

## L' asthme de traitement difficile

JEAN-CLAUDE PUJET

Centre de diagnostic et de réadaptation cardio-respiratoire (CTAR)  
75013 PARIS

Un asthme est dit «difficile» en cas d'absence de contrôle malgré une pression thérapeutique optimale. Une longue période de prise en charge est requise avant ce diagnostic: supérieure à 1 an. Ce n'est pas obligatoirement un asthme à risque léthal, mais le plus souvent un asthme considéré comme sévère.

Cette forme d'asthme est oubliée dans les recommandations internationales et constitue, sans doute, 5% de la consultation d'un pneumologue.

L'asthme «difficile» est dépendant de plusieurs paramètres incluant:

- Le patient lui-même: observance, environnement...
- Les modalités de prise en charge de sa maladie qui sont fonction du degré de savoir du médecin traitant...
- Et l'absence de connaissances scientifiques suffisantes à l'heure actuelle.

L'asthme difficile est un problème qui touche tout autant au diagnostic différentiel qu'à l'association de plusieurs maladies (cardiopathies, BPCO, dysfonctionnement des cordes vocales...), à l'observance (dénier de la maladie, corticophobie, effets délétères...), aux pathologies associées (nez, estomac, thyroïde, défenses immunitaires...), mais aussi à l'âge et au sexe du patient<sup>1</sup>.

Nous avons choisi deux observations, parmi beaucoup d'autres, pour imaginer cette définition de l'asthme difficile en distinguant un peu arbitrairement les notions de «maladie difficile» et de «malade difficile».

### CAS CLINIQUES:

#### Observation 1: Un Asthme de Traitement Difficile

Mr C. SC... employé 58 ans, suivi 10 ans au CTAR:  
d'Octobre 92 à ce jour  
Tabac: 40 «paquets-année», arrêté en 1992

Octobre 92 (prise en charge au CTAR)

Dyspnée d'effort avec exacerbations nocturnes sibilantes.

Avec un trouble ventilatoire obstructif (TVO) sévère.

Le test corticoïde (bétaméthasone 24 cpr en 8 jours) procure une amélioration de 50% du VEMS. Le traitement comprend à cette date:

- Six bouffées par jour de salbutamol 100 mcg et de bécloéthasone 250 mcg.

Année 93 (au CTAR)

3 crises d'asthme.

Juillet 94 (en province)

Crise sévère nécessitant une hospitalisation:

- grosse phlébite du bras droit et septicémie à partir d'une perfusion intra-veineuse.

Décembre 94 (à Paris)

Etat de Mal Asthmatique

- Intubation d'urgence et réanimation difficile.

**Juillet 95 (au CTAR)**

Troubles et douleur à l'déglutition avec radiocinéma oesophagien suspect.

Lors d'une fibroscopie conjointe de l'oesophage et des bronches: découverte d'une fistule oeso-trachéale nécessitant une intervention chirurgicale.

→ Essai d'un macrolide: TAO 500 mg/j, associé à de la.

→ Prednisolone 7,5 mg/j, au long cours.

**Aout 95 à Aout 96**

3 crises fortes (malgré corticoïdes oraux et TAO).

Le DEP varie entre 300 l/minute le matin et 370 l/minute le soir témoignant d'un «morning dip».

→ Bétaméthasone: en alternance 2 & 1 cpr/j.

→ Ordonnance d'avance et rapport médical.

**Année 1997**

Au mieux: VEMS 1,51.

→ Bétaméthasone 2 cpr tous les 2 matins et TAO 500.

**Année 1998**

→ Bétaméthasone 2 cpr tous les 3 matins et érythroïne 500.

Effets secondaires de la corticothérapie avec tassement vertébral de D6, faciès lunaire et intervention pour cataracte.

**Avril 1999 (en arrivant au CTAR)**

Coma stade I par arythmie cardiaque avec fibrillation auriculaire 180/min, cyanose, oedème pulmonaire.

