides dont l'action peut induire soit une bronchodilatation soit une bronchoconstriction, selon le neuropeptide envisagé.

b) Bronchoconstriction

Lors d'un épisode d'asthme, c'est-à-dire une « crise d'asthme », les voies respiratoires réagissent à des déclencheurs environnementaux tels que la fumée, la poussière ou le pollen. Ces voies respiratoires se rétrécissent et produisent un excès de mucus, ce qui rend la respiration difficile (5). Dans le cas d'un asthme allergique, il s'agit généralement d'une hypersensibilité de type I (6) (7). Une inflammation se produit alors rapidement, entraînant un nouveau rétrécissement des voies respiratoires et une production excessive de mucus, ce qui a pour conséquence de provoquer une toux et d'autres difficultés respiratoires. Le bronchospasme peut se résorber spontanément en 1 à 2 heures, ou peut faire partie d'une réponse « tardive » chez 50% des sujets. Une réponse tardive survient 3 à 12 heures suivant le contact avec le déclencheur et consiste en une bronchoconstriction et une inflammation supplémentaire (8).

Le calibre normal des bronches est maintenu par un fonctionnement équilibré du système nerveux autonome (sympathique et parasympathique), ces deux systèmes agissant de manière réflexive. La boucle réflexe parasympathique est constituée de terminaisons nerveuses afférentes qui prennent naissance sous la paroi interne de la bronche. Chaque fois que ces terminaisons nerveuses afférentes sont stimulées (par exemple, par la poussière, l'air froid ou les fumées), des impulsions se déplacent vers le centre vagal du tronc cérébral, puis le long de la voie efférente vagale pour atteindre à nouveau les petites voies respiratoires

bronchiques. L'acétylcholine est libérée par les terminaisons nerveuses efférentes. En activant ses récepteurs muscariniques essentiellement de sous-type M3 exprimés sur les muscles lisses bronchiques, elle entraîne la bronchoconstriction.

c) *Inflammation bronchique*

Les mécanismes de l'asthme allergique (résultant d'une réponse immunitaire à des allergènes inhalés) sont les facteurs causaux les mieux compris. Chez les personnes asthmatiques comme chez les personnes exemptes de la maladie, les allergènes inhalés qui se retrouvent dans les voies respiratoires internes sont pris en charge par les cellules présentatrices d'antigènes ou CPA. Celles-ci vont ensuite présenter des morceaux de l'allergène à d'autres cellules du système immunitaire, en particulier les lymphocytes T helper (LTh). Chez la plupart des gens, ces lymphocytes contrôlent et ignorent généralement les molécules d'allergènes. Les patients asthmatiques, cependant, présentent des lymphocytes Th de type Th2, pour des raisons qui ne sont pas bien comprises. Une hypothèse envisagée reposerait sur la libération d'interleukine-4 (IL-4) par les mastocytes qui serait à l'origine de l'induction de la différenciation des cellules T auxiliaires naïves (cellules Th0) en cellules Th2.

Les cellules Th2 qui en résultent activent alors le système immunitaire humoral. Ce système immunitaire humoral permet la production d'anticorps contre l'allergène inhalé. Plus tard, lorsqu'un patient inhale le même allergène, ces anticorps le "reconnaissent" et activent une réponse humorale. L'inflammation persistante dans les voies aériennes des patients asthmatiques conduit à la libération de médiateurs contribuant à des modifications structurales des voies aériennes appelées remodelage des voies aériennes (épithélium abimé, muscle lisse épaissi, glandes à mucus hypertrophiées, fibrose). Ce remodelage contribue alors à renforcer l'hyperréactivité des voies aériennes.

En résumé, en comparaison aux voies aériennes d'un individu sain (Figure 2), les voies aériennes d'un patient asthmatique au moment d'une crise présentent un rétrécissement du calibre bronchique, dû à une contraction excessive du muscle lisse et un épaississement de la paroi bronchique (lui-même dû à une infiltration massive de cellules inflammatoires dans le tissu pulmonaire et un œdème), accompagné d'une sécrétion accrue de mucus (Figure 3)(9).

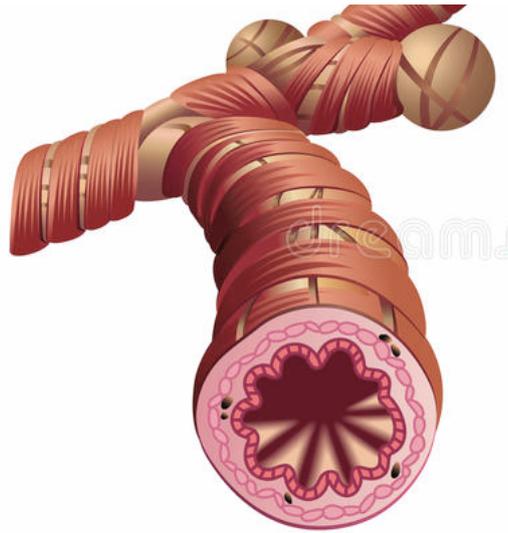


Figure 2 : Vue d'ensemble des voies respiratoires chez un individu sain(10)

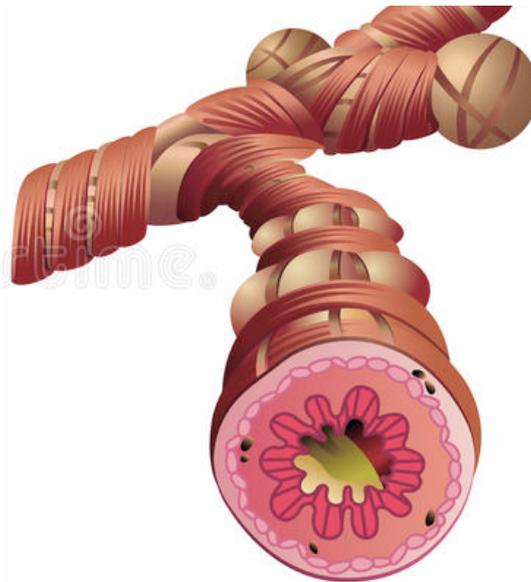


Figure 3 : Vue d'ensemble des voies respiratoires chez un individu asthmatique(10)

d) *Inflammation de type 2*

L'inflammation de type 2 est mise en cause dans les symptômes de l'asthme persistant non contrôlé. Elle est déclenchée par un déséquilibre ou par une hyperactivité du système immunitaire, ce qui peut affecter la réponse inflammatoire de différentes manières.

D'après les études menées, 50 à 70% des asthmatiques présentent une inflammation de type 2.

Les personnes qui souffrent d'asthme dit « allergique », « éosinophilique » ou « allergique et éosinophilique » présentent un asthme modulé par une inflammation de type 2.

L'inflammation de type 2 est sous-jacente à plusieurs autres maladies comme la rhinite, la polypose nasale (présence d'excroissances ou de polypes dans la cavité sinusale), la dermatite atopique (la forme la plus fréquente d'eczéma) et l'œsophagite à éosinophiles, ce qui pourrait expliquer pourquoi de nombreuses personnes souffrant d'asthme persistant non contrôlé peuvent aussi présenter certaines de ces maladies.

2. Historique

On retrouve dans la littérature de nombreuses références aux pathologies respiratoires dont certaines concernent très certainement l'asthme. Le premier cas de détresse respiratoire à avoir été enregistré nous vient de Chine en 2600 avant J-C. Elle était caractérisée par une "respiration bruyante" qui pourrait correspondre à ce que nous connaissons aujourd'hui comme une respiration sifflante. Dans l'Égypte ancienne, le « papyrus George Ebers », trouvé en Égypte dans les années 1870, contenait des prescriptions écrites en hiéroglyphes pour plus de 700 remèdes contre les problèmes respiratoires. L'un des remèdes consistait à faire chauffer des herbes sur des briques et à en inhaler les vapeurs. Le "Code d'Hammourabi" babylonien a enregistré les symptômes d'essoufflement en 1792 avant J-C.

a) *Les origines de l'asthme depuis l'Antiquité*

Le terme "asthme" vient du mot grec *aazein* qui signifie "expirer la bouche ouverte, haleter et respirer fortement".

Hippocrate en 460 avant J-C a été le premier à utiliser le terme "asthme" pour désigner une détresse respiratoire et un halètement. Il est considéré par beaucoup comme étant le médecin qui a identifié la relation entre la maladie respiratoire et l'environnement. Il classa l'asthme comme une forme clinique ou tout au moins en tant que symptôme qui était plus susceptible de se rencontrer chez les métallurgistes, les pêcheurs et les tailleurs de son époque (11)(12).

Lorsqu'Alexandre le Grand a envahi l'Inde en 327 avant J-C, fumer le stramonium (agent anticholinergique apparenté à l'ipratropium et au tiotropium qui sont actuellement utilisés dans les inhalateurs) était utilisé pour aider à « détendre les poumons ».

À l'époque romaine, les médecins décrivaient l'asthme comme une respiration haletante et l'incapacité à respirer sans bruit, que nous connaissons aujourd'hui sous le nom de « respiration sifflante » ou « wheezing ». Ils établirent également le lien entre l'asthme et la survenue d'une aggravation des symptômes lors d'un effort physique. Pline l'Ancien, aux alentours de 50 après J.-C., découvrit que le pollen pouvait être à l'origine de difficultés respiratoires et recommanda l'utilisation de « l'éphédra » (contenant de l'éphédrine, possédant des effets similaires à l'adrénaline) mélangé à du vin rouge comme traitement de la maladie (13).

En 100 après J-C, on attribue à un médecin grec nommé Aretaeus de Cappadoce la première description précise de l'asthme, tel que nous le connaissons aujourd'hui. Il décrit que les symptômes comprennent une lourdeur thoracique, des difficultés respiratoires ainsi qu'une fatigue. Si l'état du patient s'aggrave, les symptômes deviennent plus importants et la toux

devient plus fréquente et plus pénible. Il déclare également qu'à mesure que la crise d'asthme s'atténue, la toux devient moins urgente et moins fréquente, la voix plus sonore et le corps se relâche. Ainsi, les asthmatiques échappent à la mort, cependant entre les crises sévères ils gardent certains symptômes de la maladie. On retrouve parmi les traitements qu'il recommande la consommation de sang de hibou mélangé au vin.

En 129 après J-C, Claudius Galien, un médecin Romain bien connu pour ses études approfondies de l'anatomie, contribua à la connaissance des maladies respiratoires et est considéré comme étant à l'origine de la découverte du lien entre respiration et contractions musculaires. Il établit sa théorie en observant que la fréquence respiratoire pouvait être contrôlée consciemment.

Le Talmud juif, rédigé entre 200 et 500 après J-C, recommandait de boire « trois poids de hiltith », une résine de la famille des carottes, pour traiter les symptômes de l'asthme. Un médecin et érudit juif du nom de Maïmonide (1135-1204 après J-C) prescrivait du sommeil, des liquides et de la soupe au poulet. Il nota que les symptômes de ses patients s'aggravaient pendant les mois humides, ce qui entraînait une respiration haletante et une toux jusqu'à l'expulsion des mucosités.

b) L'évolution des connaissances de la maladie depuis le XVI^{ème} siècle

A mesure de l'évolution des connaissances, le traitement et la compréhension de l'asthme évoluèrent également (14) (15).

Au 16^{ème} siècle, le tabac fut introduit comme traitement de l'asthme en Europe afin de provoquer la toux pour expectorer le mucus. Jean Baptiste Van Helmont (1579-1644), chimiste et médecin belge, établit que l'asthme trouvait son origine « dans les tuyaux des poumons ». Bernardino Ramazzini (1633-1714) fut le premier à reconnaître l'asthme induit par l'exercice physique. Il découvrit un lien entre l'asthme et les poussières organiques.

Sir William Osler (1849-1919), médecin canadien connu comme le "père de la médecine moderne", fut l'un des trois fondateurs de la John Hopkins Medical School. Sir Osler fut le premier à écrire dans son manuel "Principals and Practice of Medicine" que l'asthme était un spasme des bronches associé à un gonflement des muqueuses bronchiques, étroitement lié au rhume des foins, commençant souvent dans l'enfance, et se retrouvant fréquemment au sein d'une famille présentant déjà des antécédents. Il découvrit que la stimulation directe et psychogène du système nerveux pouvait provoquer une crise d'asthme. Ses écrits le conduisirent à penser que l'asthme était une maladie psychosomatique. Il se concentra sur le traitement pharmacologique de l'anxiété jusqu'à ce que, près de dix ans plus tard, l'impact du stress sur la fonction pulmonaire soit reconnu.

En 1873, un médecin de Manchester, en Angleterre, du nom de Charles Blackley, mis en évidence que le pollen était la cause du rhume des foins autrefois connu sous le nom « d'asthme des foins ». Pour démontrer sa théorie, il collecta le pollen et le frota sur différentes parties de son corps afin de tenter de reproduire les symptômes de l'asthme.

Au début des années 1900, l'asthme était traité avec des molécules très efficaces induisant une bronchodilatation. Toutefois, cela conduisit à un accès illimité et à une disponibilité en vente libre de ces médicaments, ce qui eut pour conséquence d'augmenter le nombre de décès liés à l'asthme en raison de la surconsommation, nombre de décès qui atteignit un sommet dans les années 1960.

En 1916, Francis Rackemann fut à l'origine de la découverte que tous les cas d'asthme n'étaient pas dus à des allergies. Il classa les origines de l'affection en deux catégories : "intrinsèque" (non allergique) et "extrinsèque" (allergique).

Depuis les années 1920, il était considéré que les décès dus à l'asthme étaient associés à des modifications structurelles des voies respiratoires et à une inflammation sévère, mais les raisons de ces phénomènes ainsi que les mécanismes précis à l'origine des bronchospasmes étaient ignorés. Pendant des décennies, l'asthme fut traité comme une exacerbation épisodique. Ce n'est qu'en 1921 que Küstner et Prausnitz découvrirent une substance sérique capable de transférer passivement des allergènes. Cela permit d'identifier les IgE, et de réaliser que la plupart des asthmatiques présentaient des symptômes d'allergie aux irritants intérieurs et extérieurs.

Dans les années 1960 et 1970, les débitmètres de pointe constituèrent une avancée technologique considérable et furent utilisés pour mesurer le degré d'obstruction des voies respiratoires. Après des années d'essais cliniques dans les années 1970, les corticostéroïdes inhalés se présentèrent comme des médicaments de contrôle très efficaces dans la prévention des symptômes asthmatiques. Enfin, au cours des années 1980, il fut clairement établi le lien de cause à effet entre la réponse allergique de l'asthme et le mécanisme de libération d'un médiateur chimique par les mastocytes des voies respiratoires suite à l'exposition à un allergène, l'histamine.

3. Étiologie

L'asthme est une maladie multifactorielle, et les facteurs de risques liés à l'asthme sont de deux types : endogènes, c'est-à-dire liés à l'individu lui-même, et exogènes, c'est à dire liés à l'environnement. La composante génétique semble complexe et est le résultat de l'association de plusieurs gènes expliquant ainsi l'hétérogénéité clinique de l'asthme (16)(17). Des facteurs environnementaux entrent également en jeu. Les allergènes en cause sont nombreux (les acariens, les moisissures, les pollens, les phanères d'animaux à fourrure, les irritants du milieu professionnel ou encore des allergènes alimentaires). On incrimine également des cofacteurs liés à l'environnement : pollution, fumées, gaz d'échappement, tabagisme passif, ... Certains médicaments dont les AINS et des antihypertenseurs peuvent jouer un rôle sensibilisant. D'autres éléments allergisants peuvent être retrouvés tel que les infections virales, un effort important, le stress, l'air froid et sec, des bombes aérosols... Ces facteurs déclenchants sont donc multiples et variés, et ils diffèrent d'un individu à l'autre.

a) Les facteurs de risques endogènes

Ces facteurs sont constitutionnels et mettent en jeu notamment une caractéristique appelée atopie, soit une propension des patients à synthétiser des IgE. Le risque pour un nouveau-né de développer de l'asthme est de 10% en l'absence d'antécédents parentaux. Il augmente à

25% lorsque l'un des deux parents est atteint et dépasse largement 50% si les deux parents sont asthmatiques (18). Le rôle de certains chromosomes dans l'atopie et l'hyperréactivité bronchique a pu être mis en évidence par des études génétiques (17). Le chromosome 5 en particulier porte les gènes codant la fabrication de certaines interleukines, notamment celles impliquées dans les phénomènes inflammatoires de l'asthme (19). D'autres facteurs endogènes tels que le stress ou les émotions peuvent déclencher les crises.

- Le terrain atopique

L'atopie est liée au profil génétique des individus, il est le principal facteur à responsable de la crise d'asthme. Il faut distinguer le terme d'atopie de celui d'allergie, ces deux termes n'étant pas des synonymes. En effet, l'atopie peut déterminer une allergie, en revanche une allergie n'est pas nécessairement liée à une atopie. Une atopie correspond à l'aptitude d'un individu à synthétiser des IgE en masse en réponse au contact avec un allergène environnemental habituel. L'organisme de ce sujet va alors juger « nuisible » le contact avec cet allergène et déclencher une réponse inflammatoire par le biais de l'activation des mastocytes et lymphocytes (20).

- Le terrain génétique

Des études sur des jumeaux et des familles malades ont souligné une importante influence génétique dans le développement de l'asthme. Avoir un parent asthmatique multiplierait par 2 le risque de souffrir d'asthme. Quand aucun des parents n'est asthmatique, il y a moins de chance que les enfants soient asthmatiques (21).

Les études montrent bien une influence génétique mais, on ne peut pas dire pour autant qu'il s'agit d'une maladie héréditaire car il n'existe pas un seul gène responsable. En effet, depuis la première étude génétique sur l'allergie et l'asthme en 1916 (22), plusieurs travaux se sont succédés et ont permis d'identifier de nombreux gènes dits "de prédisposition à l'asthme et à l'atopie". En effet, aujourd'hui, on estime que la cause de l'asthme réside plutôt dans les effets cumulatifs de plusieurs gènes associés à des conditions environnementales particulières. L'asthme est donc une maladie multifactorielle qui nécessite à la fois :

- Un facteur prédisposant d'origine génétique
- Une exposition à des facteurs favorisants

Ainsi, une personne présentant ce seul facteur prédisposant génétique, sans être exposée à un environnement favorable à l'asthme, ne sera pas asthmatique.

Plusieurs gènes ont été identifiés comme contrôlant en partie à la fois l'asthme mais également les manifestations allergiques et d'hyperréactivité bronchique associées. Ces gènes ont été localisés sur les chromosomes 5, 6, 11 et 14 (23) (24) (25). Mais leur localisation plus précise est encore à l'étude actuellement.

En juillet 2002, des chercheurs de Genome Therapeutics et de l'Université de Southampton (Etats-Unis) (26) ont identifié une région sur le chromosome 20 liée à l'asthme, avec des mutations spécifiques sur le gène ADAM33 qui ont été mises en évidence. Quelques jours plus tard, une autre équipe de chercheurs islandais (27) de la société "deCODE Genetics" annonçait avoir découvert un autre gène lié à l'asthme. En comparant le génome de patients asthmatiques à celui de personnes saines, ils ont pu localiser un gène baptisé AS1 situé sur le chromosome 14. En avril 2004, deux nouveaux gènes appelés GPRA et AAA1 ont été identifiés sur le bras court du chromosome 7 par une équipe de chercheurs finlandais, suédois et canadiens dirigée par Tarja Laitinen de l'Université d'Helsinki (28).

- Les facteurs psychologiques

Tout stress émotionnel tel que tension, colère et contrariété sont autant de facteurs susceptibles d'être responsables du déclenchement d'une crise d'asthme ou de la modulation de la fréquence et/ou de l'intensité de ces crises (29).

- Les facteurs endocriniens

Plusieurs arguments tendent à plaider en faveur d'une influence des facteurs hormonaux sur la maladie. Cependant les mécanismes précis de ces interactions sont encore mal connus, il est donc difficile d'en tirer des enseignements thérapeutiques.

La prévalence de l'asthme est plus élevée chez le garçon dans l'enfance, identique lors de la puberté, puis plus fréquent chez la femme. Chez la femme il y a généralement majoration des crises lors de la puberté et lors de certains épisodes de vie hormonale telles que les menstruations et la ménopause. On peut noter que la grossesse tend à améliorer l'asthme dans un tiers des cas et l'aggraver dans un autre tiers, sans le modifier dans le dernier tiers (30) (31).

b) Les facteurs de risques exogènes

Les facteurs de risques exogènes les plus importants sont les allergènes que l'on peut diviser en sous-classes (voir annexes 1 et 2).

- Les pneumallergènes

Il s'agit de substances dont l'inhalation peut entraîner des troubles allergiques des voies respiratoires. Parmi les plus importants on peut citer les pollens, les acariens, les poussières, des arthropodes comme les blattes, et même certaines protéines issues des phanères d'animaux.

- Les trophallergènes

Il s'agit des allergènes contenus dans les aliments et les boissons et pénétrant dans l'organisme par la voie orale. Nous pouvons notamment citer certains aliments tels que les œufs, crustacés, poissons et lait, mais aussi certains additifs alimentaires tels que les sulfites et la tartrazine (E102).

