

**ASSOCIATION MAROCAINE DE FORMATION CONTINUE EN ALLERGOLOGIE**

**AMAFORCAL**

**XIIIèmes JOURNEES DE FMC EN ALLERGOLOGIE**

**Rhinites et Asthme  
du  
diagnostic au traitement**

**Meknès 05 - 06 Mai 2007**

***RESUMES DE COMMUNICATIONS***

# PROGRAMME SCIENTIFIQUE

*Samedi 05 Mai 2007*

**09H00 : ATELIERS**

- I - ITS : CAT devant un polysensibilisé EX = A.AICHANE O/A = Y.EL GUEDDARI  
II - Exploration des Fosses Nasales en allergologie EX = Z.LARAQUI O/A = N.DAoudi  
III - Tests de provocation en pratique allergologique EX = M.EL FTOUH O/A = N.LAHLOU

**11H00 : Pause Café**

**11H30 - 12 H 30 : ATELIERS suite et FIN**

**14H00** : Accueil des participants – Allocution de bienvenue

**PLENIERE I** Y.EL GUEDDARI - M.T FASSI Fihri

**14 H30** : Nouveaux concepts en Immuno-allergologie ( Th1 - Th2 - T REG ) A.DIDIER

**15H00** : Relations entre la rhinite et l'asthme, physiopathologie et clinique L.P. BOULET

**15H30** : Diagnostic fonctionnel de l'Asthme M. EL FTOUH

**16H00** : Discussion

**16H30 : Pause café**

**PLENIERE II** N. LAHLOU – A. AICHANE

**17H00** : Allergie au Latex - Enquête auprès du personnel soignant du CHU ibn Sina

H. EL OUAZZANI

**17H30** : Asthme et obésité M.T. EL FASSY Fihry

**18H00 – 19H00 : AG de L'AMAFORCAL –**

L'AMO Quelles conséquences sur le malade et sur l'Allergologue ?

*Dimanche 06 Mai 2007*

**PLENIERE III**

**M.EL FTOUH - N.DAoudi**

**08H30** : Les mécanismes de la réparation de l'épithélium chez les asthmatiques allergiques

J.CHAKIR

**09H15** : Corticothérapie inhalée dans le contrôle de l'Asthme

A.AICHANE

**09H45** : Intérêt de l'expectoration induite chez les asthmatiques dans le suivi clinique

J.CHAKIR

**10H30 : Pause Café**

**PLENIERE IV**

**Z.N. LARAQUI - Y.EL GUEDDARI**

**11H00** : Relations entre la rhinite et l'asthme, Evaluation et traitement L.P. BOULET

**11H30** : Indications chirurgicales dans le Dysfonctionnement Nasal Chronique

Z.N.LARAQUI

**12H00** : Perspectives thérapeutiques dans l'asthme à court, moyen et long terme A.DIDIER

**12H30** : Discussion

**13H00 : CLOTURE**

Physiopathologie de l'atopie: un nouveau concept à la rescousse du dogme Th1/Th2, le déficit en lymphocytes T régulateurs (Treg) .

**Alain Didier, Clinique des Voies Respiratoires, Hôpital Larrey, CHU de Toulouse- France**

Le concept Th1/Th2 développé depuis plusieurs années permettait d'expliquer, de façon relativement satisfaisante, l'augmentation importante des maladies allergiques constatée dans les pays occidentalisés en accord avec la théorie de l'hygiène. En bref, le système immunitaire des nouveaux nés et des jeunes enfants, moins sollicités dans nos civilisations aseptisés par la lutte antimicrobienne (facteur favorable au développement du système Th1 de lutte contre l'infection), était plus fréquemment laissé libre de développer une réponse Th2 , productrice d'IgE et de certaines cytokines comme l'IL-5 et l'IL-13 impliquées dans la réponse allergique, vis à vis des allergènes de l'environnement. Cette conception, à l'évidence trop simple, ne permettait pas d'expliquer certains faits paradoxaux. Il en est ainsi de l'augmentation observée, dans le même temps, de la fréquence des maladies auto-immunes comme le diabète ou la sclérose en plaque, maladies typiquement Th1 qui auraient dû au contraire diminuer, ou de la constatation que certaines maladies atopiques, comme l'asthme (1), comportent indiscutablement, en particulier lors des exacerbations, une composante Th1. Les lymphocytes Treg sont normalement impliqués dans l'induction d'une tolérance vis à vis de certains antigènes. Ils se caractérisent par des marqueurs de surfaces (CD4+ CD 25+) et fonctionnellement, par la production de certaines cytokines comme l'IL-10 et/ou TGF-B. Des données préliminaires montre qu'il existerait chez l'atopique un déficit au moins partiel en Treg. Celui-ci favorisait le développement d'une réaction immunitaire vis à vis des allergènes de l'environnement en activant la voie Th2. L'immunothérapie spécifique augmenterait l'activité des Treg ce qui expliquerait en partie son mode d'action. Un concept qui n'en chasse pas un autre mais qui vient donc judicieusement en renfort du modèle Th1/Th2 dont il faut rappeler qu'il était mieux démontré chez la souris que chez l'homme (2,3).

## Références :

1. [Mamessier E, Milhe F, Guillot C, Birnbaum J, Dupuy P, Lorec AM, Vervloet D, Magnan A.](#) T-cell activation in occupational asthma and rhinitis. Allergy. 2007 Feb;62(2):162-9.
2. Mamessier E, Botturi K, Vervloet D, Magnan A. Lymphocytes T régulateurs, atopie et asthme: un nouveau concept en trois dimensions. Rev Mal Respir 2005 ;22 :305-11
3. [Magnan A, Humbert M.](#) Is deficient tolerance the true paradigm for atopic diseases? Clin Exp Allergy. 2005 Dec;35(12):1507-10.

# La réparation de l'épithélium bronchique dans l'asthme

**Jamila Chakir**

Centre de recherche de l'Hôpital Laval, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie, Sainte-Foy, Québec.

L'épithélium bronchique est une structure pseudo-stratifiée qui tapisse la lumière bronchique. Il a pour rôle principal de protéger les poumons contre les corps étrangers contenus dans l'air. L'épithélium normal est composé de cellules spécialisées liées entre elles par des jonctions intercellulaires qui permettent l'imperméabilité. L'épithélium est une bonne barrière immunitaire due à la présence d'agents cytoprotecteurs tels que le mucus et les défensines sécrétées par les cellules calciformes et les glandes de la sous-muqueuse. En effet, les substances exogènes sont emprisonnées dans le mucus et expulsées vers la trachée par le battement des cils situés à la surface apicale des cellules épithéliales ciliées.

Dans l'asthme, la muqueuse bronchique subit des altérations structurales importantes caractérisées entre autres par une fibrose sous-épithéliale et la desquamation épithéliale [1]. Des études ont démontré un nombre élevé de cellules épithéliales dans les expectorations induites et les lavages bronchoalvéolaire (LBA). Des analyses de biopsies bronchiques ont dévoilé que la membrane basale est parfois dénudée et qu'il y a très peu de cellules ciliées et de cellules basales chez les sujets asthmatiques [2]. L'épithélium desquamé est caractérisé par un déséquilibre du rapport cellules calciformes/ciliées. Ce rapport, en faveur des cellules calciformes, provoque des changements de fonctions des cellules épithéliales. Les cellules calciformes ont pour rôle de produire du mucus et une variété de médiateurs inflammatoires. Ces facteurs favorisent la différenciation des cellules calciformes et augmentent aussi leur prolifération [3]. La desquamation de l'épithélium facilite l'accès des antigènes, des agents bronchoconstricteurs et des médiateurs à la muqueuse bronchique. Ces facteurs augmentent l'activation des cellules immunitaires et des cellules résidentes (fibroblastes, myofibroblastes, cellules musculaires, etc.) Une corrélation entre la desquamation de l'épithélium et l'hyperréactivité bronchique a été rapportée [4].

L'épithélium bronchique est continuellement en contact avec les particules polluantes, les virus, et les allergènes. Elles vont répondre au stress en activant des facteurs de transcription nucléaires (NF- $\kappa$ B), des protéines activatrices (AP-1), en stimulant la voie des ras/MAPK menant à la synthèse d'ADN [5]. Ce mécanisme de protection a pour but de minimiser les dommages et d'initier la réparation. Cependant, l'épithélium des sujets asthmatiques semble plus sensible aux stimuli environnementaux que celui des sujets normaux et subit des dommages beaucoup plus importants [6]. En effet, les allergènes comme les mites contiennent des protéases, appelés *Der p*, clivent les molécules d'adhésion présentes sur les cellules épithéliales et provoquent un bris de l'épithélium en augmentant sa perméabilité. Ces allergènes communs modulent l'expression d'intégrines et peuvent augmenter l'expression d'IL-6, d'IL-8 et de GM-CSF par les cellules épithéliales des patients asthmatiques [7]. Ces cytokines favorisent la survie et la chimiotaxie des cellules inflammatoires facilitant l'infiltration de ces cellules dans la muqueuse. Ces cellules inflammatoires peuvent ensuite endommager l'épithélium maintenir son phénotype activé. En effet, les éosinophiles, les mastocytes, les macrophages et les lymphocytes T peuvent sécréter des protéases qui endommageront la couche protectrice qui forme l'épithélium [8,9].

La destruction répétitive de l'épithélium bronchique chez l'animal induit une re-épithélialisation rapide. Tout d'abord, la lame basale est recouverte par un gel de fibrine, fibronectine et facteurs de croissance. Les cellules migrent sur ce gel et commencent à proliférer en même temps qu'une prolifération marquée des fibroblastes sous-jacents [10]. Ceci suggère que les fibroblastes stimulent la croissance des cellules épithéliales et vice versa (figure-1). Les cellules épithéliales stimulent la prolifération des lignées fœtales de fibroblastes du poumon HFL-1 via l'insuline-like growth factor 1 (IGF-1) [11]. Shoji et al. ont démontré que les fibroblastes HFL-1 produisent un facteur qui stimulent la croissance des cellules épithéliales bronchiques bovines [12]. La restauration de l'épithélium est modulée par les facteurs de croissance et par les molécules de la matrice extracellulaire. En effet, il a été rapporté que la réparation de l'épithélium de la muqueuse gastrique est beaucoup plus rapide lorsque les cellules sont cultivées sur une surface enrobée de collagène I et IV que celle enrobée de fibronectine et de laminine [13].

L'epidermal growth factor (EGF) et son récepteur (EGFR) jouent un rôle central et primaire dans la régulation de la fonction de l'épithélium. Holgate et al. ont montré qu'un stress oxydatif ou mécanique augmente l'expression de l'EGFR chez les cellules épithéliales bronchiques *in vitro* et *in vivo* après exposition à l'ozone [14]. Chez les asthmatiques, l'expression de l'EGFR est augmentée. Cependant, cette augmentation ne se traduit pas par une prolifération des cellules épithéliales ce qui suggère qu'il y a un défaut dans la régulation de ce récepteur [15]. La faible prolifération des cellules épithéliales dans les voies respiratoires des patients asthmatiques pourrait s'expliquer par une augmentation du niveau de TGF- $\beta$  qui est un inhibiteur de la croissance épithéliale, dans leur LBA et dans les tissus bronchiques[16,17]. Dans un poumon normal, le TGF- $\beta$ 1 est principalement retrouvé dans l'épithélium bronchique humain. De plus, les cellules épithéliales des sujets asthmatiques près de la membrane basale et dans la sous-muqueuse expriment plus de TGF- $\beta$  que les sujets normaux ce qui permet une augmentation de l'expression des intégrines ( $\alpha$ V $\beta$ 1,  $\alpha$ V $\beta$ 6 et  $\alpha$ II $\beta$ 1) par les cellules épithéliales et le clivage du TGF- $\beta$  et son activation. Il est également probable que le TGF- $\beta$  interfère avec la voie de signalisation de l'EGFR et diminue son efficacité à induire une prolifération adéquate des cellules épithéliales de sujets asthmatiques (Figure-2).

Figure-1 : La destruction de l'épithélium active la prolifération des fibroblastes sous-jacents qui produisent des facteurs de croissance qui agissent sur les cellules épithéliales et interfèrent avec leur réparation.

