



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Les exacerbations de l'asthme de l'adulte en questions

Adult asthma exacerbations in questions

D. Montani^{a,*}, A. Cavailles^b, L. Bertoletti^{c,n},
A. Botelho^d, A. Cortot^e, C. Taillé^f,
S. Marchand-Adam^{g,o}, D. Pinot^h, C. Chouaidⁱ,
B. Crestani^f, G. Garcia^j, M. Humbert^j,
J.-P. L'huillier^k, A. Magnan^b, I. Tillie-Leblond^l,
P. Chanez^{m,p}

^a Service de pneumologie et de réanimation respiratoire, hôpital Antoine-Béclère, université Paris-Sud 11, AP–HP, 157, rue de la Porte-de-Trivaux, 92140 Clamart, France

^b Institut du thorax, Inserm U915, 44000 Nantes, France

^c Service de pneumologie et d'oncologie thoracique, hôpital Nord, CHU de Saint-Étienne, 42000 Saint-Étienne, France

^d Service de pneumologie et immunoallergologie, hôpital Albert Calmette, CHRU, 59000 Lille, France

^e Service de pneumologie, centre hospitalier Lyon-Sud, Lyon, université Claude-Bernard Lyon-I, 69000 Lyon, France

^f Service de pneumologie, groupe hospitalier Bichat–Claude-Bernard, AP–HP, 75018 Paris, France

^g Service de pneumologie et exploration fonctionnelle respiratoire, hôpital Bretonneau, CHRU, 37000 Tours, France

^h Service de pneumologie, CHU Sainte-Marguerite, 13000 Marseille, France

ⁱ Service de pneumologie, hôpital Saint-Antoine, AP–HP, 75012 Paris, France

^j Service d'explorations fonctionnelles multidisciplinaires, hôpital Antoine-Béclère, AP–HP, 92140 Clamart, France

^k Cabinet de pneumologie, 94210 La Varenne-Saint-Hilaire, France

^l Service des maladies respiratoires, hôpital Albert-Calmette, 59000 Lille, France

^m Département des maladies respiratoires, AP–HM, 13000 Marseille, France

ⁿ EA 3065, groupe de recherche sur la thrombose, université Jean-Monnet, 42000 Saint-Étienne, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : david.montani@abc.aphp.fr (D. Montani).

^o Inserm U618, faculté de médecine, université François-Rabelais, 37000 Tours, France

^p Laboratoire d'immunologie Inserm CNRS U 600, UMR6212, université de la Méditerranée, 13000 Marseille, France

Reçu le 7 décembre 2009 ; accepté le 16 juin 2010

Disponible sur Internet le 19 novembre 2010

MOTS CLÉS

Asthme ;
Définition ;
Exacerbation ;
Physiopathologie ;
Traitement

Résumé Dans cet article, un groupe d'experts français a entrepris une lecture critique de la littérature internationale pour revoir la définition, la physiopathologie, le traitement et le coût des exacerbations de l'asthme de l'adulte. Les recommandations ne s'accordent pas toujours sur la définition des exacerbations d'asthme. L'exacerbation peut être définie comme une perte de contrôle de l'asthme d'une durée supérieure à 24 heures, sans retour à l'état de base, nécessitant une modification thérapeutique substantielle. Il n'existe pas de critère clinique ou fonctionnel pris isolément, utilisable comme marqueur précoce d'exacerbation. L'inflammation bronchique précède et accompagne les exacerbations. La mortalité en 2010 est liée à l'absence de soins dans un milieu suffisamment médicalisé. Les poussées d'inflammation bronchique à l'origine des exacerbations sont liées à l'absence de traitement anti-inflammatoire adéquat, à des contacts avec des agents infectieux ou des allergènes. L'objectif du traitement de l'asthme est un contrôle optimal, y compris la prévention des exacerbations. Cependant, les facteurs déclenchant des exacerbations sont multiples et souvent non maîtrisables. Les corticostéroïdes réduisent le nombre d'exacerbations et le nombre de décès liés à l'asthme. Ce traitement est coût-efficace, surtout en relation avec la réduction des exacerbations.

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS pour la SPLF.

KEYWORDS

Asthma;
Definition;
Exacerbation;
Pathophysiology;
Treatment

Summary In this article a French working party critically review the international literature to revise the definition, pathophysiology, treatment and cost of exacerbations of adult asthma. The various guidelines do not always provide a consistent definition of exacerbations of asthma. An exacerbation can be defined as deterioration of clinical and/or functional parameters lasting more than 24 hours, without return to baseline, requiring a change of treatment. No single clinical or functional criterion can be used as an early marker of an exacerbation. Innate and acquired immune mechanisms, modified by contact with infectious, irritant or allergenic agents, participate in the pathogenesis of exacerbations, which are accompanied by bronchial inflammation. In 2010, mortality is related to progression of exacerbations, often occurring before the patient seeks medical attention. The objective of treatment is to control asthma and prevent exacerbations. However, many factors can trigger exacerbations and often cannot be controlled. The efficacy of inhaled corticosteroids has been demonstrated on reduction of the number of exacerbations and the number of asthma-related deaths. This treatment is cost-effective, especially in terms of reduction of exacerbations.

© 2010 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of SPLF.

Abréviations

BCA β_2 -mimétique de courte durée d'action
BLA β_2 -mimétique de longue durée d'action
CSI corticostéroïde inhalé
DEP débit expiratoire de pointe
GINA Global Initiative for Asthma
HR *hazard ratio*
IC intervalle de confiance
IFN interféron
IgE immunoglobuline E
IL interleukine
INVS Institut de veille sanitaire
OR *odds-ratio*
RANTES *regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted*
SPLF Société de pneumologie de langue française
SpO₂ saturation en oxygène de l'hémoglobine (mesure transcutanée)

VEMS volume expiré maximal en une seconde
MCP-1 *monocyte chemotactic protein-1*
GM-CSF *granulocyte macrophage colony stimulating factor*
TNF *tumor necrosis factor*
ARIA *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*
QALY *Quality Adjusted Life Year*

Introduction

Les exacerbations d'asthme restent un problème majeur dans le suivi et l'évolution des asthmatiques. Elles représentent le motif principal de recours aux soins. Il n'existe actuellement aucune définition univoque des exacerbations dans l'asthme. L'exacerbation peut faire suite à une perte de contrôle et est le plus souvent considérée comme un marqueur de sévérité de la maladie asthmatique, en particulier en cas d'exacerbations sévères ou répétées. Les mécanismes de l'exacerbation sont hétérogènes et mal élucidés. Ils sont en rapport avec le facteur déclenchant (virus,

allergène, pollution, tabac) et le terrain immunogénétique sous-jacent, susceptible d'induire des profils d'inflammation différents. La relation entre l'inflammation et les exacerbations est assez bien documentée. Une adaptation de la stratégie thérapeutique fondée sur les symptômes ou sur l'évaluation objective de l'inflammation permet de réduire le nombre d'exacerbations sévères. Les corticoïdes sont la base du traitement des exacerbations. L'exacerbation d'asthme est un événement important par sa potentielle gravité pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient, par le recours inopiné aux soins qu'elle entraîne et par son impact socioéconomique.

Un groupe d'expert français a entrepris, à partir d'une lecture critique de la littérature internationale, d'étudier les exacerbations d'asthme de l'adulte et de synthétiser les données pertinentes dans le présent texte sous forme de questions/réponses. Dans cette analyse de la littérature, nous présentons dans un premier temps la définition, puis la physiopathologie et les facteurs favorisants d'exacerbations, et enfin le traitement et le coût socioéconomique de ces exacerbations, chez les patients adultes.

Définitions et histoire clinique

Pourquoi une définition des exacerbations ?

Il est important d'avoir une définition des exacerbations afin d'harmoniser les pratiques médicales. Pour définir les symptômes de l'exacerbation, les termes employés par les patients (crise, bronchite, etc.) et ceux utilisés par les praticiens (gêne respiratoire, consommation de bronchodilatateurs, recours à une corticothérapie orale) sont multiples. Ils ne permettent pas toujours de comprendre l'intensité des symptômes. Par conséquent, il est nécessaire de s'accorder sur le vocabulaire à utiliser pour faciliter la communication entre les médecins et entre le monde médical et le public et améliorer l'éducation thérapeutique et l'autoévaluation des patients.

Comment définir l'exacerbation ?

Il n'existe actuellement pas de définition univoque des exacerbations dans l'asthme. Les éléments utilisés dans la littérature pour identifier une exacerbation sont cliniques (Tableau 1) et fonctionnels (chute du DEP et du VEMS). Les symptômes d'asthme peuvent être d'intensité diverse. Ils peuvent être de brève durée avec un retour rapide à l'état de base du patient spontanément ou après la prise de bronchodilatateurs d'action rapide. L'exacerbation peut apparaître de façon soudaine et s'aggraver rapidement chez un patient initialement bien contrôlé. La répétition ainsi que l'aggravation des symptômes doivent faire évoquer au praticien ainsi qu'au patient le diagnostic d'exacerbation (Fig. 1).

Le terme de « crise d'asthme » est actuellement utilisé pour définir des manifestations très hétérogènes, il semble préférable d'utiliser les termes de « symptômes de brève durée » et « exacerbation ». Les recommandations actuelles ne s'accordent pas sur les critères à utiliser pour définir les exacerbations. Selon le GINA [1], les exacerbations sont définies comme des épisodes de majoration progressive de

Tableau 1 Critères cliniques de l'exacerbation d'asthme.

Augmentation de la fréquence des symptômes de brève durée sans retour à la normale (48 heures)
Toux
Dyspnée
Oppression thoracique
Sibilants
Réveil nocturne
Augmentation de l'utilisation des bronchodilatateurs d'action rapide
Diminution de l'efficacité des bronchodilatateurs d'action rapide aux doses usuelles
Consultations non programmées
Consultations dans un service d'urgences
Hospitalisations pour asthme

Une exacerbation est retenue en présence d'une aggravation de critères cliniques et ou fonctionnels (DEP, VEMS), sans retour à l'état de base, nécessitant une prise en charge spécifique durant au moins deux jours.

la dyspnée, de la toux, des épisodes de sifflements et de l'oppression thoracique ou une combinaison de certains de ces symptômes. Elles s'accompagnent d'une diminution des flux expiratoires qui peut être quantifiée par des explorations fonctionnelles (DEP, VEMS). Les exacerbations sont classées en quatre stades (légères, modérées, sévères et arrêt respiratoire imminent) selon des critères cliniques, fonctionnels (DEP) et gazométriques (Tableau 2) [1].

En France, le « Groupe de Recherche des Avancées en Pneumopédiatrie » définit l'exacerbation comme la persistance des symptômes respiratoires au-delà de 24 heures, quel que soit le mode de début, progressif ou brutal. L'exacerbation doit être différenciée de l'instabilité ou de la perte de contrôle: l'exacerbation est une déstabilisation symptomatique d'amplitude suffisante pour justifier une intervention thérapeutique [2]. La SPLF, dans ses recommandations sur l'asthme et l'allergie, propose comme définition un épisode de dégradation progressive, sur quelques jours, de l'état clinique respiratoire avec augmentation des symptômes (dyspnée, toux), et des paramètres fonctionnels d'obstruction bronchique. Une exacerbation est dite sévère quand elle nécessite une corticothérapie par voie systémique ou si le DEP a chuté de plus de 30% au-dessous des valeurs initiales pendant deux jours successifs [3].