- Les allergènes professionnels

Parmi les plus courants, on peut citer l'asthme à la farine de blé bien connu des boulangers (32), l'asthme à la poussière de bois pour les menuisiers ou ébénistes, ou encore l'asthme aux isocyanates pour les peintres (33).

D'autres facteurs déclencheurs autres que des allergènes peuvent également déclencher ou aggraver une crise d'asthme. Les principaux facteurs de ce type sont décrits ci-dessous.

- Les médicaments

Les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) tel que l'aspirine sont susceptibles d'engendrer de sévères bronchospasmes chez certains sujets asthmatiques (33). Les bêtabloquants sont également sujet à la majoration de l'hyperréactivité bronchique des asthmatiques (34).

- La pollution atmosphérique

Les gaz ou les particules de pollution rencontrés dans l'atmosphère relèvent essentiellement de :

- la pollution acido-particulaire : le dioxyde de soufre (SO₂), les particules en suspension et les aérosols acides (sulfates)
- la pollution photo-oxydante : l'ozone et le dioxyde d'azote (NO₂).

Les principales sources de pollution sont les foyers fixes de combustion, les usines d'incinération des déchets ménagers et industriels, le trafic automobile particulièrement les moteurs diesel. Il est à noter que ces polluants agissent le plus souvent en synergie. (32) (33)

- Le tabagisme

Le tabagisme, actif comme passif, est formellement déconseillé chez les asthmatiques car la fumée de tabac a un effet pro-inflammatoire et entraîne une majoration de l'hyperréactivité bronchique. Le tabagisme diminue également l'efficacité des corticoïdes inhalés et/ou oraux, un phénomène appelé cortico-résistance (35).

- Les infections respiratoires

Les infections respiratoires peuvent aggraver les symptômes de l'asthme, lors d'épisodes appelés exacerbations. Chez le nourrisson, le Virus Respiratoire Syncytial (VRS) est prédominant, alors que chez l'enfant, ce sont plutôt les rhinovirus, le virus parainfluenzae ainsi que les coronavirus (33). En revanche, chez l'adolescent et l'adulte, les exacerbations d'asthme sont le plus souvent associées à une infection virale des voies respiratoires (36).

- Le reflux gastro-œsophagien

Le reflux gastro-œsophagien ou RGO est plus fréquent chez l'asthmatique, parfois même d'origine iatrogène. Cela correspond aux remontées du liquide gastrique acide vers l'œsophage, pouvant parfois atteindre les poumons et aggraver l'asthme par plusieurs mécanismes (33).

- L'obésité

En situation de surpoids ou d'obésité, une inflammation chronique s'installe et peut accentuer l'inflammation des bronches (37). Il est important de souligner que plus d'un asthmatique sur six est obèse selon la définition par l'indice de Masse Corporelle (IMC). De plus, l'obésité entraîne des perturbations respiratoires comme la capacité respiratoire qui diminue ou encore une augmentation des résistances aériennes qui s'explique par un écoulement plus difficile de l'air dans les bronches. On peut également lier à l'obésité d'autres facteurs d'aggravation de l'asthme, notamment le reflux gastro-œsophagien, plus fréquent chez les personnes obèses, ou encore les pauses ou arrêts respiratoires pendant le sommeil relevant du syndrome d'apnée du sommeil (38).

- L'asthme d'effort ou asthme induit par l'exercice

Cet asthme concerne un syndrome aigu lié à l'obstruction transitoire des voies respiratoires, provoqué par des efforts violents ou prolongés entraînant une hyperventilation. L'effort physique accroît fortement le volume d'air inspiré et s'accompagne d'une tendance à respirer par la bouche et non par le nez. Un grand volume d'air non filtré et non réchauffé pénètre ainsi dans les voies aériennes, provoquant un refroidissement ainsi qu'une déshydratation au niveau des bronches. Ces phénomènes thermiques et hydriques s'accompagnent d'une irritation des muqueuses bronchiques et de la libération de médiateurs qui provoquent le

bronchospasme, selon des mécanismes encore mal compris. Chez les sujets asthmatiques, l'hyperréactivité bronchique favorise ainsi la survenue de l'asthme d'effort (39).

B. Diagnostic de l'asthme

Le diagnostic de la maladie repose sur 3 éléments indispensables lors de la consultation :

- Évaluation des symptômes à l'auscultation
- Recherche d'un ou plusieurs facteurs déclenchants lors de l'interrogatoire
- Examens complémentaires

1. Diagnostic clinique

a) Symptômes cliniques de l'asthme

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par des épisodes de crises avec des symptômes de durée brève :

- Dyspnée d'apparition rapide avec bradypnée sifflante surtout à l'expiration
- Râles sibilants diffus audibles à l'expiration et murmure vésiculaire inaudible
- Oppression thoracique amenant la personne en position assise penchée en avant, cherchant l'air provoquant une difficulté à parler
- Toux pénible et sèche
- Caractère récidivant des épisodes et prédominance surtout nocturne

En dehors des crises, la plupart des manifestations comme les râles sibilants sont absentes, des bronchites à répétition, une toux sèche nocturne persistante entraînant un réveil, ou directement lié à un effort peuvent laisser penser à une hypothétique cause asthmatique. Ces symptômes ne sont cependant pas spécifiques et peuvent appartenir à une autre pathologie pulmonaire (par exemple la bronchopneumopathie chronique obstructive ou BPCO) voire cardiaque (dans le cas par exemple d'une insuffisance cardiaque entraînant un œdème aigu du poumon). Il convient donc d'approfondir l'exploration (40).

b) Recherche du ou des facteurs déclenchants

Un interrogatoire du patient va permettre de confirmer la recherche de l'étiologie. A travers cet entretien, les paramètres suivants vont être investigués :

- Antécédents asthmatiques ou allergiques dans la famille
- Déclenchement dans des circonstances précises (nuit, effort physique, froid)
- Description de l'habitat ou du lieu de travail (composition allergénique du milieu, exposition à des pollution ou substances nocives)
- Choc émotif, anxiété
- Rhume ou rhinite associés
- Maladies atopiques associées (eczéma, allergie)

Une réponse positive à ces facteurs, associée à l'existence de symptômes évocateurs, doit conduire à la prescription de tests complémentaires.

2. Examens complémentaires

Le diagnostic positif de l'asthme va reposer sur deux paramètres :

- Des épreuves fonctionnelles respiratoires
- L'élimination des autres causes mimant un asthme

a) *L'épreuve fonctionnelle respiratoire*

Le test de spirométrie est effectué à l'aide d'un appareil appelé spiromètre, qui existe en plusieurs variétés. La plupart des spiromètres affichent les graphiques suivants, appelés spirogrammes :

- une courbe volume-temps, indiquant le volume (litres) sur l'axe Y et le temps (secondes) sur l'axe X
- une boucle débit-volume, qui représente graphiquement le débit d'air sur l'axe Y et le volume total inspiré ou expiré sur l'axe X

En général, on demande au patient de prendre une profonde inspiration, puis d'expirer dans le capteur longuement et aussi fort que possible, de préférence au moins 6 secondes. La manœuvre va être répétée trois fois afin de satisfaire la répétabilité du test et seuls les meilleurs résultats sont conservés (41). Cette mesure est parfois directement suivie d'une inspiration rapide (inhalation), notamment pour évaluer une éventuelle obstruction des voies aériennes supérieures. Parfois, le test sera précédé d'une période d'inspiration et d'expiration tranquilles du capteur (volume courant), ou l'inspiration rapide (partie inspiratoire forcée) viendra avant l'expiration forcée.

Les résultats ainsi obtenus sont interprétés au regard du sexe, de l'âge, de la taille et de la position adoptée lors du déroulement du test. Les principaux paramètres et leurs valeurs contrôles sont présentés ci-dessous (Figure 4) :

- Volume courant (Vc) : Volume d'air déplacé au cours d'un cycle respiratoire normal. (Vc = 500 mL)
- Volume de réserve inspiratoire (VRI) : Plus grand volume d'air mobilisé par une inspiration forcée. (VRI = 2500 mL)
- Volume de réserve expiratoire (VRE) : Plus grand volume d'air mobilisé par une expiration forcée. (VRE = 1500 mL)

Le calcul de la somme des volumes fournit les capacités respiratoires :

- Capacité vitale (CV) : représente le plus grand volume d'air mobilisé au cours d'un cycle respiratoire. ($CV = VRI + VRE + Vc = 4500$ mL).
- Capacité pulmonaire totale (CPT) : représente le volume d'air maximum échangeable par les poumons (CPT = 6L). Elle permet le calcul du volume résiduel ($VR = CPT - CV = 1500$ mL). Ce volume résiduel sert à maintenir l'état d'ouverture des alvéoles. Il prévient l'affaissement des poumons.
- Capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) : indique le volume d'air qui reste dans les poumons après une expiration normale. ($CRF = VRE + VR = 3L$).

Le débit (ou ventilation par minute) au repos s'exprime de la façon suivante : $D = V_c * FR$ (fréquence respiratoire). On obtient donc un Débit = $0,5 * 12 = 6L/Minute$ au repos en supposant une fréquence respiratoire de 12 cycles par minute.

Le calcul du volume courant permet de distinguer deux espaces morts :

- Un espace mort connu et dit « anatomique » (constant pour un même individu) qui désigne une partie du volume courant qui remplit les zones de conduction et qui ne sert donc pas aux échanges. $V = \pm 150mL$
 - Donc volume courant = $500mL - 150mL = 350mL$
- Un espace mort calculé et appelé « alvéolaire » (variable entre les individus, mais également chez un même individu au cours du temps) qui correspond à l'espace occupé par des alvéoles qui cessent d'échanger : par exemple suite à l'obstruction d'une bronche ou l'affaissement des alvéoles (atélectasie).

Quant à la spirométrie, elle permet de calculer le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) qui correspond au volume maximum d'air expiré au cours de la première seconde d'une expiration forcée après une inspiration maximale. Cette valeur est variable chez les patients asthmatiques alors qu'elle reste constante chez un individu sain. C'est donc la variabilité significative du VEMS qui est recherchée ici. De même, le coefficient de Tiffeneau ($VEMS/CV$) sert à quantifier le trouble ventilatoire obstructif ; ce rapport est situé entre 70 et 80 % chez un individu normal et est inférieur à 70 % chez un individu asthmatique. Ces deux paramètres donnent une appréciation objective de la fonction respiratoire de base (42) (43).

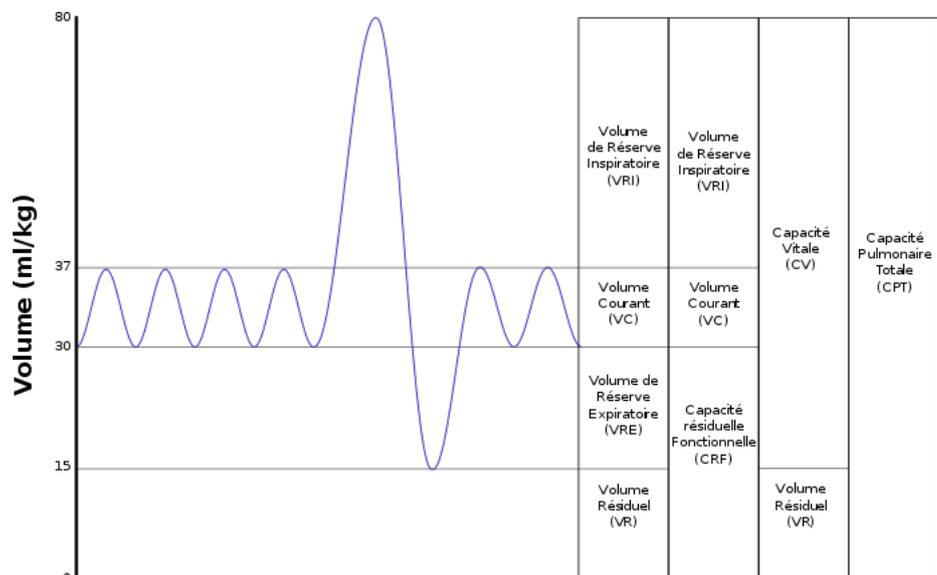


Figure 4 : exemple de spirogramme (44)

b) *La mesure du Débit Expiratoire de Pointe*

La mesure du débit expiratoire de pointe (DEP) estime le débit maximal d'air obtenu lors d'une expiration forcée. L'appareil utilisé est un débitmètre de pointe, aussi appelé « peak-flow ». C'est un matériel relativement simple et peu onéreux, constitué d'un tube et d'un curseur le long d'un axe de graduation (indiquant le débit en L/min). Le curseur va enregistrer le débit maximal du souffle sur l'axe gradué. Cette mesure est variable en fonction du sexe, de l'âge, et de la taille. Il est indiqué à partir de l'âge de 5 ans et jusqu'à l'âge de 18 ans ; la mesure dépend uniquement de la taille (45). Des tables de correspondance existent pour comparer ses propres mesures à une norme (Figure 5).

Ainsi par exemple, en théorie un homme de 35 ans mesurant 165 cm possède un débit maximal de 527 L/min : entre 263 et 421 L/min, il y a suspicion d'un trouble obstructif et, lorsqu'il est inférieur à 262 L/min il y a urgence à intervenir.

Le DEP permet aussi d'apprécier le contrôle de l'asthme par le patient lui-même. Celui-ci doit d'abord enregistrer une valeur de base correspondant à la meilleure mesure effectuée quand il ne ressent aucun symptôme ; si la fluctuation journalière du débit expiratoire de pointe (DEP) varie de plus de 15% par rapport à cette valeur de référence, on considère que l'asthme n'est pas bien contrôlé et qu'il faut donc réévaluer son traitement, en particulier son traitement de fond.

		HOMME												FEMME									
		155	160	165	170	175	180	185	190	195	200			155	160	165	170	175	180	185	190	195	200
20		528	547	565	584	602	621	639	657	676	694	20	409	425	442	458	475	491	508	524	441	557	
25		516	534	552	571	589	608	626	644	663	681	25	400	416	433	449	466	482	499	515	532	548	
30		503	521	539	558	576	595	613	632	650	668	30	391	407	424	440	457	473	490	506	523	539	
35		490	508	527	545	563	582	600	619	637	656	35	382	398	415	431	448	464	481	497	514	530	
40		477	495	514	532	551	569	587	606	624	643	40	473	389	406	422	439	455	472	488	505	521	
45		464	482	501	519	538	556	574	593	611	630	45	364	380	397	413	430	446	463	479	496	512	
50		451	469	488	506	525	543	562	580	598	617	50	355	371	388	404	421	437	454	470	487	503	
55		438	457	475	493	512	530	549	567	585	604	55	346	362	379	395	412	428	445	461	478	494	
60		425	444	462	480	499	517	536	554	573	591	60	337	353	370	386	403	419	436	452	469	485	
65		412	431	449	468	486	504	523	541	560	578	65	328	344	361	377	394	410	427	443	460	476	
70		399	418	436	455	473	492	510	528	547	565	70	319	335	352	368	385	401	418	434	451	467	
75		387	405	423	442	460	479	497	521	534	552	75	310	326	343	359	376	392	409	425	442	458	
80		374	392	410	429	447	466	484	503	521	539	80	301	317	334	350	367	383	400	416	433	449	

Figure 5 : Calcul du Débit Expiratoire de Pointe en fonction en fonction du sexe de l'âge et de la taille (46)

c) *La courbe débit-volume*

Le patient doit réaliser un cycle respiratoire complet dans le spiromètre relié à un ordinateur. Il devra donc effectuer une inspiration rapide et complète par la bouche et en air ambiant jusqu'à atteindre la capacité pulmonaire totale, puis, dans la foulée une expiration forcée jusqu'à son maximum dans l'embout et pour finir, une inspiration maximale et rapide (47).

En fonction des pathologies, on retrouve différents types de courbes :

- La spirométrie chez un sujet normal montre une atteinte rapide du DEP lors de l'expiration forcée puis le débit va diminuer proportionnellement avec la croissance du volume expiratoire de réserve (VRE) (Figure 6).

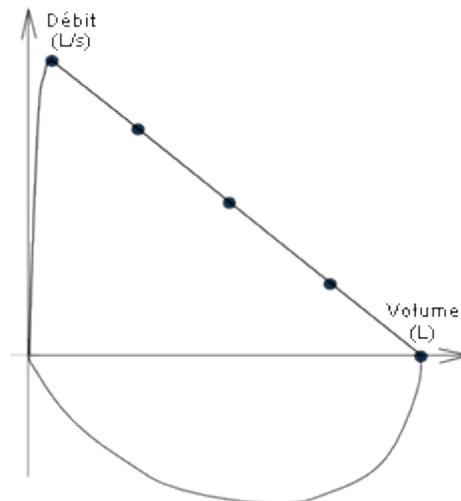


Figure 6 : Courbe débit-volume chez un sujet normal(48)

- Chez un sujet présentant un trouble ventilatoire obstructif, le DEP est atteint rapidement mais la chute est ensuite brutale une fois ce maximum atteint. L'air sort beaucoup moins vite du fait d'une obstruction (principalement dans l'asthme ou la BPCO), le VEMS est abaissé, le débit expiratoire médian est effondré (Figure 7).

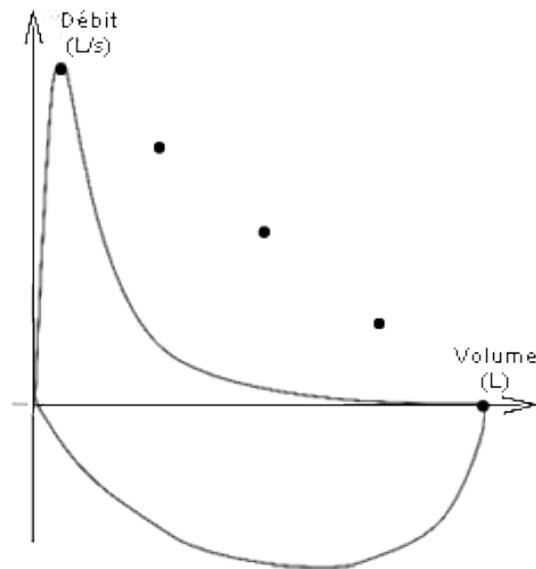


Figure 7 : Courbe débit-volume chez un sujet présentant un trouble ventilatoire obstructif(48)

- Chez un patient présentant un trouble ventilatoire restrictif, le DEP est toujours atteint normalement, mais le volume est diminué du fait de la diminution des capacités respiratoires (Figure 8).

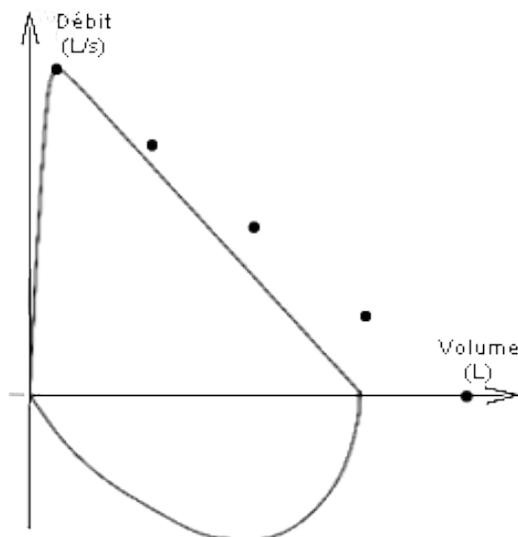


Figure 8 : Courbe débit-volume chez un sujet présentant un trouble ventilatoire restrictif(48)

Si la courbe de résultat de la spirométrie laisse penser à un trouble obstructif, cette exploration doit alors être complétée par un test de réversibilité pour connaître la pathologie exacte.

d) Le test de réversibilité

Le test consiste en la mesure du VEMS avant et après administration, suivant un court délai (15min), d'un agent bronchodilatateur β 2-mimétique (salbutamol ou terbutaline). La réversibilité pharmacologique est prouvée si :

- la différence entre le VEMS pré- et post-bronchodilatateur est supérieure à 12%
- ou si la différence entre le VEMS pré- et post-bronchodilatateur est supérieure à 200ml

Cependant la réversibilité ne suffit pas à elle seule à distinguer clairement asthme et BPCO (49). Ce test peut aussi être appliqué de la même façon à une corticothérapie ou encore à des agents anticholinergiques. Le but est d'initier un traitement (par exemple une corticothérapie par voie orale) et de suivre son évolution et son efficacité dans le temps (sur un plus long terme) en répétant cette mesure.

e) Le test de l'hyperréactivité bronchique

Sous contrôle médical et après arrêt des autres traitements (antihistaminiques, bronchodilatateurs, etc. ...), un agent pharmacologique bronchoconstricteur va être inhalé à des doses croissantes. Cet agent est le plus souvent soit de l'histamine (bronchoconstriction induite par l'activation des récepteurs histaminergiques H_1), soit de la métacholine (dérivé de l'acétylcholine induisant une bronchoconstriction par activation des récepteurs muscariniques) (50). L'agent est nébulisé selon des paliers de doses et la mesure du VEMS par spirométrie est enregistrée à chaque fois. Si le VEMS diminue de 20% par rapport au meilleur score du patient, le test est arrêté et est considéré comme réussi. Le test de réversibilité avec un bronchodilatateur peut également être appliqué à la suite de ce test afin d'apprécier le retour à l'état normal de la fonction respiratoire. Chez les sujets asthmatiques, l'inhalation de la métacholine entraîne une bronchoconstriction à des doses qui n'induisent aucun effet sur les voies aériennes des patients non asthmatiques. Le test de provocation bronchique va permettre de confirmer la maladie tandis qu'un test négatif l'exclut pratiquement (51).

f) Bilan allergologique

L'asthme pouvant être d'origine allergique, un bilan allergologique est donc recommandé chez tous les asthmatiques âgés de plus de 3 ans, lors de la découverte de la maladie mais aussi en cas d'exacerbation (40).