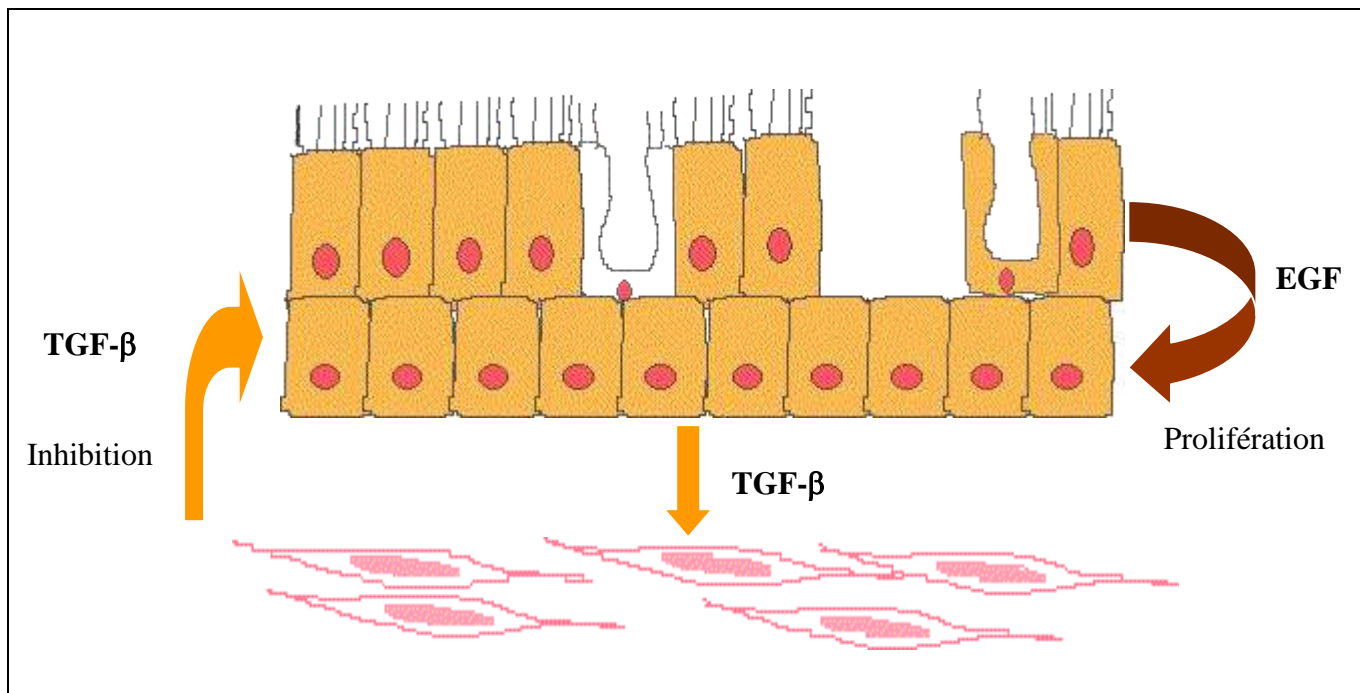
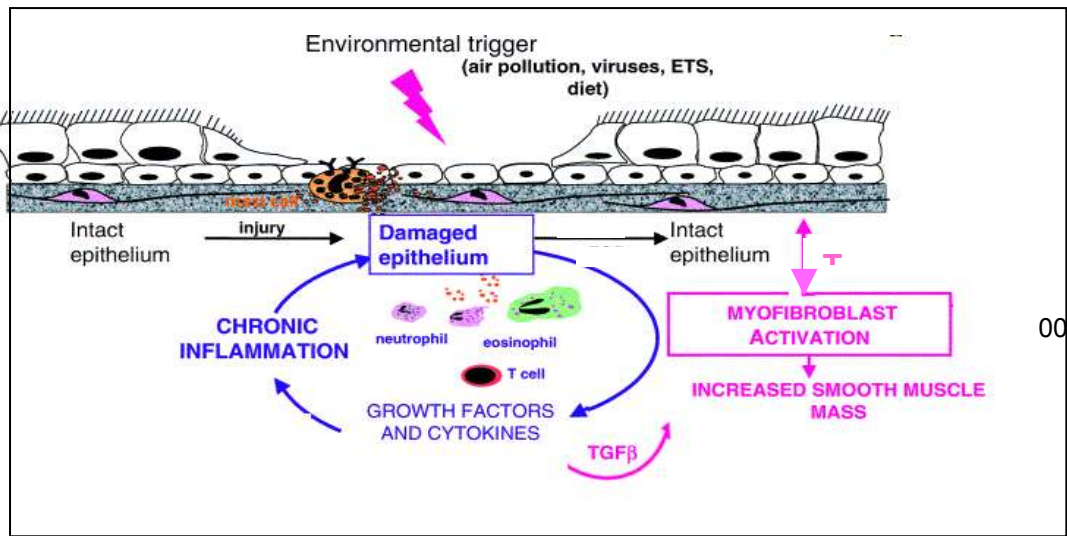


Figure 2 : Le TGF-β agirait possiblement en opposition à l'Epidermal Growth Factor (EGF) en diminuant sa signalisation intracellulaire.

## Reference

1. Boulet LP, Chakir J, Dubé J, Laprise C, Boutet M, Laviolette M: Airway inflammation and structural changes in airway hyper- responsiveness and asthma: an overview. *Can Respir J* 1998, 5:16-21.
2. Montefort S, Djukanovic R, Holgate ST, Roche WR: Ciliated cell damage in the bronchial epithelium of asthmatics and non- asthmatics. *Clin Exp Allergy* 1993, 23:185-189.
3. Atherton HC, Jones G, Danahay H: IL-13 induced changes in the goblet cell density of human bronchial epithelial cell cultures: MAP-kinase and Phosphatidylinositol 3-kinase regulation. *Am J Physiol* 2003, 285:L730-L739.
4. Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kva T, Hauhtela T: Damage to the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985, 131:599-606.
5. Vignola AM, Chanez P, Polla BS, Vic P, Godard P, Bousquet J: Increased expression of heat shock protein 70 on airway cells in asthma and chronic bronchitis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995, 13:683-691.
6. Bucchieri F, Puddicombe SM, Lordan JL *et al.*: Asthmatic bronchial epithelium is more susceptible to oxidant-induced apoptosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002, 27:179-185.
7. Asokanathan N, Graham PT, Stewart DJ *et al.*: House dust mite allergens induce proinflammatory cytokines from respiratory epithelial cells: the cysteine protease allergen, Der p 1, activates protease-activated receptor (PAR)-2 and inactivates PAR-1. *J Immunol* 2002, 169:4572-4578.
8. Erle DJ, Pabst R: Intraepithelial lymphocytes in the lung: a neglected lymphocyte population. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000, 22:398-400.
9. Bellini A, Yoshimura H, Vittori E, Marini M, Mattoli S: Bronchial epithelial cells of patients with asthma release chemoattractant factors for T lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol* 1993, 92:412-424.
10. Erjefält JS, Erjefält I, Sundler F, Persson CGA: In vivo restitution of airway epithelium. *Cell Tissue Res* 1995, 281:305-316.
11. Cambrey AD, Kwon OJ, Gray AJ *et al.*: Insulin-Like Growth-factor-I is a major fibroblast mitogen produce by primary cultures of human airway epithelial-cells. *Clin Sci* 1995, 89:611-617.
12. Shoji S, Rickard KA, Takizawa H, Ertl RF, Linder J, Rennard SI: Lung fibroblasts produce growth stimulatory activity for bronchial epithelial cells. *Am Rev Respir Dis* 1990, 141:433-439.
13. Kirsner RS, Eaglestein S, William H: The wound healing process. *Dermatol clin* 1993, 11:629.



14. Davies DE, Polosa R, Puddicombe SM, Richter A, Holgate ST: The epidermal growth factor receptor and its ligand family: their potential role in repair and remodelling in asthma. *Allergy* 1999, 54:771-783.
15. Puddicombe SM, Polosa R, Richter A *et al.*: Involvement of the epidermal growth factor receptor in epithelial repair in asthma. *FASEB J* 2000, 14:1362-1374.
16. Chakir J, Shannon J, Molet S *et al.*: Airway remodeling-associated mediators in moderate to severe asthma: effect of steroids on TGF- $\beta$ , IL-11, IL-17, and type I and type III collagen expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 111:1293-1298.
17. Sagara H, Okada T, Okumura K *et al.*: Activation of TGF- $\beta$ /Smad2 signaling is associated with airway remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002, 110:249-254.

## Relation entre la rhinite et l'asthme, physiopathologie et clinique.

**Louis-Philippe Boulet**, MD, FRCPC, FCCP  
Institut de cardiologie et de pneumologie de l'Hôpital Laval,  
Université Laval, Québec, Canada.

---

L'asthme et la rhinite coexistent fréquemment chez les mêmes patients : on retrouve un asthme chez 10 à 40 % des patients avec rhinite alors que la présence d'une rhinite est observée chez plus de 80% des patients asthmatiques. La prévalence de ces 2 entités a augmenté dans les dernières décades. De nombreuses évidences supportent le concept d'une seule voie aérienne (une seule maladie – « United Airways ») telles les similitudes démontrées entre les voies aériennes supérieures et inférieures en regard des facteurs étiologiques de même que des caractéristiques épidémiologiques physiopathologiques et de leur évolution clinique.

### **Physiopathologie**

L'atopie joue un rôle important dans le développement des l'asthme et de la rhinite quoique les allergènes domestiques semblent plus impliqués dans l'asthme et les pollens dans la rhinite. Ces 2 conditions sont associées à un processus inflammatoire et des changements structuraux de la structure des voies aériennes. De plus, le processus inflammatoire des voies aériennes supérieures peut influencer l'inflammation et la fonction des voies aériennes inférieures et vice-versa. En effet, les provocations allergéniques bronchiques peuvent induire des symptômes nasaux et bronchiques et réduire la fonction pulmonaire et nasale. D'autre part, les challenges allergéniques nasaux peuvent induire de l'inflammation bronchique.

Chez certains patients, la rhinite semble représenter un stade précédant le développement de l'asthme. Les patients avec rhinite présentent fréquemment une hyperréactivité bronchique associée et des phénomènes inflammatoires et de remodelage des voies aériennes inférieures même en l'absence d'asthme symptomatique. Les mécanismes impliqués dans le développement ou l'expression clinique accrue de l'asthme incluent l'absence de conditionnement de l'air expiré par le nez lors de rhinite obstructive, la perte de la fonction de filtre du nez encourageant la pénétration de substances allergéniques et irritantes au niveau des voies aériennes inférieures, certains mécanismes neurogènes (réflexe naso-bronchique), ainsi que la production de cytokines influençant les voies aériennes inférieures soit par effet local ou systémique.

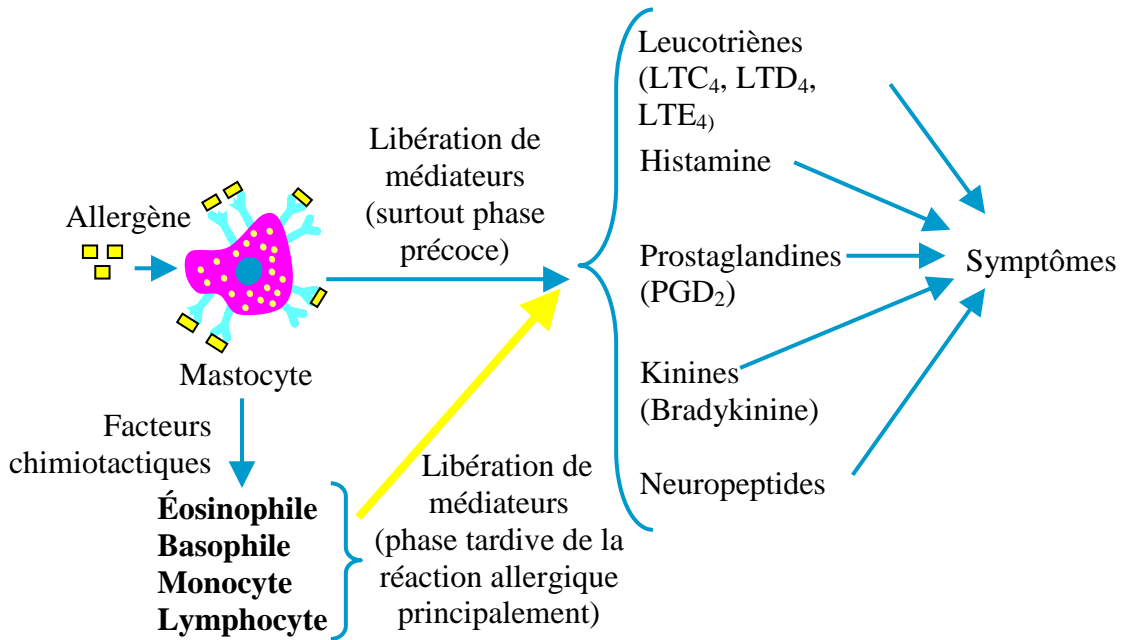
## MUQUEUSE BRONCHIQUE ET NASALE DANS L'ASTHME

		<b>Muqueuse nasale Rhinite / asthme</b>	<b>Muqueuse bronchique Asthme</b>
Épithélium	Desquamation	Variable, souvent minime	Fréquent, particulièrement si l'asthme est sévère
	Métaplasie	À l'occasion	Très rarement
Membrane nasale	Collagène IV	Normal	Normal
	Collagène III, V, fibronectine	Pseudo-épaississement Localisé et limité	Épaississement uniforme
Sous-muqueuse	Éosinophiles	Souvent présents	Souvent présents
	Lymphocytes T CD4+	Fréquemment ↑	Fréquemment ↑
	Lymphocytes T CD8+	Nombre réduit	Faible quantité
	Cellules élastase +	Parfois ↑	Habituellement rares
	Cellules CD68+	Nombre parfois ↑	Souvent nombre ↑
	Déposition de collagène	Possible	Fréquent mais non extensif
	Muscle lisse bronchique	Aucun	Métaplasie et hyperplasie

### Clinique

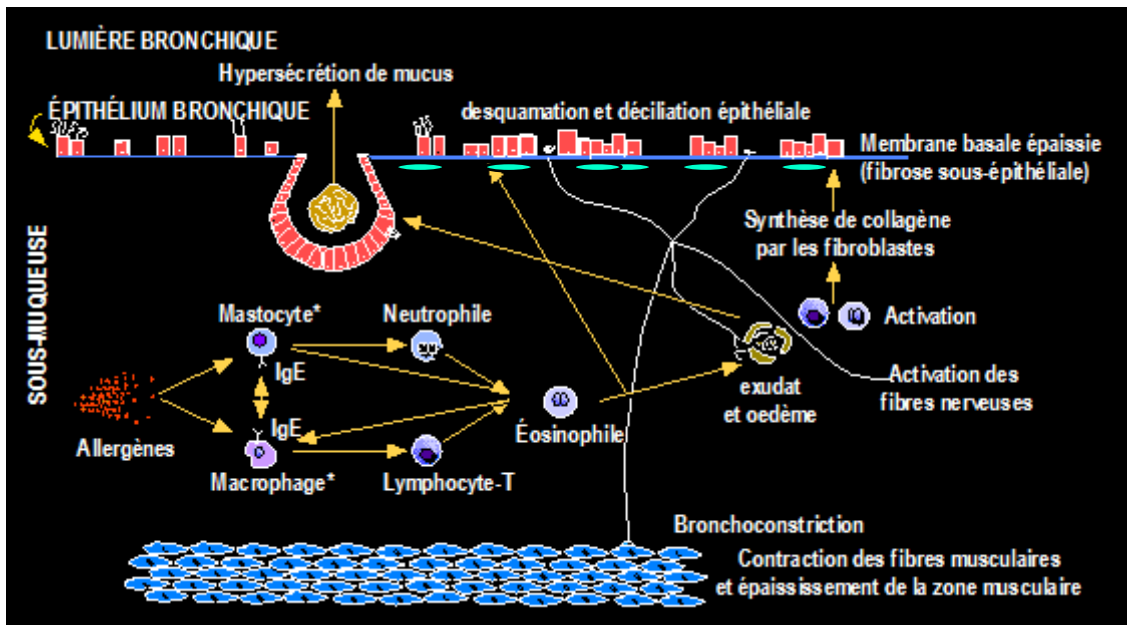
La rhinite peut nuire au contrôle de la maladie asthmatique. Les patients avec asthme sévère présentent plus fréquemment des problèmes de rhinosinusite chronique que les patients avec asthme plus léger. La présence de rhinite double d'ailleurs le risque de visites à l'urgence chez les patients asthmatiques. De plus, la qualité de vie est moindre chez les patients avec asthme et rhinite associés qu'en présence d'entités isolées.