La « task force » récente ATS/ERS définit de façon particulièrement simple l'exacerbation [4]: les exacerbations sévères sont définies comme des événements nécessitant une action urgente de la part du patient et/ou du médecin pour éviter une évolution vers une hospitalisation ou un décès par asthme aigu grave. Les exacerbations non sévères sont des événements perturbant la vie normale des patients et nécessitant une modification de la thérapeutique et/ou un recours inopiné aux soins, mais dont une prise en charge ambulatoire est possible. Ces exacerbations s'inscrivent dans une modalité différente dans l'intensité et la durée des variations habituelles de l'asthme pour un patient donné. Il n'y a pas de différence entre exacerbation légère et perte de contrôle. Il n'y a pas de nécessité

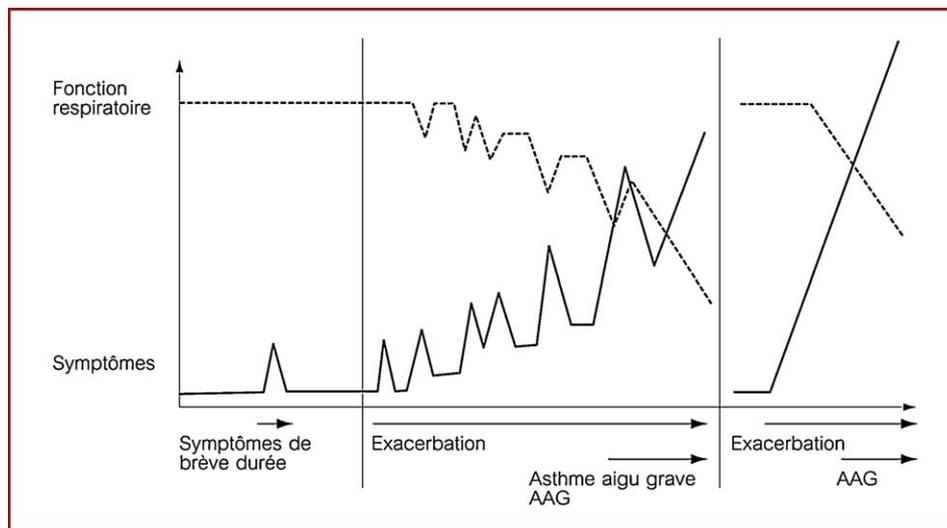


Figure 1. Contrôle de l'asthme. Il n'existe pas de définition univoque des exacerbations dans l'asthme, elles sont à distinguer des épisodes de symptômes de brève durée avec un retour rapide à la normale (partie gauche). Dans les exacerbations, les symptômes d'asthme peuvent être d'intensité diverse. Ils peuvent être de brève durée avec un retour rapide à l'état de base du patient spontanément ou après la prise de bronchodilatateurs d'action rapide (partie centrale) ou apparaître de façon soudaine et s'aggraver rapidement chez un patient initialement bien contrôlé (partie droite).

absolue à adjoindre des données fonctionnelles à ce tableau clinique.

En conclusion, nous proposons de définir l'exacerbation d'asthme comme une aggravation de critères cliniques durant au moins deux jours (Tableau 1) ou fonctionnels (DEP, VEMS), sans retour à l'état de base, nécessitant une prise en charge spécifique.

Les critères diagnostiques d'exacerbation sont cliniques et fonctionnels (chute du DEP et du volume expiré maximal en une seconde VEMS).

Plusieurs définitions de l'exacerbation ont été proposées.

La répétition et l'aggravation des symptômes doivent faire évoquer le diagnostic.

Les exacerbations sont sévères quand elles nécessitent une prise en charge urgente pour éviter une hospitalisation ou un décès par asthme aigu grave.

Les exacerbations modérées peuvent être prises en charge en ambulatoire.

L'exacerbation est-elle l'étape ultime de la perte de contrôle ?

Selon les recommandations de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) 2004, la mesure du contrôle de l'asthme apprécie l'activité de la maladie sur quelques semaines (une semaine à trois mois). Le contrôle est évalué sur les événements respiratoires cliniques et fonctionnels et sur leur retentissement (Tableau 3). Le contrôle peut être classé en trois niveaux: inacceptable, acceptable et optimal [5].

La perte de contrôle est généralement l'étape précédant l'exacerbation. La limite entre ces deux états est floue. Dans l'essai FACET [6], Tattersfield et al. ont montré que le DEP et les symptômes d'asthme changent de manière significative dès le dixième jour précédant l'exacerbation. La variabilité du DEP, qui est un reflet direct de la perte de contrôle, semble donc reliée à l'apparition des exacerbations. De

plus, Pizzichini et al. [7] ont montré que la diminution de la corticothérapie orale chez des asthmatiques sévères corticodépendants entraînait une augmentation précoce des marqueurs biologiques de l'inflammation bronchique, notamment l'éosinophilie de l'expectoration induite, précédant l'apparition des symptômes de six semaines. Salome et al. [8] ont mis en évidence une diminution de la perception de l'obstruction bronchique lors de la diminution volontaire des corticoïdes inhalés et lors des exacerbations légères alors que le syndrome obstructif s'aggravait.

Chez certains patients avec une perception anormale des symptômes [9], la perte de contrôle peut passer inaperçue et aboutir à des événements d'apparence suraigus (asthme presque mortel). La cohorte ENFUSOMA a permis de déterminer certaines caractéristiques de ces patients qui sont paradoxalement moins observants au traitement, ont un traitement relativement peu important et finalement une sévérité moindre [8].

Le contrôle de l'asthme est classé en trois niveaux: inacceptable, acceptable et optimal.

Le DEP et les symptômes d'asthme changent de manière significative dès le dixième jour précédant l'exacerbation.

Quelle est l'épidémiologie des exacerbations d'asthme ?

En France, le taux annuel d'hospitalisation pour asthme a diminué de 10,8/10 000 à 8,6/10 000 entre 1998 et 2002 [10]. La diminution des hospitalisations était d'autant plus marquée que les sujets étaient âgés (Fig. 2) [10]. D'après l'enquête de l'Institut de veille sanitaire (INVS) sur échantillon (asthme: prévalence et impact sur la vie quotidienne, analyse des données de l'enquête décennale santé 2003 de l'Insee, rapport INVS 2008), le taux moyen d'hospitalisation pour asthme (autoquestionnaire) sur l'année précédente était de 8,2 hospitalisations

Tableau 2 Gravité des exacerbations dans l'asthme de l'adulte (GINA 2006) [1].

	Légère	Modérée	Sévère	Arrêt respiratoire imminent
Difficultés respiratoires	En marchant Peut s'allonger	En parlant Préfère être assis	Au repos Est penché en avant	
Expression orale	Conversation	Préférence être assis phrases	Mots	
Vigilance	Peut être agité	Généralement agité	Généralement agité	Somnolent ou confus
Fréquence respiratoire	Augmentée	Augmentée	Souvent >30/min	
Contraction des muscles accessoires et tirage sus-sternal	Non	Oui, habituellement	Oui, habituellement	Mouvements thoraco-abdominaux paradoxaux
Sibilants	Modérés, souvent en fin d'expiration seulement	Bruyants	Bruyants	Absence de sibilants
Pulsations/min	< 100/min	100–120/min	> 120/min	Bradycardie
Pouls paradoxal	Absent < 10 mmHg	Peut être présent 10–25 mmHg	Souvent présent > 25 mmHg (adulte) 20–40 mmHg (enfant)	Absence suggérant la fatigue des muscles respiratoires
DEP après bronchodilatateur initial (% des valeurs prédites ou de la meilleure valeur personnelle)	> 80 %	60–80 % environ	< 60 % (100/min. chez l'adulte) ou réponse aux bronchodilatateurs < 2 heures	
PaO ₂ (sous air)	Normale Test non nécessaire habituellement	> 60 mmHg	< 60 mmHg cyanose possible	
et/ou PaCO ₂	< 45 mmHg	< 45 mmHg	> 45 mmHg Insuffisance respiratoire possible	
SaO ₂ % (sous air)	> 95 %	91–95 %	< 90 %	

La présence de plusieurs paramètres, mais pas nécessairement de tous les paramètres, indique la classification générale de la crise

Tableau 3 Paramètres définissant le contrôle acceptable de l'asthme [5].

Paramètres	Valeur ou fréquence moyenne sur la période d'évaluation du contrôle (1 semaine à 3 mois)
1. Symptômes diurnes	< 4 jours/semaine
2. Symptômes nocturnes	< 1 nuit/semaine
3. Activité physique	Normale
4. Exacerbations	Légères, peu fréquentes
5. Absentéisme professionnel ou scolaire	Aucun
6. Utilisation de β -2 mimétiques d'action rapide	< 4 doses/semaine
7. VEMS ou DEP	> 85% de la meilleure valeur personnelle
8. Variation nycthémérale du DEP (optionnel)	< 15%

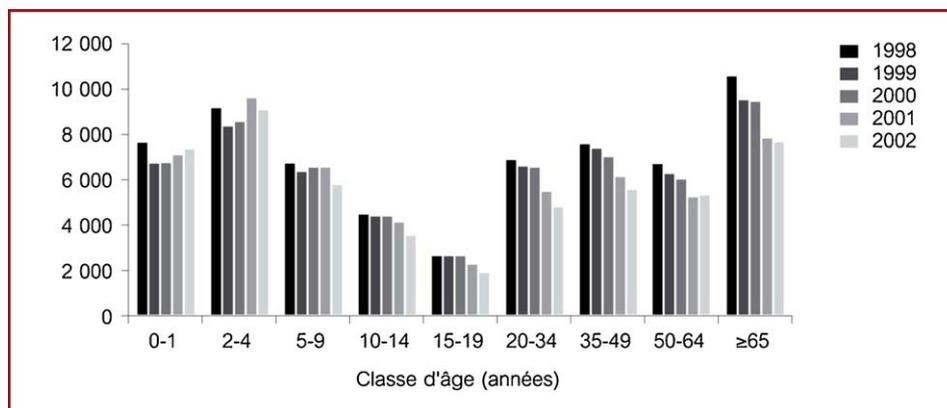
10 000 personnes-années (IC 95%: 4,7–13,0). La diminution du nombre d'hospitalisations pour asthme peut être expliquée en partie par la meilleure prise en charge des patients (incluant l'éducation thérapeutique et les campagnes d'information) même si plusieurs études effectuées en France ont montré que la prise en charge des patients asthmatiques n'était toujours pas adaptée aux recommandations [11,12]. Il est certain que la généralisation de l'utilisation des corticoïdes inhalés pendant cette période a participé à cette diminution. Cependant, la prise en charge de la population d'asthmatiques considérés comme difficiles à traiter ou sévères reste non optimale. Mieux caractériser cette population permettrait de développer des thérapeutiques ciblées [13]. Il faut noter que la décision du recours à l'hospitalisation est souvent subjective, motivée non seulement par l'état clinique en rapport avec l'exacerbation mais aussi par des facteurs sociaux, psychologiques et liés aux comorbidités du patient.

Idéalement, l'objectif optimal d'un traitement efficace serait d'éviter la survenue de toute exacerbation. Ce cadre théorique devrait permettre d'éviter la survenue d'exacerbations et nécessiterait de maîtriser les facteurs à l'origine de ces événements. Or, les facteurs déclenchants à l'origine des exacerbations sont multiples et parfois imprévisibles.

- L'augmentation de l'utilisation des corticoïdes inhalés et une meilleure prise en charge ont fait diminuer le nombre d'hospitalisations pour asthme en France
- L'objectif d'un traitement optimal serait d'éviter toute exacerbation

L'exacerbation peut-elle tuer ?

L'asthme aigu grave correspond au stade sévère de l'exacerbation dans la définition du GINA 2006 et est potentiellement mortel. La mortalité par asthme est directement liée à l'évolution des exacerbations le plus souvent avant l'arrivée à l'hôpital. Aux États-Unis, Krishnan et al. ont montré que la mortalité hospitalière par asthme correspondait à un tiers de la mortalité globale pour asthme [14]. Sur les 65 381 admissions pour exacerbation d'asthme, 0,5% des patients étaient décédés. Les facteurs associés à la mortalité étaient: l'âge supérieur à 35 ans, le sexe masculin, l'existence de comorbidités et l'admission directe sans prise en charge médicale préalable. À partir des données de certificats de décès et les bases de données généalogiques, Teerlink et al. ont mis en évidence une relation

**Figure 2.** Évolution du nombre de séjours hospitaliers pour asthme par tranche d'âge [10].

entre la mortalité par asthme et une composante génétique (hérédité aux premier et second degré) [15]. En 2004, en France, 1099 décès ont été rapporté comme directement liés à l'asthme [16,17].

L'exacerbation est-elle un marqueur de sévérité ?

L'intégration des exacerbations dans l'évaluation de la sévérité d'un malade est justifiée par le caractère potentiellement mortel des exacerbations et le fait qu'un antécédent d'exacerbation sévère constitue un facteur de risque indépendant d'apparition d'une autre exacerbation [18]. Chez les patients traités par de fortes doses de CSI, les exacerbations fréquentes sont un marqueur de mauvais contrôle avec des scores de symptômes élevés malgré un traitement optimal. Il existe un phénotype de patients asthmatiques sévères présentant des exacerbations fréquentes [13]. Les exacerbations sévères, survenant chez des patients asthmatiques sévères, s'accompagnent d'un grand risque d'hospitalisation, voire de décès. Dans l'étude INNOVATE, le critère principal de jugement de l'efficacité du traitement par omalizumab était la réduction du nombre d'exacerbations [19]. Il faut noter que cette étude est la première à utiliser ce paramètre pour permettre une mise sur le marché européen d'une nouvelle thérapeutique pour l'asthme. De plus, il semble que les patients présentant des exacerbations sévères aient un déclin accéléré du VEMS [20].

- Un antécédent d'exacerbation sévère est un facteur de risque indépendant d'apparition d'une autre exacerbation
- Les patients présentant des exacerbations sévères semblent avoir un déclin du VEMS plus rapide

Physiopathologie et facteurs favorisants

Quelle(s) inflammation(s) ?

Quelle est la place des polynucléaires, éosinophiles et neutrophiles ?