→ Justifiant intubation et ventilation

Lors de l'hospitalisation, le bilan général permet de confirmer:

Une hypercholestérolémie (dyslipidémie type II a).

Une baisse de la production de TSH due à

un nodule thyroïdien toxique qui sera traitée par néomercazole.

Une calcitonine plasmatique trop élevée,

Une cardiomyopathie non obstructive ischémique avec des lésions bi-tronculaire et une fonction VG très altérée: la fraction d'éjection est abaissée à 28 %.

**Juillet 1999**

Découverte d'un thrombus intra cardiaque à l'échocardiographie:

→ Anticoagulant, ramipril, amlodipine, furosémide 20 mg.

**Juillet 99 à Juin 2002**

2 crises en 3 ans! DEP entre 250 et 280 l/min selon les jours, et VEMS 1,361 (théor 2,66).

Baisse moyenne du VEMS de 30 ml/an sur 10 ans (ce qui est conforme aux données de la littérature)<sup>2</sup>.

Prurit idiopathique et troubles capillaires importants, en rapport avec la corticothérapie orale et inhalée.

**Mots-clé de l'observation 1:**

- Diagnostic différentiel: BPCO I Asthme.
- Fistule oeso-trachéale par intubation en urgence.
- «Morning dip» témoin d'un asthme sévère et justifiant:
  - l'apprentissage de l'auto-gestion.
  - une corticothérapie orale et inhalée.
- Corticoïdes oraux + macrolides et effets secondaires.
- Stabilité de l'asthme à la 7<sup>ème</sup> année, après traitement de l'oedème pulmonaire!

**Observation 2: Une Asthmatique de Traitement Difficile**

Me J. Cl... employé 58 ans, suivi 24 ans au CTAR: de Janvier 78 à ce jour Non fumeuse
--

Janvier 78 (prise en charge au CTAR)

Asthme apparu en 1976 lors du décès du mari et de sa mère.

Crises, toutes les 3 semaines, traitées par un excès de triamcinolone 80 mg retard en injection intra-musculaire.

Dyspnée d'effort à un étage avec exacerbations nocturnes sibilantes.

Crises accrues par les bouffées de chaleur.

Rhinite et douleur frontale.

Bilan allergologique négatif; VEMS à 0,950l (théorique= 2,21).

Hypo gamma globulinémie (4 g/l)

Janvier à Septembre 79 (au CTAR)

«Cortico-dépendance» responsable d'hypertension artérielle, d'un syndrome dépressif et d'agressivité.

Expectoration colorée, rhinite perannuelle, perte d'odorat et asthénie.

Le traitement comprend:

- Béclo-metasonne 50 mcg mal pris, théophylline.
- Lavage des fosses nasales + béclo-metasonne nasal.
- Tétracosactide en intra-musculaire 2 fois/semaine.
- Gamma Globulines en intra-musculaire tous les 15 jours.
- Et un essai de traitement hormonal ovarien qui ne donnera pas de résultat.

De Septembre 79 à Février 86

Même situation: crises nombreuses avec baisse du DEP jusqu'à 90l/min.

Insuffisance surrénale induite par les corticoïdes.

Echec d'un drainage-lavage des sinus maxillaires. Echec des cures climatiques.

Lors d'une crise avec DEP à 120 litres/minute: amélioration à 310L/m une heure après une gélule de nifédipine par voie sub-linguale.

DEP jusqu'à 400l/min avec un essai de clenbutérol per os, associé à de la théophylline, de la bétaméthasone 2 cpr tous les 2 jours et de la dexaméthasone inhalée 1000 mcg/j (et par voie nasal).

\* ECG = nécrose antéro-septale du myocarde.

\* Thyroïdectomie sub totale pour nodule froid et traitement palliatif par L-thyroxine.

Juillet 88 à Décembre 96

Le scanner des sinus confirme l'existence d'une polypose naso-sinusienne (PNS).

Mais la patiente refuse l'intervention chirurgicale sur cette PNS stade 2.