# Physiopathologie de la rhinite allergique



D'après Bone, T.B. et coll., *Clin Rev Allergy Immunol*, 21, 2001, 27-49 et Kay, A.B., *N Engl J Med*, 344, 2001, 30-37.

# Mécanismes de l'asthme



## Bibliographie

- Beeh KM, Beier J, Kornmann O, Meier C, Taeumer T, Buhl R. A single nasal allergen challenge increases induced sputum inflammatory markers in non-asthmatic subjects with seasonal allergic rhinitis: correlation with plasma interleukin-5. *Clin Exp. Allergy*. 2003;33:475-82.
- Bonay M, Neukirch C, Grandsaigne M, Lecon-Malas V, Ravaud P, Dehoux M, et al. Changes in airway inflammation following nasal allergic challenge in patients with seasonal rhinitis. *Allergy*. 2006;61:111-8.
- Boulay ME, Boulet LP. Lower airway inflammatory responses to repeated very-low-dose allergen challenge in allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 2002; 32(10):1441-7.
- Boulet LP, Turcotte H, Carrier G, Boutet M, Laviolette M. Increased maximal airway response to methacholine during seasonal allergic rhinitis in nonasthmatic subjects: relationships with airway wall thickness and inflammation. *European Respiratory Journal* 1995; 8:913-921.
- Boulet LP, Turcotte H, Laprise C, Lavertu C, Bédard PM, Lavoie A, Hébert J. Comparative degree and type of sensitization to common indoor and outdoor allergens in subjects with allergic rhinitis and/or asthma. *Clinical and Experimental Allergy* 1997; vol. 27:52-59.
- Bousquet J, Annesi-Maesano I, Carat F, Leger D, Rugina M, Pribil C, et al. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:728-32.
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5 Suppl) :S147-334.
- Braunstahl GJ, Fokkens WJ, Overbeek SE, KleinJan A, Hoogsteden HC, Prins JB. Mucosal and systemic inflammatory changes in allergic rhinitis and asthma: a comparison between upper and lower airways. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:579-87.
- Braunstahl GJ, Kleinjan A, Overbeek SE, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:2051-7.
- Braunstahl GJ, Overbeek SE, Fokkens WJ, Kleinjan A, McEuen AR, Walls AF, et al. Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:858-65.
- Chakir J, Laviolette M, Boutet M, Laliberté R, Dubé J, Boulet LP. Lower airways remodeling in nonasthmatic subjects with allergic rhinitis. *Lab. Invest. Nov*. 1996;75:735-744.

Griffin MP, McFadden E, Jr., Ingram R., Jr. Airway cooling in asthmatic and nonasthmatic subjects during nasal and oral breathing. *J Allergy Clin Immunol.* 1982;69:354-9.

Jeffery P, Haathela T. Allergic rhinitis and asthma: inflammation in a one-airway condition. *BMC Pulmonary medicine* 2006;6 (Suppl. 1): 1-12.

Mangla PK, Menon MP. Effect of nasal and oral breathing on exercise-induced asthma. *Clin Allergy.* 1981;11:433-9.

Naclerio RM, Proud D, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Thompson M, Togias A. Cold dry air-induced rhinitis: effect of inhalation and exhalation through the nose. *J Appl Physiol.* 1995;79:467-71.

Peat JK, Salome CM, Woolcock AJ. Longitudinal changes in atopy during a 4-year period: relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;85:65-74.

Shturman-Ellstein R, Zeballos RJ, Buckley JM, Souhrada JF. The beneficial effect of nasal breathing on exercise-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis.* 1978;118:65-73.

vonMutius E, Weiland SK, Fritsch C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet.* 1998;351:862-6.

## Diagnostic fonctionnel de l'asthme

**PR. M. EL FTOUH**

Pneumophtisiologue-Allergologue

**SERVICE DE PNEUMOLOGIE**

HOPITAL IBN SINA-RABAT

L'exploration de la fonction respiratoire est une étape indispensable dans la prise en charge de la maladie asthmatique, elle assure un diagnostic positif même en milieu professionnel, elle permet l'évaluation et le suivi ainsi que l'indemnisation.

Nous allons nous pencher essentiellement sur les moyens de diagnostic positif. En dehors du contexte professionnel, le diagnostic positif de l'asthme repose sur la clinique et les explorations fonctionnelles respiratoires (Diagnostic fonctionnel).

### *A-Débit expiratoire de pointe :*

La mesure du DEP doit être comparée aux valeurs théoriques et surtout aux valeurs optimales du malade. Cette mesure doit être effectuée correctement au moins deux fois par 24 heures, le matin où le DEP est bas et le soir où le DEP est le plus haut. Ainsi seront notées sa variation dans le nyctémère et sa variation sur plusieurs jours ou semaines.

La variation quotidienne du DEP est exprimée par le rapport suivant :

$$[(\text{DEP soir} - \text{DEP matin} / \frac{1}{2} (\text{DEP soir} + \text{DEP matin}))] \times 100$$

Une variation quotidienne supérieure ou égale à 20% assure le diagnostic d'asthme. Plus cette variation est importante, plus l'asthme est sévère.

### *B-La spirométrie et courbe débit-volume :*

Il s'agit d'un examen simple, reproductible, mais non spécifique de l'asthme. Les index spirométriques suivants sont les plus utiles dans l'appréciation de la fonction respiratoire :

Le Volume Expiratoire Maximum par seconde ou VEMS : est le volume d'air expiré en une seconde au cours d'une expiration maximale suivant une inspiration maximale, il est généralement réduit dans l'asthme, témoignant de la présence d'un syndrome obstructif. Si l'on observe une augmentation du VEMS de plus de 12% de la valeur prédite et en valeur absolue, une augmentation de plus de 200 ml, après inhalation d'un bronchodilatateur, on peut considérer la réversibilité comme positive.

La Capacité Vitale Forcée : la CVF est le volume total d'air expiré après une inspiration profonde, elle est normale ou légèrement réduite chez les personnes asthmatiques.

Le rapport de Tiffeneau (VEMS/CVF) est le pourcentage de capacité vitale expirée dans la première seconde d'une expiration maximale. Chez les adultes n'ayant pas de problèmes respiratoires, ce rapport a une valeur plus élevée que 80% ; toute

valeur inférieure à celle-ci suggère un déficit de la fonction respiratoire. Il faut toutefois rappeler que ce rapport diminue avec l'âge (chez des personnes âgées saines, il n'atteint pas plus de 70%). Un trouble ventilatoire obstructif réversible sous B2 mimétiques permet de porter le diagnostic de l'asthme.

La méthode de dilution de l'hélium couplée à la spirométrie permet de calculer le volume résiduel généralement augmenté au cours d'un TVO. Le volume résiduel peut être calculé par pléthysmographie.

*C-Etude des résistances des voies aériennes :*

Deux méthodes sont utilisées :

- La méthode d'occlusion ;
- La pléthysmographie :

Les résistances sont élevées lors d'un TVO, la chute de 30 à 40% après administration de bêta 2 mimétiques permet de poser le diagnostic d'asthme.

*D-Test de provocation bronchique non spécifique:*

Le test de provocation bronchique à la métacholine doit être réalisé en cas de signes cliniques compatibles et en l'absence de TVO. Il a pour but de rechercher une hyperréactivité bronchique non spécifique et de mesurer son degré. C'est une des caractéristiques de la maladie asthmatique et son intensité varie avec le degré d'inflammation des voies aériennes. Son absence permet en principe d'écarter le diagnostic d'asthme.

La métacholine, agoniste muscarinique de synthèse, est actuellement la substance la plus fréquemment utilisée pour les tests d'HRB. Elle est en effet plus stable que l'acétylcholine et l'histamine et n'est pas rapidement dégradée par la cholinestérase.

La sensibilité et la valeur prédictive négative du test d'HRB à la métacholine pour le diagnostic d'asthme sont élevées mais sa valeur prédictive positive et sa spécificité faibles. Ce test permet donc d'exclure le diagnostic d'asthme et non d'établir avec certitude un diagnostic positif. La plupart des sujets ayant un asthme ont une HRB mais celle-ci est également présente chez les patients atteints de bronchopneumopathies chroniques obstructives, d'insuffisance cardiaque, de mucoviscidose, de rhinite allergique, au cours et dans les semaines qui suivent les infections virales ou bactériennes des voies respiratoires.

Avant de faire un test de provocation, il faut prendre des précautions ;

- VEMS supérieur à 60% ou supérieur à 1,5 litres
- Absence de prise médicamenteuse récente
- Pas d'infection ou de spasme

Les agents les plus utilisés sont : histamine, acétylcholine et la métacholine. On peut utiliser l'exercice physique, l'eau nébulisée.

Le test est positif quand le VEMS chute de 20% ou si les résistances des voies aériennes augmentent de 80 à 100%.

L'hyperreactivité bronchique est globalement corrélée avec :

- La fréquence et la gravité des symptômes
- Les variations du DEP
- La consommation médicamenteuse.

*E- Asthme Professionnel*



Pour le diagnostic de l'asthme professionnel, trois types d'examens sont utilisés: le DEP, la spirométrie et les tests de provocation bronchique spécifiques.

#### 1 - *Debimétrie longitudinale* :

Grâce au mini debimètre de pointe, on peut pratiquer plusieurs mesures du DEP par jour et pendant plusieurs jours au cours et en dehors du travail. La seule vraie contrainte est celle d'obtenir l'adhésion et la coopération du patient. On peut trouver plusieurs éventualités :

- Aggravation franche dès le premier jour de travail,
- Amélioration pendant la période d'arrêt du travail,
- Aggravation progressive à la ré-exposition aux risques.

#### 2 - Spirométrie

Rattacher un asthme à une éventuelle exposition professionnelle nécessite la réalisation de plusieurs spirométries :

- Spirométries longitudinales :

En cas d'effets respiratoires chroniques à long terme, et surtout quand les premières EFR sont jugées dans les limites de la normale, on peut procéder à une surveillance longitudinale, en réalisant des tracés tous les 6 mois, 2 ans, voire 5 ans. Le patient est son propre témoin.

- Spirométries étagées :

L'interrogatoire permet de distinguer deux situations selon l'heure et la date d'apparition des symptômes cliniques :

- a) Apparition des symptômes quelques heures après l'exposition: dans ce cas, on peut réaliser 6 à 8 tracés par jour,
- b) Aggravation progressive des symptômes au cours de la semaine, dans ce cas on peut se contenter d'un double enregistrement le lundi et le vendredi.

#### *C-Tests de provocation bronchique spécifiques* :

Il s'agit d'identifier une cause précise (allergène) dans un environnement professionnel très souvent complexe.

Les TPS ne sont utilisés qu'après avoir épuisé les autres moyens du diagnostic : test éviction-reintroduction, debimétrie longitudinale, spirométries étagées et longitudinales.

Ces tests sont réalisés en milieu hospitalier, avec un personnel qualifié et entraîné, la surveillance est rigoureuse au moins jusqu'à la 24<sup>ème</sup> heure après la réalisation des tests, le VMS doit être supérieur à 60% de la valeur théorique, en l'absence d'infection respiratoire.

Plusieurs techniques sont utilisées :

- Les tests réalistes : c'est la reproduction par le patient des gestes professionnels dans une chambre d'exposition ou dans une cabine, ex : étalage de peinture, soudure..... La durée d'exposition est de 2 fois 5 à 15 minutes, l'utilisation de produit témoin permet d'éliminer une HRBNS.
- TPS par aérosol : plus complexes, le sujet respire directement l'allergène incriminé dans un masque alimenté par un générateur.

Ces tests déterminent les relations dose-effet avec précision.

- Tests d'exposition « réalistes-réalistes » : le sujet est étudié sur les lieux du travail, dans son poste de travail, les mesures se font par un spiromètre portable ou par un mini débitmètre de pointe.

Le test est considéré comme positif si :

- Apparition de signes cliniques
- Chute du VEMS de 20%, ou 10-15% si signes cliniques concomitants
- Chute du DEP de 25 %
- Augmentation des résistances de 80-100%.

Il existe des faux positifs : irritation non spécifique, réactions croisées entre antigènes. Il existe des faux négatifs : mauvaise utilisation, exposition courte, concentration faible, prise médicamenteuse, arrêt prolongé de l'exposition.