L'inflammation granulocytaire (polynucléaires éosinophiles et neutrophiles) des voies aériennes est associée à la survenue d'exacerbations sévères [21,22]. Il a été démontré que l'éosinophilie bronchique augmentait de manière plus précoce que la symptomatologie et la diminution du VEMS [23]. Des stratégies thérapeutiques visant à maintenir un taux d'éosinophiles inférieur à 3% dans les expectorations induites sous corticoïdes inhalés [21] pourraient réduire le nombre d'exacerbations. La stratégie de surveillance du monoxyde d'azote exhalé [24,25] montre des résultats plus mitigés. Une inflammation neutrophilique est fréquemment retrouvée au cours des exacerbations [22]. L'augmentation du nombre de neutrophiles et d'éosinophiles est accompagnée d'une augmentation de nombreuses chimiokines.

Quelle est la place des lymphocytes ?

L'immunité innée et adaptative est complexe et implique divers types cellulaires. À côté de l'activation Th2 décrite chez l'asthmatique, le système Th1 semble aussi jouer un rôle important et possiblement en rapport avec la sévérité et la chronicité de l'asthme. Récemment, une étude longitudinale de l'activation des lymphocytes T au cours des exacerbations dans l'asthme sévère réfractaire a démontré que l'activation Th1 et Th2 précédait l'exacerbation, en parallèle avec une diminution des lymphocytes T régulateurs [26]. Le profil immunitaire et les lymphocytes T de l'asthmatique sont également déterminants dans les exacerbations d'origine virale [27,28], mais jouent aussi un rôle dans la plupart des exacerbations y compris d'origine allergénique.

- L'inflammation avec infiltration de polynucléaires éosinophiles et/ou neutrophiles des voies aériennes est associée à la survenue d'exacerbations sévères
- Dans l'asthme, l'activation Th1 et Th2 associée à une diminution des lymphocytes T régulateurs précède l'exacerbation

Quel est le rôle du remodelage dans l'exacerbation d'asthme ?

Il existe dans l'asthme une augmentation du muscle lisse dans les voies aériennes environ deux à quatre fois plus importante que chez le sujet sain. Cette augmentation semble liée en partie à la durée de la maladie et à l'âge du patient asthmatique. Le muscle lisse est plus proche de l'épithélium bronchique et plus important dans des cas mortels d'asthme comparés à des individus asthmatiques décédés d'une autre cause [29]. Les exacerbations d'asthme ne sont pas clairement associées aux lésions de remodelage et la corrélation entre modifications structurales a été surtout identifiée dans l'asthme persistant sévère jusqu'à présent [30]. Cependant, l'hypertrophie du muscle lisse pourrait contribuer à la répétition des épisodes aigus. Chez l'enfant asthmatique sévère, l'intensité du remodelage est corrélée à l'obstruction bronchique mais non corrélée aux exacerbations [30]. Les CSI permettent de contrôler le plus souvent l'inflammation mais sont sans effet sur le remodelage des voies aériennes, expliquant peut-être la persistance des exacerbations dans l'asthme sévère.

- Les exacerbations d'asthme ne sont pas totalement corrélées aux lésions de remodelage, une telle corrélation a surtout été identifiée dans l'asthme persistant sévère
- Dans l'asthme sévère de l'enfant, l'intensité du remodelage est corrélée à l'obstruction bronchique mais non aux exacerbations

Quel est le rôle des infections ?

Quel est le rôle des virus ?

Les données chez l'adulte sont en grande partie extrapolées de données provenant d'études pédiatriques. Chez l'adulte, des données suggèrent que les infections virales respiratoires peuvent être identifiées dans plus de la moitié des exacerbations sévères d'asthme et le virus de loin le plus incriminé est le rhinovirus avant le virus respiratoire syncytial [31]. Ce lien est encore plus important lorsqu'on étudie la relation entre infections virales et admissions à l'hôpital [32]. Un patient asthmatique infecté par le rhinovirus présente des symptômes plus durables et plus sévères qu'un sujet non asthmatique [33], avec une hyperréactivité bronchique et une obstruction majorées par l'infection virale. Ce phénomène peut persister plusieurs semaines après l'infection. Un sous-groupe de patients semblent être porteur chronique, et présente un phénotype plus sévère, avec en particulier un VEMS plus bas [34].

En cas d'infection virale, les mécanismes de l'exacerbation asthmatique sont d'une part liés à un effet direct et propre du virus et d'autre part, liés à la participation de la réponse immune innée et adaptative de l'hôte. La réponse immunitaire antivirale est caractérisée par une réponse orientée Th1 activant les lymphocytes CD8+ cytotoxiques, qui participent à la physiopathologie des exacerbations d'asthme d'origine virale. Ils sont en nombre accru chez les patients décédés d'asthme par rapport aux sujets asthmatiques et non asthmatiques décédés d'une autre cause [35]. Un déséquilibre des réponses immunes Th1 et Th2 pourraient être un des facteurs expliquant la susceptibilité des patients asthmatiques aux infections virales. Des études effectuées dans un environnement Th1 faible mettent en évidence des infections virales plus longues et plus sévères. La comparaison in vitro des monocytes du sang périphérique entre asthmatiques atopiques et sujets sains non atopiques exposés à un rhinovirus, montre que les cellules de patients asthmatiques produisent moins d'interféron (IFN)- γ , d'interleukine (IL)-12, et plus d'IL-4 et d'IL-10 par rapport aux sujets sains. La diminution du taux d'IFN- γ est inversement proportionnelle à la dégradation du VEMS et de la réplication virale.

L'épithélium bronchique est le carrefour entre les agents infectieux et les manifestations respiratoires. Le rhinovirus peut être découvert dans d'autres types cellulaires comme les monocytes et les macrophages, mais il ne se réplique pas dans ces cellules. La lésion épithéliale explique probablement en partie la susceptibilité des patients asthmatiques à avoir une symptomatologie plus importante. Cela est suggéré par la mise en évidence in vitro d'une résistance plus importante de l'épithélium bronchique à l'infection quand il est bien différencié [36]. Les remaniements de l'épithélium bronchique sont impliqués dans la libération de diverses substances pro-inflammatoires après infection de l'épithélium par rhinovirus in vitro et in vivo et ces médiateurs sont en nombre accru chez les patients asthmatiques en comparaison avec des patients sains infectés par le rhinovirus. Une réponse immune innée et antivirale altérée de l'hôte pourrait constituer un facteur augmentant le risque d'exacerbations. La diminution de l'apoptose liée à la diminution de l'IFN- β chez l'asthmatique est

probablement responsable d'une réplication virale accrue [37]. L'administration de l'IFN- β rétablirait une protection virale normale, suggérant une piste intéressante pour le développement de nouvelles thérapies. La sensibilisation allergénique et l'exposition à l'allergène jouent aussi un rôle de potentialisateur de la réponse inflammatoire et de la symptomatologie en association avec une infection virale.

Quel est le rôle des bactéries ?

Les germes atypiques comme *Chlamydia pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae* sont aussi retrouvés comme facteur déclenchant dans près de 20% des exacerbations [37]. Un mécanisme immunoallergique semble pouvoir être évoqué, ainsi qu'un effet bénéfique d'un traitement par tétracycline [38], sans que l'on sache si cet effet est antibiotique ou anti-inflammatoire. Ce point sera détaillé dans le paragraphe 4.3 intitulé: « les antibiotiques, pour qui ? Pour quoi ? ».

- Chez l'adulte, les infections virales respiratoires peuvent être identifiées dans plus de la moitié des exacerbations sévères d'asthme (rhinovirus principalement, mais aussi virus respiratoire syncytial)
- L'exacerbation d'asthme après infection virale est liée d'une part à un effet direct et propre du virus, et d'autre part, à la réponse immune de l'hôte
- Au cours d'une infection par un rhinovirus, les patients asthmatiques produisent moins d'interféron (IFN)- γ , d'interleukine (IL)-12, et plus d'IL-4 et d'IL-10 que les sujets sains
- Les bactéries atypiques comme *C. pneumoniae* et *M. pneumoniae* sont retrouvés dans près de 20% des exacerbations

Pollution et exacerbation de l'asthme: mythe ou réalité ?

Pollution domestique

La sensibilisation et l'exposition aux pneumallergènes sont des facteurs de risque d'exacerbation [3]. Les pneumallergènes principaux sont les acariens, les chats, les moisissures et les blattes. Une sensibilisation aux moisissures (en particulier à *Alternaria*) est plus fréquemment retrouvée chez les patients ayant nécessité une prise en charge en soins intensifs pour exacerbation [39,40]. Classiquement l'inflammation est parfois transitoirement neutrophilique, puis majoritairement éosinophilique lors de l'exposition allergénique. Celle-ci est accompagnée de lymphocytes de profil Th2 menant à des réactions IgE médiées et qui sécrètent des cytokines telles qu'IL-5 et IL-13 et des chimiokines. Il existe aussi une activation des lymphocytes Th1. Les chimiokines des cellules Th2 sont présentes tardivement dans le milieu bronchique après exposition allergénique. Ce dernier point pourrait faire penser que ces chimiokines associées à Th2 favoriseraient la persistance d'une inflammation éosinophilique des voies aériennes.

Les patients fumeurs ont des exacerbations plus fréquentes et sévères, avec une réponse réduite aux corticoïdes et un déclin accéléré de la fonction respiratoire [41]. Le tabagisme passif constitue un facteur favorisant les exacerbations asthmatiques [42], et l'interdiction récente de fumer dans les lieux publics commence à prouver son efficacité en termes de diminution des exacerbations d'asthme chez les professionnels anciennement exposés [43].

On remarque chez l'asthmatique fumeur une modification des phénotypes cellulaires dans l'inflammation des voies aériennes, avec une majoration de la neutrophilie, de l'IL-8 et une diminution de l'inflammation éosinophile. Les expectorations des patients asthmatiques fumeurs contiennent moins d'éosinophiles en comparaison avec des patients non fumeurs asthmatiques légers. Certains ont avancé un éventuel rôle modulateur de la nicotine dans l'inflammation éosinophile, voire un effet inducteur de l'apoptose par l'environnement saturé en oxyde nitrique exogène. On peut aussi avancer un changement dans la balance Th1/Th2. La corticorésistance s'explique possiblement en partie par un profil inflammatoire plus neutrophilique. On peut également citer des changements dans les récepteurs glucocorticoïdes, avec une expression augmentée du récepteur ou une diminution des récepteurs β_2 -adrénergiques sur la surface lymphocytaire.

- Les facteurs de risque d'exacerbation incluent l'exposition aux pneumallergènes, entraînant une inflammation majoritairement éosinophilique, associé à l'activation de lymphocytes Th2 (produisant des cytokines telles qu'IL-5 et IL-13 et des chimiokines), et des lymphocytes Th1
- Chez l'asthmatique fumeur, on note une modification des phénotypes cellulaires dans l'inflammation des voies aériennes, avec une majoration de la neutrophilie, de l'IL-8 et une diminution de l'inflammation éosinophile

Pollution atmosphérique

L'attention portée à l'effet des polluants dans l'asthme est croissante et plusieurs mécanismes sont discutés, depuis l'interaction avec les cellules épithéliales, jusqu'à l'influence directe sur la réponse immune (sensibilisation à l'allergène, exacerbation de la réponse inflammatoire allergique). La pollution de l'air est surtout constituée de gaz industriels tels que le dioxyde d'azote, l'ozone et le dioxyde de soufre et de particules fines. Il a été constaté qu'une promenade de deux heures dans une rue à fort trafic entraîne une dégradation significative du VEMS et de la CVF chez des patients asthmatiques par rapport à une promenade dans un parc, avec un effet plus marqué dans l'asthme persistant modéré [44]. Cette dégradation fonctionnelle est associée à une augmentation de l'inflammation neutrophilique. Un exemple intéressant est le rôle potentiel des particules de diesel dans l'induction et l'accroissement des réponses immunes médiées par

IgE, suggéré dans une étude où des souris sont exposées aux particules diesel et à des pollens de cèdre rouge du Japon [45]. Les particules de diesel et ses hydrocarbures polyaromatiques associés provoquent une augmentation du recrutement de cellules inflammatoires et la libération de plusieurs médiateurs tels qu'IL-8, MCP-1 et RANTES. Elles potentialisent la production d'IgE spécifiques d'allergènes [46]. Enfin elles activent ex vivo les lymphocytes T de sujets asthmatiques mais pas de sujets contrôles, et ce d'autant plus que les asthmatiques sont en exacerbation avec des lymphocytes déjà activés, à la façon d'un adjuvant [47].

L'ozone est un autre polluant environnemental dont l'influence est significative dans l'asthme. Une diminution du VEMS et une augmentation de la neutrophilie des expectorations ont été décrites [48]. Des cytokines pro-inflammatoires comme IL-8 et GM-CSF ont également été retrouvées [49]. L'exposition accrue au dioxyde d'azote a été associée à des symptômes bronchitiques chez les enfants asthmatiques et aurait un effet synergique avec les infections virales dans l'induction d'exacerbations d'asthme. Une modification de la source de chauffage du domicile, en diminuant le taux de dioxyde d'azote, a montré une amélioration des symptômes, de l'absentéisme scolaire et des consultations de soins chez des enfants asthmatiques, sans amélioration significative de la fonction respiratoire.