La démarche commence par un interrogatoire et le recueil de données sur les conditions de vie du patient, sur son environnement (professionnel et domestique), en recherchant un dénominateur commun au déclenchement d'une crise d'asthme. Les tests cutanés sont ensuite mis en œuvre afin de déceler ou de valider une réaction à un allergène spécifique. Le test consiste à introduire ou exposer un allergène au système tégumentaire et analyser la réaction allergique ou non qui se produit (érythème, prurit, papule). Il existe deux types de tests cutanés (52) :

- Le prick-test : c'est le test le plus courant ; une goutte d'un allergène est placée sur la peau et une pique avec une aiguille est réalisée en son centre afin de faire pénétrer l'allergène dans la peau et le mettre au contact de mastocytes éventuellement

sensibilisés à cet allergène. Ce test rapide ne provoque que peu de douleur. En effet, le résultat en cas de sensibilité apparaît en 15 à 20 minutes avec des critères précis qu'on appelle la triade de Lewis (érythème, prurit, papule). Le diamètre de la papule doit être supérieur à 3 millimètres. Ce test est remboursé par les caisses d'assurance et est bien toléré.

- Le patch-test : comme son nom l'indique, un patch est utilisé pour des allergies de contact (eczéma). Il est laissé au maximum deux jours sur la peau dorsale et la réaction est « lue » par un praticien allergologue.

Ces tests font partie du bilan allergologique ; ils sont très pratiques notamment chez les jeunes enfants. Cependant, leur interprétation reste à la charge de l'allergologue et ils peuvent ne pas être suffisants pour identifier clairement la cause de l'allergie suspectée.

Les tests sanguins peuvent être utilisés comme recours en cas d'impossibilité de réaliser ou d'interpréter les tests cutanés. Ils vont reposer sur le dosage des immunoglobulines de type E (IgE), qui est l'anticorps intervenant dans la réaction allergique ; le dosage peut être total (affirmant ou non une cause allergique) ou spécifique à un antigène donné (identifiant précisément à quel allergène la personne est sensible).

g) Diagnostic différentiel

Comme dans tout diagnostic, certains symptômes ou observations peuvent aiguiller le diagnostiqueur à tort. Ainsi il convient d'identifier et éliminer les principaux diagnostics différentiels de l'asthme :

- Cardio-vasculaires : insuffisance cardiaque, hypertrophie du ventricule gauche, on parle « d'asthme cardiaque » (échographie cardiaque).
- Congénitales : mucoviscidose (test de la sueur).
- Inflammatoires : sténoses trachéales, bronchiolite (radiographie)
- Fonctionnelles : corps étranger, BPCO.

La radiographie pulmonaire sert également à diagnostiquer les causes cancéreuses ; cet examen demeure obligatoire lors de la première consultation et révèle son utilité pour identifier des complications pulmonaires aussi bien physiques (pneumothorax), que fonctionnelles (corps étranger) ou infectieuses (pneumonie).

Le contrôle des gaz du sang se présente également comme un outil intéressant dans les formes graves de la maladie asthmatique : exacerbations d'asthme sévère ou asthme aigu grave (AAG). Cet examen repose sur l'analyse des gaz du sang artériel au niveau du poignet : cela donnera une idée précise de la fonction respiratoire à travers l'estimation de la pression partielle en dioxygène et en dioxyde de carbone contenus dans le sang.

Une hypocapnie (diminution du dioxyde de carbone) est visible en début de crise, lorsque le patient est en hyperventilation, ce qui va laisser place à l'installation d'une hypercapnie, signe de baisse de la fonction respiratoire (53).

On retrouve aussi des formes d'asthmes différentes en lien avec des états d'hyper-éosinophilie (54) :

- L'aspergillose bronchopulmonaire allergique : c'est une réaction d'allergie sévère à un champignon (généralement *Aspergillus fumigatus*). Le traitement repose sur une corticothérapie orale et sevrée progressivement sur 6 mois.
- La vascularite de Churg et Strauss : il s'agit d'une maladie du système touchant les vaisseaux de petit et moyen calibre. Le traitement est agressif et comporte une corticothérapie à forte doses éventuellement associée à d'autres immunosuppresseurs.

C. Épidémiologie de l'asthme

L'asthme est la plus courante maladie chronique parmi les enfants au niveau mondial ; plus de 350 millions d'individus étant touchés par cette maladie. En France, ce sont plus de 4 millions de personnes qui souffrent d'asthme ; 15 à 20% des asthmes adultes sont d'origine professionnelle. Cette pathologie est à l'origine de plus de 60 000 séjours hospitaliers chaque année.

1. Prévalence de l'asthme

- La prévalence de l'asthme chez l'enfant

D'après l'étude « International Study of Asthma and Allergies in Childhood » (55) réalisée entre 2000 et 2003, il est établi que la prévalence varie considérablement d'un pays à l'autre en notant cependant que les taux les plus élevés ($\geq 20\%$) ont généralement été observés dans les pays anglophones d'Australasie, d'Europe et d'Amérique du Nord, et dans certaines régions d'Amérique latine. La prévalence la plus faible ($< 5\%$) a été observée dans le sous-continent indien, en Asie-Pacifique, en Méditerranée orientale et en Europe du Nord et de l'Est.

- Prévalence chez les jeunes adultes

Toujours d'après l'étude « International Study of Asthma and Allergies in Childhood » (55), il est relevé que la prévalence de l'asthme chez les jeunes adultes âgés de 18 à 45 ans présente, comme chez l'enfant, une grande variabilité entre les 70 pays étudiés.

Il est estimé que 4,3% de la population mondiale de cette tranche d'âge déclare avoir reçu un diagnostic d'asthme d'un médecin, 4,5 % ont déclaré avoir reçu un diagnostic d'un médecin ou avoir suivi un traitement contre l'asthme, et 8,6 % ont déclaré avoir eu des crises de respiration sifflante (symptômes de l'asthme) au cours des 12 mois précédents. La prévalence la plus haute se retrouve en Australie, Europe du Nord et de l'Ouest, ainsi qu'au Brésil.

2. Mortalité de l'asthme

L'asthme est une cause rare de mortalité, puisqu'il représente moins de 1 % de tous les décès dans la plupart des pays. Les taux de mortalité liés à l'asthme augmentent de manière significative entre l'enfance et l'âge avancé, la majorité des décès liés à l'asthme survient plutôt à un âge avancé.

En 2016, l'étude Global Burden of Disease a estimé que 495 000 personnes dans le monde sont mortes de l'asthme, soit plus de 1000 par jour ; cependant les statistiques internationales sur la mortalité due à l'asthme se limitent aux pays qui déclarent des causes de décès détaillées. On peut donc supposer que ce chiffre est sous-estimé par rapport à la réalité.

Bien que le taux de mortalité due à l'asthme ait diminué dans de nombreux pays à revenu élevé entre 2001 et 2015, notamment par la mise en place d'une stratégie de contrôle de l'asthme, des enquêtes ont suggéré que des facteurs évitables jouent toujours un rôle dans la plupart des décès dus à l'asthme tels que le recours à une assistance médicale lors de la survenue de la crise ou la surveillance du patient par un spécialiste au cours de l'année précédant le décès.

D. Impact économique et social de l'asthme

1. Impact social

L'asthme peut interférer dans la vie quotidienne des patients asthmatiques et de leur entourage, par la peur provoquée par une crise d'asthme, le temps consacré quotidiennement au traitement, l'inquiétude des parents quant à l'avenir de leur enfant, le coût financier etc. L'entourage d'un patient asthmatique, comme dans les autres maladies chroniques, peut être considéré comme un support émotionnel ou matériel. Ce rôle de renfort peut être tenu par des amis ou la famille, et permet souvent un effet tampon face à un impact négatif que peut avoir la maladie.

La diminution de qualité de vie des patients asthmatiques, à travers les contraintes et limitations de vie dont la maladie est à l'origine, est mesurée grâce à l'outil de « burden of disease » (« fardeau de la maladie » en français) qui est une mesure de la perte de l'état de santé attribuable à une maladie spécifique. L'étude Global Burden of Disease Survey (56) a estimé pour de nombreux pays du monde, plusieurs composantes de la charge de morbidité :

- Les années de vie perdues en raison d'un décès prématuré (Years of Life Lost due to premature death ou YLL)
- Les années de vie vécues avec un handicap (Years of Life lived with Disability ou YLD) qui quantifient à la fois l'ampleur de l'incapacité et sa durée
- Les années de vie corrigées du facteur invalidité (Disability Adjusted Life Years ou DALY) sont la somme des YLL et des YLD.

Cette étude, dans des résultats parus en 2016, fait les estimations suivantes :

L'asthme, tous âges confondus, a contribué à 23,7 millions de DALYs dans le monde. Cependant cet indicateur est resté inchangé depuis 1990 malgré l'augmentation substantielle de la population mondiale durant cette période. Ainsi, le taux standardisé par âge a diminué de 36 % depuis cette même date.

Au niveau mondial, l'asthme occupe la 28e place parmi les principales causes de la charge de morbidité et la 27e dans les pays à revenu faible et moyen (PRFM). Plus de la moitié (56 %) de la charge mondiale est attribuable à l'asthme avec 13,2 millions de YLD. En 2016, l'asthme

occupait la 16^{ème} place parmi les principales causes de la mortalité infantile dans le monde. Au niveau mondial, 10,5 millions de YLL ont été attribuées à des décès prématurés liés à l'asthme. Cela représente un taux standardisé par âge de 148 YLL pour 100 000 habitants, soit une baisse de 26 % en 2016 par rapport à 2006. En 2016, l'asthme se classait au 23e rang (mondial) et au 31e rang (PRFM) des principales causes de mortalité prématurée (YLL). La répartition par âge de la charge de l'asthme suit une distribution bimodale avec des pics à l'âge de 10-14 ans et à l'âge de 75-79 ans. La charge la plus faible se produit à l'âge de 30-34 ans. La charge est similaire chez les hommes et les femmes en dessous de 30-34 ans. Toutefois, chez les adultes plus âgés, la charge est plus élevée chez les hommes et augmente avec l'âge.

2. Impact économique

L'asthme continue d'être une source majeure de fardeau économique mondial en termes de coûts directs et indirects, d'autant plus qu'il ne peut être guéri ou efficacement prévenu. Non seulement la prévalence de l'asthme augmente, mais les coûts par patient semblent également être en hausse.

Avant tout il est nécessaire de définir la charge économique d'une maladie. Il s'agit :

- du produit de sa prévalence
- des coûts dus aux services et produits de santé consommables, c'est-à-dire les coûts directs (services hospitaliers, visites chez le médecin et médicaments)
- des coûts pour la société, c'est-à-dire les coûts indirects (dus à la perte de productivité au travail des patients ou de leurs soignants)

Cependant, l'estimation de chacune de ces composantes pose des problèmes de par la subjectivité inhérente au diagnostic. Cela peut se traduire par une surévaluation ou sous-évaluation de la maladie selon la juridiction dont dépend le diagnostic.

Concernant les coûts directs, l'estimation peut s'avérer difficile. Par exemple, chez le patient qui souffre à la fois de dépression clinique et d'asthme, il est difficile de décider si la dépression clinique est due aux symptômes de l'asthme et si elle doit donc être prise en compte dans les coûts de l'asthme.

Concernant les coûts indirects, il est difficile d'estimer avec précision l'impact de l'asthme sur la productivité au travail. En effet, les performances professionnelles des personnes souffrant d'asthme peuvent s'en voir réduites malgré leur présence sur le lieu de travail, ce qui n'impacte pas le présentisme et ce qui le rend difficilement quantifiable.

L'étude du Global Asthma report (56) fait état de coûts variant considérablement d'un pays à l'autre. Selon cette étude, les coûts directs annuels variaient de moins de 150 dollars US par patient (Abu Dhabi, Émirats arabes unis) à plus de 3 000 dollars US par patient (USA), soit un facteur 20. Aux USA, le coût annuel total de l'asthme est passé de 53 milliards de dollars US en 2002 à 56 milliards de dollars US en 2011. Le coût total de l'asthme pour les personnes âgées de 15 à 64 ans vivant en Europe s'est élevé à 19,3 milliards d'euros (24,7 milliards de dollars US) entre 1999 et 2002, tandis qu'au Royaume-Uni seulement, les coûts se sont limités à 5 milliards de livres sterling (9,8 milliards de dollars US).

En Amérique du Nord et en Europe, les médicaments contre l'asthme représentaient la plus grande partie des coûts médicaux directs. En revanche, au Moyen-Orient et en Asie du Sud-Est, les coûts des consultations externes, des visites chez le médecin et des visites aux services d'urgence représentaient la proportion la plus importante des coûts totaux. Les estimations de coûts ignorent souvent les coûts indirects, mais les études faisant état des coûts indirects de l'asthme démontrent systématiquement que ces coûts constituent un aspect important de la charge économique.

Actuellement, l'asthme ne pouvant être guéri et peu d'options thérapeutiques pour empêcher son développement étant scientifiquement reconnues, l'accent est donc mis sur le contrôle des symptômes et la prévention de futures crises. La réduction des coûts pour un individu passant de symptômes non contrôlés à des symptômes contrôlés peut être considérée comme une source de coûts « évitables ». Ces patients contrôlés ont ainsi une capacité à travailler de manière plus productive en ayant une meilleure gestion clinique de leur maladie au quotidien. Une étude canadienne a démontré que pour un patient souffrant d'asthme non contrôlé, une perte de productivité de 7 768 dollars canadiens (7 923 dollars US) par an pourrait être évitée si la maladie était contrôlée de manière optimale. L'asthme grave et non contrôlé représente un fardeau économique disproportionné dans les pays riches et la disponibilité de thérapies biologiques coûteuses peut alourdir significativement ces coûts.

III. Les recommandations sur la prise en charge et la stratégie thérapeutique de la prise en charge du patient asthmatique en officine

A. Les stratégies thérapeutiques actuelles de la prise en charge de l'asthme

1. La prise en charge médicamenteuse

a) *Traitements de fond et de crise dans l'asthme*

Le patient doit bien faire la différence entre le traitement de fond et le traitement de la crise d'asthme. Les crises d'asthme sont épisodiques et nécessitent un traitement d'appoint, mais l'inflammation des voies aériennes est chronique, et l'asthme nécessite donc généralement la mise en place d'un traitement de fond.

- Le traitement de fond est pris quotidiennement sur une longue période. L'objectif de ce traitement de fond est d'abaisser l'inflammation locale et l'hyperréactivité et ainsi de diminuer la fréquence de survenue des crises d'asthme. Il est instauré dès le stade d'asthme persistant (palier 2).
- Dans le traitement de crise, les médicaments sont pris « à la demande » en cas de crise, et agissent rapidement sur les symptômes de la crise, dès que ceux-ci apparaissent. Ils peuvent être également pris en prévention, par exemple avant un effort physique. Les bronchodilatateurs d'action rapide et notamment les agonistes β_2 -adrénergiques inhalés à action rapide sont les médicaments bronchodilatateurs de choix. En cas de crise grave, des corticoïdes par voie orale ou par voie injectable peuvent également être prescrits.

b) *Les médicaments de l'asthme*

(1) Les traitements de fond de l'asthme

Le traitement de fond de l'asthme vise à éviter ou limiter la survenue de crises. Il n'agit pas immédiatement et, pour être efficace, il doit être pris tous les jours. Deux familles de médicaments sont principalement utilisées dans le traitement de fond de l'asthme : les corticoïdes, des anti-inflammatoires puissants, et les bronchodilatateurs à longue durée d'action. Leur utilisation sous forme inhalée permet de les délivrer directement dans les poumons et d'éviter les effets indésirables sur l'organisme.

(a) Les corticoïdes

(i) *Par voie inhalée*

Les corticoïdes administrés sous forme inhalée (en aérosol-doseur ou en inhalateur de poudre) sont essentiels dans le traitement de fond des personnes qui ont un asthme dit « persistant » (stades 2, 3 et 4). Pris tous les jours (une ou deux fois par jour en fonction des médicaments), ces traitements jouent un rôle essentiel en réduisant l'inflammation des bronches et en réduisant le risque d'apparition de crises. Lorsqu'on démarre un traitement par corticoïde inhalé, l'amélioration est progressive et ne sera pleinement ressentie qu'au bout de plusieurs semaines.

Les corticoïdes inhalés présentent moins de risque d'effets indésirables sérieux que les corticoïdes par voie orale. Leurs effets indésirables sont avant tout locaux et peu graves quoique parfois gênants (voix rauque ou apparition d'une mycose buccale ou « muguet ») mais peuvent être évités en se rinçant bien la bouche avec de l'eau après l'inhalation.

De manière plus rare et en cas d'utilisation prolongée à forte dose, les corticoïdes inhalés peuvent entraîner un risque de cataracte précoce, une déminéralisation accélérée des os (ostéoporose), une fragilité de la peau (favorisant l'apparition d'ecchymoses) ou un retard de croissance chez l'enfant.

Exemples de corticoïdes utilisés par voie inhalée :

- PULMICORT® (Budésonide)
- FLIXOTIDE® (Fluticasone)

(ii) *Par voie orale*

Certaines formes d'asthme sévère sont traitées avec un corticoïde par voie orale, à prendre pendant plusieurs mois, la posologie devant alors être adaptée à chaque individu. L'utilisation prolongée de corticoïdes par voie orale nécessite un suivi médical car elle peut être à l'origine d'effets indésirables tels que fragilité des os (ostéoporose), prise de poids, hypertension artérielle, fonte des muscles, cataracte, diabète, acné, amincissement de la peau favorisant l'apparition d'ecchymoses.

Exemples de corticoïdes utilisés par voie orale :

- CORTANCYL® (Prednisone)
- SOLUPRED® (Prednisolone)

(b) Les bronchodilatateurs à longue durée d'action

Ils vont être utilisés dans le traitement de fond de l'asthme et appartiennent la famille des agonistes β_2 -adrénergiques. Ce sont des bronchodilatateurs de longue durée d'action et sont toujours associés à un corticoïde inhalé. Ils se présentent sous forme inhalée ou administrables par voie orale, plus facile à utiliser chez les personnes âgées.

Les effets indésirables par voie inhalée sont rares, il peut s'agir de tremblements avec sensation d'excitation, de crampes musculaires ou de palpitations du cœur lors de l'inhalation

en grandes quantités. À fortes doses, ils peuvent entraîner des complications cardiaques avec des troubles du rythme chez les personnes âgées ou ayant une maladie cardiovasculaire.

Exemples d'agonistes β_2 -adrénergiques de longue durée d'action utilisés par voie inhalée :

- FORADIL® (Formotérol fumarate)
- SEREVENT® (Salmétérol)

(c) Les traitements de fond combinés de l'asthme

Le traitement de fond de nombreuses personnes asthmatiques comporte quotidiennement un corticoïde et un bronchodilatateur de longue durée d'action à prendre par voie inhalée. Il existe des médicaments qui associent ces deux types de substances dans un seul et même système d'inhalation afin de simplifier la prise du traitement de fond.

Exemples de spécialités administrées par voie inhalée comprenant un agoniste β_2 -adrénergique et un corticoïde :

- SERETIDE® (Fluticasone propionate, Salmétérol)
- SYMBICORT® (Budésonide, Formotérol fumarate)

(d) Les antileucotriènes

Les leucotriènes sont des médiateurs inflammatoires et bronchoconstricteurs libérés dans les voies aériennes des patients asthmatiques en particulier par les cellules inflammatoires infiltrées. Le seul représentant de la famille des antileucotriènes actuellement commercialisé en France est le montélukast (SINGULAIR®), disponible uniquement sous la forme de comprimés à administrer par voie orale. Il est utilisé :

- chez les patients présentant un asthme persistant léger à modéré, insuffisamment contrôlé, en addition des corticoïdes inhalés et, si nécessaire, des bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques
- chez les patients présentant un asthme persistant léger, en alternative aux corticoïdes inhalés à dose faible
- chez les patients présentant un asthme induit par l'effort, en traitement préventif (en prise au long cours).

En février 2020, l'ANSM a publié une information sur le risque d'effets indésirables neuropsychiatriques suite à la prise de médicaments à base de montélukast (57). Ces effets indésirables neuropsychiatriques se manifestent par divers symptômes tels que des rêves anormaux, cauchemars, insomnie, somnambulisme, anxiété, agitation (incluant agressivité ou comportement hostile), dépression, hyperactivité (incluant irritabilité, fièvre, tremblements). Ces effets indésirables régressent généralement à l'arrêt du traitement.

