



**Jean-Christophe DUBUS**  
*Unité de Pneumologie et Médecine Infantile, CRCM  
& CNRS URMITE 6436, Marseille*



# Les bronches de l'asthmatique

---

## Comment gérer une obstruction fixée?

Définition d'une obstruction fixée

Est-ce bien de l'asthme ?

Prise en charge

# Définition ?

- Valeur de VEMS ou autres paramètres ?

- Chung, Eur Respir J 1999; 13: 1198-208 (ERS) : VEMS < 75%
- Wenzel, AJRCCM 2005 (ATS) : VEMS < 80% valeur théorique
  
- Rapport de Tiffeneau (VEMS/CVL) ??
- Petites voies aériennes (DEM 25-75, DEM 50) ??
- Distension (VR/CPT) ??

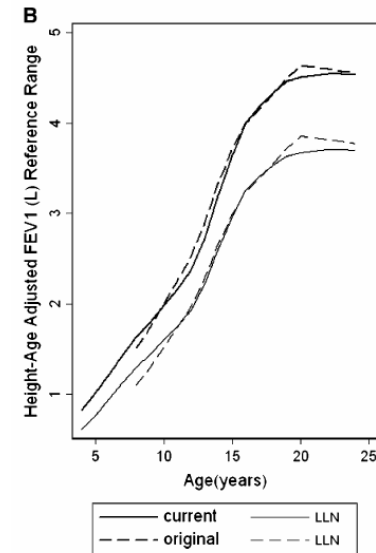
- Bush, Lancet 2010; 376:814-25

Après un test aux corticoïdes par voie orale, le Z-score du VEMS post-bronchodilatation est inférieur à -1,96 avec des références appropriées de population

# Z-score ...

## Données spirométriques de 3598 sujets de 4-80 ans

- Analyses usuelles selon le sexe et l'ethnie (blanc non hispanique - NHANES III)
  - » Pas de data avant 8 ans et pas d'extrapolation fiable
  - » Résultats en % théorique (sexe, âge, taille)  $\pm 2$  CV (2 x 10%)

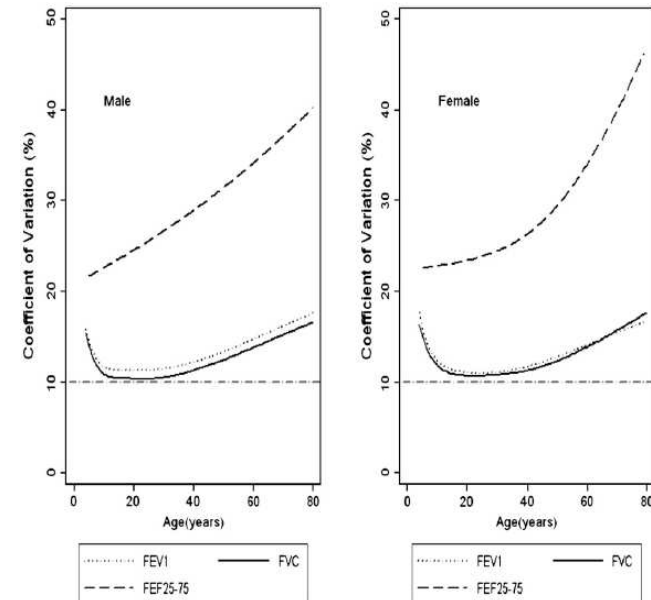


- Analyses avec la méthode LMS
  - » Données avant 8 ans
  - » Prise en considération du lien entre l'âge et la taille [CV > 10% en pédiatrie (70 à 130%)]

$$\text{Z-score} = (\%th - 100) / CV$$

Z score de -1.64 = 5<sup>ème</sup> percentile de la fréquence de distribution (si distribution normale, limite inférieure de la normale en %th = -1.64 x CV de l'individu)

ex : VEMS 100%, CV 20%, lim < -32,8% cad VEMS 67.2%



# Test aux corticoïdes

- Voie orale (prednisolone)
  - Kamada 1992 : 40 mg/j 15j
  - Lex 2005 : 40 mg/j 15j et VEMS post-beta2 (comparaison avec meilleur VEMS de l'année)
    - 4/22 > 9% meilleur VEMS;
    - 3/7 avec VEMS<80% >80%
  - GRAPP 2003 : 2 mg/kg/j 8j
  - de Blic 2004 : 2 mg/kg/j 15j

- Voie parentérale
  - Panickar 2005 : triamcinolone (enfants + corticoïdes oraux)

TABLE 5— Revised Intramuscular Triamcinolone Protocol

	7–11 years	≥12 years
Initial dose <sup>1</sup>	40 mg	40 or 60 mg <sup>2</sup>
Subsequent doses <sup>1</sup>	40 mg	40, 60, 80, or 100 mg <sup>2</sup>
Maximum doses over 12 months (n)	3	4
Frequency	3–6 weekly <sup>2</sup>	3–6 weekly <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Given by deep intramuscular injection into gluteal area.