- La pollution de l'air entraîne une dégradation significative du VEMS et de la CVF chez des patients asthmatiques
- L'ozone diminue le VEMS et augmente la neutrophilie des expectorations
- L'exposition au dioxyde d'azote peut induire des symptômes bronchitiques chez les enfants asthmatiques et aurait un effet synergique avec les infections virales dans l'induction d'exacerbations d'asthme

Pollution professionnelle

L'activité professionnelle peut entraîner une exacerbation asthmatique soit par un mécanisme allergique, soit par un mécanisme irritatif. Les principaux métiers reconnus sont la boulangerie/pâtisserie (asthme à la farine ou aux contaminants de la farine), les métiers de la santé (latex, aldéhydes, ammonium quaternaire), les coiffeurs (persulfates alcalins), les peintres au pistolet (isocyanate, avec effet toxique potentialisant des solvants), les travailleurs du bois et le personnel de nettoyage (acariens, latex, ammonium quaternaire). Le caractère professionnel est le plus souvent évoqué devant le contexte ou le rythme des exacerbations [49,50].

La synergie entre divers polluants et autres facteurs déclenchants d'exacerbation est probable dans l'asthme. De nombreux cas d'épidémie d'exacerbations d'asthme ont été relatés lors de modifications aiguës climatiques (orage, par exemple) avec une modification de l'exposition allergénique [51,52].

Existe-t-il d'autres facteurs favorisants ?

Psyché et contrôle de l'asthme

Le contrôle de l'asthme est souvent surestimé par les patients et les médecins [53]. Certains facteurs psychologiques comme l'anxiété, la dépression et des troubles de la personnalité sont retrouvés plus fréquemment chez les patients asthmatiques, en particulier dans l'asthme sévère. Ils favorisent les exacerbations [54], par une moins bonne perception de la dyspnée et une moins bonne observance du traitement [55]. Les toxicomanies (héroïne, cocaïne) favorisent les exacerbations aiguës et augmentent le risque d'intubation [56].

Observance et traitements associés

Les facteurs de mauvaise observance reconnus sont le niveau socioéconomique, la perception de la maladie et la sévérité [57]. Une observance satisfaisante du traitement a été retrouvée chez moins de 44% de patients français de la région Aquitaine [58]. Certains patients perçoivent mal leur niveau d'obstruction, et sont plus à risque d'exacerbation aiguë, d'hospitalisations et d'asthme grave avec risque de décès [59]. Ces patients sont plus âgés, avec un asthme ancien, et ont une moins grande consommation de bronchodilatateurs de courte durée d'action. L'utilisation de corticoïdes inhalés et de BLA semble améliorer la perception du bronchospasme [60]. Il n'a pas été mis en évidence d'amélioration du contrôle par la mesure du DEP chez les personnes âgées [61]. La prise unique de BLA semble aussi être un facteur favorisant les exacerbations, leur sécurité et leur efficacité étant confirmées en association avec des CSI [62]. Certains traitements sont reconnus comme pouvant favoriser les exacerbations: l'aspirine, les AINS [8] et les β -bloquants, y compris en collyre [63].

Asthme prémenstruel

La période périmenstruelle (et surtout prémenstruelle) constitue une période à risque d'exacerbation d'asthme, cela a été démontré chez des patientes hospitalisées pour « *near fatal asthma* » [64].

Traitement, prévention et coût des exacerbations

Quel est le traitement des exacerbations ?

Plusieurs recommandations sur la prise en charge des exacerbations ont été proposées par les experts du National Asthma Education and Prevention Program [65], du GINA (<http://www.ginasthma.com/GuidelineList.asp>), de la British Thoracic Society [66] et en France, par la conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence [67]. Le traitement des exacerbations d'asthme repose sur l'utilisation de bronchodilatateurs et de corticoïdes systémiques, selon un algorithme s'appuyant sur la l'évaluation de la sévérité initiale et de la réponse au traitement. Les exacerbations les plus légères sont traitées en ambulatoire, les plus sévères aux urgences.

Évaluation de la sévérité

Celle-ci est évaluée brièvement sur l'interrogatoire qui s'attachera aux symptômes, à leur durée d'évolution et à leur sévérité (retentissement sur les activités et le sommeil notamment), aux traitements pris et leur efficacité, et à l'existence de facteur de risque d'asthme grave (hospitalisation pour crise d'asthme dans l'année précédente, antécédent d'intubation, corticothérapie dans les trois mois précédents pour crise d'asthme, tabagisme et consommation de stupéfiants) [67]. Les critères cliniques de sévérité lors de la prise en charge initiale incluent les signes de détresse respiratoire et de troubles de conscience ou de comportement, et les signes de défaillance hémodynamique. La conférence de consensus française recommande l'abandon de la mesure du pouls paradoxal en raison de son manque d'intérêt en pratique et des difficultés de mesure [67]. Enfin, l'évaluation comporte bien sûr la mesure du DEP ou du VEMS par spirométrie et de l'oxymétrie transcutanée. La gazométrie artérielle n'est pas nécessaire dans les exacerbations légères et doit être pratiquée chez les patients dont la saturation en oxygène de l'hémoglobine (mesure transcutanée; SpO₂) est inférieure à 92% en air ambiant ou ceux dont le DEP est inférieur à 30% [68]. Il n'existe pas de score clinique permettant de prédire la gravité d'une crise d'asthme lors de la prise en charge initiale, seule l'évaluation 30 minutes à deux heures après le début du traitement permettra d'évaluer la réponse au traitement. La sévérité d'une exacerbation est plus souvent définie par une évolution défavorable que par la présentation clinique initiale [69].

Bronchodilatateurs de courte durée d'action

Les β_2 -agonistes sont les bronchodilatateurs les plus puissants et les plus rapides, leur index thérapeutique est élevé. Chez les patients les moins sévères, l'utilisation d'inhalateurs avec une chambre d'inhalation est équivalente à la nébulisation [70]. La nébulisation doit être privilégiée dans les autres cas [67]. Les posologies classiquement recommandées sont de 5 mg de salbutamol ou de terbutaline nébulisés avec un débit d'oxygène de 6 à 8 L par minute pendant dix à 15 minutes, répétées trois fois pendant la première heure [67], puis adaptées à la réponse clinique.

Les bronchodilatateurs de type anticholinergiques sont associés à une réduction du nombre d'hospitalisations [71] notamment chez les patients avec un VEMS inférieur à 30% à l'admission et présentant des symptômes depuis plus de 24 heures.

Corticoïdes: systémiques ou inhalés ?

Les corticoïdes administrés par voie systémique dès l'admission aux urgences lors d'une exacerbation réduisent significativement le taux d'hospitalisation [72]. L'administration précoce par voie orale est aussi efficace, plus simple et moins coûteuse que la voie intraveineuse [73]. Des doses de 40 à 80 mg/j de prednisone pendant sept jours sont considérées comme suffisantes pour traiter la majorité des exacerbations [73]. Il ne semble pas nécessaire d'utiliser des posologies supérieures [74] ni de décroître les doses progressivement [75]. La place des corticoïdes inhalés dans les exacerbations d'asthme

(associés ou à la place des corticoïdes systémiques) n'est pas encore définie [76,77]. Dans des exacerbations sévères, la fluticasone inhalée à fortes doses (3000 µg/h pendant trois heures) entraîne une amélioration plus rapide du DEP que l'hydrocortisone 500 mg donnés par voie intraveineuse [78]. Cet effet est particulièrement net chez les patients ayant un VEMS inférieur à un litre à l'admission. À la sortie des urgences, associés aux corticoïdes oraux, ils permettent de réduire le nombre de rechutes [79]. Les corticoïdes inhalés ont probablement une efficacité dans les exacerbations, mais à une forte posologie; le coût n'est pas négligeable. Les indications restent donc à évaluer.

Les effets des corticoïdes sont liés, en outre, à l'activation de certaines voies de transcription, mais aussi à des effets dits « non génomiques », rapides, faisant intervenir, entre autres, une réduction du stress oxydant. Donnés par voie orale ou intraveineuse, ils sont considérés comme « toujours » efficaces, y compris dans l'asthme grave. Cependant, l'amélioration sous traitement peut être parfois lente à obtenir et certains patients s'aggravent après l'initiation de la corticothérapie, ce qui doit être considéré comme un facteur de gravité de l'exacerbation. Une des pistes pour expliquer ces « échecs » relatifs de la corticothérapie systémique serait le type d'inflammation bronchique de ces patients. En effet, au cours des exacerbations graves, on retrouve de manière préférentielle dans l'expectoration ou dans le lavage bronchoalvéolaire des polynucléaires neutrophiles [22,80], cellules dont la survie est favorisée par les corticoïdes [81]. En effet, il existe chez des patients asthmatiques stables un sous-groupe de patients ayant une prédominance de polynucléaires neutrophiles dans l'expectoration et dont la réponse à la corticothérapie inhalée est moins bonne que celle de ceux ayant des polynucléaires éosinophiles [82]. La présence de neutrophiles dans les voies aériennes est associée à la sévérité de l'asthme [83] et à la difficulté du contrôle de la maladie [84]. Le développement de thérapeutiques ciblant les polynucléaires neutrophiles permettrait de pallier la carence des corticoïdes dans ces situations [85].

Oxygénothérapie

L'oxygénothérapie est recommandée pour maintenir une SpO₂ supérieure à 92% [66,86], elle est donc surtout utile dans les exacerbations sévères. Une revue récente de la prise en charge des exacerbations sévères [87] met en garde contre la prescription systématique d'oxygène à haut débit, qui peut parfois conduire à s'apercevoir avec retard de l'aggravation du patient [88].

Quels sont les autres traitements discutés dans les exacerbations sévères ?

Dans les exacerbations sévères, et notamment lorsque la réponse au traitement est insuffisante, d'autres traitements ont démontré un intérêt, mais sans faire l'objet pour l'instant de recommandations consensuelles. La ventilation non invasive pourrait être utile chez les patients hypercapniques, lorsqu'ils sont encore capables de tolérer le masque et de protéger leurs voies aériennes. Il n'y a pas de recommandations actuellement sur la place de la ventilation non invasive dans l'asthme sévère [89]. L'efficacité du

mélange hélium-oxygène n'est pour l'instant pas formellement démontrée [90]. Son faible coût et sa bonne tolérance font que le sulfate de magnésium est fréquemment utilisé lorsqu'il existe des critères de sévérité à l'admission ou en l'absence d'amélioration après l'administration de corticoïdes et de β₂-agonistes [91,92]. Cependant, des données contradictoires ont récemment été publiées [93] et ce point devrait être abordé dans la prochaine révision de GINA. La théophylline n'est plus recommandée par la Société de réanimation de langue française.

- Le traitement des exacerbations d'asthme repose sur les bronchodilatateurs et les corticoïdes systémiques, en se fondant sur l'évaluation de la sévérité initiale et de la réponse au traitement
- Les exacerbations minimales sont traitées en ambulatoire, les autres aux urgences
- Les β₂-agonistes sont les bronchodilatateurs les plus puissants et les plus rapides
- Les corticoïdes administrés par voie systémique dès l'admission aux urgences lors d'une exacerbation réduisent significativement le taux d'hospitalisation
- Les corticoïdes inhalés sont vraisemblablement efficaces dans les exacerbations, mais à forte posologie (avec coût élevé)

Les antibiotiques: pour qui et pourquoi ?

Plus de 70% des exacerbations d'asthmatiques sont attribuées à une infection virale, expliquant probablement en partie l'inefficacité des antibiotiques utilisés de façon systématique dans les exacerbations d'asthme [94]. Néanmoins, les asthmatiques présentent une susceptibilité accrue aux infections à pneumocoque mais également à *C. pneumoniae* et *M. pneumoniae* [37,95,96]. En effet, ces deux germes sont fréquemment retrouvés dans les voies aériennes (nez et bronches) des asthmatiques. Dans une série de 54 patients vus aux urgences pour une exacerbation, 38% des sujets présentaient une ascension des taux d'anticorps dirigés contre *C. pneumoniae*, évocatrices de la réactivation d'une infection chronique. Les patients ayant une sérologie positive avaient un taux de polynucléaires neutrophiles et de protéine cationique des éosinophiles élevés dans l'expectoration [97]. Une co-infection virale était fréquente, suggérant que la réactivation de *C. pneumoniae* puisse favoriser le rôle du virus dans la survenue des exacerbations [97]. Ces données ont donc suscité l'intérêt pour l'utilisation des macrolides, efficaces sur les germes intracellulaires, et présentant un effet anti-inflammatoire notamment sur la réduction de la migration des neutrophiles, l'explosion oxydative des phagocytes et de la production de TNF-α, IL-8 et IL-6.