(e) Le tiotropium

Le tiotropium (SPIRIVA®) est un bronchodilatateur de longue durée d'action de la famille des anticholinergiques. Il est utilisé par voie inhalée en traitement continu en complément du traitement par corticoïde et bronchodilatateur bêta-2 stimulant de longue durée d'action chez

les adultes qui ont présenté des épisodes d'exacerbation d'asthme. Il représente une alternative aux corticoïdes par voie orale ou à la théophylline.

(f) Les biothérapies

Plusieurs anticorps monoclonaux sont désormais disponibles dans le traitement de l'asthme, ceux-ci font partie des biothérapies. Ils n'ont pas tous la même cible et sont destinés à traiter des asthmes différents.

(i) *Omalizumab*

L'omalizumab (XOLAIR®) est un anticorps monoclonal anti-IgE qui est prescrit chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère et résistant à un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bronchodilatateur inhalé à longue durée d'action. Cet anticorps est injecté par voie sous-cutanée, sans dépasser deux injections par mois. C'est un médicament à prescription initiale hospitalière, réservée aux spécialistes en pneumologie ou en pédiatrie. Les effets indésirables de l'omalizumab sont surtout des maux de tête, des douleurs au point d'injection et, chez les enfants, des maux de ventre et de la fièvre.

(ii) *Ciblage des interleukines -4 et -5*

Pour les patients qui ont un asthme sévère que les traitements habituels ne parviennent pas à contrôler, de nouveaux traitements ont récemment été commercialisés. Il s'agit d'anticorps monoclonaux dirigés contre des cytokines ou leurs récepteurs (ciblage de l'IL-5 ou de l'IL-4). Ils visent à diminuer la réponse allergique responsable des crises d'asthme. Ces biothérapies sont uniquement prescrites à l'hôpital, administrées par voie injectable (soit en sous-cutané, soit en intraveineux).

Les anticorps dirigés contre l'IL-5 ou son récepteur sont réservés aux adultes souffrant d'un asthme éosinophilique sévère et résistant aux autres traitements de fond de l'asthme (inhalations de corticoïdes à forte dose et d'un bronchodilatateur de longue durée d'action). Ils sont toujours administrés en association avec ces traitements, qui ne doivent en aucun cas être arrêtés.

Les critères indispensables pour la prescription de ces biothérapies contre l'asthme sont :

- un taux sanguin d'éosinophiles élevé malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue ;
- au moins 2 épisodes d'exacerbation asthmatique ayant nécessité un traitement par corticoïde oral dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond, ou bien la nécessité de maintenir un traitement par corticoïde oral continu pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

Ces médicaments ne peuvent être prescrits que par des médecins spécialisés dans le diagnostic et la prise en charge de l'asthme sévère.

- Exemples :
 - FASENRA® (benralizumab) (anticorps anti-récepteur de l'IL-5)
 - NUCALA® (mépilizumab) (anticorps anti-IL-5)

Le dupilumab (DUPIXENT®) est un anticorps monoclonal qui cible le récepteur de l'IL-4 et bloque donc les effets de l'IL-4 mais aussi de l'IL-13 qui active également ce récepteur. Ce médicament se présente sous forme de solution injectable à administrer par voie sous-cutanée toutes les deux semaines. Il est réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 12 ans dans le traitement de fond de l'asthme sévère à éosinophiles, ou chez des patients asthmatiques présentant une fraction de monoxyde d'azote expirée élevée, quand ces asthmes sont insuffisamment contrôlés par des corticoïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond. Les effets indésirables les plus fréquents sont les réactions au site d'injection et des infections des voies aériennes supérieures. Des réactions allergiques ont été rarement observées. Cependant la tolérance à long terme est encore mal connue.

(g) La théophylline

La théophylline est un bronchodilatateur très ancien, administré sous forme orale. Sa forme à libération prolongée (comprimé ou gélule) est indiquée dans le traitement de fond de l'asthme, mais elle est de moins en moins utilisée en raison de plusieurs paramètres qui sont ses effets indésirables, des interactions médicamenteuses ainsi qu'une marge thérapeutique étroite due à une forte variabilité de réponse individuelle liée à la biodisponibilité. En effet, la théophylline peut être à l'origine de nombreux effets indésirables parmi lesquels l'excitation, l'insomnie, les tremblements, la survenue de maux de tête, des troubles digestifs comme les nausées ou les vomissements, et éventuellement des palpitations avec une accélération des battements du cœur (tachycardie). Elle peut occasionner des effets toxiques (digestifs, cardiaques, etc) en cas de surdosage et, dans les cas extrêmes, des convulsions peuvent survenir.

Enfin, la théophylline interagit avec de nombreux autres médicaments (notamment certains antibiotiques), ainsi qu'avec le tabac, des plantes à usage thérapeutique comme par exemple le millepertuis (utilisé dans le traitement des dépressions légères), et les boissons contenant de la caféine. Il est à noter que la théophylline à libération immédiate (sous forme de sirop) n'a pas sa place dans le traitement de fond de l'asthme d'après la Haute autorité de santé (HAS).

(2) Les traitements de la crise d'asthme

La crise d'asthme va nécessiter une prise en charge médicamenteuse rapide afin d'augmenter la circulation de l'air dans les poumons en dilatant les bronches, et de réduire leur inflammation.

(a) Les bronchodilatateurs d'action rapide sous forme inhalée

Les bronchodilatateurs d'action rapide utilisés sont des agonistes β_2 -adrénergiques de courte durée d'action. Ils agissent en relâchant les muscles qui entourent les bronches, ils permettent de faciliter le passage de l'air et ainsi de soulager rapidement la respiration. Leur action est rapide (quelques minutes) et limitée dans le temps (quatre à six heures). Les effets indésirables des bronchodilatateurs d'action rapide utilisés par voie inhalée sont rares. Il peut s'agir de tremblements avec sensation d'excitation, de crampes musculaires ou de palpitations du cœur lorsque de grandes quantités de médicaments sont inhalées.

- Exemple :
 - VENTOLINE® (Salbutamol)

(b) Les bronchodilatateurs d'action rapide en nébulisation

En cas de crise d'asthme intense et inhabituelle, les agonistes β_2 -adrénergiques peuvent être utilisés par les services d'urgence sous forme de solution pour nébulisation. Ils sont utilisés lorsque la crise d'asthme persiste malgré plusieurs prises de bronchodilatateurs d'action brève avec le dispositif d'inhalation habituel. Ils peuvent être associés à des anticholinergiques dans certains cas (voir ci-dessous). Dans le cadre d'un traitement d'urgence, les bronchodilatateurs bêta-2 agonistes peuvent également être utilisés par voie injectable à l'hôpital.

(c) Les corticoïdes

Les corticoïdes sont parfois administrés par voie orale à la suite d'une crise sévère ou qui ne cesse pas complètement malgré des prises répétées de bronchodilatateurs d'action rapide. Dans le traitement de la crise d'asthme, les corticoïdes en comprimés sont généralement prescrits pour une courte durée, en particulier après une crise sévère. Pour une crise d'asthme aigu grave, le médecin peut prescrire des corticoïdes injectables, qui seront pris pendant quelques jours après la crise.

- Exemples :
 - MEDROL® (Méthylprednisolone)
 - DECTANCYL® (Dexaméthasone)

(d) Le bromure d'ipratropium inhalé

Il s'agit d'un bronchodilatateur anticholinergique (atropinique). Son effet est moins puissant que celui des agonistes β_2 -adrénergiques. Il est utilisé dans le traitement des crises et des poussées d'asthme en complément d'un agoniste β_2 -adrénergique d'action rapide inhalé.

- Exemples :
 - BRONCHODUAL® (Fénotérol + Ipratropium)
 - ATROVENT® (Ipratropium)

2. Les conseils au comptoir

Les personnes asthmatiques se posent souvent des questions sur leur quotidien : alimentation, activités sportives, voyage, grossesse, etc. En règle générale, un asthme bien contrôlé par des traitements ne modifie en rien la vie quotidienne du patient mais nécessite un contrôle régulier. En effet, l'inflammation intense et permanente des bronches entraîne un remodelage de la paroi bronchique pouvant provoquer une obstruction bronchique définitive et conduire à une insuffisance respiratoire chronique qui nécessite la mise sous oxygène.

En outre, bien suivre le traitement de fond et éliminer les facteurs déclenchants de son environnement sont essentiels pour limiter les crises :

- A la maison
 - Limiter l'exposition aux acariens :
Aspirer régulièrement le sol, dépoussiérer les meubles avec un chiffon humide, aérer régulièrement le domicile et particulièrement la chambre à coucher, recouvrir les oreillers et la literie de housses traitées anti-acariens et de qualité médicale, laver les draps au moins une fois par semaine à 60°C, éviter les moquettes, tapis, rideaux ainsi que les peluches etc.
 - Limiter l'exposition aux poils d'animaux :
Par exemple en évitant de pratiquer l'équitation en cas d'allergie au poil de cheval. D'une manière générale, posséder un animal de compagnie à poils (chien, chat...) n'est pas recommandé pour les personnes asthmatiques. S'il n'y a pas d'alternative, il faut interdire l'accès de la chambre à son animal domestique, supprimer les moquettes qui retiennent les poils et laver l'animal toutes les semaines.
 - Prévenir l'exposition aux moisissures :
En utilisant au besoin un déshumidificateur ou une VMC dans les zones humides de la maison et en prenant bien soin de les nettoyer soigneusement et régulièrement avec de l'eau javellisée.
 - Prévenir l'exposition aux cafards et aux blattes
 - Lors de la survenue d'une crise d'asthme, ne pas ouvrir en grand les fenêtres et respirer l'air s'il est froid et sec, ceci risquant d'aggraver la crise

- A l'extérieur
 - Prévenir l'exposition aux pollens :
En évitant de sortir pendant le pic pollinique, en portant un chapeau et des lunettes lors de sorties extérieures. Après une promenade, il est conseillé de se rincer le visage et de se laver les cheveux pour enlever toute trace de pollen.
 - La pratique sportive :
Celle-ci n'est pas déconseillée, sauf la plongée sous-marine avec bouteille qui est contre-indiquée. Les conditions climatiques lors de l'activité sportive sont très importantes. Il faudra veiller à la température, le degré d'humidité, le pic de pollution et de pollen, etc.
L'asthme d'effort pourra être prévenu par une prise d'un agoniste β_2 -adrénergique à courte durée d'action, au moins 15 minutes avant l'effort ou par le port d'un foulard autour du nez et du cou par temps froid et sec

3. Les entretiens pharmaceutiques à l'officine

a) Définition

La loi du 21 juillet 2009 dite « Hôpital Patient Santé Territoire » (HPST), ouvre de nouvelles perspectives aux missions et au rôle du pharmacien d'officine. Elle le situe en tant qu'acteur à part entière du système de soins en lui offrant la possibilité d'élargir et de valoriser ses compétences, notamment du point de vue des missions de santé publique. Cette possibilité est concrétisée par les dispositions de l'article 74 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2012 (58).

L'entretien pharmaceutique est une forme d'éducation thérapeutique du patient, telle qu'on peut la trouver en officine. Selon la définition de l'OMS de 1998, l'éducation thérapeutique fait partie intégrante de la prise en charge du patient. Elle a pour objectif d'aider ce dernier (et ses proches) à gérer au mieux sa maladie chronique et ainsi de maintenir ou d'améliorer sa qualité de vie. Pour cela, il doit acquérir des compétences à l'aide d'activités de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et de soutien psychosocial (59).

La convention nationale de 2012, donne priorité à l'accompagnement des patients suivant un traitement long d'anticoagulants oraux et plus particulièrement les anti-vitamines K1 car ces médicaments ont une marge thérapeutique étroite (60).

La deuxième pathologie entrant dans le cadre des entretiens pharmaceutiques est l'asthme. Ce choix se justifie par le fait qu'un asthme insuffisamment contrôlé est à l'origine de crises fréquentes, d'hospitalisation et de décès.

- l'avenant n°4 à la convention paru en novembre 2014 a défini précisément les modalités d'adhésion du patient asthmatique au dispositif d'accompagnement.
- l'avenant n°8 de juin 2016 a ouvert le dispositif à une plus large population, l'entretien concernant désormais tous les patients asthmatiques et non plus seulement les patients asthmatiques en initiation ou reprise de traitement.

b) Encadrement et objectifs

Les entretiens pharmaceutiques concernant notamment les patients asthmatiques présentant une prescription de corticoïde inhalé, pour lesquels la durée de traitement consécutif prévisible ou effective est supérieure ou égale à six mois.

Pour le patient, ces entretiens sont l'occasion d'en apprendre plus sur son traitement, de le comprendre, de mesurer les conséquences d'une mauvaise prise.

Les objectifs de cet accompagnement sont les points suivants :

- amélioration de l'observance des patients pour éviter les risques iatrogéniques ;
- amélioration de la qualité de vie des patients : notamment pour les asthmatiques, en améliorant l'observance, et ainsi diminuer la fréquence des crises et donc permettre une meilleure qualité de vie ;
- améliorer l'observance pour renforcer l'efficacité d'un traitement à long terme ;
- valoriser la pratique individuelle du pharmacien, son rôle de conseil et son expertise des médicaments ;
- faire des économies en réduisant la non-observance et donc le nombre de journées et les coût associés.

Le pharmacien doit réaliser :

- un entretien à l'initiation du traitement ;
- au moins deux entretiens pharmaceutiques annuels, au cours desquels le pharmacien informera et conseillera le patient sur le bon usage des médicaments qui lui ont été prescrits dans le cadre de son traitement ;
- le contrôle d'analyses biologiques ;
- en cas de besoin, la prise de contact avec le prescripteur avec l'accord du patient.

c) L'entretien du patient asthmatique

Le pharmacien d'officine va intervenir en apportant une éducation préventive de la pathologie à travers un enseignement de la physiopathologie de l'asthme, des principes de traitement de secours et d'entretien, des critères de maîtrise ou de l'élaboration écrite et personnalisée d'un plan d'action. Il va réaliser le suivi de la pharmacothérapie en ciblant les patients nécessitant une prise en charge plus étroite, cerner leurs besoins en matière d'éducation et améliorer leur qualité de vie. Cette éducation thérapeutique va garantir l'adhésion du patient asthmatique à son traitement en réalisant un véritable accompagnement.

Ces entretiens vont comporter :

- l'information sur l'emploi des dispositifs médicaux ;
- l'information sur les facteurs déclenchants et les conseils sur les moyens permettant de les réduire ;
- l'incitation à l'autogestion par la rédaction et la mise en place d'un plan d'action ;
- l'évaluation de cette stratégie à visée éducative.

Ces conseils vont être accompagnés de démonstrations des techniques d'utilisation des dispositifs d'inhalation.

Afin de mener ces entretiens le pharmacien va pouvoir s'appuyer sur des outils mis en place par l'assurance maladie :

- Un guide d'accompagnement du patient asthmatique à destination du pharmacien afin de mener à bien les entretiens (61) ;
- Une fiche de suivi patient à destination du pharmacien (62) ;
- Un document d'information sur la maladie et la bonne utilisation des dispositifs d'inhalation à destination des patients (63) ;
- Une fiche conseil d'aide à la prévention des crises d'asthme à destination des patients (64).

B. Les recommandations

1. Les recommandations de la HAS 2004 (mise à jour avec les recommandations supplémentaires portant sur l'asthme sévère)

a) Définition

La « Haute Autorité de Santé » ou HAS a été mise en place le 1er janvier 2005 suite à sa création par la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie (65) afin de contribuer au maintien d'un système de santé solidaire et au renforcement de la qualité des soins au bénéfice des patients. C'est une autorité publique indépendante à caractère scientifique dotée de la personnalité morale (66) et disposant de l'autonomie financière.

Son statut juridique d'autorité publique indépendante (API) lui confère la personnalité juridique, distincte de celle de l'État. Elle a intégré les missions de l'ANAES ou « Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé ». (67)

b) Missions

Les missions de la HAS sont (68) :

- L'évaluation des produits de santé d'un point de vue clinique et médico-économique ainsi que les actions et programmes de santé publique
- La recommandation des bonnes pratiques et en santé publique
- La mesure et l'amélioration de la qualité des soins et de la sécurité des patients dans les établissements de santé et en médecine de ville, et la qualité des accompagnements dans les établissements sociaux et services médico-sociaux
- L'engagement des usagers à travers l'élaboration de recommandations
- Le partage de son savoir-faire à travers des partenariats internationaux

c) Objectifs des recommandations

Dans son document « Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents » (69), la HAS propose des recommandations concernant les modalités de suivi médical au long cours des patients asthmatiques et concerne exclusivement les adultes et les adolescents. Ces recommandations sont destinées à l'ensemble des professionnels de santé prenant en charge des patients asthmatiques et ont été élaborées par un groupe de travail multi-professionnel à partir d'une sélection large d'articles de la littérature scientifique, ainsi que d'une synthèse et analyse objective de celle-ci.

d) Classification de la maladie

La HAS définit le contrôle de l'asthme par l'appréciation de la maladie sur quelques semaines (de 1 semaine à 3 mois). Le contrôle doit être évalué sur les événements respiratoires cliniques et fonctionnels, et sur leur retentissement sur le quotidien du patient. Il est recommandé de centrer le suivi des asthmatiques sur le contrôle de l'asthme et d'évaluer le contrôle de l'asthme à chaque consultation de suivi.

Les paramètres définissant ces niveaux de contrôle sont adaptés du « Canadian asthma consensus report » (70) en accord avec les recommandations sur l'« Éducation thérapeutique du patient asthmatique adulte et adolescent » de l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé) (71).

Les critères d'évaluation décrits dans le tableau ci-dessous :

Paramètres	Valeurs ou fréquence*
Symptômes diurnes	< 4 jours/semaine
Symptômes nocturnes	< 1 nuit/semaine
Activité physique	Normale
Exacerbations	Légères, peu fréquentes
Absentéisme professionnel ou scolaire	Aucun
Utilisation de bêta-2 mimétiques d'action rapide	< 4 doses/semaine
VEMS ou DEP	> 85 % de la meilleure valeur personnelle
Variation nyctémérale du DEP (optionnel)	< 15 %

*Moyenne sur la période d'évaluation du contrôle (1 semaine à 3 mois).

Le contrôle est qualifié selon la non-satisfaction d'un ou plusieurs critères et peut être classé en 3 niveaux :

- Inacceptable : non-satisfaction d'un ou de plusieurs critères de contrôle
- Acceptable : tous les critères de contrôle sont satisfaits
- Optimal : stricte normalité des critères de contrôle ou obtention, toujours dans le cadre d'un contrôle acceptable, du meilleur compromis entre degré de contrôle, acceptation du traitement et effets indésirables.

La stratégie va être adaptée en fonction du niveau de contrôle et du traitement de fond en cours :

- En cas de contrôle inacceptable, il faudra :
 - s'assurer qu'il s'agit bien d'un asthme, vérifier l'observance et la technique d'utilisation des dispositifs d'inhalation ;
 - rechercher et traiter des facteurs aggravants, des pathologies associées ou des formes cliniques particulières ;
 - adapter le traitement de fond des corticoïdes inhalés en fonction des données fournies par les recommandations.
- En cas de contrôle acceptable ou optimal, il faudra :
 - rechercher le traitement minimal efficace pour maintenir un contrôle au moins acceptable, au mieux optimal.

2. Les recommandations de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) 2016

a) Définition

La Société de pneumologie de langue française est la société représentative de l'exercice de la pneumologie en France. Elle voit le jour en 1905 sous le nom de Société d'études scientifiques sur la tuberculose, qui devient, en 1949, la Société française de la tuberculose, puis la Société française de la tuberculose et des maladies respiratoires, en 1970, et prend son nom actuel en 1983 (72). Elle a des liens étroits avec l'INSERM par l'intermédiaire du comité d'interface INSERM-SPLF.

b) Missions

La mission de la SPLF est d'étudier, dans tous leurs aspects, les maladies respiratoires en liaison avec les organismes intéressés.

Elle participe ainsi :

- A la formation et au perfectionnement des pneumologues,
- A la recherche en pneumologie (de la recherche clinique à la recherche fondamentale)
- A l'information en pneumologie des autres membres des professions de santé,
- A l'élaboration et à la mise en œuvre de programmes de lutte contre les maladies respiratoires,
- Aux échanges d'information pneumologique entre divers pays.