## **Asthme et obésité : quelle relation ?**

### **implications cliniques**

*Pr El Fassy Fihry M.T. , Rabat.*

La relation entre asthme et obésité a commencé à intéresser médecins et épidémiologistes depuis plusieurs décennies. Bien que l'association de ces 2 affections fût déjà décrite, le lien n'est pas encore clairement reconnu. Plusieurs questions méritent d'être posées :

- Est-ce qu'il existe un lien entre asthme et obésité ?
- L'obésité est-elle un facteur de risque pour l'asthme ? (=les obèses font-ils plus d'asthme ?)
- L'asthme est-il un facteur de risque pour l'obésité ? (=les asthmatiques sont-ils plus souvent obèses ?)
- L'asthme et l'obésité ont-ils un mécanisme physiopathologique commun ? (= ces 2 affections ont-elles une cause commune ?)
- Le traitement de l'obésité améliore-t-il le contrôle de l'asthme ?

L'obésité est un facteur de risque déjà connu pour le diabète de type II et les affections cardiaques (1) . Il semblerait maintenant que l'obésité soit également un facteur de risque pour l'asthme. Aux USA, 75 pour cent des visites aux urgences pour asthme concernent des individus obèses et des études ont prouvé que l'obésité précédait l'asthme. Le poids excessif est défini par un indice de masse corporelle (IMC) de 25 à 29.9, alors que l'obésité était définie par un IMC supérieur ou égal à 30 (2). Le risque de développer un asthme augmente avec l'augmentation de l'IMC, mais l'augmentation de la prévalence de l'asthme est plus importante que celle de l'obésité, l'asthme étant une affection multifactorielle (3).

Actuellement, on connaît encore peu de chose sur cette relation. Des chercheurs de l'école de Santé Publique de l'Université de Harvard ont décrit les facteurs qui pourraient contribuer à lier l'obésité et l'asthme (4). Chez les sujets obèses, les poumons sont distendus et les débits sont diminués. En outre, il y a une inflammation systémique chronique chez l'obèse (5;6). Cette inflammation systémique semble provenir du tissu adipeux. L'inflammation peut affecter les muscles lisses des voies aériennes, faisant rétrécir celles-ci. Il y a également des changements au niveau du sang où on retrouve des hormones dérivées du tissu graisseux chez l'obèse qui pourrait affecter les voies aériennes. Une de ces hormones, la leptine, est une molécule pro-inflammatoire et les individus obèses ont des niveaux plus élevés de leptine que les individus maigres. La leptine est retrouvée à des niveaux plus élevés chez les asthmatiques indépendamment de l'importance de l'obésité. En revanche, les niveaux sanguins d'une autre hormone, l'adiponectine, qui a des propriétés anti-inflammatoires, sont nettement plus bas chez les individus obèses. Selon Jeffrey Fredberg, l'obésité a la capacité d'affecter la fonction respiratoire par une multitude de moyens, mais aucun d'eux n'est clairement reconnu(4).

Les premiers travaux mettant en relation asthme et obésité sont assez récents. En étudiant en 1998 le statut pondéral de 90 000 infirmières américaines, Camargo a relevé que la prévalence de l'asthme était triple chez les infirmières

obèses (7). Cette étude n'avait pas concerné les enfants. Certains enfants voient leur asthme « disparaître » ou se stabiliser à la puberté. Le pourcentage est plus faible chez les enfants obèses ou en surpoids. C'est en suivant 800 enfants et en les examinant à 6, 8, 11, 13 et 16 ans que Guerra a relevé que les enfants en surpoids avaient 3 fois plus de chance de rester symptomatiques à la puberté (8). Il a été évoqué que les enfants asthmatiques faisaient moins d'exercice que les non asthmatiques et que cela pourrait influencer sur la prise de poids (9;10), mais Guerra a bien démontré dans son étude, que l'obésité, ici aussi, précédait l'asthme, et que la causalité serait plutôt de l'obésité vers l'asthme. Une étude allemande a démontré que les enfants obèses avaient 77% plus de risque d'avoir des symptômes d'asthme que les non obèses, mais elle n'a pas retrouvé cette relation avec d'autres manifestations allergiques (11;12).

Une association entre le poids excessif et asthme est donc très probable (1;2). Une hypothèse communément admise est que le gain de poids se produit parce que beaucoup de patients asthmatiques évitent l'exercice puisque l'activité physique peut déclencher leurs symptômes. Actuellement, on estime que 97 millions d'adultes aux Etats-Unis sont de poids excessif ou obèses et que 5.3% d'adultes sont affectés par de l'asthme (3;13). En plus de l'asthme, l'obésité augmente sensiblement le risque d'autres affections telles que l'hypertension, le diabète de type 2, les affections cardiaques et l'apnée du sommeil (14).

Récemment, la découverte d'un nouveau gène pourrait mieux expliquer le lien entre les 2 affections. Il aurait été démontré que ce gène, qui appartient à une famille de protéines semblables à celles retrouvées dans la résistance à l'insuline et l'obésité chez les souris, se retrouve également dans les poumons des souris asthmatiques, suggérant un lien possible entre ces 2 affections conditions (15).

Ces gènes seraient les régulateurs principaux des processus impliqués dans l'asthme, y compris la tonicité des voies aériennes, l'hyperplasie des cellules, et le dépôt de collagène (remodelage ?). Des données récentes suggèrent que l'induction génétique de l'arginase ne soit pas simplement un marqueur des réponses allergiques des voies aériennes, mais que l'arginase est impliquée dans la pathogénie des aspects multiples de la maladie (16). La découverte de ce gène n'est que l'un des chaînons liant les deux conditions. L'inflammation est impliquée dans l'asthme et l'obésité, ainsi que dans d'autres maladies, et les thérapeutiques développées pour bloquer des éléments de l'obésité amélioreront également l'asthme (17) (18;19).

Nous savons que les personnes obèses qui perdent du poids, améliorent leur asthme. Dans un travail d'Aaron, paru récemment dans Chest (20), l'auteur a étudié la possibilité qu'un programme intensif de perte de poids puisse diminuer la sévérité de l'asthme de l'adulte chez des femmes obèses. Il a suivi pendant 6 mois 58 femmes avec un IMC>30. En utilisant des coefficients de corrélation de Pearson, il a mis en évidence une relation entre la baisse de poids et l'amélioration du VEMS, de la CV et des tests de provocation bronchique à la métacholine. Il a également noté une amélioration du score de qualité de vie selon le questionnaire de Saint Georges. Les auteurs ont donc conclu que la perte de poids pouvait améliorer la fonction respiratoire des femmes obèses asthmatiques.

Cependant plusieurs éléments n'ont pas été étudiés dans ce travail, d'autres cofacteurs non reconnus ou inappréciés auraient pu expliquer l'amélioration

statistique des résultats. Par exemple, l'obésité peut augmenter le risque de reflux gastroesophagien (RGO), qui peut aggraver l'asthme (21). La réduction possible du RGO par la diminution du poids peut avoir comme conséquence un déclin des symptômes d'asthme. De plus, puisque l'obésité réduit généralement la capacité résiduelle fonctionnelle d'au moins 500 ml, la perte de poids dans le groupe d'étude pourrait expliquer les changements rapportés plutôt que par un effet direct sur les voies aériennes (22).

Certains aliments spécifiques pourraient être directement associés à l'asthme. Par exemple, l'ingestion d'huiles contenant l'acide gamma-linolénique et l'acide eicosapentaénoïque (des acides gras oméga 3) pourrait réduire certains marqueurs de l'inflammation et donc diminuer la sévérité de l'asthme. Ces acides sont surtout présents dans les graisses de poissons (23).

L'asthme et l'obésité sont 2 affections multifactorielles. De ce fait, il est évident que leurs liens sont multiples et complexes. Néanmoins, on peut affirmer que :

- Il existe un lien statistiquement fort entre asthme et obésité,
- L'obésité dans l'enfance favorise l'apparition de l'asthme,
- L'obésité chez des enfants asthmatiques réduit les chances de voir diminuer la symptomatologie à la puberté,
- La symptomatologie des asthmatiques obèses est plus sévère,
- Le traitement de l'obésité améliore l'asthme.

## Références :

- (1) Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998 Jan;22(1):39-47.
- (2) Troiano RP, Flegal KM, Kuczmarski RJ, Campbell SM, Johnson CL. Overweight prevalence and trends for children and adolescents. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1963 to 1991. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995 Oct;149(10):1085-91.
- (3) Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, Obesity and Incident Asthma: A Meta-analysis of Prospective Epidemiologic Studies. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007 Jan 18;200611-1717OC.
- (4) Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2005 May;115(5):925-7.
- (5) Aoshiba K, Nagai A. Differences in airway remodeling between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004 Aug;27(1):35-43.
- (6) Pohunek P. Inflammation and airway remodeling. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2004;26:98-9.
- (7) Camargo CA, Jr., Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999 Nov 22;159(21):2582-8.
- (8) Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherrill DL, Holberg CJ, Martinez FD. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 Jul 1;170(1):78-85.
- (9) Chinn S, Rona RJ. Obesity and asthma in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 Jul 1;170(1):95-6.
- (10) Glazebrook C, McPherson AC, Macdonald IA, Swift JA, Ramsay C, Newbould R, et al. Asthma as a barrier to children's physical activity: implications for body mass index and mental health. *Pediatrics* 2006 Dec;118(6):2443-9.
- (11) Appleton SL, Adams RJ, Wilson DH, Taylor AW, Ruffin RE. Central obesity is associated with nonatopic but not atopic asthma in a representative population sample. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006 Dec;118(6):1284-91.
- (12) Chen Y, Dales R, Jiang Y. The association between obesity and asthma is stronger in nonallergic than allergic adults. *Chest* 2006 Sep;130(3):890-5.

- (13) Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005 May;115(5):897-909.
- (14) Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central Sleep Apnea: Pathophysiology and Treatment. *Chest* 2007 Feb 1;131(2):595-607.
- (15) Guler N, Kirerleri E, Ones U, Tamay Z, Salmayenli N, Darendeliler F. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2004 Aug;114(2):254-9.
- (16) King NE, Rothenberg ME, Zimmermann N. Arginine in asthma and lung inflammation. *J Nutr* 2004 Oct;134(10 Suppl):2830S-6S.
- (17) Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000 Mar 25;320(7238):827-32.
- (18) Tabak C, Wijga AH, de Meer G, Janssen NAH, Brunekreef B, Smit HA. Diet and asthma in Dutch school children (ISAAC-2). *Thorax* 2006 Dec 1;61(12):1048-53.
- (19) Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, Daures JP, Godard P. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy* 2006;61(1):79-84.
- (20) Aaron SD, Fergusson D, Dent R, Chen Y, Vandemheen KL, Dales RE. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest* 2004 Jun;125(6):2046-52.
- (21) Mathew JL, Singh M, Mittal SK. Gastro-oesophageal reflux and bronchial asthma: current status and future directions. *Postgrad Med J* 2004 Dec 1;80(950):701-5.
- (22) Ding DJ, Martin JG, Macklem PT. Effects of lung volume on maximal methacholine-induced bronchoconstriction in normal humans. *J Appl Physiol* 1987 Mar;62(3):1324-30.
- (23) Wong KW. Clinical efficacy of n-3 fatty acid supplementation in patients with asthma. *J Am Diet Assoc* 2005 Jan;105(1):98-105.

Pr El Fassy Fihry M.T.  
Chef de Service de Pneumologie  
Hôpital Ibn Sina – Rabat  
tawfikpno@yahoo.com

# **Allergie au latex- enquete aupres du personnel soignant de l'hospital ibn sina**

## **(CHU de Rabat )**

**H. EL OUAZZANI, M. EL FTOUH, M.T. EL FASSY FIIHRY**

### **Service de Pneumologie Hôpital Ibn Sina de Rabat**

La prévalence de l'allergie au latex naturel n'a cessé d'augmenter au cours de cette dernière décennie chez les personnes exposées et particulièrement les professionnels de santé. Celle-ci est très variable d'une étude à l'autre.

Le but de notre travail est donc d'évaluer la prévalence de l'allergie aux protéines du latex naturel (PLN) chez le personnel paramédical de l'Hôpital Ibn Sina du Centre Hospitalier Universitaire de Rabat

Il s'agit d'une enquête transversale menée sur une période de 3 mois (Janvier- Mars 2007) à l'aide d'un questionnaire où sont précisés : l'identité , l'âge, la profession, le service, les antécédents d'atopie personnelle et familiale, les antécédents d'intervention chirurgicale , les soins dentaires , les manifestations allergiques lors de la manipulation des produits contenant (PLN) et les éventuelles manifestations allergiques en rapport avec l'ingestion de certains fruits exotiques.

22 services ont participé à cette étude. Le nombre de questionnaires distribués était en nombre de 619 .Seul 268 questionnaires ont été remplies (43,2%) Parmi ces réponses, 119 participants rapportaient des manifestations allergiques (44,4%). Mais seulement 45 participants avaient vraiment des manifestations allergiques en rapport avec la manipulation des matériaux contenant des protéines du latex naturel soit 16,7% de toutes les personnes qui ont participé à cette étude. Les tableaux cliniques rapportés étaient les suivants : prurit (51%) ,rhinite allergique (48,8%), conjonctivite (46,6%), eczéma de contact (26,6 %) ,urticaire de contact (8,8%), asthme (8 ,8%), et un seul cas d'œdème de Quink (2%). Des prick-tests aux pneumallergènes courants, aux protéines du latex naturel et à quelques fruits exotiques commercialisés par le laboratoire Stallergène\* ont été réalisés chez ces 45 participants .Ils sont revenus positifs au latex pour 5 personnes soit 11,1%.Cette sensibilisation était isolée dans 2 cas, associée à une sensibilisation à l'avocat seul dans 1 cas, associé à une sensibilisation à l'avocat et aux acariens type DP et DF pour 1 cas et à l'avocat, banane et kiwi pour un cas.