Dans l'étude TELICAST [38], 278 patients présentant une exacerbation modérée à sévère, recevaient de la tétracycline (800 mg/jour durant dix jours) ou un placebo, associé à un traitement conventionnel des exacerbations. Il était observé une réduction modeste du score et de la durée des symptômes dans le groupe traité, ainsi qu'une

amélioration du VEMS à la fin du traitement. Curieusement, il n'y avait pas de relation entre la réponse au traitement par macrolides et la mise en évidence (culture ou sérologie) de *C. pneumoniae*, ce qui pourrait suggérer que l'effet des macrolides n'était pas lié à ses propriétés antibactériennes, mais à ses propriétés anti-inflammatoires. Les macrolides sont pour cette raison évalués pour le traitement de fond des asthmes sévères à prédominance de polynucléaires neutrophiles, sans que leur place ne soit actuellement définie [98,99]. La prescription d'antibiotique n'est pas recommandée chez l'asthmatique présentant une exacerbation, à moins d'une forte suspicion d'infection bactérienne, dont les critères restent à l'appréciation du clinicien.

- Les antibiotiques ne sont pas recommandés dans les exacerbations, à moins d'une forte suspicion d'infection bactérienne

Quel est le coût des exacerbations d'asthme ?

Dans l'asthme, les exacerbations sont responsables de 50 à 70 % du coût de prise en charge de la maladie et sont donc un élément important de la variation des coûts. En Grande-Bretagne, le coût moyen annuel (valeur année 2000) est de 380 £ pour les asthmatiques ayant eu au moins une exacerbation dans l'année contre 108 £ pour les asthmatiques sans exacerbation [100]. En France, le coût moyen annuel (valeur année 2004) est de 298 € pour les patients stables, de 1052 € pour ceux ayant présenté une exacerbation sévère et de 3800 € pour les asthmatiques ayant eu une hospitalisation. En Italie, il varie de 379 € (IC 95 %: 216–541 €, valeur année 2004) pour les asthmatiques bien contrôlés à 1341 € (IC 95 %: 978–1706 €) en cas de mauvais contrôle [101]. Le coût d'une exacerbation asthmatique est significativement liée à l'âge, aux comorbidités, à la sévérité de l'exacerbation, à la réponse au traitement et à la prise en charge ou non par un pneumologue [102]. Il dépend aussi des modalités de l'organisation de soins. Une étude prospective [103], réalisée dans 15 pays, sur 2052 exacerbations d'asthme, montre que le coût varie significativement en fonction des pays. Quel que soit le pays, il est aussi significativement plus élevé dans les hôpitaux généraux par rapport aux centres universitaires. La sévérité de l'exacerbation augmente de manière significative le coût dans les hôpitaux généraux mais pas dans les hôpitaux universitaires [103]. Le coût moyen d'une exacerbation, estimé par une étude prospective observationnelle espagnole sur 126 patients, est de 1555 € (95 % IC: 1237–1907 €), donc 93,8 % de coûts directs. Ces coûts sont respectivement de 292, 1230 et 3543 € selon que l'exacerbation est légère, modérée ou sévère [104,105].

- Les exacerbations sont responsables de 50 à 70 % du coût de prise en charge de la maladie asthmatique

Peut-on prévenir les exacerbations de l'asthme ?

Prise en charge des facteurs favorisants

Le sevrage tabagique est systématiquement conseillé aux patients asthmatiques. Étonnamment, les données de la littérature sont assez faibles pour étayer cette recommandation. Le sevrage tabagique diminue les symptômes et les infections respiratoires, et améliore la fonction respiratoire chez les personnes non-asthmatiques, et il est probable que les mêmes effets s'observent chez les patients asthmatiques.

La conférence d'experts de la SPLF préconise de réaliser une éviction des allergènes responsables la plus globale possible, chez l'enfant allergique asthmatique et également chez l'adulte allergique asthmatique, bien que les preuves soient encore insuffisantes dans cette dernière indication [49]. L'immunothérapie spécifique par voie sous-cutanée vis-à-vis des acariens et/ou des pollens est efficace sur les symptômes d'asthme, la consommation en médicaments et le niveau d'hyperréactivité bronchique [106].

L'arrêt précoce et complet de l'exposition à l'agent causal d'un patient présentant un asthme professionnel est recommandé lorsqu'il est possible. Les effets à long terme de la réduction de l'exposition sur l'évolution de l'asthme professionnel ont été peu étudiés, et les résultats sont contradictoires. L'évolution paraît meilleure pour les asthmes induits par le latex, les sels de platine, ou l'anhydride trimellitique que pour les isocyanates. Il existe très peu d'études sur l'immunothérapie spécifique dans l'asthme professionnel. Les essais les mieux documentés concernent les immunothérapies par voie sous-cutanée ou sublinguale chez des professionnels de santé allergiques au latex. Il s'agit d'un traitement à haut risque du fait des réactions systémiques observées. Quelques publications concernant des essais de désensibilisation à la farine de blé, au bois d'érable ou au rat ont été rapportées mais il s'agit d'études portant sur un très faible nombre de sujets et/ou non contrôlées.

Bueving et al. ont évalué l'intérêt de la vaccination antigrippale par vaccin inactivé dans une étude randomisée contre placebo chez des enfants asthmatiques [107]. Près de 700 patients ont été inclus, et il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur le nombre d'exacerbations liées à une infection par la grippe prouvée. En termes de toxicité, les études disponibles ne semblent pas montrer d'augmentation du risque d'exacerbation après la vaccination antigrippale.

Prise en charge des comorbidités

L'asthme et la rhinite allergique possèdent souvent des facteurs aggravants communs chez un même patient. Le seul traitement de la rhinite allergique ne suffit pas à obtenir un contrôle correct de l'asthme [108]. L'ARIA recommande de traiter ensemble ces deux pathologies. Certaines études fondées sur l'étude de bases de données ont montré une diminution du recours aux soins en urgence chez les patients asthmatiques recevant un traitement pour la rhinosinusite.

Les données sur l'intérêt du traitement d'un reflux gastro-œsophagien sur le contrôle de l'asthme sont très hétérogènes. Une étude récente, randomisée contre pla-

cebo, évaluant l'intérêt d'un traitement par lansoprazole (inhibiteur de la pompe à proton) chez les patients présentant un asthme persistant modéré à sévère et des symptômes de reflux, n'a pas mis en évidence de différence significative entre les deux bras sur l'ensemble des critères évalués, cliniques ou fonctionnels, à l'exception notable des exacerbations, touchant 8,1% des patients du bras lansoprazole et 20,4% des patients du bras placebo ($p=0,017$) [109].

La perte de poids chez les patients asthmatiques obèses améliore le contrôle de la maladie, ainsi que les paramètres fonctionnels et le nombre d'exacerbations [110].

L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont des facteurs aggravants médicamenteux. Ils peuvent provoquer des exacerbations sévères, et doivent donc être évités chez les patients connus pour présenter une sensibilité à ces agents. De même, les β -bloquants, administrés par voie orale ou intraoculaire, favorisent le bronchospasme, et doivent donc être évités ou utilisés de façon très prudente et sous surveillance médicale rapprochée chez les patients asthmatiques.

- Le sevrage tabagique est systématiquement recommandé
- Il est recommandé de réaliser une éviction des allergènes responsables la plus globale possible chez l'asthmatique allergique
- Le seul traitement de la rhinite allergique ne suffit pas à obtenir un contrôle correct de l'asthme
- Les données sur l'intérêt du traitement d'un reflux gastro-œsophagien sur le contrôle de l'asthme sont très hétérogènes.
- La perte de poids chez les patients asthmatiques obèses améliore le contrôle de la maladie
- L'aspirine et les AINS doivent être évités chez les patients intolérants
- Les β -bloquants favorisent le bronchospasme et doivent donc être évités ou utilisés de façon très prudente et sous surveillance médicale rapprochée

Traitement de fond

La corticothérapie inhalée

Plusieurs études randomisées contre placebo ont démontré une diminution du nombre d'exacerbations avec les CSI. Dans l'étude FACET, Pauwels et al. ont mis en évidence un effet-dose des CSI sur la réduction des exacerbations. Une diminution de 49% du nombre d'exacerbations sévères a été constatée chez les patients traités par fortes doses de budésonide (800 $\mu\text{g}/\text{j}$) par rapport à ceux recevant de faibles doses (200 $\mu\text{g}/\text{j}$). Cet effet a également été observé sur les exacerbations moins sévères. Il est donc clairement admis que les CSI préviennent les exacerbations dans l'asthme léger [111]. Leur effet apparaît à des doses relativement faibles [112]. En revanche, la prévention de certaines exacerbations induites par les virus par la corticothérapie inhalée est inconstante.

Les traitements combinés associant corticoïdes et β_2 -mimétiques à longue durée d'action

L'utilisation des BLA en association aux CSI est efficace dans le contrôle de l'asthme. Dans le groupe B de l'étude OPTIMA, les patients étaient randomisés entre deux bras de CSI-placebo (un bras avec 200 $\mu\text{g}/\text{j}$ de budésonide, un bras avec 400 $\mu\text{g}/\text{j}$ de budésonide), et deux bras de CSI+formotérol (un bras avec 200 $\mu\text{g}/\text{j}$ de budésonide et 9 $\mu\text{g}/\text{j}$ de formotérol, un bras avec 400 $\mu\text{g}/\text{j}$ de budésonide et 9 $\mu\text{g}/\text{j}$ de formotérol) [113]. L'ajout du BLA a permis un allongement du délai de survenue de la première exacerbation (critère principal de jugement) de 43% pour les deux dosages de CSI (RR=0,57; IC 95%: 0,46–0,72). Le taux d'exacerbations sévères a été également réduit de manière statistiquement significative (RR=0,48; IC 95%: 0,39–0,59). Dans l'étude FACET, l'ajout du formotérol chez les patients recevant de faibles (200 $\mu\text{g}/\text{j}$) ou de fortes doses (800 $\mu\text{g}/\text{j}$) de budésonide a réduit le taux d'exacerbations sévères respectivement de 26 et 49% [114].

Ces données ont été confirmées par plusieurs méta-analyses [115,116]. Cependant, il faut rappeler que l'utilisation des BLA seuls, sans CSI, n'est jamais recommandée depuis qu'une étude randomisée contre placebo en double insu (étude SMART) [117] a montré une augmentation du nombre de décès liés à l'asthme (13 cas contre trois cas, RR: 4,37; IC 95%: 1,2–15,3; $p<0,05$) et du critère combiné « décès et événements graves liés à l'asthme » (37 cas contre 22 cas, RR: 1,7; IC 95%: 1,075–2,9; $p<0,05$), dans le groupe recevant le BLA seul. Cette différence n'était pas observée dans l'analyse en sous-groupe des patients recevant des CSI à l'inclusion. Par ailleurs, un nombre accru d'exacerbations sévères a été rapporté dans trois études pivots transmises à la Food and Drug Administration pour l'enregistrement du formotérol [118].

« Stratégie d'adaptation immédiate du traitement en fonction des symptômes » versus « adaptation au long cours par palier »: les nouvelles stratégies d'utilisation des associations de corticoïdes et de β_2 -mimétiques à longue durée d'action inhalés

Le bien fondé de l'approche, connue sous le nom de stratégie « fond et symptômes », qui consiste à utiliser une association de budésonide et de formotérol en traitement régulier et en traitement de recours, a été publié en 2005 par O'Byrne et al. [119]. Plus de 2700 patients ont été aléatoirement assignés à un traitement soit par CSI-BLA deux fois par jour (budésonide: 100 μg , formotérol: 6 μg) et BCA à la demande, soit par CSI deux fois par jour (budésonide: 400 μg) et BCA à la demande, soit par CSI-BLA deux fois par jour et à la demande (budésonide: 100 μg , formotérol: 6 μg). Le délai de survenue de la première exacerbation sévère (critère principal de jugement) a été allongé de 45% par rapport à l'association fixe CSI-BLA (HR: 0,55; IC 95%: 0,44–0,67).

Dans l'étude COMPASS, le traitement de 3335 patients présentant un asthme modéré à sévère a été tiré au sort entre fluticasone/salmétérol (250/50 μg) deux fois par jour et BCA à la demande, budésonide/formotérol (400/12 μg) deux fois par jour et BCA à la demande, et budésonide/formotérol (200/6 μg) deux fois par jour et à la demande [120]. Le nombre d'exacerbations sévères était significativement réduit de 26% dans le

bras «budésonide/formotérol deux fois par jour et à la demande» par rapport à la même association à prises fixes (HR: 0,76; IC 95%: 0,56–0,96; $p=0,026$), et de 33 % par rapport au bras «fluticasone/salmétérol» (HR: 0,67; IC 95%: 0,52–0,87; $p=0,003$) avec une dose moyenne quotidienne totale de budésonide de 604 µg.