- A la promotion de la pneumologie en tant que spécialité médicale et à son enseignement dans la formation médicale générale et les autres formations spécialisées.

c) Objectifs des recommandations

Les objectifs des recommandations de la SPLF sont de (73) :

- proposer aux professionnels de la santé des stratégies de surveillance pour les patients âgés de 12 ans et plus, basées sur le concept de contrôle rapide ;
- définir les critères de surveillance clinique et fonctionnelle des patients asthmatiques ;
- normaliser les pratiques professionnelles ;
- réduire la morbidité liée à l'asthme (fréquence des exacerbations, hospitalisations, besoins de soins d'urgence et utilisation de corticostéroïdes oraux) ;
- adapter la gestion de l'asthme, y compris le traitement approprié en fonction du contrôle ;
- mettre au point des outils pour évaluer l'impact des lignes directrices.

d) Classification de la maladie

Évaluation du contrôle de l'asthme			
Critères	Contrôlée	Partiellement contrôlée	Non contrôlée
Symptômes diurnes	Aucun (≤ 2 /semaine)	≥ 2 /semaine	≥ 3 critères d'asthme partiellement contrôlé
Symptômes ou réveil nocturnes	Aucun	≥ 1 /semaine	
Fréquence du traitement de secours	Aucun (≤ 2 /semaine)	≥ 2 /semaine	
Retentissement sur les activités	Aucun	≥ 1 fois	
Exacerbations	Aucun	≥ 1 exacerbation	
VEMS ou PEF	Normale	$< 80\%$ de la valeur théorique de la meilleure valeur obtenue	

VEMS : Volume Expiratoire Maximal Seconde

DEP : Débit Expiratoire de Pointe

3. Les recommandations du groupe Global Initiative for Asthma (GINA) 2019 et leur évolution par rapport aux recommandations 2018

a) Définition

Le groupe de travail mondial « Global Initiative for Asthma » (GINA) a été créé par « l'Organisation mondiale de la santé » (OMS) et le « National Heart Lung and Blood Institute » (NHLBI) en 1993, afin de sensibiliser les professionnels de la santé, les autorités de santé publique et la communauté à l'asthme, et d'améliorer la prévention et la gestion de l'asthme grâce à un effort mondial coordonné. (74)

La stratégie GINA est fortement axée sur la prévention des décès liés à l'asthme et de ses graves exacerbations, ainsi que sur l'efficacité et l'efficacité du contrôle des symptômes et de la fonction pulmonaire. C'est un programme qui regroupe des personnels de soins, de santé et les pouvoirs publics, dans le but de faire diminuer la prévalence, la morbidité, et la mortalité liées à l'asthme.

b) Missions

Ce groupe de travail prépare des rapports scientifiques sur l'asthme, encourage la diffusion et la mise en œuvre des recommandations, et promeut la collaboration internationale en matière de recherche sur l'asthme.

c) Objectifs des recommandations

Le rapport du GINA, mis à jour chaque année, comprend une stratégie intégrée axée non seulement sur les preuves, mais aussi sur la traduction dans la pratique clinique. Depuis la version 2019, le rapport GINA a publié de nouvelles recommandations qui peuvent être considérées comme le changement le plus fondamental dans la gestion de l'asthme depuis 30 ans. Ces nouvelles recommandations font suite à un programme de travail de dix ans, elles ont été suscitées par les inquiétudes concernant les risques et les conséquences de l'approche de longue date consistant à commencer le traitement uniquement basé sur des agonistes β 2-adrénergiques à courte durée d'action.

d) *Classification de la maladie*

Selon ce rapport (75), la classification du contrôle de l'asthme se base sur les critères cliniques sur les 4 semaines précédant la consultation et indépendamment du niveau de traitement.

L'état du patient est qualifié de :

- contrôlé
- partiellement contrôlé
- non contrôlé

Contrôle des symptômes asthmatiques	Niveaux de contrôle des symptômes de l'asthme		
	contrôlé	partiellement contrôlé	non contrôlé
Durant les 4 dernières semaines, le patient a présenté :			
Survenue de symptômes asthmatiques diurnes supérieurs à 2 fois par semaine	aucun des critères de la liste	1 à 2 critères de la liste	3 à 4 critères de la liste
Survenue de réveil nocturne due à l'asthme			
Soulagement par agonistes Bêta-2 de courte durée d'action en réponse aux symptômes supérieur à 2 fois par semaine			
Limitation de l'activité due à l'asthme			

e) *Discussion sur les évolutions des recommandations du GINA*

Depuis les années 1950, lorsque l'asthme était considéré comme uniquement une maladie de bronchoconstriction, les agonistes β_2 -adrénergiques de courte durée d'action (SABA) étaient le traitement de première ligne. La nature inflammatoire de la maladie a été confirmée dans les années 1970, et les risques de traitement par les seuls SABA et leur surconsommation ont été documentés dans les années 1980-2000 à la suite de plusieurs épidémies de décès liés à l'asthme. Les corticostéroïdes inhalés (CSI) à faible dose ont amélioré le contrôle des symptômes et réduit le risque d'exacerbations graves chez les patients présentant toutes formes de sévérité de la maladie.

Toutefois, jusqu'en 2018 les directives cliniques ont continué à recommander que les patients présentant des symptômes d'asthme peu fréquents, légers ou de courte durée soient traités par un SABA seul, et de plus, l'adhésion par les patients au corticoïdes inhalés était connue pour être faible. Le rapport GINA 2019 étudie donc pour la première fois la possibilité d'administrer de faibles doses d'une association corticoïde inhalé - agoniste de longue durée d'action déjà en cas d'asthme léger, afin de réduire le risque d'exacerbations graves sans devoir recourir à un traitement quotidien. Ces recommandations reposent sur deux grandes études réglementaires, SYGMA 1 et 2 qui ont débuté en 2014 et qui ont été publiées en 2018 [63].

4. Résumé des recommandations de traitement de l'asthme en fonction du niveau de contrôle

En adéquation avec les recommandations internationales, la classification des stades de sévérité de l'asthme et les différents paliers de traitement sont les suivants (76) :

Stade de sévérité		Traitement de fond préférentiel	Autres options de traitement de fond
Palier 1 Asthme intermittent		Corticoïdes inhalés à faible dose à la demande + formotérol	Corticoïdes inhalés à faible dose + bronchodilatateur de courte durée d'action
Palier 2 Asthme persistant léger		Corticoïdes inhalés à faible dose + formotérol	Montélukast ou Corticoïdes inhalés à faible dose + bronchodilatateur de courte durée d'action
Palier 3 Asthme persistant modéré		Corticoïdes inhalés à faible dose + Bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques à longue durée d'action	Corticoïdes inhalés à dose moyenne ou Corticoïdes inhalés à faible dose + Montélukast
Palier 4 Asthme persistant sévère		Corticoïdes inhalés à dose moyenne + Bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques à longue durée d'action	Corticoïdes inhalés à dose moyenne ou forte + Montélukast ou Tiotropium
Palier 5 Asthme persistant très sévère		Traitement du palier 4 + Omalizumab, Benralizumab, Mépolizumab ou tiopropium (après réunion collégiale ou avis spécialisé)	+ faible dose de corticoïdes en comprimé

IV. Les pistes des nouvelles approches thérapeutiques de prise en charge de l'asthme

Ainsi, c'est la charge thérapeutique permettant d'obtenir le contrôle de l'asthme qui va permettre de définir son degré de sévérité. L'inhalation de faibles doses de corticostéroïdes en association avec des agonistes β_2 -adrénergiques permet un bon contrôle des asthmes légers et modérés (77). Cependant, les asthmes dits sévères nécessitent de fortes doses de corticostéroïdes inhalés ou parfois oraux, notamment lors des exacerbations. Cela entraîne sur le long terme une perte de masse osseuse et musculaire, et augmente le risque cardiovasculaire notamment. Une association avec une biothérapie (anti-IgE, anti-IL-5. . .) est parfois nécessaire dans les cas les asthmes les plus sévères pour contrôler au mieux les symptômes en fonction du phénotype. Toutefois, même avec cet arsenal thérapeutique conséquent, 5 % à 10 % des asthmatiques sévères restent mal contrôlés. Ces patients voient leur qualité de vie fortement dégradée et sont responsables à eux seuls de 50 % des coûts thérapeutiques dans l'asthme (78). C'est pourquoi le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques doit être considéré avec grand intérêt.

A. L'immunothérapie peptidique

Bien que les symptômes de l'asthme allergique puissent répondre aux traitements symptomatiques, le seul traitement pouvant réellement modifier le cours de l'allergie reste l'immunothérapie avec, comme but final, la diminution de la production d'IgE via des mécanismes qui ne sont encore que partiellement compris. L'utilisation de l'immunothérapie existe depuis plus de 100 ans, cependant l'usage de l'immunothérapie sublinguale ne l'est que depuis les années 1990.

1. Immunothérapie spécifique de l'allergène

Depuis les premières observations en 1911 (79) et jusqu'à aujourd'hui, le concept d'immunothérapie spécifique de l'allergène reste la seule thérapie pouvant prévenir l'apparition des symptômes de l'asthme allergique.

Cette immunothérapie est basée sur l'exposition répétée d'un allergène (généralement un pneumallergène tels que pollens, acariens, animaux, venin d'hyménoptères ou allergènes alimentaires) sur le long terme chez des patients sensibilisés, afin de moduler le système immunitaire en augmentant les cellules T régulatrices spécifiques. Le but final est la diminution de la production d'IgE via des mécanismes qui ne sont encore que partiellement compris.

L'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) recommande un minimum de 3 ans de traitement pour une bonne efficacité.

Deux voies d'administration sont possibles pour cette immunothérapie :

- l'immunothérapie sous-cutanée (SCIT) qui existe depuis plus de 100 ans (80), en voie de disparition. Elle s'effectue principalement chez l'allergologue ;

- l'immunothérapie sublinguale (SLIT) qui existe depuis les années 1990, largement utilisée. Après une première prise sous surveillance médicale, elle peut être continuée à domicile.

Les allergènes délivrés sont naturels (intacts) ou modifiés (modification de la tridimensionnalité du peptide, ils utilisent des aldéhydes et appelés allergoids. (81).

Les effets secondaires indésirables sont principalement des réactions locales au site d'injection ou au site de prise (prurit buccal) ; les réactions anaphylactiques sont rares et majoritairement réservées à la SCIT, bien que des cas d'anaphylaxie sévère aient été décrits pour la SLIT. (82)

Ces deux techniques présentent des résultats encourageants quant à un effet à long terme protecteur même après arrêt du traitement concernant les pollens et acariens à un an post traitement. (83) (84)

Cependant, cette immunothérapie possède certaines limites :

- La durée du traitement nécessitée est de 2 ans chez la majorité des patients afin de générer une réponse lymphocytaire T régulatrice sur le long terme. De plus, cette réponse n'est pas obtenue dans 100 % des cas.
- Les doses d'allergènes contenus dans la SLIT ne sont pas standardisées et des variations de dose de 7 à 200 fois à celles présentes dans la SCIT sont nécessaires pour une protection efficace (85).
- L'immunothérapie spécifique de l'allergène nécessite de grandes quantités d'allergènes totaux pour être efficace. Ce dernier point peut expliquer en partie l'observation d'effets secondaires indésirables : irritations de la gorge (17 à 43%), démangeaisons au niveau des oreilles (7 à 29 %) ou de la langue (5 à 9 %), œdèmes buccaux (4 à 11 %), gonflement des lèvres (3 à 11 %) (86).

2. Immunothérapie peptidique

Grâce aux progrès de l'ingénierie génétique, une nouvelle approche de l'immunothérapie spécifique se basant sur l'utilisation de peptides dérivés de l'allergène est en développement depuis quelques années. Ces peptides présentent des propriétés hypoallergéniques assorties d'une très faible réactivité vis-à-vis des cellules T, ce qui a pour conséquence de n'induire que faiblement voire de supprimer la production d'IgE spécifiques.

Une étude publiée en 2015 (87) montre qu'une administration sous-cutanée d'un peptide dérivé de *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p2) avant une sensibilisation à un extrait total d'acarien, permet de prévenir l'hyperréactivité bronchique dans un modèle murin d'asthme allergique aux acariens. Dans cette même étude, les sujets traités avec le peptide montrent une baisse des populations éosinophiles et neutrophiles dans les lavages broncho-alvéolaires, une baisse des réponses Th2 et Th17 pulmonaires et une diminution des IgE spécifiques. Ainsi, cette étude montre qu'une approche vaccinale peptidique est efficace avec une faible quantité d'allergène et est suffisante pour induire une tolérance vis-à-vis d'un allergène sur une courte période.

Plus récemment, une étude clinique basée sur la vaccination d'individus non asthmatiques à l'aide de dérivés peptidiques de pollen de bouleau (Bet v1) montre également des résultats

prometteurs. Les sujets vaccinés sur deux ans avec les fragments peptidiques de Bet v1 et naturellement exposés aux allergènes de bouleau voient leurs Ig-G spécifiques de Bet v1 augmenter (88). Ces Ig-G vont ensuite bloquer la reconnaissance entre l'allergène Bet v1 et ses IgE spécifiques, ce qui explique l'absence de symptômes cutanés et de positivité aux prick tests. Cependant, le point le plus remarquable de cette étude réside dans la fréquence de prise du traitement, seules 4 injections peptidiques sous-cutanées sont nécessaires sur 2 ans pour protéger les sujets. L'immunothérapie peptidique semble ainsi palier les défauts de la SLIT. Une fréquence de traitement modérée associée à de faibles doses de fragments d'allergènes est suffisante pour induire une protection, effective dès les premières semaines.

3. Perspectives

L'immunothérapie peptidique pourrait ainsi être instituée après les premières exacerbations dans le but de prévenir l'aggravation et la survenue des symptômes de l'asthme au cours du temps. De plus, la protection croisée vis-à-vis d'autres allergènes est également une perspective digne d'intérêt. Il est bien connu que l'asthme n'est pas uniquement dû à un seul allergène et qu'une grande proportion des patients est sensibilisée à plusieurs allergènes. Une immunothérapie peptidique basée sur des homologies de séquences entre allergènes et pouvant potentiellement protéger un individu ayant plusieurs sensibilisations à des allergènes différents est envisageable. Toutefois, même si l'immunothérapie peptidique semble prometteuse, plusieurs études restent néanmoins nécessaires pour comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués.

B. La médecine personnalisée

1. La médecine personnalisée :

L'intérêt pour la médecine personnalisée s'est considérablement accru au cours des dernières décennies avec une croissance quasi exponentielle du nombre de publications depuis 1999, date de parution du premier article traitant du sujet. Cependant, définir la médecine personnalisée n'est pas chose aisée. En effet, le caractère flou et polysémique du concept se prête à de larges interprétations tant sur le plan sociologique que juridique. Dans l'acceptation médicale du concept, il s'agit d'une médecine dite « sur mesure », permettant de définir des sous-groupes de patients grâce à des biomarqueurs, et ce afin d'orienter et d'optimiser leur prise en charge. La médecine personnalisée passe ainsi par l'examen des caractéristiques moléculaire d'une personne ou d'une pathologie en vue d'individualiser sa prise en charge. En fonction du profil du patient, le médecin (secondé du patient) pourra choisir parmi les diverses options thérapeutiques, celles qui sont susceptibles de donner les meilleurs résultats (tant en termes d'efficacité que de sécurité). L'objectif est ainsi clair : une personne doit pouvoir recevoir pour prévenir, dépister ou traiter une maladie, une prise en charge adaptée à ses spécificités, cela étant tout particulièrement vrai dans le cas des pathologies oncologiques et des maladies chroniques telles que l'asthme. (89)

2. Place de la médecine personnalisée dans l'asthme

Ainsi, il apparaît que le rôle joué par la médecine personnalisée dans la prise en charge des maladies chroniques devrait se révéler prépondérant à l'avenir. En ce sens, l'asthme se révèle être un bon exemple de maladie chronique fréquente concernée par ce changement de paradigme médical. En effet, au fil des années, la compréhension de plus en plus fine des mécanismes physiopathologiques sous-tendant l'asthme a fait éclater la maladie en de multiples entités nosologiques plus ou moins distinctes. Cette diversité reflète différentes voies inflammatoires qui peuvent être subdivisées en catégories clinico-biologiques similaires appelées phénotypes, ou en groupes « pathogéniquement » comparables (c'est-à-dire des mécanismes physiopathologiques similaires sous-tendant les différentes formes d'asthme), appelés endotypes. Ainsi, l'identification d'un phénotype, ou mieux, d'un endotype spécifique, à travers l'évaluation d'un ensemble de biomarqueurs validés caractérisant un endotype, apparaît comme un élément essentiel du bilan et de la prise en charge du patient. En effet, elle permettant d'orienter une thérapie dite ciblée, c'est-à-dire ciblant un récepteur ou un mécanisme physiopathologique précis.(90)

a) *Biomarqueurs d'intérêt*

Un endotype peut être déterminé par la présence ou l'absence de biomarqueurs spécifiques, permettant ainsi de personnaliser le traitement. Ainsi, les biomarqueurs de l'inflammation de type 2 (FeNO, IgE sériques, périostine sérique, etc.) présentent un grand intérêt. En effet, les biomarqueurs de l'inflammation dite « non de type 2 » ne sont que très peu décrits et par conséquent leur pertinence en thérapeutique demeure encore faible.

- Les éosinophiles

Ces cellules jouent un rôle majeur dans le maintien et la stimulation de l'inflammation chronique de l'asthme. Les patients souffrant d'asthme et présentant un taux d'éosinophiles sanguins périphériques augmentés présentent des épisodes d'exacerbations plus sévères et un contrôle global de l'asthme plus faible (91) (92). Aucun seuil standardisé sanguin ou dans les crachats n'a encore pu être clairement établi, mais plusieurs études semblent suggérer qu'un taux d'éosinophiles dans les crachats supérieur à 2 à 3% de la quantité totale de cellules ou un nombre d'éosinophiles sanguins supérieur ou égal à 300 cellules/ μ L pourrait être très évocateur d'une inflammation éosinophilique.

- FeNO

La fraction de monoxyde d'azote exhalé représente un indicateur simple et non invasif de l'inflammation des voies respiratoires induite par l'IL-13 (et donc sensible aux corticostéroïdes). En effet, la libération d'IL-13 active la NO-synthase, augmentant ainsi la production de FeNO (93)

- IgE

Environ 70% des patients asthmatiques ont un phénotype allergique, caractérisé par la présence d'IgE spécifiques aux aéroallergènes et d'IgE sériques totales. Pour le diagnostic d'allergie, il est recommandé de mesurer les IgE spécifiques et totales. Ces biomarqueurs sont utiles, non seulement pour envisager un traitement d'appoint en cas d'asthme allergique

sévère, mais aussi pour dépister l'aspergillose bronchopulmonaire allergique, à l'origine d'asthmes difficiles à traiter, accompagnée d'une élévation des IgE totales sériques (94).

- La périostine

Il s'agit d'une protéine extracellulaire, induite par l'IL-4 et l'IL-13, qui est principalement sécrétée par les cellules épithéliales bronchiques et pouvant être détectée dans le sang périphérique. Les recherches tendent à penser que la périostine est impliquée dans le remodelage des voies respiratoires, la fibrose sous-épithéliale, le recrutement des éosinophiles et la régulation de la production de mucus à partir des cellules caliciformes (95). Ce composé joue un rôle prépondérant dans les endotypes dits de type 2, et sa concentration sérique représente l'élément prédictif le plus significatif de l'inflammation des voies respiratoires dans l'asthme éosinophilique, avec la FeNO, les éosinophiles sanguins et les IgE (96). Dans une étude récente de Lepore (95), les auteurs suggèrent que la concentration en périostine dans le condensat de l'air expiré pourrait représenter un marqueur plus pertinent que la concentration sérique en périostine concernant l'asthme éosinophilique.

b) Principales thérapies ciblées d'intérêt dans l'asthme

A l'heure actuelle, les options thérapeutiques demeurent limitées pour l'asthme dit « non de type 2 ». En effet, l'inflammation, et donc l'asthme, dit de type 2 demeure bien mieux connue et explorée. Cependant, de nouvelles thérapies ciblant les médiateurs impliqués dans l'inflammation « non de type 2 » sont actuellement en cours de développement. Ainsi, les principales thérapies ciblées d'intérêt dans l'asthme actuellement disponibles vont se décomposer en 2 groupes selon qu'elles concernent le type 2 ou non.

(1) Pour l'asthme dit de type 2

- Anti-IgE

Ces thérapies ciblées représentent le traitement de choix de l'asthme sévère allergique, caractérisé par une haute concentration d'Ig-E sérique et au moins un test cutané positif pour un aéroallergène (97). L'omalizumab a été approuvé sur le marché européen en 2005 (98).

A côté de cet anticorps, un autre anticorps anti-IgE a été développé, le ligelizumab, un anticorps anti IgE humanisé, qui a démontré une affinité plus élevée que l'omalizumab pour les Ig-E (99). Cependant, sa progression vers les études de phase III a été limitée en raison d'un manque d'efficacité clinique (100).

Appartenant également à la famille des anti Ig-E, le quilizumab cible le segment M1-prime des Ig exprimées par la membrane ce qui entraîne une déplétion des IgE (101) (102). Cependant, comme pour le ligelizumab, le développement de ce médicament a été interrompu car les études n'ont montré aucun avantage dans la réduction des exacerbations par rapport à l'omalizumab.

- Anti-IL-13

Lelebrizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-13. Des études de phase II menées avec cet anticorps sur une population de patients asthmatiques modérés à sévères, et caractérisés par une éosinophilie importante et des taux sanguins élevés de périostine, ont démontré la capacité à réduire la fréquence et le nombre des exacerbations et à améliorer la

fonction pulmonaire (103). Cependant, les résultats des études de phase III n'ont pas confirmé ces résultats positifs (104) (105).

Ciblant également l'IL-13, le tralokinumab n'a pas mis en évidence de diminution significative du nombre d'exacerbations comparé au placebo dans les études de phase II (106). Ces résultats semblent indiquer que cibler l'IL-13 seule ne suffit pas pour contrôler et améliorer les symptômes d'asthme sévère.