On remarque que l'observance est meilleure pour les corticoïdes oraux que pour les corticoïdes par voie inhalée! De plus:

- \* Réglementation française interdisant les gammaglobulines IM.
- \* Dépression du fils.

Décembre 1996

Réanimation digestive pour une infection à escherichia coli 0157H7 sûrement favorisée par l'hypo gammaglobulinémie.

De 1997 à maintenant

Les plaintes de la patiente sont centrées sur l'inconfort majeur de la PNS.

L'observance est bonne pour les consultations et mauvaise pour le traitement.

En 24 années, on compte 300 cures de bétaméthasone (12 mg/cure) (et 100 injections intra musculaire de tétracosactide dans les deux premières années).

Mots-clé de l'observation 2:

- Asthme chez la femme de 60 ans.
- Relations «nez et asthme».
- Hypo gamma globulinémie.
- Essais pharmaco-cliniques (nifédipine, clenbutérol).
- Observance.

## DISCUSSION

Ces deux observations d'asthmes confirmés et difficiles à traiter permettent de retrouver toutes les caractéristiques retenues par la Task Force de la Société Européenne de Pneumologie<sup>3</sup> sans pour autant discuter la difficile et récente notion de cortico-résistance qui est avancée par certains auteurs, avec des définitions inhomogènes. Tous les praticiens ayant à gérer des asthmatiques en consultation sont confrontés à de tels problèmes. Dans ces situations, l'escalade thérapeutique n'est probablement pas la seule, ni la meilleure solution. Nous préférons attirer l'attention sur des aspects innovants ou peu développés.

Tout d'abord l'interaction entre l'asthme bronchique et l'asthme cardiaque: ces deux affections impliquent l'utilisation de médicaments qui évoquent des complémentarités (nifédipine, théophyl-

line, furosémide), des effets délétères (béta-agonistes et antagonistes), ou des effets dopants (clenbuterol) (Tableau I):

Nous proposons, également, de trouver des références à la prépondérance des patients de sexe féminin dans les asthmes difficiles. Ces références sont nombreuses et vont toutes dans le même sens (Tableau II):

Enfin, nous aborderons le domaine des relations «nez-bronches» avec d'une part la nécessité pour tous les pneumologues de savoir examiner les voies aériennes supérieures pour les prendre en compte, de façon systématique, dans la maladie asthmatique, et d'autre part pour insister sur les nouvelles modalités de traitement médical des polyposes nasosinusiennes chez les asthmatiques, traitement qui a transformé la qualité de vie et l'évolution de l'asthme de ces patients (Tableau III).

TABLEAU I

Effets de l'asthme aigu sévère sur le système cardio-vasculaire et relations asthme-cœur

I- En général risque:

D'hypo. ou hypertension artérielle,

- 1- De pouls paradoxal,
- 2- De dysfonctionnement du cœur droit,
- 3- D'ischémie du ventricule gauche et de nécrose.

2- Rythme cardiaque:

- 4- Tachycardie sinusale avec fréquence supérieure à 130/minute, surtout si la PaO<sub>2</sub> est inférieure à 40 mm Hg,
  - 5- Arythmies supra-ventriculaires et ventriculaires,
  - 6- Tachycardies supra-ventriculaires.

1- Toxicité issue des médicaments anti-asthmatiques:

- 7- De la théophylline,
- 8- Des antihistaminiques non sédatifs (associés aux macrolides),
- 9- Des béta-agonistes,
- 10- De l'épinéphrine...

Plus globalement:

- 11- Les arythmies sont moins communes chez les asthmatiques que chez les patients avec une bronchite chronique obstructive,
- 12- L'association dyspnée et sibilance pose un problème de diagnostic différentiel, en particulier par rapport à l'asthme cardiaque.

Mais plus de 20% des asthmatiques sont des fumeurs qui cumulent maladies et risques!