L'étude GOAL a pris comme objectif de parvenir à un contrôle total de l'asthme chez le plus grand nombre possible de patients atteints d'un asthme persistant en adoptant une stratégie d'augmentation du traitement par pallier [121]. Le taux annuel d'exacerbations a diminué chez les patients traités par association CSI–BLA jusqu'à 0,07 pour les patients présentant un asthme persistant léger, et jusqu'à 0,27 chez ceux présentant un asthme plus sévère, ce qui suggère que le maintien durable d'un traitement de fond est un bon garant du contrôle.

Les anti-leucotriènes

Barnes et al. ont effectué en 2000 une méta-analyse sur données individuelles à partir de cinq essais randomisés contre placebo évaluant le zafirlukast chez des patients présentant un asthme léger à modéré ne recevant pas de corticoïdes [122]. L'analyse des résultats est compliquée par l'hétérogénéité des définitions de l'exacerbation (soit exacerbation conduisant à une sortie de l'étude, soit recours à d'autres traitements, soit recours aux corticoïdes systémiques). Au total, 102 patients sur 1664 ont présenté une exacerbation, toutes définitions confondues: 39 patients (4%) sous zafirlukast, et 63 patients (9,1%) sous placebo (différence significative pour chaque définition de l'exacerbation). En revanche, les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes sont moins efficaces dans la prévention des exacerbations que les CSI [123]. Ainsi, les anti-leucotriènes réduisent-ils bien la fréquence des exacerbations, mais dans une moindre mesure que les CSI.

L'omalizumab

Une méta-analyse récemment publiée confirme l'efficacité de l'omalizumab dans le traitement de l'asthme sévère d'origine allergique associé à une élévation du taux d'IgE totales, en permettant notamment, par rapport au placebo, une diminution de 45% (RR: 0,55; IC 95%: 0,45–0,66) des exacerbations (six études, $n=2151$) [124].

- Les corticoïdes inhalés diminuent le nombre d'exacerbations, tout comme l'association corticoïdes inhalés et β_2 -mimétiques à longue durée d'action
- Le traitement de fond administré au long cours améliore le contrôle de l'asthme
- Les anti-leucotriènes réduisent la fréquence des exacerbations, mais dans une moindre mesure que les corticoïdes inhalés.
- L'omalizumab diminue la fréquence des exacerbations dans l'asthme sévère d'origine allergique associé à une élévation du taux d'IgE totales

Quel est le rapport coût-efficacité des traitements de fond de l'asthme ?

Le rapport de coût-efficacité des traitements de fond de l'asthme est lié à la réduction des exacerbations et au respect des référentiels de traitement. Une étude récente [125], après avoir revu 5175 publications, a réalisé une synthèse des 67 essais randomisés les plus pertinents. Les principales conclusions de cet important travail sont un rapport coût efficacité favorable pour

- les CSI en traitement de fond par rapport à un traitement à la demande dans les asthmes persistants;
- de faibles doses de CSI par rapport à des doses élevées, dans l'asthme modéré;
- des associations fixes CSI-BLA par rapport à des doses élevées de CSI dans l'asthme persistant; des associations fixes CSI-BLA par rapport à une association des deux médicaments dans des inhalateurs séparés.

Globalement, il existe une équivalence, en termes de coût-efficacité, entre les différents CSI commercialisés et entre les différentes associations fixes lorsqu'elles sont comparées les unes aux autres. Le respect des référentiels est important. Pour les asthmes persistant légers à modérés, devant bénéficier de CSI en monothérapie, il n'y a aucun bénéfice à débiter le traitement par une association fixe [126].

Chez les patients nécessitant une CSI en traitement de fond, plusieurs analyses médico-économique ont montré que la stratégie budésonide–formotérol en traitement de fond et à la demande permet une diminution de la dose totale de CSI utilisée et une diminution du coût des médicaments et des coûts globaux [127]. Une comparaison de cette stratégie au salmétérol–fluticasone propionate associée à salbutamol en cas d'exacerbations, dans quatre pays européens, montre que les ressources consommées étaient identiques en termes d'hospitalisations, de recours aux urgences, de consultations, de visites à domicile et de coûts indirects. En revanche, la stratégie «fond et symptômes» réduisait de manière significative le nombre de visites de spécialistes, le nombre de visites d'autres professionnels de santé et le nombre de jours sous corticoïdes oraux. Les résultats du rapport coût-efficacité variaient selon les valorisations nationales utilisées. La stratégie «fond et symptômes» était coût efficace du point de vue des systèmes anglais et allemand, équivalente dans les systèmes français et italien. De même, il a été montré que l'utilisation dans les essais des corticoïdes inhalés en traitement de fond, ou en traitement de fond et des symptômes, restait coût-efficace [128]. L'analyse, réalisée du point de vue des systèmes de santé anglais et australiens, montre que la stratégie «fond et à la demande» permet de réduire les exacerbations sévères ($p<0,005$) et la dose totale de CSI tout en diminuant les coûts.

L'analyse économique de l'omalizumab, réalisé sur les données de l'étude pivot [129], limitée aux coûts directs, avec des données d'utilités obtenues en Angleterre (0,572 pour une exacerbation modérée; 0,326 pour une exacerbation sévère) et une valorisation dans le cadre du système de santé suédois, montre que le surcoût d'une année d'omalizumab est de 15 444 € (variant de 536 à 2352 € par mois en fonction de la dose administrée) et que le

coût moyen d'une exacerbation peu sévère et sévère est de respectivement 384 € et 822 €. Le ratio coût efficacité de l'omalizumab par rapport au traitement habituel est de 56 091 € (de 1328 à 120 552 €), avec une probabilité de 50 % d'avoir une valeur autour de 60 000 €. Ce résultat est très sensible au taux de mortalité par asthme; il varie de 131 130 € pour un taux de mortalité nul à 46 268 €, pour un taux de mortalité à 3,1 %. En revanche, il est peu sensible aux valeurs des utilités des états de santé utilisés. Une modification de 25 % de ces valeurs entraîne une modification de 1 % du rapport coût efficacité. L'utilisation d'omalizumab est donc une stratégie coûteuse qui ne peut être coût efficace que dans le respect strict de ses indications, chez des patients ayant par ailleurs un traitement standard optimal et une éducation thérapeutique permettant d'espérer une observance correcte [129].

Quelle est la place de l'éducation pour la santé ?

La plupart des sociétés savantes font de l'éducation thérapeutique la clé de voûte de la prise en charge des asthmatiques. La seule délivrance d'une information sur l'asthme (sa cause et ses traitements), si elle améliore la connaissance de la maladie, n'est pas suffisante pour induire les changements de comportement nécessaires à l'amélioration du contrôle de la maladie [130]. L'objectif de l'éducation de l'asthmatique est de lui apprendre l'autogestion (*self management*) de sa maladie, qui est un moyen à présent très largement démontré d'améliorer l'adhérence au traitement et donc de réduire le recours aux soins urgents [131–138]. Les principes de l'éducation thérapeutique de l'adulte asthmatique ont fait l'objet de recommandation par la Haute Autorité de santé (HAS) en 2001 (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/education_asthmatique_adulte_-_synthese.pdf). L'objectif de l'éducation de l'asthmatique est de lui apprendre l'autogestion de sa maladie, ce qui améliore l'adhérence au traitement et diminue donc le recours aux soins urgents.

Plans d'action et exacerbations

Les plans d'action personnalisés font partie de la prise en charge des asthmatiques dans les structures d'éducation et sont recommandés par toutes les sociétés savantes [139]. Ils ont pour objectif de résumer le traitement de l'asthme, sous forme écrite, explicite, plus ou moins illustrée, en détaillant les modalités de la diminution ou l'augmentation des posologies en fonction des symptômes et la conduite à tenir en cas d'exacerbation. Plusieurs types de plan d'action ont été proposés, certains basés sur les variations du DEP (classiques « zone rouge, zone orange, zone verte »), d'autres sur les symptômes cliniques. L'argument principal pour se baser sur la surveillance du DEP est la mauvaise perception des symptômes par certains asthmatiques, notamment les plus sévères [140]. La mesure du DEP permet également d'avoir une évaluation fonctionnelle objective; elle permettrait pour certains de favoriser la communication entre le soignant et le patient. Cependant, peu de patients possèdent un débitmètre de pointe [141], et encore moins l'utilisent régulièrement [142]. Lorsque l'on propose aux patients de

choisir entre deux types de plans d'action, 70 % préfèrent un plan basé sur les symptômes [143], ce qui suggère que la mesure du DEP est trop astreignante. De plus, la supériorité des plans d'action basés sur la mesure du DEP, comparativement à ceux basés sur les symptômes, n'est pas clairement établie [61, 143, 144]. En réalité, l'intérêt du plan d'action lui-même en tant qu'outil pédagogique est difficile à évaluer. Toelle et al. [144] ont repris les données de sept études randomisées comparant une éducation thérapeutique avec ou sans plan d'action, et ont montré que l'utilisation d'un plan d'action, intégré dans une éducation, n'améliore ni l'observance ni le nombre d'exacerbations. Néanmoins, le petit nombre d'études disponibles et l'inconsistance des résultats ne permettent pas de conclure à l'inutilité ou l'utilité des plans d'action. Le plan d'action n'est donc qu'un outil parmi d'autres dans le matériel pédagogique de l'éducateur. Dans le travail de Côté et al. [143], 126 patients consultant aux urgences pour une crise d'asthme étaient inclus dans un programme d'éducation thérapeutiques à différents niveaux, du plus simple (simple vérification de la prise des sprays et remise d'un plan d'action par le médecin de garde lors de la consultation aux urgences) au plus complet (enseignement structurée personnalisée par du personnel formé à l'éducation). Seul ce dernier groupe présentait six mois plus tard, une meilleure connaissance de la maladie, une meilleure observance au traitement par corticoïdes inhalés et une diminution du nombre de visites non programmées. Après un an, le bénéfice de l'utilisation du plan d'action était supérieur si celui-ci avait été intégré dans une éducation structurée. Un des arguments avancé par l'auteur est que les séances d'éducation permettent aux patients d'acquiescer suffisamment de confiance en eux pour oser augmenter les doses de corticoïdes inhalés en cas d'exacerbation. Le plan d'action est donc un outil pédagogique probablement important mais qui n'est efficace que s'il s'intègre dans une démarche structurée d'éducation thérapeutique.

- Le plan d'action est un outil pédagogique qui n'est efficace que s'il s'intègre dans une démarche structurée d'éducation thérapeutique

Quel est le coût des mesures non médicamenteuses ?

Les publications dans ce domaine sont peu nombreuses et de qualité très hétérogènes [145]. Il apparaît dans une analyse récente de la littérature que la surveillance journalière par débitmètre de pointe est une action efficace et probablement coût efficace dans la prise en charge de l'asthme [145] en permettant de réduire les exacerbations et leur gravité. Les auteurs ont identifiés 341 articles et en ont retenu 21 où la surveillance par débitmètre de pointe était l'action principale du processus d'éducation thérapeutique. Pour les études qui calculent un rapport coût-efficacité, celui-ci est en faveur des stratégies avec débitmètre de pointe avec un ratio coût efficacité de 18 000 € par QALY gagné et une probabilité de 52 % pour que la stratégie débitmètre

de pointe soit dominante par rapport à la stratégie habituelle. Pour les études où le rapport coût–efficacité n'est pas calculé, la plupart retrouve une efficacité plus importante pour la stratégie débitmètre avec des coûts moindres mais une différence qui n'est significative en termes de coûts que dans huit études. Peu de publications portent sur l'efficacité des plans d'actions. Une étude comparative, non randomisée, réalisée au Canada [146] le coût moyen (valeur année 2004) du groupe avec plan d'actions est de 6948 CAN\$, celui du groupe contrôle de 6140 CAN\$, sans différence mise en évidence en termes d'efficacité. La prise en charge des comorbidités fréquemment associée à l'asthme est peu étudiée. Des données montrent que le traitement des pathologies associées (sinusite, reflux gastro-œsophagien, infections respiratoires, affections dermatologiques) diminuent le nombre d'exacerbations et donc les dépenses [147]. Enfin, l'accessibilité aux soins des personnes les plus défavorisées est probablement aussi très coûteuse efficace [147].