La prévalence de l'allergie au latex sur cet échantillon (sélectionné ) du personnel paramédical de l'hôpital Ibn Sina de Rabat est de 11,1p. 100 ce qui reste comparable aux données de la littérature. Les phénomènes irritatifs fréquemment rapportés lors du port prolongé de gants sont sans doute liés à la poudre et à son alcalinité, ainsi qu'aux divers agents chimiques ajoutés lors de la fabrication des gants (agents de vulcanisation, colorants...).



## **Relation entre la rhinite et l'asthme; évaluation et traitement.**

Louis-Philippe Boulet, MD, FRCPC, FCCP

Institut de cardiologie et de pneumologie de l'Hôpital Laval, Université Laval, Québec, Canada.

---

### **Définitions**

La rhinite se définit comme une inflammation de la muqueuse nasale. Le diagnostic de rhinite repose sur la présence de symptômes tels la congestion nasale, d'écoulement nasal et d'éternuements. On peut retrouver aussi du prurit nasal et de l'anosmie. On la classifie habituellement en allergique, vasomotrice, infectieuse et idiopathique.

D'autre part, l'asthme est une maladie inflammatoire des voies aériennes caractérisée par des symptômes paroxystiques ou persistants tels dyspnée, oppression thoracique, sifflements, expectorations et toux, associée à une obstruction bronchique variable et une hyperréactivité bronchique à divers stimuli endogènes ou exogènes.

### **Buts du traitement : critères de contrôle**

Le traitement de la rhinite vise à minimiser les symptômes nasaux (Tableau 1A) alors que des critères plus précis ont été établis pour l'asthme. En effet, selon les critères du Consensus Canadien sur l'asthme, l'asthme est maîtrisé (ou contrôlé) si la personne présente les critères suivants: 1) Présence de symptômes d'asthme le jour moins de 4 jours par semaine, 2) Présence de symptômes d'asthme la nuit ou au réveil moins d'une fois par semaine, 3) Besoin d'utiliser sa médication de secours (bronchodilatateur à action rapide) moins de 4 doses par semaine (excluant une prise par jour pour prévenir l'asthme à l'effort), 4) Capacité à faire les activités de tous les jours, y compris de l'exercice, sans absentéisme du travail ou de l'école dus à l'asthme, 5) Des exacerbations de l'asthme rares et légères, des débits expiratoires à plus de 85% des meilleures valeurs obtenues et stables.

Ces critères sont assez près de ceux recommandés par les « GINA Guidelines » (Tableau 1B).

### **Évaluation**

*Pour ce qui est de l'investigation de la rhinite, le questionnaire sera souvent révélateur. Des tests cutanés d'allergie avec aéroallergènes courants pourra indiquer la nature allergique du problème. La rhinoscopie antérieure avec otoscope et spéculum sera utile pour examiner les voies nasales et identifier des affections telles la polypose nasale et l'hypertrophie adénoïde et devrait être particulièrement envisagée chez les patients qui ne répondent pas au traitement ou qui éprouvent des symptômes sévères. Dans certains cas, un examen tomодensitométrique des voies aériennes supérieures et des sinus paranasaux pourra être effectué pour confirmer une sinusite coexistante.*

Pour l'asthme, le questionnaire et les tests de fonction pulmonaires (débits expiratoires et/ou tests de provocation bronchique) pourront confirmer le diagnostic et aider à déterminer la sévérité de la maladie. Les tests d'allergie aideront à déterminer un rôle possible des allergènes environnementaux dans l'expression de la maladie.

### Traitement

Le traitement recommandé pour la rhinite est similaire au traitement de l'asthme pour plusieurs éléments (Tableau 2, Figure 1). L'éducation du patient et les mesures d'évitement des allergènes identifiés constituent la base du traitement. En présence de rhinite intermittente légère, les antihistaminiques de dernière génération sont le traitement de choix. Cependant, chez de nombreux patients atteints d'asthme et de rhinite, les symptômes de rhinite seront persistants et parfois graves. Pour ces patients, le traitement est fondé sur les corticostéroïdes en vaporisateur nasal, administrés sur une base régulière (Tableau 3, Figure 2). Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (pour la rhinite et l'asthme) et l'immunothérapie (surtout pour la rhinite) peuvent être utiles. Les visites pour asthme au service des urgences sont moins nombreuses chez les patients atteints de rhinite allergique et d'asthme s'ils recevaient un corticostéroïde en vaporisateur nasal que chez ceux qui n'en recevaient pas (Adams 2002).

Le traitement de l'asthme repose sur l'assainissement de l'environnement, le plan d'action sur la conduite à tenir en cas d'exacerbation, l'éducation du patient et le suivi régulier. L'asthme très léger aura besoin seulement d'un bronchodilatateur à action rapide au besoin, alors que si les symptômes deviennent réguliers, un corticostéroïde en inhalation (CSI) sera prescrit. Si le contrôle de l'asthme est inadéquat avec une faible dose de CSI, un bronchodilatateur à longue durée d'action (de préférence associé à un CSI dans le même inhalateur) ou parfois un antagoniste des récepteurs des leucotriènes sera suggéré. Les doses de CSI seront augmentées selon la sévérité de l'asthme et pour les cas les plus graves, la prednisone ou parfois l'omalizumab pourront aider.

### Tableau 1 A

Classification de la rhinite selon le guide ARIA

Intermittente

< 4 jours par semaine ou < 4 semaines

Persistante

> 4 jours par semaine ou > 4 semaines

Sévérité	Légère	Modérée à Sévère*
Sommeil	Normal	Troublé
Activités	Normales	Réduites
Travail/école	Normale	Absentéisme/troublé
Symptômes	Absence	Présents
Incommodants		

\* Un élément ou plus

## Tableau 1 B

Levels of asthma control (GINA Guidelines 2006)

<i>Characteristic</i>	Controlled	Partly controlled (Any present in any week)	Uncontrolled
Daytime symptoms	None (2 or less / week)	More than twice / week	
Limitations of activities	None	Any	
Nocturnal symptoms / awakening	None	Any	3 or more features of partly controlled asthma present in any week
Need for rescue / “reliever” treatment	None (2 or less / week)	More than twice / week	
Lung function (PEF or FEV1)	Normal	< 80% predicted or personal best (if known) on any day	
Exacerbation	None	One or more / year	1 in any week

## Tableau 2

### Traitement de l'asthme et la rhinite

	ASTHME	RHINITE
Assainissement de l'environnement	+++	+++
Éducation	+++	+++
Immunothérapie	+/-	++
<i>Médication</i>		
Antihistaminiques	+/-	+++
Corticostéroïdes topiques	+++	+++
Anti-cholinergiques	+/-	++
Anti-leucotriènes	++	++

### Tableau 3

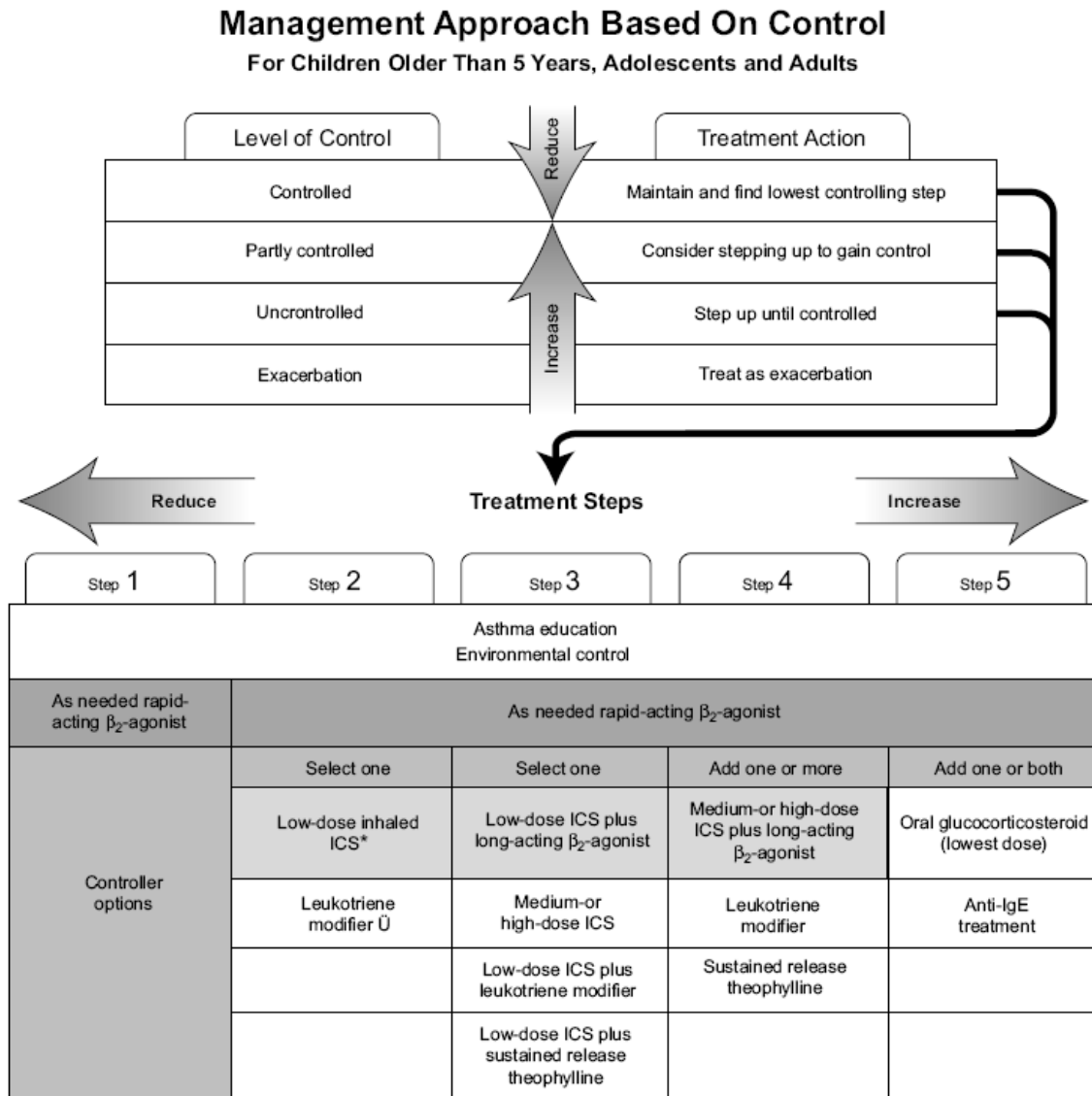
#### Médicaments pour la rhinite

		éternuements	rhinorrhée	obstruction nasale	prurit nasal	symptômes oculaires	
Antihistaminiques (H1)							
	oraux	+++	+++	0 to +		+++	++
	intranasaux	++	+++	+		++	0
	intraoculaires	0	0	0		0	+++
Corticostéroïdes	+++	+++	++	++	+		
Chromones							
	intranasaux	+	+	+		+	0
	intraoculaires	0	0	0		0	++
Décongestants							
	intranasaux	0	0	++		0	0
	oraux	0	0	+		0	0
Anti-cholinergiques	0	+++	0	0	0		
Anti-leucotriènes	+	++	++	?	++		

(selon le Guide ARIA)

**Figure 1 A**

**Traitement de l'asthme selon le Guide GINA**  
(GINA Guidelines 2006)



\* ICS=inhaled glucocorticosteroids  
 $\dot{U}$ =Receptor antagonist or synthesis inhibitors

Figure 1B

Traitement de l'asthme selon le Guide Canadien

(Lemière 2004)

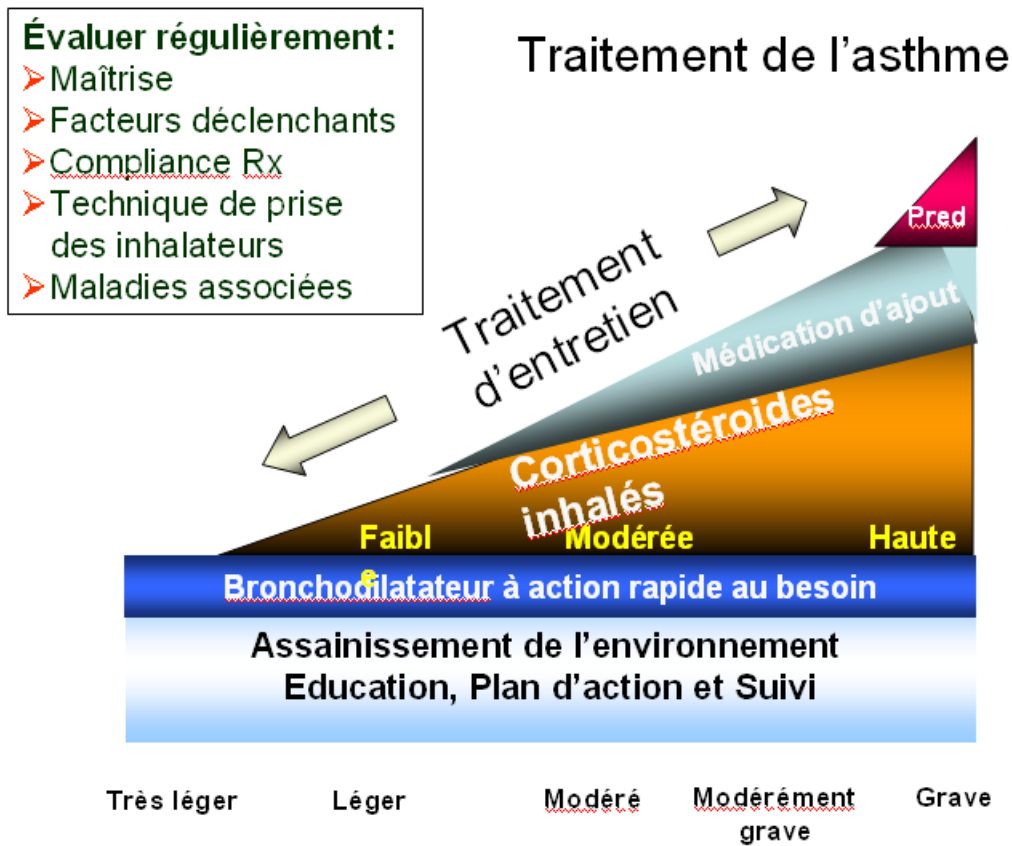


Figure 2

## Traitement de la rhinite allergique (ARIA) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

Légère intermittente	Modérée à severe intermittente	Légère persistante	Modérée à Sévère persistante
	<b>Corticostéroïde intra-nasal</b>		
	Chromone topique		
<b>Bloquant H1 oral ou topique</b>			
Décongestionnant intra-nasal (< 10 jours) ou oral			
Éviter les allergènes et les irritants			
		<b>Immunothérapie</b>	

## Références

Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109(4):636-42.