- Anti-DP2 (ou anti-CHTR2)

La liaison de la protéine PGD₂ à son récepteur CRTH2 (« Chemoattractant Receptor homologous molecule », aussi dénommé DP2), exprimé sur les cellules Th2, entraîne une cascade d'évènements impliqués dans la pathogenèse de l'asthme, dont le recrutement de cellules inflammatoires telles que les lymphocytes Th2, les éosinophiles et les basophiles sur les sites de l'inflammation. Ainsi, dans l'asthme allergique, l'inhibition du récepteur CRTH2 suscite un intérêt thérapeutique important (107) (108).

Dans ce contexte, il existe actuellement des essais de phase II et III visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du févipirant (109) et du timapirant (OC000459) (110), des antagonistes de ce récepteur CHTR2, avec des premiers résultats qui semblent prometteurs. En particulier, ces petites molécules administrées par voie orale semblent apparaître comme un traitement complémentaire particulièrement intéressant chez les patients atteints d'asthme modéré.

- Anti-GATA-3

GATA-3 est un facteur de transcription impliqué dans la réponse immunitaire de type 2, ce qui en fait une cible pharmacologique privilégiée dans le traitement de l'asthme (111). Cette sous-classe de thérapies ciblées est représentée par une molécule appelée SB010. Celle-ci est une nouvelle enzyme ADN (DNAzyme), capable de cliver et d'inactiver l'ARN messager codant pour GATA3, et ainsi d'empêcher la traduction. Suite aux premiers essais cliniques, le SB010 apparaît prometteur, notamment en présentant une normalisation importante des biomarqueurs de type 2. Cependant des études complémentaires demeurent nécessaires afin de prouver son efficacité dans l'asthme sévère (112).

- Anti-TSLP

La lymphopœïétine stromale thymique (TSLP) est l'une des principales cytokines impliquées dans la défense immunitaire dite de première ligne. En effet, TSLP est impliquée dans la médiation dans la réponse allergique de la peau, de l'intestin, des voies respiratoires supérieures et inférieures. L'expression de TSLP dans les biopsies bronchiques est corrélée à la sévérité de l'asthme et à l'expression des cytokines de type 2 (113). Dans ce contexte, le tezepelumab, un anticorps anti-TSLP est actuellement étudié dans des essais de phase III pour l'asthme sévère et cortico-dépendant (114) (115). Ce traitement apparaît comme prometteur, avec des résultats ayant déjà démontré une réduction significative de la fréquence des exacerbations, ainsi qu'une diminution du FeNO et des éosinophiles sanguins (116).

(2) Pour l'asthme dit de « non de type 2 »

La voie inflammatoire impliquée dans l'asthme de type non 2 est moins bien connue que pour le type 2. Elle se caractérise par une inflammation neutrophilique ou paucigranulocytaire (c'est-à-dire contenant seulement quelques cellules inflammatoires), secondaire à l'activation des cellules Th1 et/ou Th17 et à la libération d'INF-gamma, de TNF- α et d'IL-17. Pour ce type

d'asthme, les effets d'anticorps ciblant le TNF- α (adalimumab, golimumab et infliximab) ont été évalués chez des patients asthmatiques sévères, sans résultats satisfaisants (117), mais à l'inverse, avec des effets secondaires indésirables notables (majoration des infections et des risques de cancer). A côté de ces thérapeutiques anti-TNF- α , l'utilisation du brodalumab, un anticorps monoclonal anti-IL-17, a montré une amélioration significative du contrôle de l'asthme dans une sous-population de patients présentant une réversibilité post-bronchodilatatrice significative aux tests spirométriques initiaux. Cependant, un essai clinique mené chez des patients atteints d'asthme modéré à sévère a montré que l'inhibition du récepteur A de l'IL-17 ne produisait pas d'effet clinique substantiel (118).

En plus des thérapeutiques mentionnées ci-dessus, il apparaît également important de souligner que d'autres thérapies ciblées pouvant présenter un intérêt dans la prise en charge de l'asthme dit « non de type 2 » sont actuellement en cours d'évaluation : le risankizumab (un anticorps monoclonal anti-IL-23) et les antagonistes sélectifs du récepteur CXCR2 (récepteur aux chimiokines impliqué dans la migration des neutrophiles dans les voies respiratoires), à savoir les composés AZD5069 et CH527123. (119) (120) (121) (122)

C. Les thérapies probiotiques

Des applications récentes d'outils indépendants pour le profilage du microbiome ont révélé des relations significatives entre l'asthme et le microbiote associé à l'environnement, à l'intestin ou aux voies respiratoires. Les études du microbiome des voies respiratoires en particulier représentent une nouvelle frontière dans la recherche pulmonaire. Bien que ces études soient relativement nouvelles, elles présentent des perspectives prometteuses quant à une connaissance croissante des relations entre le microbiome et l'asthme. Ainsi, cela pourrait conduire à une meilleure compréhension de la pathogenèse de l'asthme, de son hétérogénéité et représenter de nouvelles opportunités à travers de nouvelles approches de traitement.

1. Définitions de microbiome et microbiote

Le corps humain abrite une grande variété de microorganismes à travers les bactéries, les virus et les champignons qui habitent nos surfaces extérieures.

Le microbiote se définit par l'ensemble des microorganismes présents dans un site défini. Des études ont montré que le microbiote est individualisé, dynamique, différent entre les sites corporels, et à la fois réfléchissant et sensible à l'environnement (123). Il existe aujourd'hui de nombreuses preuves du rôle du microbiote humain dans l'homéostasie, l'immunité et le métabolisme (124).

Le microbiome, quant à lui, se définit par l'ensemble de l'habitat du microbiote, leur génome et les conditions spécifiques des sites environnants. Le microbiome est essentiel à la programmation du métabolisme et du système immunitaire dès la naissance. Certaines données suggèrent que cette relation peut être initiée dans l'utérus. Bien qu'il n'y ait pourtant pas de consensus, certaines études humaines suggèrent que le transfert de microbiote maternel-fœtal peut se produire *in utero* (125) (126). Les perturbations périnatales et au

début de la vie, telles que l'utilisation d'antibiotiques par la mère et la voie d'accouchement, ont été démontrées comme altérant le microbiome. Les bébés nés par voie vaginale ont un microbiome différent de ceux qui sont nés par césarienne, et ces différences peuvent persister durant les semaines suivant la naissance (127) (128).

Il a été démontré que l'allaitement a un impact direct sur le microbiome intestinal du nourrisson, protégeant le nourrisson des infections et en favorisant la maturation du système immunitaire (129). De plus, il est largement prouvé que la présence et la composition du microbiote humain modulent l'intensité de la réponse immunitaire et façonnent les réactions inflammatoires, ce qui a un impact sur le décours des maladies ultérieures (130) (131). Par conséquent, il est raisonnable de conceptualiser le microbiote comme une entité dynamique qui sert à minima de médiateur, sinon de moteur potentiel à des mécanismes visant à promouvoir soit la santé, soit la maladie.

2. Relations entre les microbiotes et l'asthme

a) *Microbiote environnemental et asthme*

Un certain nombre de facteurs environnementaux ont été associés au risque, à la protection contre l'asthme ou à la sensibilisation allergique. L'exposition aux microorganismes peut être envisagée comme un mécanisme plausible pour bon nombre de ces associations. Par exemple, les sujets vivant dans des environnements qui permettent une plus grande exposition aux animaux (chiens, chats, animaux de ferme) ont généralement des risques plus faibles d'allergie ou d'asthme (132) (133) (134) (135) (136). La consommation de lait cru a également été associée à une diminution de l'atopie ou de l'asthme pendant l'enfance (137), tandis que l'utilisation d'antibiotiques pendant la grossesse ou pendant la période périnatale est associée à un risque accru de complications liées à l'asthme (138).

Cependant, des méta-analyses d'études pondèrent l'intensité de ces associations entre exposition animale, antibiotiques et survenue de l'asthme, voire tendent à en démontrer l'absence (139) (140) (141). Les études dans lesquelles des indicateurs de la charge ou de la diversité microbienne ont été mesurés soutiennent l'argument selon lequel le microbiote environnemental est probablement un médiateur important, sinon un facteur causal, du développement de l'asthme. Les niveaux d'endotoxines dans la poussière de matelas sont inversement proportionnels à l'asthme atopique et à la sensibilisation chez les enfants (134). Des études menées et portant sur la culture des bactéries et champignons dans les matelas et la poussière de chambre à coucher suggèrent également que la diversité microbienne est négativement associée au risque d'asthme (142). Collectivement, ces résultats mènent à des spéculations sur la manière dont les expositions microbiennes de l'environnement peuvent modifier le risque d'asthme au début de la vie (135). De plus, les premières preuves de l'étude PASTURE suggèrent que les expositions microbiennes peuvent influencer les schémas de méthylation de l'ADN au cours des premières années de vie (143).

b) *Microbiote intestinal et asthme*

Le microbiote intestinal fournit une stimulation antigénique au système immunitaire et influence son développement au début de la vie (144) (145). Ainsi, la composition du microbiote intestinal peut jouer un rôle important dans la formation du phénotype

immunitaire (146) (147) (148). Des études sur des échantillons de selles de nourrissons ont montré que les schémas de colonisation intestinale au cours des trois premiers mois de vie diffèrent entre les nourrissons ayant développé ou non une sensibilisation allergique à 12 mois (149). Plus précisément, il a été identifié un plus grand nombre de bactéries de l'espèce *Clostridia* et moins de bifidobactéries chez les enfants atopiques par rapport aux enfants non atopiques. Différentes espèces au sein d'une même famille bactérienne peuvent également avoir des effets immunostimulants différents : cela a été démontré pour les bifidobactéries ainsi que pour les lactobacilles (150) (151). Par exemple chez les nourrissons allaités, *Bifidobacterium bifidum* était la principale espèce de *Bifidobacterium* trouvée dans les spécimens fécaux des nourrissons non allergiques, tandis que *B. adolescentis* et *B. longum* étaient plus fréquentes chez ceux ayant développé une allergie (150).

Des études récentes ont mis en évidence l'implication d'autres espèces bactériennes ainsi que l'importance de la diversité bactérienne dans l'intestin en lien avec le développement de l'asthme (152) (153). Dans une étude prospective de 117 enfants classés par l'indice de prédiction de l'asthme (IPA), la prévalence de *Bacteroides fragilis* et les autres bactéries anaérobies cultivées à partir d'échantillons fécaux prélevés à l'âge de trois semaines étaient plus élevées chez les sujets à IPA positifs par rapport aux sujets à API négatifs (153). Dans une étude de cohorte de naissance de 411 enfants à haut risque d'asthme, des échantillons de selles prélevés à un et douze mois après la naissance ont été analysés par électrophorèse sur gel dénaturant à base d'ARNr 16S (DGGE) et également par cultures conventionnelles (152). La diversité bactérienne réduite, estimée à partir de l'analyse des bandes DGGE (Denaturing Gradient Gel Electrophoresis), était inversement associée à la sensibilisation allergique au cours des six premières années de vie, mais pas au développement de l'asthme. Collectivement, les preuves issues d'études sur le microbiote intestinal et environnemental indiquent qu'une exposition réduite à une diversité de microbes, y compris des consortiums microbiens spécifiques, présente des implications négatives quant au profil immunitaire et est donc corrélée aux risques d'allergie et d'asthme.

c) *Microbiote respiratoire et asthme*

- Études antérieures sur les infections bactériennes respiratoires et le risque d'asthme

Les infections respiratoires aiguës sont des déclencheurs connus de l'exacerbation de l'asthme, mais des signes de colonisation chronique des voies respiratoires ou d'infection par des organismes spécifiques ont également été liés à l'asthme. Des études, souvent basées sur des tests sérologiques, ont suggéré des relations entre les infections par *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydophila pneumoniae* avec l'apparition de l'asthme (154) (155).

Des études postérieures ont appliqué des approches basées sur la PCR pour évaluer plus directement la présence de ces bactéries dans les échantillons respiratoires (156) (157).

Dans une étude portant sur 95 sujets asthmatiques et 58 témoins sains, *Chlamydophila pneumoniae* a été plus fréquemment détectée par PCR et/ou mesures d'immunoglobulines dans les expectorations induites des patients asthmatiques, en particulier chez les personnes souffrant d'asthme mal contrôlé ou non atopique (157). Des tests PCR ciblés sur les espèces présentes dans les biopsies endobronchiques ou dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire ont révélé des traces de *Mycoplasma* ou de *Chlamydophila pneumoniae* chez 56% des

asthmatiques, contre un seul témoin sain (156). Cependant malgré de nombreuses études qui se sont concentrées sur ces deux bactéries, leurs rôles dans la pathologie asthmatique demeurent encore peu expliqués (158) (159) (160).

Des études plus récentes ont examiné les relations entre d'autres microbiotes associés aux voies respiratoires et l'asthme. Ainsi, dans une étude portant sur 321 nouveau-nés, des études basées sur la culture d'échantillons d'hypopharynx prélevés à l'âge d'un mois ont démontré qu'une colonisation précoce des voies aériennes supérieures par *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, et *Moraxella catarrhalis*, était significativement associée à une respiration sifflante persistante au cours des 5 premières années de vie et à l'apparition d'asthme à 5 ans (161). Les éosinophiles sanguins et les IgE totales à l'âge de 4 ans étaient également significativement plus élevés chez ceux qui avaient une colonisation précoce.

- Études récentes sur le microbiote respiratoire et l'asthme

Des études publiées au cours des trois dernières années ont commencé à appliquer des techniques de séquençage à base d'ARNr 16S pour profiler plus précisément le microbiote des voies respiratoires et ainsi étudier leurs relations potentielles avec l'asthme. Les résultats de ces études indiquent que la composition du microbiote bactérien détecté dans les voies respiratoires inférieures diffère chez les asthmatiques par rapport aux sujets sains (162) (163) (164).

L'une des premières études à étudier la composition du microbiote bactérien des voies respiratoires chez les patients asthmatiques a utilisé une approche traditionnelle de séquençage clone d'ARNr 16S pour analyser des échantillons respiratoires de 24 adultes (11 souffrant d'asthme, 5 atteints de BPCO, 8 témoins sains) et 20 enfants (13 avec asthme difficile à contrôler, 7 témoins sains) (162). Ainsi, des membres du phylum Proteobacteria, en particulier *Haemophilus* spp., ont été plus fréquemment identifiés dans les échantillons de brossages bronchiques ou de liquide de lavage broncho-alvéolaire d'individus atteints d'une maladie des voies respiratoires (asthme ou BPCO). En revanche, les membres du phylum des Bacteroidetes, tels que *Prevotella* spp., ont été plus fréquemment trouvés dans des échantillons issus de sujets sains. Cependant, une première limitation apparaît car tous les adultes asthmatiques et 60% des patients atteints de BPCO étaient sous corticothérapie par inhalation durant l'étude. Ainsi, l'impact de l'utilisation de corticostéroïdes sur les résultats n'est pas clair.

Les différences potentielles dans la composition du microbiote selon la géographie des voies respiratoires ont également été explorées dans cette étude en comparant des échantillons du nasopharynx, de l'oropharynx et du lobe pulmonaire supérieur gauche. En général, les communautés bactériennes du nasopharynx étaient distinctes de celles trouvées dans l'oropharynx ou le lobe pulmonaire supérieur. Les communautés du lobe pulmonaire supérieur différaient également entre les patients atteints d'une maladie des voies respiratoires (asthme ou BPCO) et les témoins sains. Une limite de cette étude était le regroupement des patients atteints de BPCO avec les patients asthmatiques dans les différences rapportées par rapport aux témoins sains au sujet de la composition de la population bactérienne des voies respiratoires.

Dans une étude plus large de 75 adultes incluant des sujets souffrant d'asthme léger à modéré et des témoins sains, des différences entre les groupes dans la composition de la population bactérienne des voies respiratoires inférieures ont également été observées lors de l'analyse des brossages épithéliaux bronchiques (163). Une corrélation significative entre la gravité de l'hyperréactivité des voies respiratoires et la diversité bactérienne a également été trouvée. Cela s'est étendu à l'identification d'environ 100 taxons bactériens (un taxon étant défini ici comme un groupe d'espèces bactériennes avec plus de 97% d'homologie dans leurs séquences génétiques d'ARNr 16S) qui étaient fortement corrélés à cette caractéristique physiopathologique de l'asthme. Ceux-ci comprenaient des membres du phylum des protéobactéries, y compris des familles contenant des organismes ayant un potentiel pathogène tels que les Pseudomonadaceae, les Enterobacteriaceae, les Burkholderiaceae et les Neisseriaceae. D'autres taxons fortement corrélés comprenaient des espèces avec des répertoires fonctionnels connus qui pourraient être supposés contribuer à des mécanismes physiopathologiques dans l'asthme (163). Tous les asthmatiques examinés dans cette étude avaient un asthme léger à modéré, mais prenaient également une dose modérée et standardisée de fluticasone inhalée. Ainsi, comme l'étude précédemment discutée (162), l'influence potentielle des corticostéroïdes inhalés sur les résultats demeure inconnue. Cette étude a également révélé que les sujets asthmatiques dont l'état s'est amélioré après six semaines de traitement à la clarithromycine avaient une plus grande diversité bactérienne des voies respiratoires au départ, par rapport à ceux qui n'ont pas répondu au traitement.

Les résultats d'une étude récente indiquent que les différences dans la composition du microbiote bactérien des voies respiratoires qui ont été associées à l'asthme sont probablement liées à l'asthme lui-même (164), et ne sont pas entièrement attribuables à l'utilisation de corticostéroïdes inhalés. L'analyse de l'ARNr 16S des expectorations induites collectées chez 10 patients non asthmatiques et 10 patients asthmatiques légers, dont aucun ne prenait régulièrement des corticostéroïdes inhalés, a révélé que des protéobactéries étaient présentes dans des proportions significativement plus élevées chez les patients asthmatiques que chez les patients non asthmatiques. Les familles bactériennes spécifiques trouvées en abondance relativement plus élevée chez les asthmatiques comprenaient les entérobactéries et celles du type *Neisseria*. De plus, la diversité bactérienne calculée était également plus élevée dans le groupe asthmatique. Malgré les limites d'une petite taille d'échantillon et les biais potentiels dans le profilage de la communauté bactérienne en raison des procédures de traitement des échantillons utilisées, les résultats sont globalement cohérents avec ceux des études précédentes (162) (163) et fournissent des preuves supplémentaires que les caractéristiques du microbiome des voies respiratoires associées à l'asthme dans les études à ce jour sont probablement dus à la maladie elle-même.

En conclusion, il serait intéressant d'étudier d'autres types de microbiote des voies respiratoires et leur rôle potentiel dans l'asthme, comme les champignons. Bien qu'il y ait eu quelques efforts pour caractériser le microbiote fongique dans le contexte de l'asthme (165) (166), il est important de noter que les approches moléculaires pour profiler celui-ci de manière globale sont toujours des domaines de recherche actifs.

3. Pistes de nouvelles approches thérapeutiques

Malgré le développement relativement récent de la recherche sur le microbiome pulmonaire, et en particulier en ce qui concerne l'asthme, il n'est pas prématuré de commencer à se demander comment une connaissance croissante dans ce domaine pourrait transformer notre compréhension de l'asthme et se traduire par des approches thérapeutiques nouvelles ou améliorées. L'asthme est cependant hétérogène et divers phénotypes et schémas de classification de l'asthme ont été proposés (167). Étant donné que cette hétérogénéité reflète probablement différents mécanismes sous-jacents de la maladie, les contributions du microbiome peuvent être différentes dans l'étiopathogénèse de la pathologie.

Ainsi, à travers le spectre de l'hétérogénéité de la maladie, il apparaît trois domaines dans lesquels le microbiome peut jouer un rôle important dans le traitement de l'asthme :

- le développement de l'asthme chez l'enfant qui tend à être lié à la sensibilisation allergique,
- l'asthme chez les adultes qui n'est pas associé à l'inflammation Th2, comme les profils avec prédominance des neutrophiles
- l'asthme résistant à la corticothérapie

a) La sensibilisation allergique chez l'enfant

Les preuves d'études sur le microbiome environnemental et intestinal suggèrent fortement que les facteurs microbiens façonnent la sensibilisation allergique et le développement de l'asthme chez les personnes sensibles. Ainsi, une intervention précoce qui favoriserait une constitution « saine » du microbiome humain serait susceptible de présenter des avantages dont celui de prévenir l'apparition de la pathologie.

Des stratégies thérapeutiques pourraient inclure une supplémentation orale avec des nutriments prébiotiques, des espèces microbiennes vivantes spécifiques (probiotiques) ou des produits dérivés du microbiote, afin de promouvoir une composition de microbiome intestinal qui induirait *in fine* des réponses immunitaires tolérogènes (168) (148). Bien que ces idées ne soient pas nouvelles, des obstacles subsistent du point de vue scientifique et réglementaire pour étudier et développer des thérapies à base de probiotiques (169). Étant donné que ces problèmes sont abordés dans le domaine des probiotiques, les approches qui réussiraient à atteindre ce même objectif mais ne nécessitant pas la délivrance d'organismes viables sont susceptibles d'être plus envisageables.

b) Asthme chez l'adulte

Une grande proportion de patients adultes asthmatiques ne présente pas de caractéristiques d'inflammation des voies respiratoires de type Th2. Ainsi, il est particulièrement plausible que le microbiome des voies respiratoires puisse être important dans la pathogénèse de certains phénotypes d'asthme non Th2. Par exemple, bien que la neutrophilie soit couramment associée à l'utilisation de corticostéroïdes inhalés (167), une colonisation des voies respiratoires par certaines espèces microbiennes spécifiques pourrait favoriser l'inflammation neutrophile. Un argument en faveur de cette théorie est la constante observation d'une augmentation de la prévalence des protéobactéries chez les patients asthmatiques que l'on retrouve à travers les études sur le microbiome des voies respiratoires. Ce phylum englobe de

nombreuses espèces pathogènes connues, responsables à la fois de maladies respiratoires et gastro-intestinales aiguës, notamment *Haemophilus influenzae* et les espèces *Pseudomonas*, *Neisseria*, et *Burkholderia*, ainsi que la famille des entérobactéries (163) (170).