<sup>2</sup>Dose dependent on clinical assessment of symptom severity and response to therapy.

- Bush 2010 : voie préférée ++ (triamcinolone 80 mg en 1 IM - Bossley, ERJ 2009; 34: 1052-9)

# Non réponse ?

- Adulte

Gain VEMS < 15% après 2 sem de prednisolone orale chez un patient qui peut gagner plus de 15% après beta-2

*Ito, JACI 2006; 117: 522-43*

- Enfant

ACT < 20/25 ou absence de gain de 5 points

Gain de VEMS < -1.96 Z-score ou < 15%

Absence de réponse bronchodilatatrice

Eosinophilie dans le sputum > 2,5%

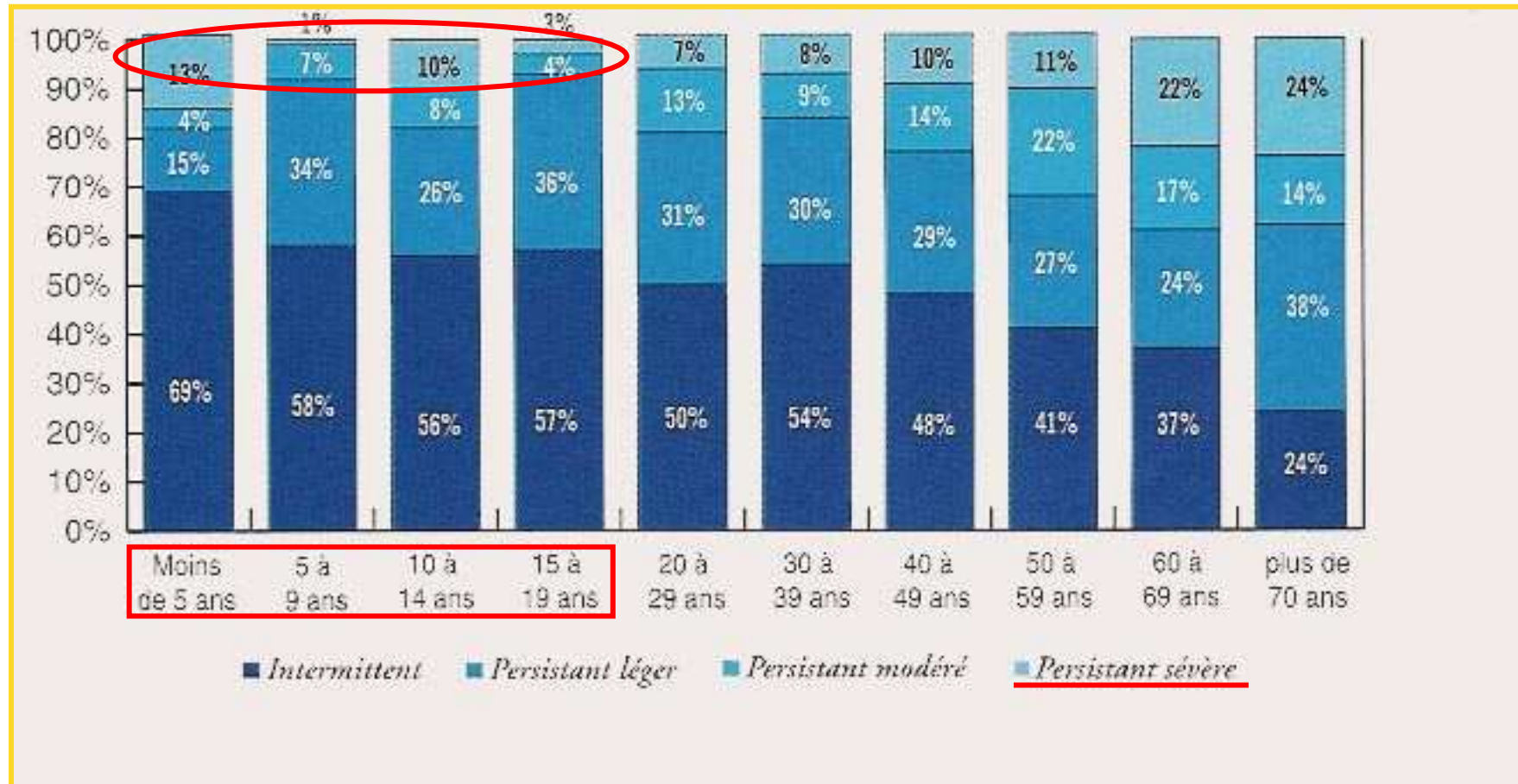
FeNO > 14 ppb (débit de 50 mL/sec)