Al Sayyad J, Fedorowicz Z, Alhashimi D, Jamal A. Topical nasal steroids for intermittent and persistent allergic rhinitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD003163.

Beeh KM, Beier J, Kornmann O, Meier C, Taeumer T, Buhl R. A single nasal allergen challenge increases induced sputum inflammatory markers in non-asthmatic subjects with seasonal allergic rhinitis: correlation with plasma interleukin-5. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:475-82.

Bonay M, Neukirch C, Grandsaigne M, Lecon-Malas V, Ravaud P, Dehoux M, et al. Changes in airway inflammation following nasal allergic challenge in patients with seasonal rhinitis. *Allergy*. 2006;61:111-8.

Bousquet J, Annesi-Maesano I, Carat F, Leger D, Rugina M, Pribil C, et al. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:728-32.

Bousquet PJ, Bousquet-Rouanet L, Co Minh HB, Urbinelli R, Allaert FA, Demoly P. ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma) Classification of Allergic Rhinitis Severity in Clinical Practice in France. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007 ;143:163-169

Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5 Suppl) :S147-334.

Braunstahl GJ, Fokkens WJ, Overbeek SE, KleinJan A, Hoogsteden HC, Prins JB. Mucosal and systemic inflammatory changes in allergic rhinitis and asthma: a comparison between upper and lower airways. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:579-87.

Graf P, Hallen H. Effect on the nasal mucosa of long-term treatment with oxymetazoline, benzalkonium chloride, and placebo nasal sprays. *Laryngoscope*. 1996;106:605-9.

International Consensus Report on diagnosis and management of rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy*. 1994; 49(19Suppl):1-34.

Ribeiro JD, Toro AA, Baracat EC. Antileukotrienes in the treatment of asthma and allergic rhinitis. *J Pediatr (Rio J)*. 2006 November/December;82(5 Suppl):S213-S221.

Sites internet recommandés

[www.asthme-quebec.ca](http://www.asthme-quebec.ca)

[www.poumon.ca](http://www.poumon.ca)

[www.ginasthma.com/](http://www.ginasthma.com/)



## **L'expectoration induite et son intérêt dans le suivi des patients asthmatiques**

**Dre Jamila Chakir.**

**Centre de recherche de l'Hôpital Laval, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie, Sainte-Foy, Québec.**

L'inflammation est une des caractéristiques importantes de l'asthme et de l'allergie. Plusieurs méthodes, invasives ou non, sont connues et utilisées fréquemment pour évaluer l'inflammation bronchique chez les asthmatiques et les rhinitiques.

L'expectoration induite est une méthode relativement non invasive comparativement aux biopsies bronchiques, lavages bronchoalvéolaires (LBA) et analyses sanguines. Cette méthode est directe, rapide, sécuritaire, reproductible, valide, sensible et permet d'estimer non seulement le degré mais également le type d'inflammation bronchique [1].(tableau-1) Elle permet donc de distinguer les sujets normaux, rhinitiques et asthmatiques légers selon leur degré d'inflammation bronchique [2]. Dû à ces nombreux avantages, la popularité de cette technique ne cesse d'augmenter depuis quelques années. L'expectoration induite permet d'obtenir des échantillons provenant des bronches proximales, tandis que les lavages bronchoalvéolaires par exemple, vise la partie la plus distale des bronches. Les biopsies bronchiques quant à elles fournissent principalement des cellules structurales comme les fibroblastes, cellules épithéliales et muscle lisse, en plus des cellules inflammatoires infiltrées. Par contre, selon certaines études comparatives, l'expectoration induite fournit des informations similaires à celles des lavages bronchoalvéolaires. Cependant, elle est reconnue pour fournir des échantillons plus concentrés en cellules et en médiateurs inflammatoires [3]. De plus, cette méthode permet d'obtenir des échantillons répétés dans de courts intervalles de temps ce qui n'est pas possible avec le lavage [4].

Techniquement, après avoir fait une spirométrie de base et mesurer le VEMS chez le patient, la procédure d'induction de l'expectoration induite consiste en trois périodes de sept minutes chacune de nébulisation de solution saline hypertonique de concentration croissante, soit respectivement 3, 4 et 5%. L'expectoration est recueillie après chaque nébulisation. Le VEMS étant surveillé après chacune des nébulisations, la procédure peut être arrêtée si la fonction respiratoire du patient se détériore ou si l'échantillon recueilli est suffisant. À la suite de l'induction de l'expectoration induite, une fois que l'échantillon est recueilli, le traitement de ce dernier se fait en laboratoire dans les deux heures suivant le recueil. Ce traitement consiste à sélectionner le mucus, en faire une digestion, filtrer, centrifuger, récupérer le surnageant, faire un compte cellulaire afin de pouvoir mettre les cellules sur lames et faire un compte différentiel. Le matériel récupéré après traitement de l'expectoration induite est conservé afin d'effectuer différentes analyses. Le surnageant peut servir à doser certains médiateurs relargués, les cellules peuvent servir à des analyses plus fines soit par RT-PCR, immunobuvardage, immunohistochimie ou hybridation in situ. De nombreux médiateurs peuvent être mesurés dans le surnageant de l'expectoration induite, comme les leukotriènes (LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) les cytokines comme l'interleukine-8, la myeloperoxydase (MPO) et les protéines de l'éosinophile.

Cependant, certaines limites sont reliées à cette technique. Par exemple, certains sujets produisent peu ou pas d'expectoration et le traitement et l'analyse du mucus est alors impossible. Le taux de succès est d'environ 70 à 80%. De plus, la répétition rapprochée des inductions d'expectoration peut modifier la cellularité dans l'expectoration. Il est également possible d'observer une contamination des échantillons par les cellules épithéliales de la bouche, et enfin certains médiateurs inflammatoires peuvent être dénaturés et impossibles à mesurer suite au traitement chimique des échantillons. Par contre cette méthode étant validée, reproductible et relativement non invasive, elle peut être utilisée en clinique pour le suivi des patients asthmatiques traités contre l'inflammation bronchique [5-7]. L'expectoration induite a été effectuée 3 heures après traitement aux corticostéroïdes inhalés chez des enfants asthmatiques. Les comptes cellulaires ont montré une réduction significative des éosinophiles et des médiateurs inflammatoires [4]. Les changements du taux d'éosinophiles dans les expectorations sont un bon indice d'exacerbation. En effet, lors d'un contact allergénique, les éosinophiles augmentent bien avant l'apparition de symptômes et la détérioration des paramètres physiologiques [8, 9]. L'étude multicentrique canadienne de suivi de deux ans, basée sur le taux d'éosinophiles dans les expectorations comparée à un suivi clinique habituel a montré que l'ajustement du traitement selon le taux d'éosinophiles a permis de réduire les exacerbations à éosinophiles et cela surtout chez les patients avec asthme modéré à sévère [10]. Ceci suggère donc que l'expectoration induite peut-être un outil très utile dans le suivi des patients asthmatiques et permet de prévenir l'apparition d'exacerbations chez les sujets avec asthme modéré à sévère.

Tableau-1: Type et pourcentage de cellules inflammatoires recueillis dans les expectorations induites

Type cellulaire	Pourcentage
Neutrophiles	15-24 %
Eosinophiles	< 2 %
Macrophages	30-80 %
Lymphocytes	< 3 %
Cellules épithéliales bronchiques	0-6 %
Cellules pavimenteuses	< 20 %

## References

- [1] Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, Evans S, Morris MM, Squillace D, Gleich GJ, Dolovich J, Hargreave FE. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 308-317.
- [2] Belda J, Hussack P, Dolovich M, Efthimiadis A, Hargreave FE. Sputum induction: effect of nebulizer output and inhalation time on cell counts and fluid-phase measures. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1740-1744.
- [3] Popov TA, Pizzichini MM, Pizzichini E, Kolendowicz R, Punthakee Z, Dolovich J, Hargreave FE. Some technical factors influencing the induction of sputum for cell analysis. *Eur Respir J* 1995; 8: 559-565.
- [4] Oh JW, Lee HB, Kim CR, Yum MK, Koh YJ, Moon SJ, Kang JO, Park IK. Analysis of induced sputum to examine the effects of inhaled corticosteroid on airway inflammation in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 491-496.
- [5] Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, Girgis-Gabardo A, Denburg JA, Hargreave FE, Dolovich J. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992; 47: 25-29.
- [6] Kips JC, Inman MD, Jayaram L, Bel EH, Parameswaran K, Pizzichini MM, Pavord ID, Djukanovic R, Hargreave FE, Sterk PJ. The use of induced sputum in clinical trials. *Eur Respir J Suppl* 2002; 37: 47s-50s.
- [7] Pizzichini MM, Pizzichini E, Clelland L, Efthimiadis A, Pavord I, Dolovich J, Hargreave FE. Prednisone-dependent asthma: inflammatory indices in induced sputum. *Eur Respir J* 1999; 13: 15-21.
- [8] Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1715-1721.
- [9] de Kluijver J, Evertse CE, Schrupf JA, van d, V, Zwinderman AH, Hiemstra PS, Rabe KF, Sterk PJ. Asymptomatic worsening of airway inflammation during low-dose allergen exposure in asthma: protection by inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 294-300.
- [10] Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet LP, Lemiere C, Pizzichini E, Cartier A, Hussack P, Goldsmith CH, Laviolette M, Parameswaran K, Hargreave FE. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J* 2006; 27: 483-494.

# Place de la corticothérapie inhalée dans le contrôle de l'asthme

A.Aichane

L'asthme est défini par un désordre inflammatoire chronique des bronches responsable d'une augmentation de l'hyperréactivité bronchique caractérisée par des accès de dyspnée sifflante (témoin de l'obstruction bronchique), d'intensité variable, généralement réversible spontanément ou sous l'effet d'un traitement. Sa fréquence est élevée estimée entre 7 à 10 % selon l'âge et la région. Au Maroc et surtout à Casablanca, cette prévalence est estimée à 16,2%. C'est une affection grave parfois mortelle souvent bénigne si bien traitée d'où l'importance d'une prise en charge qui dépend d'un diagnostic précoce, un traitement adéquat, une éducation thérapeutique et du contrôle de l'environnement.

L'asthme est secondaire à deux phénomènes essentiels : obstruction bronchique et inflammation des voies aériennes.

L'obstruction bronchique est due à une hypertrophie musculaire, l'inflammation bronchique se traduit par un œdème et un infiltrat cellulaire polymorphe dans la muqueuse et la sous muqueuse. L'hypersécrétion est quasi constante.

## L'inflammation bronchique au cours de l'asthme

---

Concept initial : mécanique par obstruction bronchique  
bronchospasme, oedème et hypersécrétion

Concept actuel : inflammatoire

- Bronchite chronique desquamante à éosinophiles
- Nombreux types cellulaires impliqués dans l'asthme
- Rôle essentiel des éosinophiles et des lymphocytes mais aussi des macrophages et des mastocytes