Une inflammation neutrophile favorisée par des espèces protéobactériennes dans le contexte asthmatique a ainsi été mise en évidence. Par exemple, l'infection par *H. influenzae* dans un modèle murin d'asthme allergique a provoqué l'induction de réponses immunitaires Th17 qui a à son tour favorisé l'inflammation neutrophilique mais a supprimé l'inflammation éosinophilique (171).

De même, des études portant sur l'infection par *H. influenzae* ont démontré une résistance à la diminution de l'inflammation par les corticoïdes chez les souris allergiques infectées comparées à celles non infectées (172). De plus, les cellules dendritiques humaines produisent également plus de cytokines pro-inflammatoires (IL-23, IL-12p70) en réponse à *H. influenzae* et *M. catarrhalis* par rapport à l'exposition à des espèces commensales telles que *Veillonella* (173).

Ces études indiquent que les infections des voies respiratoires par un microbiote spécifique peuvent induire, augmenter ou même potentiellement modifier le type prédominant d'inflammation des voies respiratoires observé dans l'asthme. Ainsi, une stratégie thérapeutique possible pourrait résider dans l'utilisation d'antibiotiques ou de thérapies vaccinales ciblant un microbiote spécifique chez les asthmatiques présentant une telle colonisation.

Inversement, on pourrait envisager des approches de traitement ciblées ayant pour but de promouvoir un microbiome des voies respiratoires plus équilibré fonctionnellement, de sorte que le microbiote pathogène ne soit pas en mesure d'exercer des effets dominants. A ce jour, cette stratégie a été davantage étudiée et référencée dans la littérature sur le microbiome intestinal (174) (168) (175). Des études sur les infections respiratoires expérimentales montrent également que les réponses immunitaires aux infections pathogènes dépendent du microbiote de fond présent (176) (177). Ainsi, une compréhension du microbiote associé à une absence de caractéristiques de l'asthme pourrait se révéler prometteur afin de développer des approches favorisant ces microbiotes, ou des fonctions spécifiques qu'ils expriment et qui neutraliseraient les processus inflammatoires néfastes.

c) *Asthme résistant aux traitements par corticothérapie*

L'asthme résistant au traitement par corticothérapie représente un défi particulier qui se manifeste notamment chez les personnes souffrant de formes sévères d'asthme. Ainsi, un certain nombre de facteurs peuvent contribuer à rendre cet asthme difficile à contrôler, y compris l'éventualité que les thérapies prescrites ne prennent pas en compte les mécanismes sous-jacents de la maladie chez les patients. Par exemple, les corticostéroïdes inhalés sont moins efficaces chez les asthmatiques ne présentant pas de signe d'inflammation due à Th2 des voies respiratoire (178).

Une autre théorie possible pour l'asthme résistant au traitement est la modulation des effets thérapeutiques prévus par le microbiote, que ce soit au niveau de la réponse de l'hôte ou de la thérapie elle-même. La base de cette théorie repose sur des fonctions du microbiote, déjà identifiées dans des études publiées (163) et en cours de réalisation. Ainsi, à partir de capacités connues du microbiote intestinal à transformer des agents thérapeutiques (179), il

apparaîtrait comme potentiellement intéressant de mener une identification des microbiotes modulant les réponses aux thérapies et ainsi d'investiguer le développement d'approches bloquant ces effets.

V. Conclusion

Ce manuscrit a permis de mettre en évidence que l'avancée des connaissances scientifiques de la maladie confirme qu'elle présente un aspect pluridisciplinaire et doit être prise en charge en tant que telle.

Bien qu'actuellement aucun traitement curatif n'est en cours de développement, il existe de nombreuses pistes thérapeutiques à l'étude qui sont susceptibles de fournir de nouvelles approches de la pathologie, notamment à travers la médecine personnalisée qui permettrait une prise en charge plus adaptée du patient en fonction de la voie de l'inflammation impliquée dans sa forme d'asthme.

De même, les avancées en ingénieries médicales pourraient permettre de perfectionner certaines thérapies existantes de désensibilisation des patients en abaissant les propriétés allergéniques des composés actuellement utilisés.

Enfin, l'utilisation de nouveaux outils de culture et de profilage mettent en évidence un lien de causalité et, ainsi une interconnectivité entre le microbiote et les voies de l'inflammation, ce qui ouvre des possibilités à de nouveaux leviers thérapeutiques potentiels afin de diminuer les symptômes inflammatoires chez les patients asthmatiques.

Ainsi, bien que l'asthme demeure une pathologie encore mal comprise, l'évolution des connaissances médicales tend à renforcer l'arsenal thérapeutique grâce à de nouveaux outils et permet d'améliorer la prise en charge des personnes atteintes tout en leur proposant une amélioration de leur qualité de vie.



Asthme

Facteurs déclenchants & conseils pour les éviter

Chez l'adulte, un asthme sur deux est dû à un facteur allergique.
Maîtriser son environnement en limitant les allergènes permet de prévenir les crises.

Facteurs pouvant déclencher une crise d'asthme	Comment éviter les facteurs déclenchants ?	Indiquer le/les facteur(s) identifié(s) comme déclenchant(s)
Allergènes		
Les acariens et moisissures 	<ul style="list-style-type: none"> • Laver régulièrement la literie (1 fois par semaine). • Éviter les éléments qui retiennent la poussière : moquette, doubles rideaux, tentures murales, canapé en tissu... • Aérer les chambres quotidiennement. • Aérer les pièces humides, telles que la salle de bains, afin de limiter la moisissure. 	
Les animaux domestiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Évaluer la pertinence d'adopter un animal domestique au regard de votre asthme. • Éviter de faire entrer l'animal dans l'habitation. • Garder l'animal à distance de la chambre à coucher ou de la pièce principale. • Laver les chats et les chiens deux fois par semaine s'avère parfois utile. 	
Les pollens 	<ul style="list-style-type: none"> • Éviter de tondre la pelouse au printemps. • Bannir les plantes allergisantes, telles que thuyas, bouleaux, cyprès... • Passer régulièrement l'aspirateur. • Enlever la poussière avec un chiffon humide. 	
Les aliments  <ul style="list-style-type: none"> • Additifs alimentaires : sulfites, tartrazine (E102), acide benzoïque (E210)... • Allergies alimentaires : cacahuètes, noix, sésame, crustacés, produits laitiers, œufs... 	<ul style="list-style-type: none"> • Éviter de consommer les aliments identifiés comme déclenchant l'asthme. • Ne jamais consommer l'aliment responsable de la crise, en cas d'allergie majeure déjà identifiée. • Porter sur soi la liste des allergies connues (par exemple dans un portefeuille). 	



Pollution	
<p>Atmosphérique</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Éviter l'exercice physique en cas de pic de pollution, notamment pour les personnes connues comme sensibles ou qui présenteraient une gêne à cette occasion.
<p>De l'habitat</p>  <p>• Fumée de cheminée • Peintures • Solvants...</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Éviter d'utiliser des polluants domestiques (solvants, peintures, irritants...). • En cas d'utilisation de ces produits, aérer les pièces de votre habitation.
Tabac	
<p>Actif</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter le tabac et prendre rendez-vous avec votre médecin traitant ou un médecin spécialisé dans l'arrêt du tabac. • Contactez le service « Tabac Info Service » pour plus d'informations : site tabac-info-service.fr ou appeler le 39 89. • Limiter le contact avec les fumeurs. • Demander aux fumeurs de ne pas fumer dans les lieux de vie communs tels que les pièces de votre habitation, la voiture...
<p>Passif</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Si cela n'est pas possible, aérer les lieux de vie communs.
Autres facteurs	
<p>Infection des voies respiratoires</p>  <p>• Rhume • Grippe • Bronchite • Sinusite...</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se faire vacciner contre la grippe pour éviter les risques d'infections respiratoires qui pourraient aggraver votre asthme. • Le vaccin antigrippal est gratuit pour les personnes asthmatiques.
<p>Facteurs psychologiques</p>  <p>• Anxiété • Stress • Grandes émotions...</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Penser à toujours avoir sur soi le traitement de la crise.
<p>Changements de temps</p>  <p>• Froid • Humidité...</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Penser à toujours avoir sur soi le traitement de la crise.
<p>Exercice physique</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Discuter avec votre médecin de la conduite à tenir.

34-2014

Pensez à ramener ce document à l'occasion de chaque entretien avec votre pharmacien.



La santé progresse **avec vous**

Annexe 2

VII. Bibliographie

1. GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf [Internet]. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf#page=36&zoom=auto,40,736
2. Tout savoir sur l'asthme [Internet]. Fondation pour la Recherche Médicale. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.frm.org/recherches-autres-maladies/asthme/focus-asthme>
3. Anatomie de l'appareil respiratoire - Cours soignants [Internet]. EspaceSoignant.com. [cité 9 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.espacesoignant.com/soignant/anatomie-physiologie/anatomie-de-lappareil-respiratoire>
4. Boulet L-P, Boutin H, Beauchesne M-F, Ducharme FM, Ringuette L. L'asthme: comment devenir expert dans la prise en charge de cette maladie. Presses Université Laval; 2016.
5. Maddox L, Schwartz DA. The Pathophysiology of Asthma. *Annu Rev Med.* 2002;53(1):477-98.
6. Lecture 14: Hypersensitivity [Internet]. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: https://web.archive.org/web/20090721032615/http://www-immuno.path.cam.ac.uk/~immuno/part1/lec13/lec13_97.html
7. Allergy & Asthma Disease Management Center: Ask the Expert [Internet]. 2007 [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20070216085147/http://www.aaaai.org/AADMC/ate/category.asp?cat=1008>
8. Stoller JK. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 6th Edition. *Ann Am Thorac Soc.* 1 août 2015;12(8):1257-8.
9. Burks AW, Holgate ST, O'Hehir RE, Bacharier LB, Broide DH, Hershey GKK, Middleton's Allergy E-Book: Principles and Practice. Elsevier Health Sciences; 2019. 2137 p.
10. Asthme illustration de vecteur. Illustration du maladie - 21840815 [Internet]. Dreamstime. [cité 9 févr 2021]. Disponible sur: <https://fr.dreamstime.com/photo-libre-droits-asthme-image21840815>
11. Cannizzaro T, July 10 RT., 2017. History of Asthma (Part One): In The Beginning [Internet]. Asthma.net. 2017 [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: <https://asthma.net/living/history-of-asthma-part-one-in-the-beginning/>
12. Chu EK, Drazen JM. Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juin 2005;171(11):1202-8.
13. History of Asthma - Allergy & Asthma Medical Group and Research Center [Internet]. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.allergyandasthma.com/home/articles/history-of-asthma>
14. Holgate ST. A Brief History of Asthma and Its Mechanisms to Modern Concepts of Disease Pathogenesis. *Allergy Asthma Immunol Res.* juill 2010;2(3):165-71.
15. Cannizzaro T, July 19 RT., 2017. History of Asthma (Part 2): Modern History [Internet]. Asthma.net. 2017 [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: <https://asthma.net/living/history-of-asthma-part-2-modern-history/>
16. Asthme et environnement [Internet]. Fondation du Souffle. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.lesouffle.org/poumons-sante/maladies-du-poumon/asthme/asthme-et-environnement/>
17. Asthme [Internet]. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
18. Les facteurs étiologiques et / ou d'aggravation de l'asthme - Centre Hospitalier

- Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/les-facteurs-et-iologiques-et-ou-d-aggravation-de>
19. Hakonarson H, Bjornsdottir US, Halapi E, Palsson S, Adalsteinsdottir E, Gislason D, A Major Susceptibility Gene for Asthma Maps to Chromosome 14q24. *Am J Hum Genet.* sept 2002;71(3):483-91.
 20. Michaud B. L'asthme à l'officine, ses différentes thérapeutiques et conseils sur l'utilisation des différents dispositifs d'inhalation disponibles sur le marché. :168.
 21. L'asthme : une maladie d'origine génétique ? [Internet]. Doctissimo. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/asthme/articles/sa_7662_asthme_genes_genetique.htm
 22. Cooke RA, Veer AV. Human Sensitization. *J Immunol.* 1 juin 1916;1(3):201.
 23. Barnes KC, Marsh DG. The genetics and complexity of allergy and asthma. *Immunol Today.* juill 1998;19(7):325-32.
 24. Postma DS. [Current opinions about asthma: genetic factors]. *Verh - K Acad Voor Geneeskde Van Belg.* 1999;61(5):575-91.
 25. Demoly P, Jaffuel D, Bousquet J, Godard P, Michel FB. [The epidemiology and genetics of asthma. II. Genetic aspects of the epidemiology of asthma and atopy]. *Rev Mal Respir.* déc 1996;13(6):547-53.
 26. Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, Del Mastro RG, Falls K, Simon J, Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature.* juill 2002;418(6896):426-30.
 27. Hakonarson H, Bjornsdottir US, Halapi E, Palsson S, Adalsteinsdottir E, Gislason D, A Major Susceptibility Gene for Asthma Maps to Chromosome 14q24. *Am J Hum Genet.* sept 2002;71(3):483-91.
 28. Laitinen T, Polvi A, Rydman P, Vendelin J, Pulkkinen V, Salmikangas P, Characterization of a Common Susceptibility Locus for Asthma-Related Traits. *Science.* 9 avr 2004;304(5668):300-4.
 29. item_184_Asthme-2017_04-d.pdf [Internet]. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/04/item_184_Asthme-2017_04-d.pdf
 30. Pneumologie - asthme [Internet]. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.medinfos.com/principales/fichiers/pm-pne-asthme7.shtml>
 31. ASTHME DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE [Internet]. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module12/Module226_RED/texte.htm
 32. L'asthme [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.caducee.net/DossierSpecialises/pneumologie/asthme.asp>
 33. Pneumologie - asthme [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.medinfos.com/principales/fichiers/pm-pne-asthme7.shtml>
 34. Netgen. b-bloquants et obstruction bronchique : un si mauvais ménage ? [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-50/31009>
 35. Asthme et tabac - Arrêter de fumer - Stop-tabac.ch [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.stop-tabac.ch/fr/risques-et-maladies/les-effets-du-tabagisme-sur-la-sante/asthme-et-tabac>
 36. Asthme et virus? [Internet]. *Pediatre Online.* 2018 [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.pediatre-online.fr/asthme/asthme-et-virus/>
 37. Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, Guen NL. L'asthme en France en 2006 : prévalence,

contrôle et déterminants. :122.

38. Asthme et surpoids [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/asthme-vivre-maladie/asthme-et-surpoids>
39. L'asthme d'effort : tout savoir [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2018 [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=asthme-effort>
40. PFP07.pdf [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <http://splf.fr/wp-content/uploads/2015/01/PFP07.pdf>
41. Exploration Fonctionnelle Respiratoire(EFR) - Respir.com - Documentation sur l'EFR [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.respir.com/doc/public/examens-complementaires/exploration-fonctionnelle-respiratoire.asp>
42. O'Donnell DE, Laveneziana P. Physiology and consequences of lung hyperinflation in COPD. *Eur Respir Rev.* 1 déc 2006;15(100):61-7.
43. O'Donnell D-E. Implications cliniques de la distension thoracique, ou quand la physiopathologie change la prise en charge thérapeutique. *Rev Mal Respir.* déc 2008;25(10):1305-18.
44. Spirométrie. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Spirom%C3%A9trie&oldid=171813428>
45. Nunn AJ, Gregg I. New regression equations for predicting peak expiratory flow in adults. *BMJ.* 22 avr 1989;298(6680):1068-70.
46. ASTHME ET EXACERBATIONS DE BPCO Présenté par : - Attouia Stuvermann - ppt video online télécharger [Internet]. [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/447452/>
47. Taytard A. [From diagnosis of asthma to chronic disease]. *Rev Prat.* mars 2001;51(5):483—488.
48. Interprétation [Internet]. [cité 9 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.spirometrie.info/cvf.html>
49. bpc0.pdf [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <https://urgences-serveur.fr/IMG/pdf/bpc0.pdf>
50. Netgen. L'hyperréactivité bronchique et son importance pour le clinicien [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-451/L-hyperreactivite-bronchique-et-son-importance-pour-le-clinicien>
51. Brutsche MH, Downs SH, Schindler C, Gerbase MW, Schwartz J, Frey M, Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA Cohort Study. *Thorax.* août 2006;61(8):671-7.
52. Pauli G, Oster JP, Deviller P, Heiss S, Bessot JC, Susani M, Skin testing with recombinant allergens rBet v 1 and birch profilin, rBet v 2: Diagnostic value for birch pollen and associated allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 1 mai 1996;97(5):1100-9.
53. *asthme_aigu_grave.pdf* [Internet]. [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: https://urgences-serveur.fr/IMG/pdf/asthme_aigu_grave.pdf
54. Agarwal R, Garg M, Aggarwal AN, Saikia B, Gupta D, Chakrabarti A. Serologic allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA-S): Long-term outcomes. *Respir Med.* juill 2012;106(7):942-7.
55. Ellwood - The International Study of Asthma and Allergies in.pdf [Internet]. [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: <http://docserver.ingentaconnect.com/deliver/connect/iuatId/10273719/v9n1/s3.pdf?expire>

- s=1596199342&id=0000&titleid=3764&checksum=C872D61529F0B917DA6D595A1AD5A52F
56. [global_asthma_report_2018.pdf](http://www.globalasthmareport.org/resources/global_asthma_report_2018.pdf) [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: http://www.globalasthmareport.org/resources/global_asthma_report_2018.pdf
 57. Asthme : attention aux effets indésirables neuropsychiatriques associés à SINGULAIR et génériques (montelukast) - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. 2020 [cité 6 août 2020]. Disponible sur: <https://eukekasante.vidal.fr/actualites/24389-asthme-attention-aux-effets-indesirables-neuropsychiatriques-associes-a-singulair-et-generiques-montelukast.html>
 58. Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie.
 59. Éducation thérapeutique du patient (ETP) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp
 60. Qu'est-ce qu'un entretien pharmaceutique ? [Internet]. Pharmagest. 2017 [cité 8 août 2020]. Disponible sur: <https://pharmagest.com/en/entretien-pharmaceutique/>
 61. 2016203_EntretiensPharmaceutiques_asthme_GuideAccompagnement.pdf [Internet]. [cité 8 août 2020]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/2016203_EntretiensPharmaceutiques_asthme_GuideAccompagnement.pdf
 62. 2016203_EntretiensPharmaceutiques_asthme_FichesSuivi.pdf [Internet]. [cité 8 août 2020]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/2016203_EntretiensPharmaceutiques_asthme_FichesSuivi.pdf
 63. CNAM1047_CHEVALET_ASTHME_A4-V4.pdf [Internet]. [cité 8 août 2020]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/CNAM1047_CHEVALET_ASTHME_A4-V4.pdf
 64. CNAM1047_MEMO_ASTHME_A4_v8_au_1009.pdf [Internet]. [cité 8 août 2020]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/CNAM1047_MEMO_ASTHME_A4_v8_au_1009.pdf
 65. LOI n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie. 2004-810 août 13, 2004.
 66. Code de la sécurité sociale - Article L161-37. Code de la sécurité sociale.
 67. Haute Autorité de santé. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 3 août 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Haute_Autorit%C3%A9_de_sant%C3%A9&oldid=172456856
 68. Missions de la HAS [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1002212/fr/missions-de-la-has
 69. Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272363/fr/recommandations-pour-le-suivi-medical-des-patients-asthmatiques-adultes-et-adolescents
 70. Boulet L-P, Becker A, Bérubé D, Beveridge R, Ernst P, Group on behalf of the CAC. Canadian asthma consensus report, 1999. CMAJ. 30 nov 1999;161(11 suppl 1):S1-5.
 71. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES). Acta Endosc. avr

1998;28(2):151-5.

72. Wikiwix's cache [Internet]. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: <http://archive.wikiwix.com/cache/index2.php?url=http%3A%2F%2Fwww.enseignementsup-recherche.gouv.fr%2Fsocsavantes%2Fsplf.htm>

73. Raheison C, Bourdin A, Bonniaud P, Deslée G, Garcia G, Leroyer C, Updated guidelines (2015) for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients (from 12 years and older) of the Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) (Full length text). *Rev Mal Respir.* avr 2016;33(4):279-325.

74. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, Bacharier LB, Becker A, Brusselle G, GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J* [Internet]. 1 juin 2019 [cité 3 août 2020];53(6). Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/content/53/6/1901046>

75. GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf [Internet]. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf

76. GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf [Internet]. [cité 8 août 2020]. Disponible sur: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf

77. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 1 févr 2014;43(2):343-73.