**TABLEAU II**

L'asthme en période de péri-ménopause

---

**1. A propos de l'asthme léthal ou presque léthal:**

Il existe une prédominance d'un tel stade chez les femmes

(Ruffin RE. 1991; Chest)

(Boulet LP. 1991; J Allergy Clin Immunol)

De même, on note beaucoup plus d'admissions des femmes à l'hôpital et de visites aux services

(Campbell DA. 1994; Eur Respir J).

Leur observance est moindre

(Sears M. 1987 J Allergy Clin Immunol).

Les perturbations psychologiques plus nombreuses,

(Rea HH. 1986 Thorax).

**2- La plus faible perception de la dyspnée:**

Concerne les personnes âgées et les femmes qui, d'ailleurs, ont un TVO plus sévère que les autres groupes

(Weiner P. 1998 Eur Respir J).

Le terrain hormonal:

Environ un tiers des femmes asthmatiques ont plus de signes cliniques en période péri-menstruelle

(Eliasson O. 1986 J Allergy Clin Immunol)

**3- Les Urgences:**

Pour 56,2 %, ce sont des femmes,

(Salmeron S. 2001, Lancet)

**4- La mortalité:**

Elle est légèrement supérieure chez les femmes

(Sly R. 1988 J Allergy Clin Immunol)

**5- Le coût direct annuel:**

Il est de 1009\$ ± 1445 pour les femmes, et de 666\$ ± 943 pour les hommes

(Serra-Battles J 1998 Eur Respir J)

**6- Les femmes ont plus de plaintes:**

A propos de l'image de leur corps, de la prise de poids, des problèmes de couples, de la retraite, des soucis pour l'avenir des enfants et petits-enfants.

---

**TABLEAU III**  
Asthme et polypose naso-sinusienne

**1- Hypothèse N° 4 de Togias<sup>4</sup>:**

Parmi les asthmatiques qui ont une rhinite allergique, ceux qui ont les voies aériennes supérieures les plus atteintes ont un asthme plus sévère, en comparaison avec ceux qui ont maladie plus modérée au niveau du nez. Les patients et les médecins sont souvent pris en défaut d'attention vis à vis des voies aériennes supérieures, tant ils sont préoccupés par l'asthme.

**2- Histoire de la polypose naso-sinusienne (PNS):**

La maladie commence «à la porte d'entrée par la rhinite», puis atteint l'appareil broncho-pulmonaire; dans un contexte d'une éventuelle intolérance à l'aspirine et de découverte de la PNS. Le moment du premier diagnostic de PNS est variable; il dépend beaucoup de l'habitude, ou non, du pneumologue de faire un examen rhinoscopique à chaque consultation d'un asthmatique: la notion d'altération de l'odorat ou du goût doit amener à la demande d'un scanner des sinus (coupes axiales et coronales) qui confirmera le diagnostic et le stade de la PNS.

**3- Sexe-ratio:**

L'apparition des symptômes est plus précoce chez les femmes, et celles-ci ont tendance à avoir une atteinte plus sévères que les hommes: les hormones féminines pourraient moduler les réponses immunitaires et les mécanismes de réparation de la muqueuse nasale,

(Whitacre CC & al Science, 1999 ; 283 : 1277-1278).

**4- Traitement de l'asthme:**

L'asthme n'est pas facile à traiter: 50% d'entre eux devront être traités, au long cours par des corticoïdes, per os; près de 25% d'entre eux sont admis aux urgences dans l'année précédente des enquêtes, contre 10% pour une population témoin d'asthmatiques.

Lors de la saison automno-hivernale, les agressions virales justifient, d'emblée, un traitement associant corticoïdes per os, antibiothérapie à large spectre et rhino-constricteurs pour au moins 8 jours.