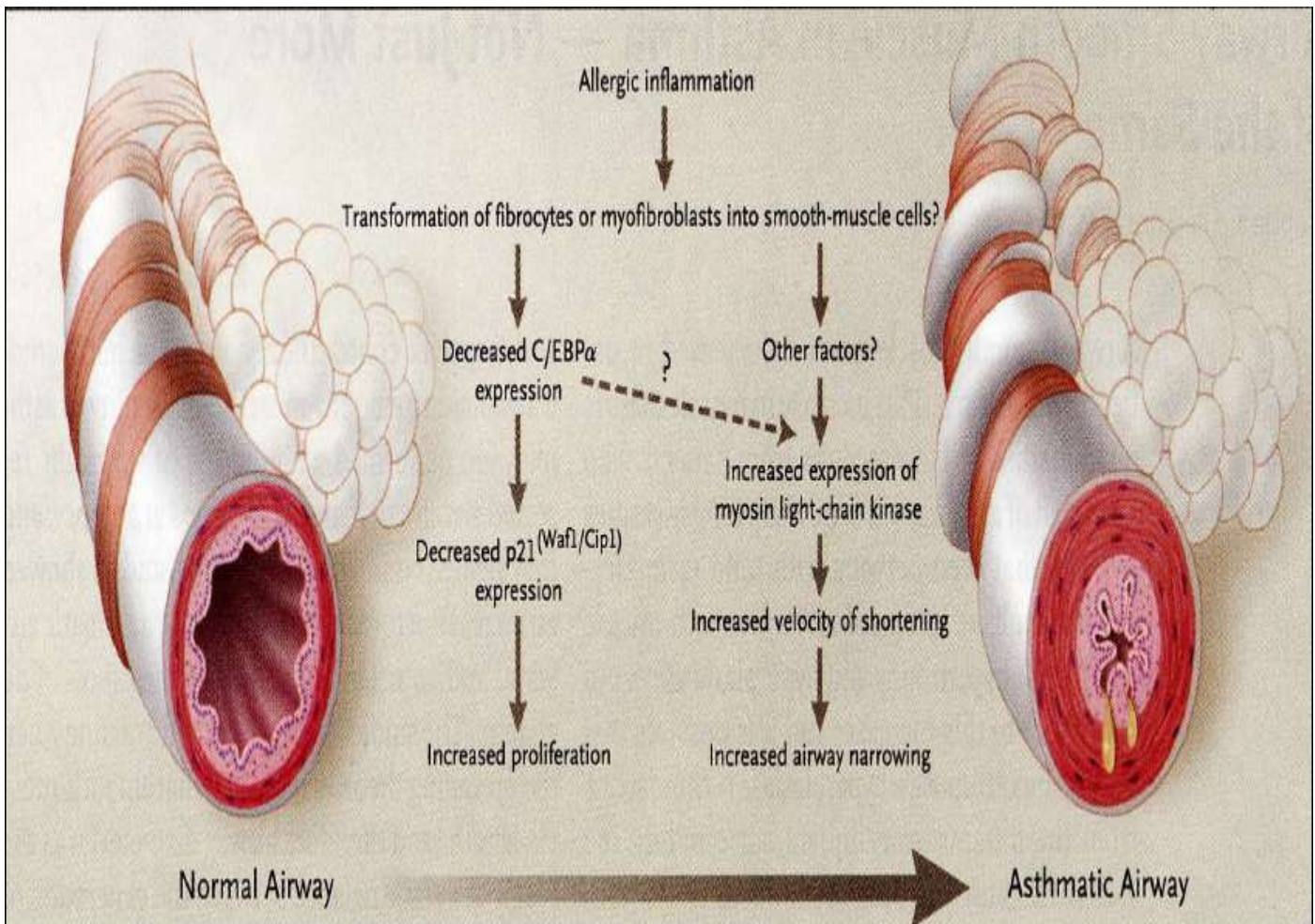
Bronchospasme : par ↑ quantité cellules musculaires lisses, et ↑ réponse aux stimuli

Œdème de la muqueuse : effet vasodilatateur des médiateurs

Accumulation de sécrétions bronchiques crachats de Laennec, ↑cellules caliciformes, inflammation neutrophilique

Remaniement de la structure bronchique remodelage

---



Le traitement de l'asthme comprend plusieurs volets :

- Contrôle de l'environnement

Etape souvent négligée, l'éviction des allergènes doit être envisagée. Le tabagisme passif doit être combattu, un asthme professionnel peut imposer un changement de poste de travail.

- Education thérapeutique

Elle est fondamentale, des mesures très concrètes doivent être mises en place (brochures, réunions et journaux d'information, contrôle journalier des symptômes et du traitement dans les cas les plus graves, association de malades, camps de formation pour les plus jeunes éventuellement avec leurs parents).

- Traitement pharmacologique

Les corticoïdes sont un des traitements majeurs de l'asthme, ils doivent être utilisés largement car ils sont très efficaces tout en respectant trois règles essentielles :

Le choix du corticoïde doit tenir compte d'un compromis entre l'effet anti-inflammatoire et les effets secondaires et aussi apprécier leur efficacité.

Les corticoïdes inhalés sont le traitement de référence.

Les principales molécules

- Le dipropionate de bécloéthasone
- Le budésonide
- Le propionate de fluticasone

Les glucocorticoïdes ont des effets anti-inflammatoires puissants essentiellement par la régulation d'expression des gènes cibles (favoriser la transcription de gènes codant des protéines anti-inflammatoires, inhiber la transcription de gènes codant des médiateurs pro inflammatoires). Les glucocorticoïdes entraînent:

- ❑ La restauration de la couche épithéliale
- ❑ La normalisation du ratio cellules épithéliales/ cellules à mucus
- ❑ La réduction de l'infiltrat cellulaire inflammatoire à la fois dans la lumière bronchique et la paroi bronchique
- ❑ La diminution de l'œdème bronchique par restauration de la perméabilité vasculaire et l'inhibition de sécrétion de médiateurs vasodilatateurs (Histamine, dérivés de l'acide arachidonique, neurokinines)

Les glucocorticoïdes réduisent l'afflux des cellules inflammatoires et des cellules régulatrices

Ils inhibent également la production des cytokines de profil Th2 et des chimiokines

Ils inhibent la synthèse de la cyclo-oxygénase inducible COX-2 des monocytes et des cellules épithéliales

## Essai clinique et résultat

Les recherches bibliographiques ont été réalisées à partir de différentes données, onze études ont été retenues dont neuf sur l'efficacité ou la tolérance des corticoïdes.

La durée du traitement est le plus souvent brève : 7 études ont une durée inférieure à 6 semaines, seulement 2 sont plus longues : 6 mois et 2ans et cela concerne aussi bien le béclométhasone que le budésonide .Différents corticoïdes sont utilisés à doses variables : budésonide 1600mcg, dipropionate de béclométhasone 1500 mcg et propionate de fluticasone 400 à 1000mcg. Toutes ces molécules ont montré une amélioration significative pendant une durée de 8 semaines. L'évaluation de l'efficacité sur les paramètres fonctionnels respiratoires constate une amélioration significative du VEMS sous corticothérapie inhalée après une durée de 8 semaines au minimum. Une autre étude a montré une amélioration significative du VEMS et la DLCO chez des patients présentant un asthme persistant modéré à sévère sous budésonide à raison de 1600mcg/j. Deux autres études montrent une diminution de l'hyperréactivité bronchique chez des patients présentant un asthme persistant modéré à sévère sous béclométhasone 1500 mcg/j. On constate globalement que chez les patients sous corticothérapie inhalée une amélioration significative des scores de la toux et de la dyspnée. La tolérance est bonne. Selon l'étude de Qermann, les corticoïdes inhalés sont les anti-inflammatoires les plus fréquemment prescrits et tolérés.

L'étude GOAL (Gaining Optimal Asthma Control) a défini deux degrés de maîtrise de l'asthme :

- Une *bonne maîtrise* de l'asthme (l'objectif principal)
- Une *maîtrise totale* de l'asthme, répondant à une définition plus rigoureuse. Ces deux degrés de maîtrise ont été déterminés au moyen d'un certain nombre de facteurs, ou paramètres, pour évaluer l'efficacité globale du traitement.

Cette étude a montré que le fluticasone prescrit seul peut aboutir à une maîtrise totale de l'asthme.

## Paramètres de contrôle de l'asthme

Par semaine	Contrôle Total	Bon contrôle 2 ou 3 des critères
Symptômes diurnes	Aucun	Pas plus de 2 j/sem.  Pas plus de 4 prises / sem. & 2 jours / sem.  DEP > 80 % valeurs théo.
β2-agoniste à la demande DEP matinal	> 80 %	Aucun
Réveils nocturnes	Aucun	Aucun
Exacerbations	Aucune	Aucune
Visites en urgence	Aucune	Aucune
Effets indésirables (justifiant changement tt)	Aucun	Aucun

### Références

- 1- Z. Bouayad, A .Aichane, A.Afif  
Prevalence and trend of self-reported asthma and other allergic disease symptoms in Morocco: ISAAC phase I and III  
Int J Tuberc Lung Dis, 2006, 10(4): 371-377
- 2- M. Le Bourgeois  
Place des corticoïdes inhalés  
Rev.Mal.Respir 2003,20:3S157-3S160
- 3- D.Vervloet, A.Magnan  
Traité d'allergologie Flammarion
- 4- V.Siroux, F.Kauffmann  
Caractère multidimensionnel de la sévérité de l'asthme  
Rev.Mal.Respir 2004,21 :917-24
- 5- Ph.Godard, J.Bousquet  
Asthme  
Maladies respiratoires, Masson 1993

# La chirurgie dans le Dysfonctionnement Nasal Chronique

Z.N.LARAQUI

La pathologie fonctionnelle naso-sinusienne ou dysfonctionnement naso-sinusien chronique (DNSC) ne se résume pas à l'inflammation des fosses nasales et des sinus. Des anomalies morphologiques anatomiques peuvent à elles seules ou en association avec d'autres pathologies être responsables de ce dysfonctionnement naso-sinusien chronique.

Dans de telles situations l'objectif diagnostique devient la recherche de toutes les étiologies potentielles qui peuvent s'associer ou s'intriquer pour expliquer l'inconfort fonctionnel du patient (rhinorrhée, obstruction nasale, épistaxis, dysosmie, anosmie ronflement avec parfois de véritable syndrome d'apnée de sommeil....).

Les outils diagnostiques dont on dispose aujourd'hui sont dominés par l'endoscopie nasale et le scanner des fosses nasales et des sinus, examens incontournables pour amorcer la compréhension d'un DNSC.

Les observations fournies par ces deux investigations ne sauraient être interprétées correctement que dans le contexte fonctionnel qui les a générées. C'est la synthèse du triptyque interrogatoire-endoscopie-scanner qui conditionne la poursuite ou non des investigations complémentaires.

De nombreux outils diagnostiques sont disponibles, depuis l'étude des sécrétions jusqu'aux tests cutanés ou bronchiques, ou encore aux tests thérapeutiques.

De nombreux outils thérapeutiques médicaux ou chirurgicaux sont à la disposition du praticien. Ils résultent du concept de pathologie sinusienne qui repose sur les perturbations des mécanismes physiologiques de drainage et de ventilation du carrefour ethmoïdal. Il est la base de la chirurgie dite fonctionnelle des sinus.

En sachant que les propositions thérapeutiques idéales sont celles qui peuvent être décrites au patient en termes d'efficacité prévisible et de risques réfléchis. Un DNSC peut résulter de plusieurs dérèglements associés et se voir proposer un schéma thérapeutique associant plusieurs moyens complémentaires, ou encore un schéma thérapeutique qui ne sera efficace que sur une partie des symptômes. L'aspect que nous développerons est surtout la chirurgie et son apport bénéfique dans les DNSC.

Plusieurs pathologies font l'objet entre autre d'une chirurgie différente et variée, le cas de la polypose naso-sinusienne responsable d'une obstruction nasale sévère bilatérale, qui ne répond plus au traitement médical bien conduit, bien observé et prolongé en est l'exemple de cette chirurgie. Lorsque cette dernière reste limitée au méat moyen qui est un véritable carrefour des ostia des sinus antérieurs de la face (sinus maxillaires, sinus



frontaux et les cellules ethmoïdales antérieures) la simple méatotomie moyenne suffit cette dernière peut être pratiquée sous anesthésie locale. Quand la polypose est invalidante et envahissante de la totalité des sinus de la face, dans ce cas la chirurgie réalise un véritable évidement de l'ensemble des cavités paranasales de la face. D'autres pathologies comme le polype inversé naso-sinusal dont la gêne est marquée par l'obstruction nasale et des épistaxis unilatérales, la chirurgie doit être radicale afin d'éviter le risque de dégénérescence bien connu dans ce type de tumeur. Le polype de Killian fait aujourd'hui aussi l'objet d'une chirurgie bien codifiée.

Des anomalies morphologiques anatomiques innées ou acquises peuvent engendrer un véritable DNSC, l'exemple le plus frappant est sans doute l'hypertrophie turbinale inférieure à l'origine d'une véritable obstruction nasale bilatérale et persistante avec un retentissement sur le sommeil, parfois aussi sur l'odorat. Un geste chirurgical simple qu'est la turbinectomie sous ses différentes formes en fonction de l'importance de la gêne, permet de résoudre le problème.

Les indications de ces turbinectomies radicales ou partielles reposent sur un diagnostic précis de responsabilité du cornet inférieur et sur l'échec des thérapeutiques médicales non invasives.

La déviation de la cloison nasale plus souvent responsable d'un DNSC unilatéral, peut être bilatérale parfois quand la déformation est en "S", là aussi une simple septoplastie résout cette gêne. Cette dernière s'adresse à des patients qui sont parfois aussi céphalalgiques, mais s'adresse aussi chez certains allergiques correctement traités mais chez lesquels persiste une obstruction nasale avec une déviation septale. Il existe une autre indication qu'est l'adaptation à la ventilation assistée chez l'apnéique.

D'autres anomalies morphologiques des structures des fosses nasales peuvent être responsables d'un DNSC telle une hypertrophie du cornet moyen surtout au dépend de la tête du cornet ou une concha bullosa géante.

Le DNSC peut accompagner une pathologie de la valve et être à l'origine de plusieurs doléances et d'un véritable vagabondage médical avant qu'une chirurgie endonasale ne vienne aux secours de ces patients. La correction d'un collapsus de la valve nasale repose sur une analyse semiologique complète qui nous amène devant trois situations cliniques classiques qui peuvent être intriquées et qui à chacune correspondent une stratégie chirurgicale différente ces cas sont représentés par le nez sous tension, le nez cicatriciel et le collapsus alaire.

Chez l'enfant une simple hypertrophie de l'amygdale pharyngée (végétations adénoïdes) isolée ou associée à une hypertrophie des amygdales palatines peut occasionner une obstruction nasale ; une rhinorrhée; une respiration buccale ; des ronflements le soir voire un véritable syndrome d'apnée de sommeil avec parfois un retentissement sur la croissance et le développement du massif facial. L'indication de l'adénoïdectomie associée ou non à l'amygdalectomie repose sur l'importance de la gêne occasionnée et la fréquence des infections amygdaliennes.

Une imperforation choanale unilatérale complète ou partielle est responsable d'un DNSC chez le nouveau né, le nourrisson, l'enfant ou même le grand enfant, ceci par manque de communication entre les fosses nasales et les voies aéro-digestives supérieures. La prise en charge chirurgicale a considérablement progressé grâce au développement de la chirurgie par vidéo endoscopie endonasale. Elle permet de lever l'obstacle par les voies naturelles. Le principal problème de l'indication est celui de l'âge de réalisation de cette chirurgie.