*Bush, Lancet 2010; 376: 814-25*

# Réponse bronchodilatatrice ?

- Beta2-agonistes de courte durée d'action
  - Doses optimales ?
    - » Test généralement non détaillé
    - » Bossley ERJ 2009 : 1 mg + chambre de grand volume
  - Mode d'administration ?
  - Gain de VEMS de 12% / base (ATS 1995)  
... de 10% / valeur théorique (Waalkens, ERJ 1993) ?
  - Chute de 30% ou 40% des sRVA (GRAPP, 2003)

# Est-ce bien de l'asthme sévère ?



**Asthme en France : première pathologie chronique de l'enfant  
avec une prévalence moyenne de 10%**

# Asthme sévère

- Cohorte néonatale évaluée à 10 ans : 4,5%

Asthme mal contrôlé  $\geq 800 \mu\text{g BUD}$  (Lang, Allergy 2008; 63: 1054-60)

Table 4. Clinical characteristics of children with severe and nonsevere current asthma at ECA 10-year follow-up ( $n = 1019$ )

	Severe asthma ( $n = 10$ )	Nonsevere asthma ( $n = 144$ )	<i>P</i> -value
Boys $n$ (%)	5 (50)	104 (72)	0.16
Spirometry, subjects $n$	10	144	
FEV <sub>1</sub> % pred., median (95% CI)	88.5 (81–112)	96 (93–97)	0.11
FEF50 % pred., median (95% CI)	64 (52–80)	78.5 (74–82)	<b>0.04</b>
FEV <sub>1</sub> /FVC % pred., median (95% CI)	93 (85–105)	99 (98–100)	<b>0.04</b>

- EGEA : 2% d'enfants avec VEMS < 60%

Kaufmann, Clin Exp Allergy 1999; 29:17-21

# Facteurs de persistance

Atopie familiale ou personnelle	OR 1.2 à 4 (alternaria +)
Sévérité clinique de l'asthme	Seulement 5% des asthmes persistants à 10 ans sont asymptomatiques à 21 ans Fréquence des épisodes < 7 ans
Persistance d'un syndrome obstructif intercritique	VEMS/CVF à 7 ans d'autant plus bas que l'asthme persiste
Persistance d'une HRB	OR 3 à 4 pour persistance ou rechûte
Surpoids et précocité de la puberté	Obésité à 11 ans : OR = 8.93 Puberté avant 12 ans : +40% de risque
Tabagisme passif ou actif	OR 1.7 à 4.4
Sexe	Enfant : garçon / Adulte : fille

***Strachan : obstruction à 11 ans liée au décès à l'âge adulte***

# Reprendre le diagnostic

- Interrogatoire complet
  - Antécédents +++
    - » Histoire néonatale (prématurité, DR non étiquetée ...)
    - » Infections respiratoires basses
  - Observance ?
    - » Polymédication (ICS + LABA + montelukast ± ...)
  - Environnement ?
    - » Conseillère médicale en environnement
  - Présence ou non de symptômes ?

# Obstruction et clinique

Symptômes	Exacerbation	Hospitalisation
<i>Bye 1992, Baker 2000, Verini 2001</i>	<i>Bahceciler 2001, Fuhlbrigge 2001</i>	<i>Rasmussen 2002</i>
1 enfant sur 2 ne perçoit pas une variation de calibre bronchique de l'ordre de 20%	13842 enfants asthmatiques suivis pendant 15 ans	1037 enfants asthmatiques suivis jusqu'à 26 ans
Mauvaise corrélation classification – degré d'obstruction	VEMS 60-80%: OR 1.4 VEMS < 60%: OR 5.3	Risque et nombre liés au rapport VEMS/CVF

# Lodrup-Carlsen, ERJ 2010 Epub

*Assessment of problematic severe asthma in children (GA2LEN)*

- Test(s) de la sueur et étude génotypique
- eNO et biopsies ciliaires
- TDM thoracique
  - Pathologie interstitielle, BO, DDB, malformations ...
  - TDM haute résolution
    - » Niveau de preuve insuffisant, pas de corrélation entre score radiologique et EFR
- Maladie de système (Churg, Wegener ...)
- Bilan immunitaire
- Tests cutanés et RAST (aliments ? ABPA ?)
- Cs ORL et TDM des sinus ???
  - » Relation sinusite et PNE dans le LBA chez l'adulte

# Co-morbidité = Asthme « plus »

- RGO
  - 25 à 80% lors de pathologie respiratoire chronique
  - Traitement d'épreuve peu concluant chez le grand
- Dyskinésie des cordes vocales
- Obésité
  - Phénotype non inflammatoire