**5- Traitement de la PNS<sup>5</sup>:**

Un traitement initial de 8 jours par corticoïde, per os, et rhino-constricteur pour retrouver l'odorat; et d'emblée, aussi, un traitement d'entretien par un lavage des fosses nasales, matin et soir, avec 20 cc de sérum physiologique dans chaque narine, suivi 15 minutes plus tard d'une nébulisation initialement de 200 à 600 mcg de corticoïdes (en utilisant les aérosols-doseurs réservés aux bronches, grâce à un embout nasal mis sur la capsule); progressivement la dose initiale de corticoïde est diminuée en fonction de l'efficacité et de la tolérance locale (petits épistaxis possibles), mais la dose «minimale-efficace» sera poursuivie durant toute la vie. Ce traitement permet d'augmenter de façon très significative la qualité de vie, la perméabilité nasale, le goût et l'odorat et de diminuer le traitement de l'asthme.

Dans notre expérience, moins de 5% des patients ont besoin d'une intervention chirurgicale dont les résultats demeurent médiocres et n'empêchent pas de devoir continuer le traitement médical intra-nasal pour le restant de la vie.

**CONCLUSIONS**

Les raisons potentielles d'échec thérapeutique dans le traitement de fond de la maladie asthmatique sont nombreuses et doivent être répertoriées<sup>6</sup>. La «task force» de la société européenne de pneumologie a publié récemment ses recommandations pour évaluer les asthmes difficiles à traiter<sup>3</sup> avec l'espoir de pouvoir constituer des cohortes homo-

gènes de patients, même issues de centres médicaux différents, afin de standardiser la recherche et les essais thérapeutiques. Les investigations proposées comprennent l'évaluation de la gravité, l'appréciation des réponses thérapeutiques, des explorations biologiques et radiologiques multiples, et des tests plus complexes, sans oublier l'analyse du profil psychologique du patient.

Mais il ne faut pas oublier qu'un asthme peut

être difficile à traiter par les maladies associées qui peuvent se développer à tout moment et être délicates à diagnostiquer à leur début.

#### REFERENCES

1. CHANEZ P & al. Les asthmes difficiles à traiter. *Rev Mal Resp* 1999; 16: 3848-3850.
2. ULRIK CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. *Eur Respir J* 1999; 13: 904-918.
3. CHUNG KF, GODARD P, ADELROTH E & al. Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on difficult/therapy-resistant asthma *Eur Respir J* 1999; 13: 1198-1208.
4. TOGIAS A. Mechanisms of nose-lung interaction. 1999; *Allergy*; 54; suppl. 57: 94-105.
5. BONFILS P. Le traitement médical de la polyposse naso-sinusienne. Etude prospective sur une série de 181 patients. 1998; 115: 202-214.
6. BRUCE A. Eight key questions to ask when your patient with asthma does not get better. *American Family Physician*. 1997; 55: 183-189.

## What to do when they occur

COSTANTINOS MANDRAGOS, PANTELIA NASOPOULOU

ICU "Red Cross Hospital of Athens"

What to do when the Hospital Acquired Pneumonia (HAP) or Nosocomial Pneumonia (N P) occurs? This a difficult question for the intensivists when they are in front to this major problem. Despite the advances in antimicrobial chemotherapy, successful treatment of patients with HAP or NP remains a difficult and complex issue. The intensivist has obligation to his patients (ought to suggest the newest and strongest antibiotic because it is necessary to be treated immediately, especially when the HAP is life threatening), and to the community (ought to protect the emergence of antibiotic resistance with the avoidance of unnecessary use of antibiotics) as well. It is well known, that the Ventilator Associated Pneumonia (VAP) is included among the Hospital Acquired Pneumonias or Nosocomial Pneumonia types.

Therefore, the early identification of the HAP and the accurate selection of antimicrobials agents for the initial treatment represent important clinical goals, since it appears that appropriate treatment of the infection might have a major role in reducing HAP associated mortality and morbidity<sup>1</sup>. So the infection guided directed antimicrobial chemotherapy (IDAC) must be started as soon as possible. The term IDAC defines the administration of antimicrobials for a specific clinically localized source of infection (e.g. pneumonia, urinary tract, wound, blood stream). But before the IDAC is started, the following questions have to be answered by the physician in order to establish criteria to guide restricting IDAC without causing patient harm.