78. Al-Hajjaj MS. Difficult-to-treat asthma, is it really difficult? *Ann Thorac Med.* 2011;6(1):1-2.

79. Noon L. PROPHYLACTIC INOCULATION AGAINST HAY FEVER. *The Lancet.* juin 1911;177(4580):1572-3.

80. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1 janv 2011;127(1):18-27.

81. Schmitt J, Schwarz K, Stadler E, Wüstenberg EG. Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: Results from a large retrospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 1 déc 2015;136(6):1511-6.

82. Bernstein DI, Bardelas JA, Svanholm Fogh B, Kaur A, Li Z, Nolte H. A practical guide to the sublingual immunotherapy tablet adverse event profile: implications for clinical practice. *Postgrad Med.* 18 août 2017;129(6):590-7.

83. Durham SR, Emminger W, Kapp A, Monchy JGR de, Rak S, Scadding GK, SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: Confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 1 mars 2012;129(3):717-725.e5.

84. Blanco C, Bazire R, Argiz L, Hernández-Peña J. Sublingual allergen immunotherapy for respiratory allergy: a systematic review. *Drugs Context* [Internet]. 5 nov 2018 [cité 18 août 2020];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6220898/>

85. Larenas-Linnemann DE, Mösges R. Dosing of European sublingual immunotherapy maintenance solutions relative to monthly recommended dosing of subcutaneous immunotherapy. *Allergy Asthma Proc.* févr 2016;37(1):50-6.

86. Bernstein DI, Bardelas JA, Svanholm Fogh B, Kaur A, Li Z, Nolte H. A practical guide to the sublingual immunotherapy tablet adverse event profile: implications for clinical practice. *Postgrad Med.* 18 août 2017;129(6):590-7.

87. Bouchaud G, Braza F, Chesné J, Lair D, Chen K-W, Rolland-Debord C, Prevention of allergic asthma through Der p 2 peptide vaccination. *J Allergy Clin Immunol.* 1 juill 2015;136(1):197-200.e1.
88. Campana R, Marth K, Ziegelmayer P, Weber M, Lupinek C, Zhernov Y, Vaccination of nonallergic individuals with recombinant hypoallergenic fragments of birch pollen allergen Bet v 1: Safety, effects, and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2019;143(3):1258-61.
89. Jørgensen JT, Winther H. The new era of personalized medicine: 10 years later. *Pers Med.* juill 2009;6(4):423-8.
90. Magnan A, Colas L. Asthme : de l'immunopathologie à la médecine personnalisée. *Rev Fr Allergol.* juin 2020;60(4):243-5.
91. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J.* 1 janv 2008;31(1):143-78.
92. Ciprandi G, Tosca MA, Silvestri M, Ricciardolo FLM. Inflammatory biomarkers for asthma endotyping and consequent personalized therapy. *Expert Rev Clin Immunol.* 3 juill 2017;13(7):715-21.
93. Katial RK, Bensch GW, Busse WW, Chipps BE, Denson JL, Gerber AN, Changing Paradigms in the Treatment of Severe Asthma: The Role of Biologic Therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 1 mars 2017;5(2, Supplement):S1-14.
94. Patel TR, Sur S. IgE and eosinophils as therapeutic targets in asthma: *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* févr 2017;17(1):42-9.
95. Carpagnano GE, Scioscia G, Lacedonia D, Soccio P, Lepore G, Saetta M, Looking for Airways Periostin in Severe Asthma. *Chest.* nov 2018;154(5):1083-90.
96. Berry A, Busse WW. Biomarkers in asthmatic patients: Has their time come to direct treatment? *J Allergy Clin Immunol.* 1 mai 2016;137(5):1317-24.
97. Licari A, Marseglia G, Castagnoli R, Marseglia A, Ciprandi G. The discovery and development of omalizumab for the treatment of asthma. *Expert Opin Drug Discov.* 2015;10(9):1033-42.
98. Humbert M, Busse W, Hanania NA, Lowe PJ, Canvin J, Erpenbeck VJ, Omalizumab in asthma: an update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract.* oct 2014;2(5):525-536.e1.
99. Gauvreau GM, Arm JP, Boulet L-P, Leigh R, Cockcroft DW, Davis BE, Efficacy and safety of multiple doses of QGE031 (ligelizumab) versus omalizumab and placebo in inhibiting allergen-induced early asthmatic responses. *J Allergy Clin Immunol.* 1 oct 2016;138(4):1051-9.
100. Novartis Pharmaceuticals. An Open-label, Multi-center, Extension Study to Evaluate the Long-term Safety of Subcutaneous 240mg QGE031 Given Every 4 Weeks for 52 Weeks in Allergic Asthma Patients Who Completed Study CQGE031B2201 [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2017 août [cité 30 août 2020]. Report No.: NCT02075008. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02075008>
101. Gomez JL, Yan X, Holm CT, Grant N, Liu Q, Cohn L, Characterisation of asthma subgroups associated with circulating YKL-40 levels. *Eur Respir J* [Internet]. 1 oct 2017 [cité 31 août 2020];50(4). Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/content/50/4/1700800>
102. Harris JM, Maciucă R, Bradley MS, Cabanski CR, Scheerens H, Lim J, A randomized trial of the efficacy and safety of quilizumab in adults with inadequately controlled allergic asthma. *Respir Res.* 18 mars 2016;17:29.
103. Hanania NA, Noonan M, Corren J, Korenblat P, Zheng Y, Fischer SK, Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: pooled data from two randomised placebo-controlled studies.

Thorax. août 2015;70(8):748-56.

104. Korenblat P, Kerwin E, Leshchenko I, Yen K, Holweg CTJ, Anzures-Cabrera J, Efficacy and safety of lebrikizumab in adult patients with mild-to-moderate asthma not receiving inhaled corticosteroids. *Respir Med.* janv 2018;134:143-9.

105. Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, Bateman ED, Kopecky P, Paggiaro P, Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med.* oct 2016;4(10):781-96.

106. Brightling CE, Chanez P, Leigh R, O'Byrne PM, Korn S, She D, Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* sept 2015;3(9):692-701.

107. Pettipher R, Hansel TT, Armer R. Antagonism of the prostaglandin D2 receptors DP1 and CRTH2 as an approach to treat allergic diseases. *Nat Rev Drug Discov.* avr 2007;6(4):313-25.

108. Santus P, Radovanovic D. Prostaglandin D2 receptor antagonists in early development as potential therapeutic options for asthma. *Expert Opin Investig Drugs.* sept 2016;25(9):1083-92.

109. Novartis Pharmaceuticals. A 2-treatment Period, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Parallel-group Study to Assess the Safety of QAW039 When Added to Existing Asthma Therapy in GINA Steps 3, 4 and 5 Patients With Uncontrolled Asthma. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 mai [cité 30 août 2020]. Report No.: NCT03052517. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03052517>

110. Effect of OC000459 on Eosinophilic Airway Inflammation in Severe Asthma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02560610>

111. Garn H, Renz H. GATA-3-specific DNase - A novel approach for stratified asthma therapy. *Eur J Immunol.* janv 2017;47(1):22-30.

112. Krug N, Hohlfeld JM, Kirsten A-M, Kornmann O, Beeh KM, Kappeler D, Allergen-Induced Asthmatic Responses Modified by a GATA3-Specific DNase. *N Engl J Med.* 21 mai 2015;372(21):1987-95.

113. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Mallett K, Cousins D, Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 juin 2005;174(12):8183-90.

114. Study to Evaluate Tezepelumab in Adults & Adolescents With Severe Uncontrolled Asthma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03347279>

115. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults With Oral Corticosteroid Dependent Asthma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03406078>

116. Effects of an Anti-TSLP Antibody on Allergen-Induced Asthmatic Responses | NEJM [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1402895>

117. Evidence of a Role of Tumor Necrosis Factor α in Refractory Asthma | NEJM [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa050580>

118. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, Chon Y, Feng J, Lin J, Randomized, double-blind,

- placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 déc 2013;188(11):1294-302.
119. Efficacy and Safety of BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) in Patients With Severe Persistent Asthma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02443298>
120. Watz H, Uddin M, Pedersen F, Kirsten A, Goldmann T, Stellmacher F, Effects of the CXCR2 antagonist AZD5069 on lung neutrophil recruitment in asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. août 2017;45:121-3.
121. O'Byrne PM, Metev H, Puu M, Richter K, Keen C, Uddin M, Efficacy and safety of a CXCR2 antagonist, AZD5069, in patients with uncontrolled persistent asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(10):797-806.
122. Nair P, Gaga M, Zervas E, Alagha K, Hargreave F, O'Byrne P, Safety and efficacy of a CXCR2 antagonist in patients with severe asthma and sputum neutrophils: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. juill 2012;42(7):1097—1103.
123. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet*. avr 2012;13(4):260-70.
124. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome - PubMed [Internet]. [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22699609/>
125. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The Placenta Harbors a Unique Microbiome. *Sci Transl Med*. 21 mai 2014;6(237):237ra65.
126. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep*. 22 mars 2016;6(1):23129.
127. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci*. 29 juin 2010;107(26):11971-5.
128. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med*. févr 2015;21(2):109-17.
129. Rautava S, Walker WA. Academy of Breastfeeding Medicine Founder's Lecture 2008: Breastfeeding—An Extrauterine Link Between Mother and Child. *Breastfeed Med*. mars 2009;4(1):3-10.
130. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, Alekseyenko AV, Leung JM, Cho I, Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell*. 14 août 2014;158(4):705-21.
131. Prescott SL. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 1 janv 2013;131(1):23-30.
132. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to Dogs and Cats in the First Year of Life and Risk of Allergic Sensitization at 6 to 7 Years of Age. *JAMA*. 28 août 2002;288(8):963-72.
133. Havstad S, Wegienka G, Zoratti EM, Lynch SV, Boushey HA, Nicholas C, Effect of prenatal indoor pet exposure on the trajectory of total IgE levels in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 1 oct 2011;128(4):880-885.e4.
134. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, Environmental Exposure to Endotoxin and Its Relation to Asthma in School-Age Children. *N Engl J Med*. 19 sept 2002;347(12):869-77.
135. Heederik D, Mutius E von. Does diversity of environmental microbial exposure matter

- for the occurrence of allergy and asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 1 juill 2012;130(1):44-50.
136. Ege MJ, Mayer M, Schwaiger K, Mattes J, Pershagen G, Hage M van, Environmental bacteria and childhood asthma. *Allergy*. 2012;67(12):1565-71.
 137. Loss G, Apprich S, Waser M, Kneifel W, Genuneit J, Büchele G, The protective effect of farm milk consumption on childhood asthma and atopy: The GABRIELA study. *J Allergy Clin Immunol*. 1 oct 2011;128(4):766-773.e4.
 138. Stensballe LG, Simonsen J, Jensen SM, Bønnelykke K, Bisgaard H. Use of Antibiotics during Pregnancy Increases the Risk of Asthma in Early Childhood. *J Pediatr*. avr 2013;162(4):832-838.e3.
 139. Lodge CJ, Allen KJ, Lowe AJ, Hill DJ, Hosking CS, Abramson MJ, Perinatal Cat and Dog Exposure and the Risk of Asthma and Allergy in the Urban Environment: A Systematic Review of Longitudinal Studies. *Clin Dev Immunol* [Internet]. 2012 [cité 28 août 2020];2012. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3251799/>
 140. Lødrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen K-H, Mowinckel P, Wijga AH, Brunekreef B, Does Pet Ownership in Infancy Lead to Asthma or Allergy at School Age? Pooled Analysis of Individual Participant Data from 11 European Birth Cohorts. *PLoS ONE* [Internet]. 29 août 2012 [cité 28 août 2020];7(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3430634/>
 141. Penders J, Kummeling I, Thijs C. Infant antibiotic use and wheeze and asthma risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 1 août 2011;38(2):295-302.
 142. Ege MJ, Mayer M, Normand A-C, Genuneit J, Cookson WOCM, Braun-Fahrlander C, Exposure to Environmental Microorganisms and Childhood Asthma [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1007302>. Massachusetts Medical Society; 2011 [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1007302>
 143. Michel S, Busato F, Genuneit J, Pekkanen J, Dalphin J-C, Riedler J, Farm exposure and time trends in early childhood may influence DNA methylation in genes related to asthma and allergy. *Allergy*. mars 2013;68(3):355-64.
 144. Abt MC, Artis D. The intestinal microbiota in health and disease: the influence of microbial products on immune cell homeostasis. *Curr Opin Gastroenterol*. nov 2009;25(6):496-502.
 145. Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther*. avr 2010;8(4):435-54.
 146. McLoughlin RM, Mills KHG. Influence of gastrointestinal commensal bacteria on the immune responses that mediate allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1 mai 2011;127(5):1097-107.
 147. Kozyrskyj AL, Bahreinian S, Azad MB. Early life exposures: impact on asthma and allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. oct 2011;11(5):400-6.
 148. Round JL, O'Connell RM, Mazmanian SK. Coordination of tolerogenic immune responses by the commensal microbiota. *J Autoimmun*. mai 2010;34(3):J220-5.
 149. Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol*. janv 2001;107(1):129-34.
 150. Ouwehand AC, Isolauri E, He F, Hashimoto H, Benno Y, Salminen S. Differences in Bifidobacterium flora composition in allergic and healthy infants. *J Allergy Clin Immunol*. juill 2001;108(1):144-5.
 151. Mileti E, Matteoli G, Iliev ID, Rescigno M. Comparison of the Immunomodulatory Properties of Three Probiotic Strains of Lactobacilli Using Complex Culture Systems: Prediction for In Vivo Efficacy. *PLoS ONE* [Internet]. 16 sept 2009 [cité 29 août 2020];4(9). Disponible sur:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2738944/>

152. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, Chawes BLK, Skov T, Paludan-Müller G, Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol.* 1 sept 2011;128(3):646-652.e5.
153. Vael C, Nelen V, Verhulst SL, Goossens H, Desager KN. Early intestinal *Bacteroides fragilis* colonisation and development of asthma. *BMC Pulm Med.* 26 sept 2008;8:19.
154. Hahn DL. Association of *Chlamydia pneumoniae* (Strain TWAR) Infection With Wheezing, Asthmatic Bronchitis, and Adult-Onset Asthma. *JAMA J Am Med Assoc.* 10 juill 1991;266(2):225.
155. Brinke A ten, Dissel JT van, Sterk PJ, Zwinderman AH, Rabe KF, Bel EH. Persistent airflow limitation in adult-onset nonatopic asthma is associated with serologic evidence of *Chlamydia pneumoniae* infection. *J Allergy Clin Immunol.* 1 mars 2001;107(3):449-54.
156. Martin RJ, Kraft M, Chu HW, Berns EA, Cassell GH. A link between chronic asthma and chronic infection. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2001;107(4):595-601.
157. Specjalski K, Jassem E. *Chlamydophila pneumoniae* , *Mycoplasma pneumoniae* infections, and asthma control. *Allergy Asthma Proc.* 1 mars 2011;32(2):9-17.
158. Johnston SL, Martin RJ. *Chlamydophila pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 nov 2005;172(9):1078-89.
159. Metz G, Kraft M. Effects of Atypical Infections with *Mycoplasma* and *Chlamydia* on Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* nov 2010;30(4):575-85.
160. Hong S-J. The Role of *Mycoplasma pneumoniae* Infection in Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* mars 2012;4(2):59-61.
161. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, Loland L, Halkjaer LB, Bønnelykke K, Childhood Asthma after Bacterial Colonization of the Airway in Neonates [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa052632>. Massachusetts Medical Society; 2009 [cité 29 août 2020]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa052632>
162. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, Disordered Microbial Communities in Asthmatic Airways. *PLoS ONE* [Internet]. 5 janv 2010 [cité 29 août 2020];5(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2798952/>
163. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, DeSantis TZ, Baek MS, Liu J, Airway Microbiota and Bronchial Hyperresponsiveness in Patients with Sub-optimally Controlled Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2011;127(2):372-381.e3.
164. Marri PR, Stern DA, Wright AL, Billheimer D, Martinez FD. Asthma-associated differences in microbial composition of induced sputum. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2013;131(2):346-52.e1-3.
165. Ege MJ, Mayer M, Normand A-C, Genuneit J, Cookson WOCM, Braun-Fahrlander C, Exposure to Environmental Microorganisms and Childhood Asthma [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1007302>. Massachusetts Medical Society; 2011 [cité 29 août 2020]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1007302>
166. van Woerden HC, Gregory C, Brown R, Marchesi JR, Hoogendoorn B, Matthews IP. Differences in fungi present in induced sputum samples from asthma patients and non-atopic controls: a community based case control study. *BMC Infect Dis.* 5 févr 2013;13:69.
167. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* mai 2012;18(5):716-25.
168. Influence of gastrointestinal commensal bacteria on the immune responses that mediate allergy and asthma - *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. [cité 30 août 2020]. Disponible sur: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(11\)00274-](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(11)00274-)

0/fulltext

169. Rauch M, Lynch S. The potential for probiotic manipulation of the gastrointestinal microbiome. *Curr Opin Biotechnol.* avr 2012;23(2):192-201.
170. Huang YJ, Kim E, Cox MJ, Brodie EL, Brown R, Wiener-Kronish JP, A Persistent and Diverse Airway Microbiota Present during Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *OMICS J Integr Biol.* févr 2010;14(1):9-59.
171. Essilfie A-T, Simpson JL, Horvat JC, Preston JA, Dunkley ML, Foster PS, Haemophilus influenzae Infection Drives IL-17-Mediated Neutrophilic Allergic Airways Disease. *PLoS Pathog* [Internet]. 6 oct 2011 [cité 30 août 2020];7(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3188527/>
172. Essilfie A-T, Simpson JL, Dunkley ML, Morgan LC, Oliver BG, Gibson PG, Combined Haemophilus influenzae respiratory infection and allergic airways disease drives chronic infection and features of neutrophilic asthma. *Thorax.* 1 juill 2012;67(7):588-99.
173. Larsen JM, Steen-Jensen DB, Laursen JM, Søndergaard JN, Musavian HS, Butt TM, Divergent Pro-Inflammatory Profile of Human Dendritic Cells in Response to Commensal and Pathogenic Bacteria Associated with the Airway Microbiota. *PLoS ONE* [Internet]. 21 févr 2012 [cité 30 août 2020];7(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3283686/>
174. Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther.* avr 2010;8(4):435-54.
175. Kinross JM, Darzi AW, Nicholson JK. Gut microbiome-host interactions in health and disease. *Genome Med.* 4 mars 2011;3(3):14.
176. Sepahi A, Salinas I. The evolution of nasal immune systems in vertebrates. *Mol Immunol.* janv 2016;69:131-8.
177. Ichinohe T, Pang IK, Kumamoto Y, Peaper DR, Ho JH, Murray TS, Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 29 mars 2011;108(13):5354-9.
178. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, T-helper Type 2-driven Inflammation Defines Major Subphenotypes of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 sept 2009;180(5):388-95.
179. Wilson I, Nicholson J. The Role of Gut Microbiota in Drug Response. *Curr Pharm Des.* 1 mai 2009;15(13):1519-23.

Titre : Le traitement de l'asthme et les nouvelles approches thérapeutiques de prise en charge

Résumé :

L'asthme est une maladie chronique et compte 360 millions dans le monde d'après l'OMS. Cette pathologie est rencontrée quel que soit le niveau de développement du pays et correspond à une inflammation chronique des bronches. Les causes profondes demeurent encore imparfaitement élucidées mais les principaux facteurs de risques semblent avoir été identifiés.

Il n'existe pas à proprement parler de traitement curatif de l'asthme mais une prise en charge globale associant thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuse permet de maîtriser la maladie et ainsi assurer aux patients une qualité de vie suffisante.

L'avancée des connaissances scientifiques et de la maladie confirme qu'une prise en charge pluridisciplinaire est nécessaire. Il existe aujourd'hui de nombreuses pistes thérapeutiques à l'étude qui sont susceptibles de fournir de nouvelles approches de la pathologie et notamment à travers la médecine personnalisée, la désensibilisation et le microbiote.

Ces outils n'ont malheureusement pas vocation à être curatifs, ils auront comme tâche d'améliorer la prise en charge en procurant la meilleure qualité de vie aux personnes qui en sont affectées.

Mots clés :

- Asthme
- Traitements
- Approches thérapeutiques

Title : Asthma treatment and new therapeutical approaches to management

Abstract :

Asthma is a chronic disease with 360 million people worldwide, according to the WHO. This pathology is encountered regardless of the level of development of the country and corresponds to a chronic inflammation of the bronchi. The root causes are still unclear, but the main risk factors appear to have been identified.

There is no actual curative treatment for asthma, but an overall management combining drug and non-medicinal therapies helps to control the disease and thus ensure patients an adequate quality of life.

Advances in scientific knowledge and disease confirm that multidisciplinary management is necessary. Today, there are many therapeutic avenues under study that are likely to provide new approaches to pathology, particularly through personalized medicine, desensitization and microbiota.

Unfortunately, these tools are not intended to be curative, they will have the task of improving management by providing the best quality of life for those affected.

Keywords :

- Asthma
- Treatment
- Therapeutic approaches