# Recherche d'une inflammation

- Marqueurs d'inflammation
  - FeNO : peu informatif du rôle des PNE dans l'asthme sévère. Place à déterminer.
  - Expectoration induite : généralement normale (Lex, *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 318-24)
  - Les condensats de l'air exhalé : augmentation 8 isoprostane (Carraro, *AJRCCM* 2007; 175: 986-90)
  - Divers (ECP, EPX, LTB4, etc ...) : pas d'intérêt
- Endoscopie bronchique (LBA, BB)
  - Domaine de la recherche ...banques nécessaires

Airway remodeling is correlated with obstruction in children with severe asthma

Allergy 2008; 63: 533-41

Background: Severe asthma may involve an irreversible obstructive pattern, and structural changes in bronchial airways are believed to play a key role in this context. The aim of the present study was to compare airway remodeling in

I. Tillie-Leblond<sup>1</sup>, J. de Blic<sup>2</sup>,  
F. Jaubert<sup>2</sup>, B. Wallaert<sup>1</sup>,  
P. Scheinmann<sup>2</sup>, P. Gosset<sup>1</sup>

Asthme difficile	Obstruction + (15)	Obstruction – (10)	p
Age (an)	10.9 (6-14)	8.9 (5-13)	NS
Évolution (ans)	9.85 (7.9-11)	8.3 (7.1- 10.2)	NS
Nombre ex/an	5 (3-6)	7 (3-9)	NS
Dose CSI/durée	1000/5	1000/4	NS
<b>VEMS %VP</b>	<b>73 (67-75.5)</b>	<b>87 (82-97)</b>	<b>0.0006</b>
<b>DEM50 %VP</b>	<b>38 (27-61)</b>	<b>80 (60.5-88)</b>	<b>0.014</b>
TC positifs	11/15	7/10	NS
<b>CO/ an (n)</b>	<b>3.5 (1-6)</b>	<b>6 (3-8)</b>	<b>0.08</b>

**Biopsies bronchiques** : anomalies de remodelage plus marquées (quantité de MLB, nombre de vaisseaux) dans le groupe obstructif

- Autres intérêts de l'endoscopie bronchique

- Dyskinésie
- Infection
- Corps étranger
- Tumeur carcinoïde
- Compression

*Bousquet JACI 2010*

- Les oubliés des « recommandations »

- Echographie cardiaque ?
- Sérologies chlamydia, mycoplasme ?

# Classification OMS

Bousquet, JACI 2010; 126: 926-38

- **Définition de l'asthme sévère**
  - Niveau de contrôle de l'asthme + risques présents  
(asthme non contrôlé pouvant entraîner des exacerbations fréquentes et sévères ou le décès et/ou des effets secondaires liés aux traitements et/ou une morbidité chronique (altération de la fonction respiratoire ou diminution de croissance pulmonaire chez l'enfant))
- **Les différents types d'asthme sévère**
  - Asthme sévère non traité
  - Asthme sévère difficile à traiter
  - Asthme sévère résistant au traitement
    - Asthme non contrôlé en dépit de la prise du plus haut niveau de traitement recommandé (asthme réfractaire ou cortico-résistant)
    - Asthme dont le contrôle ne peut être assuré qu'avec le plus haut niveau de traitement recommandé

# Différents phénotypes d'asthme avec obstruction bronchique

- Asthme ancien avec inflammation/remodelage
- Asthme associé à une bronchiolite oblitérante ou constrictive
  - séquelles d'infection virale ou à germe intra-cellulaire
- Asthme cortico-résistant
  - Congénital (exceptionnel) ou secondaire (adulte)
  - Adcock, Curr Allergy Asthma Rep 2008
- Asthme associé à certains gènes
  - Métalloprotéases (ADAM 33), récepteur de l'IL-4, TNF, PHF11, cortactine ...

# Prise en charge (Bush 2010)

- Discussion multi-disciplinaire +++
- Evaluation des possibilités de traitement
  - Selon la cause ou facteur associé
    - Si BO : les corticoïdes peuvent souvent être arrêtés
  - Selon le type d'inflammation
    - Si inflammation éosinophile : omalizumab
      - » Si échec : CO, méthotrexate, ciclosporine, azathioprine
    - Si inflammation neutrophile : théophylline, macrolides
    - Si pas d'inflammation : diminution des corticoïdes
  - Selon le type de sensibilisation
    - Si sensibilisation fongique : itraconazole ou voriconazole
  - Selon la présence ou non de symptômes

# Stratégies de demain

- Anticorps anti-IL5 et autres
- Thermoplastie bronchique
- Action précoce sur le remodelage
  - Macrolides ?
    - Strunk, JACI 2008; 122: 1138-44
      - » Action épargnant les corticoïdes = 0 (mais faible nombre)
    - Korematsu, PAI 2010; 21: 489-92
      - » Action sur VEGF et IL8 (érythromycine 10 mg/kg/j 6 mois)
- Besoins de biomarqueurs simples
  - Diagnostic et suivi (évolution naturelle)
  - Réponse sous traitement