Conclusion

Les exacerbations peuvent être définies comme une aggravation de critères cliniques et/ou fonctionnels durant au moins 48 heures. Aucun critère clinique ou fonctionnel pris isolément ne peut être utilisé en pratique comme marqueur précoce d'exacerbation. Les facteurs favorisants sont nombreux et les mécanismes immunitaires innés et acquis, modifiés au contact d'agents infectieux, irritants ou allergéniques, participent à leur survenue. La mortalité est liée à l'évolution des exacerbations, survenant le plus souvent avant le recours aux soins. L'objectif du traitement de fond est de contrôler l'asthme et d'éviter les exacerbations mais les facteurs déclenchant sont souvent non totalement maîtrisables. L'efficacité des corticostéroïdes inhalés et des combinaisons corticostéroïdes inhalés et bronchodilatateurs de longue durée a été démontrée sur la réduction du nombre d'exacerbations et du nombre de décès liés à l'asthme. Ce traitement est coût-efficace, surtout en relation avec la réduction des exacerbations.

Conflit d'intérêt

Ce travail a été mené à l'initiative du groupe Asthme et Allergie (G2A) de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) avec le soutien financier et logistique du Laboratoire AstraZeneca.

Remerciements

Nous remercions le laboratoire AstraZeneca pour son soutien ainsi que les experts dont les commentaires lors de la réunion de présentation de notre travail ont été fondamentaux pour l'élaboration de la version définitive de cette synthèse:

François Bonnaud (Limoges); Karine Botturi (Nantes); Robert Clavel (Montpellier); Didier Debieuvre (Vésoul); Christophe Delclaux (Paris); Roger Escamilla (Toulouse); Nelly Frossard (Illkirch Graffenstaden); Bruno Mahut (Paris); Dominique Muller (Montigny-lès-Metz); Fabrice Paganin

(St-Pierre); Isabelle Pin (La Tronche); Anne Prud'Homme (Tarbes); Chantal Raherison (Pessac); Sergio Salmeron (Paris); Isabelle Vachier (Montpellier).

POINTS ESSENTIELS

- Il n'existe actuellement aucune définition univoque des exacerbations dans l'asthme.
- L'exacerbation d'asthme peut être défini par une aggravation de critères cliniques durant au moins deux jours et ou fonctionnels (DEP, VEMS), sans retour à l'état de base, et nécessitant une prise en charge spécifique.
- Les exacerbations d'asthme sont le motif principal de recours aux soins, et elles constituent un marqueur de sévérité de la maladie asthmatique.
- Le traitement des exacerbations d'asthme repose sur les bronchodilatateurs et les corticoïdes systémiques, en se fondant sur l'évaluation de la sévérité initiale et la réponse au traitement.
- Les corticoïdes administrés par voie systémique dès l'admission aux urgences lors d'une exacerbation réduisent significativement le taux d'hospitalisation.
- L'objectif du traitement de fond est de contrôler l'asthme et d'éviter les exacerbations.
- Les corticoïdes inhalés diminuent le nombre d'exacerbations, tout comme l'association corticoïdes inhalés et β_2 -mimétiques de longue durée d'action.

Références

- [1] Global Initiative for Asthma (GINA). <http://www.ginasthma.org> Updated December 2009.
- [2] Marguet C. Prise en charge de la crise d'asthme de l'enfant (nourrisson inclus) Recommandations pour la pratique clinique. *Rev Mal Respir* 2007;24(4 Pt 1):427–39.
- [3] Orlando JP, Salmeron S, Magnan A, Chanez P, Delacourt C. Quelle est la place de l'allergie dans l'expression clinique de l'asthme? *Rev Mal Respir* 2007;24(8 Pt 3):758–175.
- [4] Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(1):59–99.
- [5] Roche N, Morel H, Martel PPG. Le suivi de l'asthmatique adulte et adolescent: recommandations ANAES-AFSSAPS, septembre 2004. *Rev Mal Respir* 2005;22:4532–145.
- [6] Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, Svensson K, Bauer CA, O'Byrne PM, et al. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(2):594–9.
- [7] Pizzichini MM, Pizzichini E, Clelland L, Efthimiadis A, Pavord I, Dolovich J, et al. Prednisone-dependent asthma: inflammatory indices in induced sputum. *Eur Respir J* 1999;13(1):15–21.
- [8] Salome CM, Leuppi JD, Freed R, Marks GB. Perception of airway narrowing during reduction of inhaled corticosteroids and asthma exacerbation. *Thorax* 2003;58(12):1042–7.

- [9] Tillie-Leblond I, Montani D, Crestani B, de Blic J, Humbert M, Tunon-de-Lara M, et al. Relation between inflammation and symptoms in asthma. *Allergy* 2009;64(3):354–67.
- [10] Pascal L, Fuhrman C, Durif L, Nicolau J, Charpin D, Dujols P, et al. Évolution des hospitalisations pour asthme en France métropolitaine, 1998–2002. *Rev Mal Respir* 2007;24(5):581–90.
- [11] Blanc FX, Postel-Vinay N, Boucot I, De Blic J, Scheinmann P. Étude AIRE: analyse des données recueillies chez 753 enfants asthmatiques en Europe. *Rev Mal Respir* 2002;19(5 Pt 1):585–92.
- [12] Salmeron S, Liard R, Elkharrat D, Muir J, Neukirch F, Ellrodt A. Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in France: a prospective study. *Lancet* 2001;358(9282):629–35.
- [13] Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, Anto JM, Bel EH, Boulet LP, et al. Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(6):1337–48.
- [14] Krishnan V, Diette GB, Rand CS, Bilderback AL, Merriman B, Hansel NN, et al. Mortality in patients hospitalized for asthma exacerbations in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(6):633–8.
- [15] Teerlink CC, Hegewald MJ, Cannon-Albright LA. A genealogical assessment of heritable predisposition to asthma mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(9):865–70.
- [16] Tual S, Godard P, Piau JP, Bousquet J, Annesi-Maesano I. Asthma-related mortality in France, 1980–2005: decline since the last decade. *Allergy* 2008;63(5):621–3.
- [17] Annesi-Maesano I, Kalaboka S, Piau JP. L'asthme est-il une maladie toujours potentiellement mortelle? *Presse Med* 2008;37(1 Pt 2):107–15.
- [18] Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir Med* 2007;101(3):481–9.
- [19] Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60(3):309–16.
- [20] O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(1):19–24.
- [21] Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9347):1715–21.
- [22] Tillie-Leblond I, Gosset P, Tonnel AB. Inflammatory events in severe acute asthma. *Allergy* 2005;60(1):23–9.
- [23] O'Byrne PM, Gauvreau GM, Brannan JD. Provoked models of asthma: what have we learnt? *Clin Exp Allergy* 2009;39(2):181–92.
- [24] Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005;352(21):2163–73.
- [25] Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, et al. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(3):231–7.
- [26] Mamesier E, Nieves A, Lorec AM, Dupuy P, Pinot D, Pinet C, et al. T-cell activation during exacerbations: a longitudinal study in refractory asthma. *Allergy* 2008;63(9):1202–10.
- [27] Wark PA, Johnston SL, Moric I, Simpson JL, Hensley MJ, Gibson PG. Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus-induced asthma. *Eur Respir J* 2002;19(1):68–75.
- [28] Magnan AO, Mely LG, Camilla CA, Badier MM, Montero-Julian FA, Guillot CM, et al. Assessment of the Th1/Th2 paradigm in whole blood in atopy and asthma. Increased IFN-gamma producing CD8(+) T cells in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(6):1790–6.
- [29] Carroll N, Elliot J, Morton A, James A. The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(2):405–10.
- [30] Tillie-Leblond I, de Blic J, Jaubert F, Wallaert B, Scheinmann P, Gosset P. Airway remodeling is correlated with obstruction in children with severe asthma. *Allergy* 2008;63(5):533–41.
- [31] Wood LG, Powell H, Grissell T, Nguyen TT, Shafren D, Hensley M, et al. Persistent airway obstruction after virus infection is not associated with airway inflammation. *Chest* 2007;131(2):415–23.
- [32] Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G, Smith S, Campbell MJ, Josephs LK, et al. The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time-trend analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(3 Pt 1):654–60.
- [33] Corne JM, Marshall C, Smith S, Schreiber J, Sanderson G, Holgate ST, et al. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2002;359(9309):831–4.
- [34] Wos M, Sanak M, Soja J, Olechnowicz H, Busse WW, Szczeklik A. The presence of rhinovirus in lower airways of patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(10):1082–9.
- [35] O'Sullivan S, Cormican L, Faul JL, Ichinohe S, Johnston SL, Burke CM, et al. Activated, cytotoxic CD8(+) T lymphocytes contribute to the pathology of asthma death. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(4):560–4.
- [36] Lopez-Souza N, Dolganov G, Dubin R, Sachs LA, Sassina L, Sporer H, et al. Resistance of differentiated human airway epithelium to infection by rhinovirus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;286(2):L373–81.
- [37] Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005;201(6):937–47.
- [38] Johnston SL, Blasi F, Black PN, Martin RJ, Farrell DJ, Nieman RB. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 2006;354(15):1589–600.
- [39] Black PN, Udy AA, Brodie SM. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. *Allergy* 2000;55(5):501–4.
- [40] Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. *BMJ* 2002;325(7361):411–4.
- [41] Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;24(5):822–33.
- [42] Eisner MD, Klein J, Hammond SK, Koren G, Lactao G, Iribarren C. Directly measured second hand smoke exposure and asthma health outcomes. *Thorax* 2005;60(10):814–21.
- [43] Menzies D, Nair A, Williamson PA, Schembri S, Al-Khairalla MZ, Barnes M, et al. Respiratory symptoms, pulmonary function, and markers of inflammation among bar workers before and after a legislative ban on smoking in public places. *JAMA* 2006;296(14):1742–8.
- [44] McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ, Stewart-Evans J, Malliarou E, Jarup L, et al. Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *N Engl J Med* 2007;357(23):2348–58.
- [45] Maejima K, Tamura K, Nakajima T, Taniguchi Y, Saito S, Takekawa H. Effects of the inhalation of diesel exhaust, Kanto loam dust, or diesel exhaust without particles on immune responses in mice exposed to Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen. *Inhal Toxicol* 2001;13(11):1047–63.
- [46] Diaz-Sanchez D, Tsien A, Fleming J, Saxon A. Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly

- enhances human in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. *J Immunol* 1997;158(5):2406–13.
- [47] Mamessier E, Nieves A, Vervloet D, Magnan A. Diesel exhaust particles enhance T-cell activation in severe asthmatics. *Allergy* 2006;61(5):581–8.
- [48] Nightingale JA, Rogers DF, Barnes PJ. Effect of inhaled ozone on exhaled nitric oxide, pulmonary function, and induced sputum in normal and asthmatic subjects. *Thorax* 1999;54(12):1061–9.
- [49] Recommandations de la SPLF sur Asthme et Allergie. Conférence d'experts – Texte court. *Rev Mal Respir* 2007;24(2):223–32.
- [50] Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(3):280–305.
- [51] Anto JM, Sunyer J, Rodriguez-Roisin R, Suarez-Cervera M, Vazquez L. Community outbreaks of asthma associated with inhalation of soybean dust. *Toxicopidemiological Committee N Engl J Med* 1989;320(17):1097–102.
- [52] Packe GE, Ayres JG. Asthma outbreak during a thunderstorm. *Lancet* 1985;2(8448):199–204.
- [53] Chapman KR, Boulet LP, Rea RM, Franssen E. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. *Eur Respir J* 2008;31(2):320–5.
- [54] ten Brinke A, Ouwerkerk ME, Zwinderman AH, Spinhoven P, Bel EH. Psychopathology in patients with severe asthma is associated with increased health care utilization. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(5):1093–6.
- [55] Smith A, Krishnan JA, Bilderback A, Riekert KA, Rand CS, Bartlett SJ. Depressive symptoms and adherence to asthma therapy after hospital discharge. *Chest* 2006;130(4):1034–8.
- [56] Levine M, Iliescu ME, Margellos-Anast H, Estarziu M, Ansell DA. The effects of cocaine and heroin use on intubation rates and hospital utilization in patients with acute asthma exacerbations. *Chest* 2005;128(4):1951–7.
- [57] Janson SL, Earnest G, Wong KP, Blanc PD. Predictors of asthma medication nonadherence. *Heart Lung* 2008;37(3):211–8.
- [58] Latry P, Pinet M, Labat A, Magand JP, Peter C, Robinson P, et al. Adherence to anti-inflammatory treatment for asthma in clinical practice in France. *Clin Ther* 2008;30(Spec No):1058–68.
- [59] Barreiro E, Gea J, Sanjuas C, Marcos R, Broquetas J, Milic-Emili J. Dyspnoea at rest and at the end of different exercises in patients with near-fatal asthma. *Eur Respir J* 2004;24(2):219–25.
- [60] Bijl-Hofland ID, Cloosterman SG, Folgering HT, van den Elshout FJ, van Weel C, van Schayck CP. Inhaled corticosteroids, combined with long-acting beta(2)-agonists, improve the perception of bronchoconstriction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(5):764–9.
- [61] Buist AS, Vollmer WM, Wilson SR, Frazier EA, Hayward AD. A randomized clinical trial of peak flow versus symptom monitoring in older adults with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(10):1077–87.
- [62] Bateman E, Nelson H, Bousquet J, Kral K, Sutton L, Ortega H, et al. Meta-analysis: effects of adding salmeterol to inhaled corticosteroids on serious asthma-related events. *Ann Intern Med* 2008;149(1):33–42.
- [63] Vinti H, Chichmanian RM, Fournier JP, Pesce A, Taillan B, Fuzibet JG, et al. Accidents systémiques des bêta-bloquants en collyres: à propos de six observations. *Rev Med Interne* 1989;10(1):41–4.
- [64] Martinez-Moragon E, Plaza V, Serrano J, Picado C, Galdiz JB, Lopez-Vina A, et al. Near-fatal asthma related to menstruation. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(2):242–4.
- [65] Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(5 Suppl.);S94–138.
- [66] British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax* 2008 May;63 Suppl 4:iv1–121.
- [67] L'Her E. Révision de la troisième conférence de consensus en réanimation et médecine d'Urgence de 1988: prise en charge des crises d'asthme aiguës graves de l'adulte et de l'enfant (à l'exclusion du nourrisson). *Rev Mal Respir* 2002;19(5 Pt 1):658–65.
- [68] Carruthers DM, Harrison BD. Arterial blood gas analysis or oxygen saturation in the assessment of acute asthma? *Thorax* 1995;50(2):186–8.
- [69] McFadden Jr ER. Acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(7):740–59.
- [70] Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD000052.
- [71] Rodrigo GJ, Rodrigo C. First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(6):1862–8.
- [72] Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(1):CD002178.
- [73] Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(1):CD001740.
- [74] Bowler SD, Mitchell CA, Armstrong JG. Corticosteroids in acute severe asthma: effectiveness of low doses. *Thorax* 1992;47(8):584–7.
- [75] O'Driscoll BR, Kalra S, Wilson M, Pickering CA, Carroll KB, Woodcock AA. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet* 1993;341(8841):324–7.
- [76] Edmonds ML, Camargo CA, Saunders LD, Brenner BE, Rowe BH. Inhaled steroids in acute asthma following emergency department discharge. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(3):CD002316.
- [77] Edmonds ML, Camargo CA, Jr., Pollack CV, Jr., Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(3):CD002308.
- [78] Rodrigo GJ. Comparison of inhaled fluticasone with intravenous hydrocortisone in the treatment of adult acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(11):1231–6.
- [79] Rowe BH, Bota GW, Fabris L, Therrien SA, Milner RA, Jacono J. Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281(22):2119–26.
- [80] Fahy JV, Kim KW, Liu J, Boushey HA. Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95(4):843–52.
- [81] Cox G. Glucocorticoid treatment inhibits apoptosis in human neutrophils. Separation of survival and activation outcomes. *J Immunol* 1995;154(9):4719–25.
- [82] Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002;57(10):875–9.
- [83] Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(3):1001–8.
- [84] in't Veen JC, Smits HH, Hiemstra PS, Zwinderman AE, Sterk PJ, Bel EH. Lung function and sputum characteristics of patients with severe asthma during an induced exacerbation