La chirurgie par vidéo endoscopie endonasale associée aux autres moyens thérapeutiques repose sur le concept de physiopathologie ethmoïdale qui propose la restauration de la ventilation et du drainage muco-ciliaire des cavités naso-sinusiennes.

La chirurgie correctrice de toutes ces anomalies morphologiques septo-pyramidales ou endonasales joue un rôle fondamental et constitue un des piliers de la prise en charge de ces DNSC.

## **Perspectives thérapeutiques dans l'asthme à court, moyen et long terme**

**Alain Didier, Clinique des Voies Respiratoires, Hôpital Larrey, CHU de Toulouse-France**

L'asthme est, avec la BPCO, la pathologie respiratoire chronique la plus fréquente et sa morbidité a encore augmenté ces dernières années; curieusement, ces faits sont observés à un moment où la physiopathologie de la maladie est de mieux en mieux comprise et où de nouvelles armes thérapeutiques théoriquement beaucoup plus efficaces que par le passé sont disponibles.

Ce paradoxe résulte de la présence, y compris entre les crises, d'une inflammation persistante des voies aériennes mal perçue par les patients. Cette inflammation chronique est responsable d'une aggravation de l'hyperréactivité bronchique naturelle de l'asthme et le plus souvent d'une obstruction bronchique persistante intercritique.

Les variations du calibre bronchique peuvent être symptomatiques (crises d'asthme, toux, sensation d'oppression thoracique), mais elles sont aussi, assez souvent, infracliniques et peuvent alors être révélées par la mesure régulière du débit de pointe.

La compréhension de ce phénomène justifie le traitement de fond de la maladie asthmatique dont la base reste l'administration régulière d'une corticothérapie inhalée.

Malgré cette meilleure approche physiopathologique associée à l'élaboration et à la diffusion depuis une quinzaine d'années de recommandations internationales de prise en charge de la maladie asthmatique (GINA), plusieurs enquêtes internationales récentes confirment que l'asthme reste, chez la majorité des patients, associé à la persistance de symptômes qui peuvent avoir d'importantes conséquences sur la qualité de vie (1,2).

Plusieurs perspectives d'amélioration de la prise en charge thérapeutique de l'asthme peuvent être envisagées dans les années à venir. Certaines concernent davantage des modalités d'utilisation des thérapeutiques actuelles et sont en lien avec l'évolution des concepts d'évaluation de la maladie et les programmes d'éducation thérapeutique. D'autres avancées seront liées au développement de nouvelles classes thérapeutiques, et seront probablement réservées, au moins dans un premier temps, à la prise en charge des patients les plus sévères

## 1) Evolution des concepts de prise en charge de la maladie asthmatique

Depuis une quinzaine d'années les recommandations GINA de prise en charge de l'asthme reposaient sur la notion d'évaluation de la sévérité de la maladie en 4 stades conduisant à proposer un traitement adapté à chaque stade. Les nouvelles recommandations GINA 2006 (3) proposent d'abandonner la notion de sévérité au profit du concept de contrôle, concept déjà mis en avant en France dans les recommandations de suivi du patient asthmatique proposées en 2004 par la Haute Autorité de Santé (HAS) (4). Celui-ci est défini par la présence ou l'absence, de certains critères essentiellement cliniques qui apprécient l'activité de la maladie sur les quelques semaines (de 1 semaine à 3 mois) précédant la consultation. Le contrôle est décliné en trois stades : total, partiel ou non contrôlé pour GINA, optimal, acceptable ou inacceptable pour l'HAS. Ce concept est probablement plus facile à appréhender pour les praticiens et permet de s'affranchir du traitement en cours et d'intégrer la notion essentielle de suivi de l'asthmatique. En effet en fonction du niveau de contrôle le traitement en cours, s'il y en a un, sera modifié dans le sens d'une augmentation (non contrôlé ou contrôle inacceptable) d'un maintien voire d'une diminution dans les autres cas. Le traitement est décliné en 5 paliers thérapeutiques d'intensité croissante depuis le traitement symptomatique seul à la demande jusqu'à la corticothérapie inhalée forte dose associée à des traitements additionnels (bronchodilatateurs longue action) voire à une corticothérapie par voie générale ou à un traitement par anti-IgE. Lorsqu'une modification thérapeutique est nécessaire dans un sens ou dans l'autre, il suffit donc d'augmenter ou de descendre d'un palier (Figure 1). Il sera intéressant, dans les années à venir, d'évaluer l'application de ce nouveau concept sur le terrain et ses conséquences sur le retentissement de la maladie sur la vie des patients.

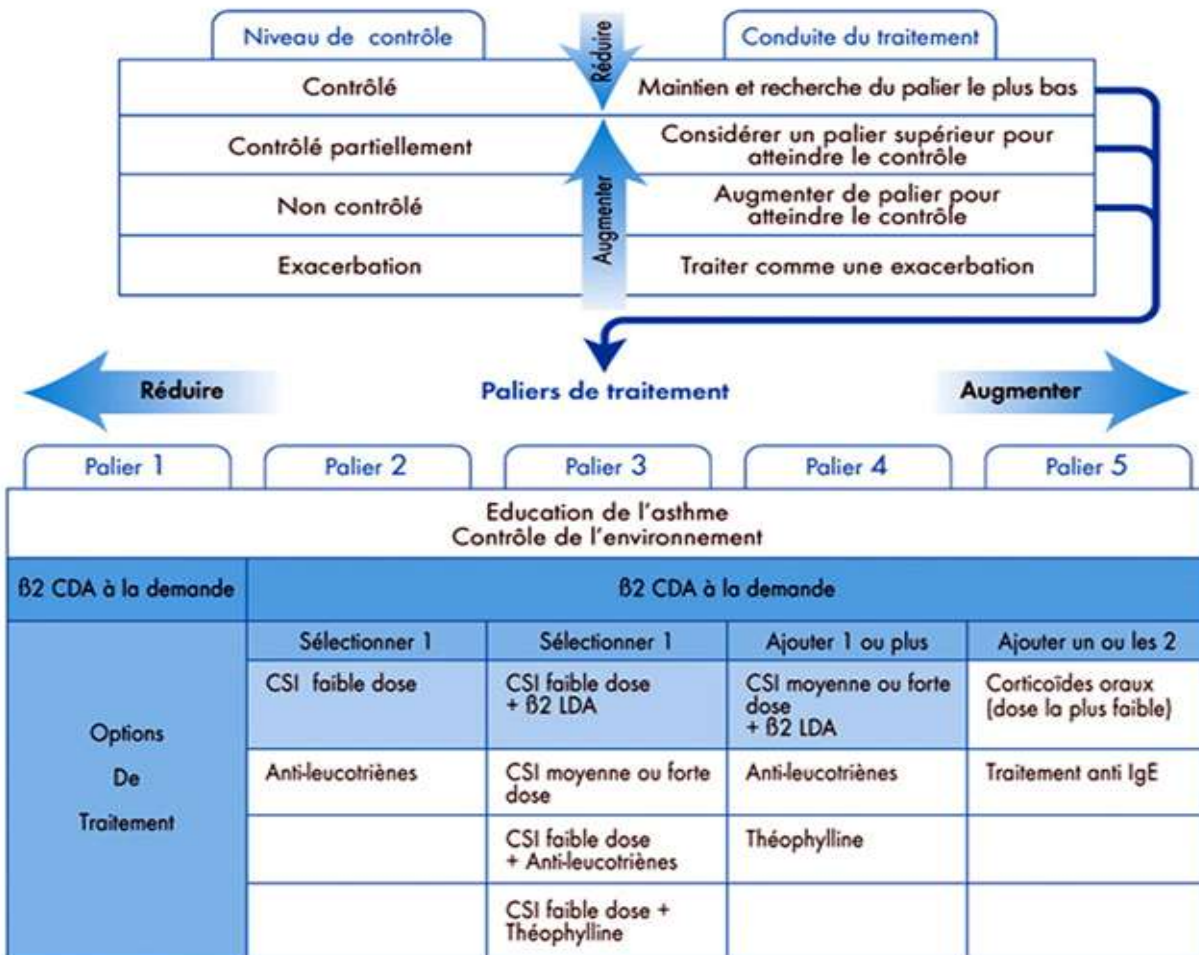


Figure 1 : Prise en charge de l'asthme selon GINA 2006. Utilisation des paliers thérapeutiques en fonction du contrôle de l'asthme.

## 2) Evolution des concepts d'utilisation des thérapeutiques dans l'asthme

Ces dernières années, plusieurs études cliniques se sont attachées à essayer de définir les meilleures stratégies thérapeutiques en initiation et au long cours notamment dans l'asthme léger ou modéré en tenant compte de la variabilité de la maladie au cours du temps mais aussi de la vision des patients par rapport à leur maladie et aux traitements de fond. Ces études ont pour objectif, dans leur ensemble, d'améliorer le contrôle de l'asthme tout en favorisant l'observance et l'adhésion au traitement deux points qui restent critiques dans la prise en charge au long cours de la maladie. Ces travaux pourraient à terme, modifier profondément la stratégie de prise en charge d'une part en précisant les approches à privilégier lors de l'instauration d'un traitement chez un asthmatique mal contrôlé (recherche de dose optimale par augmentation progressive

ou dose forte initiale avec diminution secondaire des doses une fois le contrôle obtenu) d'autre part en remettant éventuellement en question le principe d'un traitement de fond à dose fixe voire de la nécessité d'un traitement continu dans l'asthme léger (5-8). C'est ainsi qu'une stratégie utilisant une association fixe (Béta 2 longue action/corticothérapie inhalée) à la fois en traitement de fond et à la demande a été validée dans la dernière version du GINA 2006 (3).

### 3) Développement de nouvelles classes thérapeutiques

Les mécanismes et l'enchaînement des réactions qui constituent la réponse immunologique selon la voie Th 2 sont de mieux en mieux connus. Les cellules, les médiateurs, les récepteurs, voire les gènes impliqués dans cette voie constituent autant de points d'impact pour les thérapeutiques futures, qui restent pour l'instant du domaine de la recherche; Les anti IgE et les anti cytokines font l'objet des travaux les plus avancés pour le moment. Au chapitre du futur il faut bien sûr signaler l'avènement en thérapeutique des anticorps monoclonaux anti-IgE, première thérapeutique issue des biotechnologies à être utilisée dans la prise en charge des maladies allergiques. La complexité de la réaction allergique d'hypersensibilité immédiate avait parfois fait oublier le rôle clé des IgE. Ce rôle est à nouveau mis en lumière par les résultats cliniques obtenus avec l'anti-IgE monoclonale récemment commercialisée (Omalizumab) Son administration par voie injectable sous cutanée (1 à 2 injections par mois) dans les asthmes sévères, cortico-dépendants est prometteuse. Les résultats obtenus dans l'étude INNOVATE (9) montrent que cette nouvelle approche thérapeutique permet de réduire la fréquence des exacerbations et le recours aux soins d'urgence chez les patients porteurs d'un asthme sévère, tout particulièrement chez ceux présentant des altérations persistantes de la fonction ventilatoire. En complément de la corticothérapie inhalée à forte dose et des béta 2 longue action en continu, chez des patients mal contrôlés, ce traitement permet d'améliorer significativement le contrôle de l'asthme et la qualité de vie de ces patients. Ce traitement apparaît maintenant dans la dernière version du GINA 2006 au palier thérapeutique 5.

Les cytokines peuvent être neutralisées à différentes étapes depuis leur synthèse jusqu'à leur récepteur spécifique. C'est ainsi que l'utilisation de récepteurs solubles jouant le rôle de leurres en empêchant la liaison des cytokines à leur récepteur cellulaire spécifique a pu être testé pour l'IL4, permettant une diminution de l'utilisation des corticoïdes inhalés. À l'inverse, l'utilisation d'un anti IL5 s'avère en clinique plus décevante malgré une diminution significative de l'afflux d'éosinophiles au niveau des voies respiratoires.

Même si beaucoup de ces données, issues de la recherche fondamentale, seront inapplicables en pratique clinique, leur utilisation en thérapeutique ne paraît plus du tout, aujourd'hui, aussi irréaliste qu'il y a quelques années.

**Conclusion** : Avec les thérapeutiques actuellement disponibles, il est possible d'obtenir, dans la grande majorité des cas, un contrôle de la maladie asthmatique permettant au patient de mener une vie normale. Néanmoins cette prescription médicamenteuse doit s'inscrire dans une prise en charge globale comportant notamment une éducation du patient à la connaissance de sa maladie, des facteurs pouvant l'aggraver et des principaux médicaments utilisés. Cette prise en charge passe par l'instauration d'un suivi régulier de l'asthme qui repose sur la surveillance régulière des critères de contrôle de la maladie. Par ailleurs les progrès thérapeutiques liés au développement des traitements issus des biotechnologies permettent d'espérer une amélioration des asthmes les plus sévères.

## Références

1. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, Weiss ST. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 114 : 40-7.
2. [Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW](#). Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med*. 2006 Jun 13;6:13.
3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2006; Available from: <http://www.ginasthma.com>
4. Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents. Septembre 2004. [www.anaes.fr](http://www.anaes.fr) et *Rev Mal Respir* 2004 ;21 :S1-10.
5. Bateman D, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJH et al. Can guidelines-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.
6. O'Byrne, Bisgaard H, Godard PP, Pistolessi M, Palmqvist M, Zhu Y, Ekström T, Bateman ED. Budesonide/Formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:129-136.
7. Boushey HA, Sorkness CA, King TS, Sullivan SD, Fahy JV et al. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2005;352:1519-1528.
8. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup,C, Laloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations : a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006; 368:744-53.
9. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment) : INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16.