- by double-blind steroid withdrawal. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(1):93–9.
- [85] Barnes PJ. New molecular targets for the treatment of neutrophilic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(5):1055–62 [quiz 63–4].
- [86] British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003;58(Suppl. 1):i1–i94.
- [87] Aldington S, Beasley R. Asthma exacerbations. 5: assessment and management of severe asthma in adults in hospital. *Thorax* 2007;62(5):447–58.
- [88] Downs JB, Smith RA. Increased inspired oxygen concentration may delay diagnosis and treatment of significant deterioration in pulmonary function. *Crit Care Med* 1999;27(12):2844–6.
- [89] Ram FS, Wellington S, Rowe B, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD004360.
- [90] Rodrigo G, Pollack C, Rodrigo C, Rowe BH. Heliox for nonintubated acute asthma patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4):CD002884.
- [91] Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA, Jr. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD001490.
- [92] Blitz M, Blitz S, Beasley R, Diner BM, Hughes R, Knopp JA, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(4):CD003898.
- [93] Bradshaw TA, Matusiewicz SP, Crompton GK, Innes JA, Greening AP. Intravenous magnesium sulphate provides no additive benefit to standard management in acute asthma. *Respir Med* 2008;102(1):143–9.
- [94] Graham V, Lasserson T, Rowe BH. Antibiotics for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(3):CD002741.
- [95] Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA, et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 2005;352(20):2082–90.
- [96] Juhn YJ, Kita H, Yawn BP, Boyce TG, Yoo KH, McGree ME, et al. Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008.
- [97] Wark PA, Johnston SL, Simpson JL, Hensley MJ, Gibson PG. Chlamydia pneumoniae immunoglobulin A reactivation and airway inflammation in acute asthma. *Eur Respir J* 2002;20(4):834–40.
- [98] Richeldi L, Ferrara G, Fabbri LM, Lasserson TJ, Gibson PG. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(4):CD002997.
- [99] Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(2):148–55.
- [100] Chouaid C, Vergnenegre A, Vandewalle V, Liebaert F, Khelifa A, Galipon, et al. Coûts de l'asthme en France: modélisation médico-économique par un modèle de Markov. *Rev Mal Respir* 2004;21(3 Pt 1):493–9.
- [101] Accordini S, Bugiani M, Arossa W, Gerzeli S, Marinoni A, Olivieri M, et al. Poor control increases the economic cost of asthma. A multicentre population-based study. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;141(2):189–98.
- [102] Schwenkglens M, Lowy A, Anderhub H, Szucs TD. Costs of asthma in a cohort of Swiss adults: associations with exacerbation status and severity. *Value Health* 2003;6(1):75–83.
- [103] Lane S, Molina J, Plusa T. An international observational prospective study to determine the cost of asthma exacerbations (COAX). *Respir Med* 2006;100(3):434–50.
- [104] Borderias Clau L, Zabaleta Murguionda M, Riesco Miranda JA, Pellicer Ciscar C, Hernandez Hernandez JR, Carrillo Diaz T, et al. Cost and management of asthma exacerbations in Spanish hospitals (COAX study in hospital services). *Arch Bronconeumol* 2005;41(6):313–21.
- [105] Molina Paris J, Lumbreras Garcia G, Calvo Corbella E, Naberan Tona K, Lobo Alvarez MA. Cost and management of asthma attacks treated in primary care (COAX Study). *Aten Primaria* 2005;36(1):6–11 [discussion 2–3].
- [106] Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4):CD001186.
- [107] Bueving HJ, Bernsen RM, de Jongste JC, van Suijlekom-Smit LW, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, et al. Influenza vaccination in children with asthma: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(4):488–93.
- [108] Dahl R, Nielsen LP, Kips J, Foresi A, Cauwenberge P, Tudoric N, et al. Intranasal and inhaled fluticasone propionate for pollen-induced rhinitis and asthma. *Allergy* 2005;60(7):875–81.
- [109] Littner MR, Leung FW, Ballard ED. 2nd, Huang B. Samra NK Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms *Chest* 2005;128(3):1128–235.
- [110] 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;320(7238):827–32.
- [111] Dusser D, Montani D, Chanez P, de Blic J, Delacourt C, Deschildre A, et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy* 2007;62(6):591–604.
- [112] Martin RJ, Szeffler SJ, Chinchilli VM, Kraft M, Dolovich M, Boushey HA, et al. Systemic effect comparisons of six inhaled corticosteroid preparations. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(10):1377–83.
- [113] O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(8 Pt 1):1392–7.
- [114] Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 1997;337(20):1405–11.
- [115] Walters EH, Walters JA, Gibson MD. Inhaled long acting beta agonists for stable chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4):CD001385.
- [116] Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Moderate dose inhaled corticosteroids plus salmeterol versus higher doses of inhaled corticosteroids in symptomatic asthma. *Thorax* 2005;60(9):730–4.
- [117] Nelson HS, Weiss ST, Bleeker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129(1):15–26.
- [118] Mann M, Chowdhury B, Sullivan E, Nicklas R, Anthracite R, Meyer RJ. Serious asthma exacerbations in asthmatics treated with high-dose formoterol. *Chest* 2003;124(1):70–4.
- [119] O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(2):129–36.
- [120] Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martinez-Jimenez NE, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 2007;61(5):725–36.
- [121] Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):836–44.

- [122] Barnes NC. Effects of antileukotrienes in the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2 Pt 2):S73–6.
- [123] Ducharme FM. Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. *BMJ* 2003;326(7390):621.
- [124] Sin DD, Man J, Sharpe H, Gan WQ, Man SF. Pharmacological management to reduce exacerbations in adults with asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292(3):367–76.
- [125] Shepherd J, Rogers G, Anderson R, Main C, Thompson-Coon J, Hartwell D, et al. Systematic review and economic analysis of the comparative effectiveness of different inhaled corticosteroids and their usage with long-acting beta2 agonists for the treatment of chronic asthma in adults and children aged 12 years and over. *Health Technol Assess* 2008;12(19):iii–v (1–360).
- [126] Friedman HS, Yawn BP. Resource utilization in asthma: combined fluticasone propionate/salmeterol compared with inhaled corticosteroids. *Curr Med Res Opin* 2007;23(2):427–34.
- [127] Johansson G, Andreasson EB, Larsson PE, Vogelmeier CF. Cost effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy versus salmeterol/fluticasone plus salbutamol in the treatment of asthma. *Pharmacoeconomics* 2006;24(7):695–708.
- [128] Vergnenegre A, Godard P, Atsou K, Chouaid C. [Inhaled corticosteroids in asthma: a medico-economic analysis of clinical trials]. *Rev Mal Respir* 2008;25(4):375–89.
- [129] Dewilde S, Turk F, Tambour M, Sandstrom T. The economic value of anti-IgE in severe persistent. IgE-mediated (allergic) asthma patients: adaptation of INNOVATE to Sweden *Curr Med Res Opin* 2006;22(9):1765–76.
- [130] Gibson PG, Coughlan J, Wilson AJ, Hensley MJ, Abramson M, Bauman A, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD001005.
- [131] Gibson PG, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Bauman A, Hensley MJ, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD001117.
- [132] Mayo PH, Richman J, Harris HW. Results of a program to reduce admissions for adult asthma. *Ann Intern Med* 1990;112(11):864–71.
- [133] Yoon R, McKenzie DK, Bauman A, Miles DA. Controlled trial evaluation of an asthma education programme for adults. *Thorax* 1993;48(11):1110–6.
- [134] George MR, O'Dowd LC, Martin I, Lindell KO, Whitney F, Jones M, et al. A comprehensive educational program improves clinical outcome measures in inner-city patients with asthma. *Arch Intern Med* 1999;159(15):1710–6.
- [135] Bolton MB, Tilley BC, Kuder J, Reeves T, Schultz LR. The cost and effectiveness of an education program for adults who have asthma. *J Gen Intern Med* 1991;6(5):401–7.
- [136] Cowie RL, Revitt SG, Underwood MF, Field SK. The effect of a peak flow-based action plan in the prevention of exacerbations of asthma. *Chest* 1997;112(6):1534–8.
- [137] Charlton I, Charlton G, Broomfield J, Mullee MA. Evaluation of peak flow and symptoms only self management plans for control of asthma in general practice. *BMJ* 1990;301(6765):1355–9.
- [138] Ignacio-Garcia JM, Gonzalez-Santos P. Asthma self-management education program by home monitoring of peak expiratory flow. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(2 Pt 1):353–9.
- [139] Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31(1):143–78.
- [140] Kendrick AH, Higgs CM, Whitfield MJ, Laszlo G. Accuracy of perception of severity of asthma: patients treated in general practice. *BMJ* 1993;307(6901):422–4.
- [141] Chowienczyk PJ, Parkin DH, Lawson CP, Cochrane GM. Do asthmatic patients correctly record home spirometry measurements? *BMJ* 1994;309(6969):1618.
- [142] Côté J, Cartier A, Malo JL, Rouleau M, Boulet LP. Compliance with peak expiratory flow monitoring in home management of asthma. *Chest* 1998;113(4):968–72.
- [143] Côté J, Bowie DM, Robichaud P, Parent JG, Battisti L, Boulet LP. Evaluation of two different educational interventions for adult patients consulting with an acute asthma exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(6):1415–9.
- [144] Toelle BG, Ram FS. Written individualised management plans for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2):CD002171.
- [145] Willems DC, Joore MA, Hendriks JJ, Wouters EF, Severens JL. Cost-effectiveness of self-management in asthma: a systematic review of peak flow monitoring interventions. *Int J Technol Assess Health Care* 2006;22(4):436–42.
- [146] Polisen J, Tam S, Lodha A, Laporte A, Coyte PC, Ungar WJ. An economic evaluation of asthma action plans for children with asthma. *J Asthma* 2007;44(7):501–8.
- [147] Braman SS. The global burden of asthma. *Chest* 2006;130(Suppl. 1):4S–12S.